

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

02 100806 00

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación: 02100806 PETITORIO
Fecha: 2002-11-05 15:54:36
Tipo: P11 PAT-ENTENT 775 FASE UNY 111 DIFERENC
Dependencia: 3230 INSTITUCION DE VIGILANCIA

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: PHARMACIA ITALIA S.p.A.

Dirección: Via Robert Koch, 1.2,
I-20152 Milan (IT).

Nacionalidad o Domicilio: Milan, Italia

Lugar de Constitución: Italia

Teléfono: 3284270 Fax: 8089701

E-mail: jllcco@lloredacamecho.com

IDENTIFICACION

C.E.



Otro



C.C.



NIT



Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3284270 Fax: 8089701

E-mail: jllcco@lloredacamecho.com

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 17.159.681

TP 10.784

④

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: GERONI, Maria, Cristina, Rosa; COZZI, Paolo; BERIA, Italo.

Dirección: Via Correggio, 48, I-20149 Milano (IT); Via Zanella, 48/5, I-20133 Milano (IT); Via S. Anna 16, I-20014 Nerviano (IT).

Nacionalidad o Domicilio: ITALIA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/04470

Fecha: Abril 19, 2001

Publicación Internacional No. WO 01/85144 A3

Fecha: Noviembre 15, 2001

⑥

Título (54) "USO DE DERIVADOS DE ACRILOILO DISTAMICINA SUSTITUIDA EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES ASOCIADOS CON ELEVADOS NIVELES DE GLUTATION"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/4025

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Mayo 08, 2000

(31) Número de Solicitud

0011059.3

⑨

Comprobante de Pago No. 02-65,996

Fecha: Octubre 03, 2002

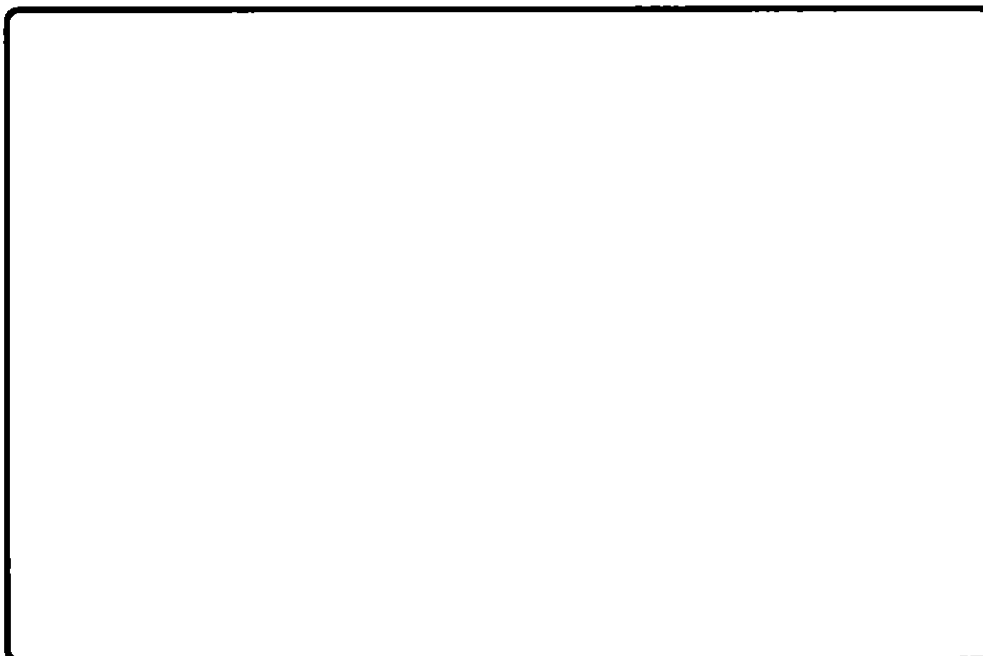
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal. No Protocolizado.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredita la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Informe de Búsqueda Preliminar y su traducción, Publicación con su traducción, Notificación de cambio de Nombre proveniente de la OMPI.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO MOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.651 Bta. T.P. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

MIT : 800174089-2

Expediente: 02100006 00030020 Folios: 59
 Fecha (APB): 2002-11-06 15:54:36
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2620 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 63,996
 FECHA : OCTUBRE 3 DE 2002

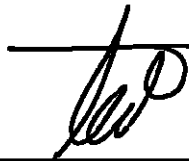
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3036804	03/10/2002	7,196,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
1	TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
	TOTAL :	\$ 378,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

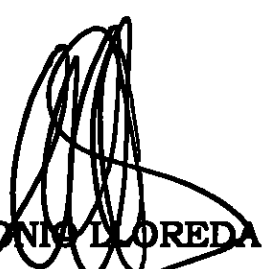
RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Conmutador 382 0840
 Fax 350 5220
 E-mail: info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **JOSE ANTONIO LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **ANGELA MARIA RESTREPO** y/o **ALICIA LLOREDA RICAURTE** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10-784

Código 231

4

TRADUCCION OFICIAL DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN ITALIANO
(traducción de sellos)

(Apostille n. 2055)

Dra. GRAZIA SCARPONI
NOTARIO
20123 MILAN - Via Stampa, n. 15.
Codigo Fiscal : SCB GRZ 39R47 H501V

AUTENTICACION DE FIRMA

== Certifico yo suscrita Dra. GRAZIA SCARPONI, Notario en Milàn e inscrita al Colegio Notarial de Milàn, verdadera y autèntica la firma puesta al respaldo y en mi presencia, previa renuncia con mi consentimiento a la asistencia de testigos, de la Señora VERONELLI PAOLA, nacida en Milàn el 17 de diciembre de 1945 y domiciliada al efecto en la sede social, empleada, en su calidad de apoderado de la Sociedad "PHARMACIA ITALIA S.p.A." con sede en Milàn, Via Robert Koch n. 1.2, Investida de los necesarios poderes.

De su identidad personal, calidad y poderes yo Notario estoy segura.

Declaro, además, yo Notario, de conocer el idioma inglés y que el texto en Italiano corresponde al texto en inglés.

== Milàn, 13 de marzo de 2002.

(fdo.) Grazia Scarponi, Notario (hay sello)

" APOSTILLE "

(Convención de La Haya del 5 de octubre de

1. País :

ITALIA

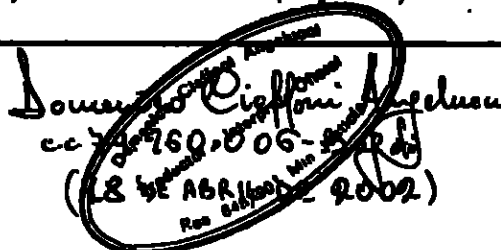
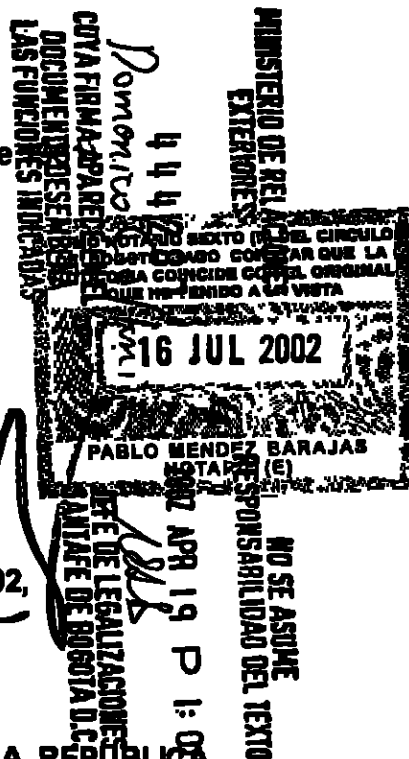
el presente acto público

2. ha sido firmado por Grazia Scarponi,
3. Agente en calidad de Notario en Milàn,
4. esta' refrendado con el sello notarial,

certificado

5. en Milàn..... - 6. El 18 de marzo de 2002,
7. por la oficina del Ministerio Público,
8. bajo el número 2055 AP,
9. y esta' refrendado con el sello de Estado.

===== EL SUSTITUTO PROCURADOR DE LA REPUBLICA
(fdo.) Dra. Ada Rizzi. (hay sello) -



The undersigned, PHARMACIA ITALIA S.P.A., a corporation organized and existing under the laws of

Italy

of

Milan, Via Robert Koch, 1.2
Italy,

ITALIA
Los abajo firmados, PHARMACIA S.P.A., una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Italia,

con domicilio en

Milán Via Robert Koch, 1.2., Italia,

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8º., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1º. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistirse, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado Milan, Marzo 13 de 2002

hereby appoint, JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, 8th Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1º. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to file amendments, oppositions and appeals, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal, and to do all that may be necessary for the protection of our interests, and we hereby declare from now on as valid and binding all the acts and measures taken by the said agents and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this MILAN, MARCH 13th, 2002

PHARMACIA ITALIA S.p.A.

Paola Veronelli
Executive Officer

2055 Ap

Dott. GRAZIA SCARPONI

NOTAIO

20128 MILANO - Via Stampa, 18

Cod. F. SCE GRZ 38947 H8019

AUTENTICA DI FIRMA

Certifico io sottoscritta Dott. GRAZIA SCARPONI, Notaio in Milano ed iscritta presso il Collegio Notarile di Milano, vera ed autentica la firma retro apposta in mia presenza, previa rinunzia con il mio consenso all'assistenza dei testimoni, dalla Signora VERONELLI PAOLA, nata a Milano il 17 dicembre 1945 e domiciliata per la carica presso la sede sociale, impiegata, nella sua qualità di procuratore della Società "PHARMACIA ITALIA S.p.A." con sede in Milano-Via Robert Koch 1.2, munita degli occorrenti poteri.

Della sua identità personale, qualifica e poteri io Notaio sono certa.

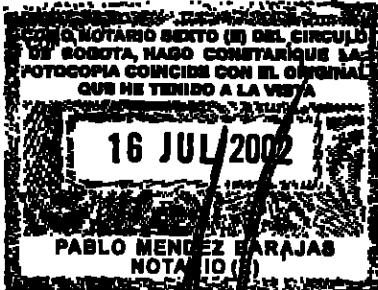
Dichiaro, inoltre, io Notaio di conoscere la lingua inglese e che il testo in italiano corrisponde al testo in inglese.

Milano, li 13 MAR. 2002



Grazia Scaroni Notaio

APOSTILLE



... 5 ottobre 1961)

ITALIA

il presente atto pubblico

è stato autografo da *Grazia Scaroni*
... *usando in bianco*

... con il disegno/timbro di

Sigillo Notarile

Attestato

10 MAR 2002

... pubblico ministero

2055 Ap

Sigillo di Stato

Adottato



Il Sig. ... Repubblica
(Dott.ssa Anna Rizzi)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

{ss

{ss

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí, Notario Público
en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que
es/son la persona descrita y firmante del documento que
precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los
fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the above
mentioned county,
PAOLA VERONELLI
to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

{ss

{ss

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí,
Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que
es/son la persona descrita y firmante del documento que
precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los
fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the above
mentioned county,
PAOLA VERONELLI
to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

Hoy 13 de Marzo de 2002, compareció
PAOLA VERONELLI a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento, y
quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es
Funcionaria de PHARMACIA ITALIA S.P.A.,
la compañía nombrada en el documento que antecede,
una sociedad debidamente organizada y existente
conforme a las leyes de Italia, domiciliada en la
ciudad de Milan, legalmente constituida para
un período de duración que aún no ha terminado, que
ejerce legalmente su objeto conforme a las leyes de
; que el declarante está autorizado por dicha Compañía
para conferir este poder, que el sello estampado por él al
pie de tal poder, en nombre y en representación de la
expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el
objeto para el cual se confiere este Instrumento está
comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación
firmados en Milan

, con fecha , y certifica
que de conformidad con la legislación de dicho Estado la
anterior declaración juramentada es prueba suficiente de
que los hechos sobre que ella versa son ciertos o
verdaderos, de lo cual da fe.

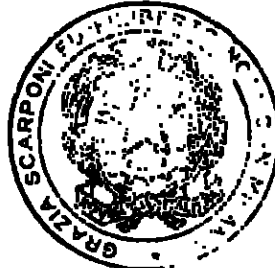
Notary Public (Notario Público).

Manuel M. Kato

On this 13 day of March , 2002
personally
came **PAOLA VERONELLI**
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing Instrument, who being by me duly
sworn did depose and say that he is the **ITALIA**
EXECUTIVE OFFICER of PHARMACIA S.P.A., the
company named within, a Corporation organized and
existing under the laws of **ITALY**, domiciled at
the City of **MILAN**, legally constituted for
a period of tenure not less than 10 years, and
corporate purposes, and that the deponent is
; that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney, and that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf of
said Corporation is the corporate seal thereof, and that the
purpose for which this Instrument is granted is included
within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of
Incorporation of said Corporation executed at
MILAN, under date of

, and hereby
certifies that under the laws of said State the foregoing
acknowledgment is sufficient proof that the facts therein
contained are true, which he attests.





F R M A T D E D I G I T A L I Z A C I N
R E L A C I N D E A N E X O S



Royal
Technologies S.A.
Calle 10 - P.O. Box 10000

Expediente No		02100806	No de Folio
Item		No de unidades	2
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Arte final

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/04470

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 A61K31/4025 A61K31/4155 A61K31/4178 A61P35/00 A61K45/06
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, SCISEARCH, CANCERLIT EMBASE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	D'ALESSIO, ROBERTO Y COL: "Relación estructura-actividad de nuevos derivados de distamicina A: Síntesis y actividad antitumoral" BIOORG. MED. CHEM. LETT. (1994), 4(12), 1467-72, XP000671766 todo el documento —	1,3-8,10
X	COLELLA, G. Y COL: "La deficiencia en reparación desproporcionada está asociada con la resistencia a agentes a lquilantes de las ranuras menores del DNA" BR. J. CANCER (1999), 80(3/4), 338-343 XP001039733 todo el documento parágrafo'001! — —/—	1-8,10, 11

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Marzo 13, 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

19/03/2002

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Cielen, E

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Julio 1998)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/04470

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 98 04524 A (CALDARELLI MARINA ; BERIA ITALO (IT); COZZI PAOLO (IT); CAPOLONGO L) Febrero 5, 1998 (1998-02-05)	1,2,5-11
A	citado en el resumen de la solicitud página 2, línea 11 -página 3, línea 2 página 3, línea 25 -página 4, línea 5 página 5, línea 28 -línea 31 página 6, línea 19 - línea 22 página 16, línea 1 - línea 12 página 19, línea 31 -página 20, línea 29 Reivindicaciones 1,3,6,8,10	3,4
X	— GIUSTI ANNA MARIA Y COL: "Inducción en vivo de apoptosis con PNU-166196 en xenotrasplantes de carcinoma de ovario humano" PROCEDIMIENTOS ANUALES DE LA ASOCIACION AMERICANA PARA LA INVESTIGACION DEL CANCER, no. 41, Marzo 2000 (2000-03), página 825 XP001039865 91°. Encuentro Anual de la Asociación Americana para la Investigación del Cancer.; San Francisco, California, USA; Abril 1-05, 2000, Marzo, 2000 ISSN: 0197-016X todo el documento	1,2,5-11
X	— GERONI CRISTINA Y COL: "Actividad Antitumoral de PNU-166196, un nuevo ligando para ranuras menores de DNA seleccionado para desarrollo clínico" PROCEDIMIENTOS ANUALES DE LA ASOCIACION AMERICANA PARA LA INVESTIGACION DEL CANCER, no. 41, Marzo 2000 (2000-03), páginas 425-426, XP001039861 91°. Encuentro Anual de la Asociación Americana para la investigación del cancer.; San Francisco, California, USA; Abril 1-05, 2000, Marzo, 2000 ISSN: 0197-016X todo el documento	1,2,5-11
X	— WO 90 11277 A (ERBA CARLO SPA) Octubre 4, 1990 (1990-10-04) citado en el resumen de la solicitud página 1, parágrafo 3, -página 3, parágrafo 4 página 4, línea 10 - línea 12 página 8, línea 1 -línea 9 página 8, línea 20 - línea 24 Reivindicaciones 1,2,6-9	1,2,5-8, 10-11
	— —/—	

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/04470

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	BARALDI, PIER GIOVANNI Y COL: "Síntesis y actividad antitumoral de novedades derivados de distammina" BIOORG, MED. CHEM. LETT. (1996), 6(11), 1241-1246, XP004134862 página 1241, parágrafo 2 ejemplo ESQUEMA I página 1244, parágrafo 1 tabla 1 página 1244, parágrafo 4 - página 1245, parágrafo 1	1,5-8,10
X	WO 99 50265 A (BARALDI PIER GIOVANNI; CALDARELLI MARINA (IT); BERIA ITALO (IT); C) Octubre 7, 1999 (1999-10-07) citados en la solicitud resumen página 1, línea 28 -página 2, línea 22 página 3, línea 30 -página 4, línea 9 ejemplo CMPD22 página 18, línea 31, - página 19, línea 5 página 20, línea 26 - línea 30 Reivindicaciones 1,9-11	1,2,5-8 10,11
X	WO 96 05196 A (PHARMACIA SPA ; BERIA ITALO (IT); PESENTI ENRICO (IT); CAPOLONGO LA) Febrero 22, 1996 (1996-02-22) resumen página 1, línea 5 - línea 8 página 2, línea 5 - página 4, línea 19 página 5, línea 14 - página 6, línea 20 ejemplos CMPDS17-20, 22, 23, 26-28, 45, 50-60, 69-72 página 31, línea 10 - línea 19 Reivindicaciones 1,6-9	1,2,5,6, 10-11
X	WO 99 50266 A (BARALDI PIER GIOVANNI; CALDARELLI MARINA (IT); BERIA ITALO (IT); C) Octubre 7, 1999 (1999-10-07) citado en la solicitud resumen página 1, línea 4 - línea 7 página 1, línea 23 -página 3, línea 2 página 4, línea 5 -página 7, línea 14 página 16, línea 15, - línea 25 página 19, línea 8 - línea 30 Reivindicaciones 1-3, 6-9	1,2,5, 10-11 3, 4

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/04470

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 98 21202 A (BARALDI PIER GIOVANNI; CALDARELLI MARINA (IT); BERIA ITALO (IT); C) Mayo 22, 1998 (1998-05-22) citado en la solicitud	1,2,5, 10-11
A	resumen página 2, línea 7 -página 3, línea 4 página 4, línea 6 - línea 17 ejemplos CMPDS9-19 página 16, línea 26 - página 17, línea 5 página 20, línea 31 - página 21, línea 22 Reivindicaciones 1-36, 8, 10	3,4
T	STEWART D J Y COL: "AGENTES NO- QUIMIOTERAPEUTICOS QUE POTENCIAN LA EFICIENCIA DE LA QUIMIOTERAPIA" ARTICULOS PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER, vol. 16, no. 1, 1989, páginas 1-40, XP001039737 ISSN: 0305-7372 página 18, parágrafo .3 -página 19, parágrafo 1	1-4, 10, 11
T	TSUCHIDA S Y COL: "ELEVACION DE LA FORMA GST-PI DE LA GLUTATIONA-S-TRANSFERASA PLACENTAL EN TEJIDOS TUMORALES Y LOS NIVELES EN SUERO DE PACIENTES CON CANCER" INVESTIGACION DEL CANCER, vol. 49, no. 18, 1989, páginas 5225-5229, XP001039783 ISSN: 0008-5472 resumen página 5225, columna 1, parágrafo 1 página 5228, columna 1, parágrafo 1 página 5228, columna 2, parágrafo 2	1-4,10, 11
P, X	COZZI P: "Una nueva clase de ligandos citotóxicos de las ranuras menores de ADN: derivados alfa-halogenoacrílicos de oligómeros pirrolcarbamoil". FARMACO, (2001 ENE-FEB) 56 (1-2) 57-65. , XP001039805 resumen página 58, columna 2, parágrafo 4 página 59, columna 1, parágrafo 1 figura 5 página 60, columna 1, parágrafo 2 -página 61, columna 1, parágrafo 4 tablas 2, 3 página 62, columna 2, parágrafo 3 figuras 9, 10 tabla 5 página 63, columna 1, parágrafo 1 -columna 2, parágrafo 2	1-11

OK
15
12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/04470

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P, X	GERONI C ET Y COL: "PNU-166196: Un nuevo agente antitumoral cuya citotoxicidad es mejorada en células tumorales con altos niveles de glutathiona" TUMORI, Vol. 86, no. 4 Supl. 1, Julio 2000 (2000-07), páginas 41-42, XP001039871 XV Congreso de la Sociedad Italiana del Cáncer, Turin, Italia; Octubre 05-07, 2000 ISSN: 0300-8916 Todo el documento	1-11
P, X	COZZI, PAOLO Y COL: "Derivados alfa-bromoacrilicos citotóxicos de análogos de distamicina modificados en la mitad amidino" BIOORG. MED. CHEM. LETT. (2000), 10(11), 1273-1276, Junio 2000 (2000-06), XP004200573 Resumen página 1273, columnna 1, parágrafo 3 – columnna 2, parágrafo 1 tabla 1 página 1274, columnna 2, parágrafo 3 - parágrafo 4 página 1275, columnna 1, parágrafo 3 –columnna 2, parágrafo 2	1-11
P, X	BARALDI, PIER GIOVANNI Y COL: "Síntesis y Actividad Antitumoral de Nuevos Derivados de Benzoheterocidicos de Distamicina A" J. MED. CHEM. (2000), 43(14), 2675-2684, Julio 13, 2000 (2000-07-13), XP001039581 resumen página 2676, columnna 1; tablas página 2676, columnna 1, parágrafo 1 tablas 1, 2 página 2678, columnna 2, parágrafo 5 -página 2679, columnna 1, parágrafo 1 página 2680, columnna 2, parágrafo 3	1, 3-8,10
E	WO 01 40181 A (BARALDI PIER GIOVANNI; CALDARELLI MARINA (IT); BERIA ITALO (IT); C) Junio 7, 2001 (2001-06-07) resumen página 1, línea 36 -página 2, línea 22 página 3, línea 36 -página 4, línea 12 página 7, línea 15 - línea 19 página 14, línea 29, - página 15, línea 1 página 16, línea 23 - línea 26 Reivindicaciones 1,4,8-10	1, 2, 5-8, 10, 11

26
13

INFORMACION ADICIONAL CONTINUA DE PCT/ISA/ 210

Continuación de la casilla I.2

Las presentes reivindicaciones 1-5, 10-11 relacionan un número extremadamente grande de posibles compuestos. El soporte dentro del significado del Artículo 6 PCT y lo revelado dentro del significado del artículo 5 PCT es para ser encontrado, sin embargo, únicamente para una muy pequeña proporción de los compuestos reivindicados. En el presente caso, las reivindicaciones así carecen de soporte, y la solicitud carece de revelación, por lo que una búsqueda significativa sobre la totalidad del alcance reivindicado es imposible.

Más aún, las presentes reivindicaciones 1, 3, 5-10 relacionan una aplicación terapéutica la cual actualmente no está bien definida. El uso de la definición "tumores que se sobre expresan en el sistema GSH/GST" en el contexto presente se considera que conduce a la falta de claridad dentro del significado del Artículo 6 PCT. La carencia de claridad es tal que rendir una búsqueda completa significativa es imposible. Consecuentemente, la búsqueda ha sido llevada a cabo para aquellas partes de las reivindicaciones que parecen estar soportadas y reveladas, especialmente aquellas partes relacionadas a los compuestos reivindicados en las reivindicaciones 6 y 7 y en particular en las reivindicaciones 8 y 9, y los tumores específicamente mencionados en las reivindicaciones 2 y 11, y los tumores resistentes al agente citotóxico citados en la reivindicación 4.

Se dirige la atención del solicitante al hecho de que las reivindicaciones, o partes de las reivindicaciones, relacionadas con invenciones respecto de las cuales no haya sido establecido el reporte de búsqueda internacional no necesita ser objeto de un examen preliminar internacional (Regla 66.1 (e) PCT). Se avisa al solicitante que la política de la EPO cuando actúa como una Autoridad de Examen Preliminar Internacional normalmente es no realizar un examen preliminar sobre la materia que no ha sido buscada. Este es el caso independiente de si las reivindicaciones son modificadas o no siguiendo recibo del reporte de búsqueda o durante cualquier procedimiento del Capítulo II.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/04470

OK
14

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9804524 A	05-02-1998	AT 205476 T	15-09-2001
		AU 724511 B2	21-09-2000
		AU 4009897 A	20-02-1998
		BR 9710717 A	17-08-1999
		CA 2260060 A1	05-02-1998
		CN 1226232 A	18-08-1999
		DE 69706690 D1	18-10-2001
		DK 915845 T3	07-01-2002
		WO 9804524 A1	05-02-1998
		EP 0915845 A1	19-05-1999
		ES 2164366 T3	16-02-2002
		JP 2000515164 T	14-11-2000
		NO 990246 A	20-01-1999
		NZ 334082 A	30-08-1999
		PL 331344 A1	05-07-1999
		ZA 9706549 A	03-02-1998
WO 9011277 A	04-10-1990	AT 98634 T	15-01-1994
		AU 635733 B2	01-04-1993
		AU 5276190 A	22-10-1990
		CA 2030519 A1	24-09-1990
		DE 69005164 D1	27-01-1994
		DE 69005164 T2	31-03-1994
		DK 388948 T3	24-01-1994
		WO 9011277 A1	04-10-1990
		EP 0388948 A1	26-09-1990
		EP 0416075 A1	13-03-1991
		ES 2062143 T3	16-12-1994
		FI 95463 B	31-10-1995
		HK 1006456 A1	26-02-1999
		HU 54981 A2	29-04-1991
		IE 64654 B1	23-08-1995
		JP 2986208 B2	06-12-1999
		JP 3504863 T	24-10-1991
		KR 170767 B1	01-02-1999
		NZ 233015 A	25-09-1991
		PT 93552 A,B	07-11-1990
WO 9950265 A	07-10-1999	RU 2094430 C1	27-10-1997
		US 5175182 A	29-12-1992
		ZA 9002221 A	28-12-1990
WO 9605196 A	22-02-1996	AU 3415499 A	18-10-1999
		WO 9950265 A1	07-10-1999
		EP 1064280 A1	03-01-2001
WO 9605196 A	22-02-1996	AU 689623 B2	02-04-1998
		AU 3113695 A	07-03-1996
		CA 2172629 A1	22-02-1996
		CN 1131946 A	25-09-1996
		WO 9605196 A1	22-02-1996
		EP 0722446 A1	24-07-1996
		FI 961506 A	05-06-1996
		HU 76267 A2	28-07-1997
		JP 9504039 T	22-04-1997
		NO 961377 A	30-05-1996
		NZ 290404 A	24-04-1997
		PL 313821 A1	22-07-1996
		US 5753629 A	19-05-1998

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/04470

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	9605196	A		ZA	9506590	A	18-03-1996
WO	9950266	A	07-10-1999	AU	3415599	A	18-10-1999
				WO	9950266	A1	07-10-1999
				EP	1064281	A1	03-01-2001
WO	9821202	A	22-05-1998	AU	5121698	A	03-06-1998
				WO	9821202	A1	22-05-1998
				EP	0937070	A1	25-08-1999
				JP	2001504109	T	27-03-2001
				US	6153642	A	28-11-2000
				ZA	9709997	A	25-05-1998
WO	0140181	A	07-06-2001	AU	2837001	A	12-06-2001
				WO	0140181	A1	07-06-2001

18
OK
15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.
PCT/EP 01/04470

49
16

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/4025 A61K31/4155 A61K31/4178 A61P35/00 A61K45/06		
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) IPC 7 A61K 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, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, SCISEARCH, CANCERLIT EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	D'ALESSIO, ROBERTO ET AL: "Structure-activity relationship of novel distamycin A derivatives: Synthesis and antitumor activity" BIOORG. MED. CHEM. LETT. (1994), 4(12), 1467-72, XP000671766 the whole document	1,3-8,10
X	COLELLA, G. ET AL: "Mismatch repair deficiency is associated with resistance to DNA minor groove alkylating agents" BR. J. CANCER (1999), 80(3/4), 338-343, XP001039733 the whole document paragraph '0001!	1-8,10, 11
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in 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. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 March 2002		Date of mailing of the international search report 19/03/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Cielien, E

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/EP 01/04470

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 98 04524 A (CALDARELLI MARINA ;BERIA ITALO (IT); COZZI PAOLO (IT); CAPOLONGO L) 5 February 1998 (1998-02-05) cited in the application abstract page 2, line 11 -page 3, line 2 page 3, line 25 -page 4, line 5 page 5, line 28 - line 31 page 6, line 19 - line 22 page 16, line 1 - line 12 page 19, line 31 -page 20, line 29 claims 1,3,6,8,10	1,2,5-11 3,4
X	GIUSTI ANNA MARIA ET AL: "In vivo induction of apoptosis with PNU-166196 in human ovarian carcinoma xenografts." PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH ANNUAL, no. 41, March 2000 (2000-03), page 825 XP001039865 91st Annual Meeting of the American Association for Cancer Research.;San Francisco, California, USA; April 01-05, 2000, March, 2000 ISSN: 0197-016X the whole document	1,2,5-11
X	GERONI CRISTINA ET AL: "Antitumor activity of PNU-166196, a novel DNA minor groove binder selected for clinical development." PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH ANNUAL, no. 41, March 2000 (2000-03), pages 425-426, XP001039861 91st Annual Meeting of the American Association for Cancer Research.;San Francisco, California, USA; April 01-05, 2000, March, 2000 ISSN: 0197-016X the whole document	1,2,5-11
X	WO 90 11277 A (ERBA CARLO SPA) 4 October 1990 (1990-10-04) cited in the application abstract page 1, paragraph 3 -page 3, paragraph 4 page 4, line 10 - line 12 page 8, line 1 - line 9 page 8, line 20 - line 24 claims 1,2,6-9	1,2,5-8, 10,11
	-/-	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No

PCT/EP 01/04470

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BARALDI, PIER GIOVANNI ET AL: "Synthesis and antitumor activity of novel distamycin derivatives" BIOORG. MED. CHEM. LETT. (1996), 6(11), 1241-1246 , XP004134862 page 1241, paragraph 2 example SCHEME1 page 1244, paragraph 1 table 1 page 1244, paragraph 4 -page 1245, paragraph 1	1,5-8,10
X	WO 99 50265 A (BARALDI PIER GIOVANNI ;CALDARELLI MARINA (IT); BERIA ITALO (IT); C) 7 October 1999 (1999-10-07) cited in the application abstract page 1, line 28 -page 2, line 22 page 3, line 30 -page 4, line 9 example CMPD22 page 18, line 31 -page 19, line 5 page 20, line 26 - line 30 claims 1,9-11	1,2,5-8, 10,11
X	WO 96 05196 A (PHARMACIA SPA ;BERIA ITALO (IT); PESENTI ENRICO (IT); CAPOLOGO LA) 22 February 1996 (1996-02-22) abstract page 1, line 5 - line 8 page 2, line 5 -page 4, line 19 page 5, line 14 -page 6, line 20 examples CMPDS17-20,22,23,26-28,45,50-60,69-72 page 31, line 10 - line 19 claims 1,6-9	1,2,5,6, 10,11
X	WO 99 50266 A (BARALDI PIER GIOVANNI ;CALDARELLI MARINA (IT); BERIA ITALO (IT); C) 7 October 1999 (1999-10-07) cited in the application	1,2,5, 10,11
A	abstract page 1, line 4 - line 7 page 1, line 23 -page 3, line 2 page 4, line 5 -page 7, line 14 page 16, line 15 - line 25 page 19, line 8 - line 30 claims 1-3,6-9	3,4

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 01/04470

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 21202 A (BARALDI PIER GIOVANNI ;CALDARELLI MARINA (IT); BERIA ITALO (IT); C) 22 May 1998 (1998-05-22) cited in the application	1,2,5, 10,11
A	abstract page 2, line 7 -page 3, line 4 page 4, line 6 - line 17 examples CMPDS9-19 page 16, line 26 -page 17, line 5 page 20, line 31 -page 21, line 22 claims 1-36,8,10	3,4
T	STEWART D J ET AL: "NON-CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS THAT POTENTIATE CHEMOTHERAPY EFFICACY" CANCER TREATMENT REVIEWS, vol. 16, no. 1, 1989, pages 1-40, XP001039737 ISSN: 0305-7372 page 18, paragraph 3 -page 19, paragraph 1	1-4,10, 11
T	TSUCHIDA S ET AL: "ELEVATION OF THE PLACENTAL GLUTATHIONE-S-TRANSFERASE FORM GST-PI IN TUMOR TISSUES AND THE LEVELS IN SERA OF PATIENTS WITH CANCER" CANCER RESEARCH, vol. 49, no. 18, 1989, pages 5225-5229, XP001039783 ISSN: 0008-5472 abstract page 5225, column 1, paragraph 1 page 5228, column 1, paragraph 1 page 5228, column 2, paragraph 2	1-4,10, 11
P,X	COZZI P: "A new class of cytotoxic DNA minor groove binders: alpha-halogenoacrylic derivatives of pyrrolecaramoyl oligomers." FARMACO, (2001 JAN-FEB) 56 (1-2) 57-65. , XP001039805 abstract page 58, column 2, paragraph 4 page 59, column 1, paragraph 1 figure 5 page 60, column 1, paragraph 2 -page 61, column 1, paragraph 4 tables 2,3 page 62, column 2, paragraph 3 figures 9,10 table 5 page 63, column 1, paragraph 1 -column 2, paragraph 2	1-11

-/-

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	GERONI C ET AL: "PNU-166196: A novel antitumor agent whose cytotoxicity is enhanced in tumor cells with high levels of glutathione." TUMORI, vol. 86, no. 4 Suppl. 1, July 2000 (2000-07), pages 41-42, XP001039871 XV Congress of the Italian Cancer Society; Turin, Italy; October 05-07, 2000 ISSN: 0300-8916 the whole document	1-11
P,X	COZZI, PAOLO ET AL: "Cytotoxic.alpha.-bromoacrylic derivatives of distamycin analogs modified at the amidino moiety" BIOORG. MED. CHEM. LETT. (2000), 10(11), 1273-1276 , June 2000 (2000-06), XP004200573 abstract page 1273, column 1, paragraph 3 -column 2, paragraph 1 table 1 page 1274, column 2, paragraph 3 - paragraph 4 page 1275, column 1, paragraph 3 -column 2, paragraph 2	1-11
P,X	BARALDI, PIER GIOVANNI ET AL: "Synthesis and Antitumor Activity of New Benzoheterocyclic Derivatives of Distamycin A" J. MED. CHEM. (2000), 43(14), 2675-2684 , 13 July 2000 (2000-07-13), XP001039581 abstract page 2676, column 1; tables page 2676, column 1, paragraph 1 tables 1,2 page 2678, column 2, paragraph 5 -page 2679, column 1, paragraph 1 page 2680, column 2, paragraph 3	1,3-8,10
E	WO 01 40181 A (BARALDI PIER GIOVANNI ;CALDARELLI MARINA (IT); BERIA ITALO (IT); C) 7 June 2001 (2001-06-07) abstract page 1, line 36 -page 2, line 22 page 3, line 36 -page 4, line 12 page 7, line 15 - line 19 page 14, line 29 -page 15, line 1 page 16, line 23 - line 26 claims 1,4,8-10	1,2,5-8, 10,11

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1-5, 10, 11 relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Moreover, present claims 1, 3, 5-10 relate to a therapeutic application which actually is not well-defined. The use of the definition "tumors overexpressing GSH/GSTs system" in the present context is considered to lead to a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT. The lack of clarity is such as to render a meaningful complete search impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds claimed in claims 6 and 7 and in particular in claims 8 and 9, and the tumors specifically mentioned in claim 2 and 11, and the tumors resistant to a cytotoxic agent cited in claim 4.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/04470

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9804524	A	05-02-1998	AT 205476 T 15-09-2001
			AU 724511 B2 21-09-2000
			AU 4009897 A 20-02-1998
			BR 9710717 A 17-08-1999
			CA 2260060 A1 05-02-1998
			CN 1226232 A 18-08-1999
			DE 69706690 D1 18-10-2001
			DK 915845 T3 07-01-2002
			WO 9804524 A1 05-02-1998
			EP 0915845 A1 19-05-1999
			ES 2164366 T3 16-02-2002
			JP 2000515164 T 14-11-2000
			NO 990246 A 20-01-1999
			NZ 334082 A 30-08-1999
			PL 331344 A1 05-07-1999
			ZA 9706549 A 03-02-1998
WO 9011277	A	04-10-1990	AT 98634 T 15-01-1994
			AU 635733 B2 01-04-1993
			AU 5276190 A 22-10-1990
			CA 2030519 A1 24-09-1990
			DE 69005164 D1 27-01-1994
			DE 69005164 T2 31-03-1994
			DK 388948 T3 24-01-1994
			WO 9011277 A1 04-10-1990
			EP 0388948 A1 26-09-1990
			EP 0416075 A1 13-03-1991
			ES 2062143 T3 16-12-1994
			FI 95463 B 31-10-1995
			HK 1006456 A1 26-02-1999
			HU 54981 A2 29-04-1991
			IE 64654 B1 23-08-1995
			JP 2986208 B2 06-12-1999
			JP 3504863 T 24-10-1991
			KR 170767 B1 01-02-1999
			NZ 233015 A 25-09-1991
			PT 93552 A ,B 07-11-1990
			RU 2094430 C1 27-10-1997
			US 5175182 A 29-12-1992
			ZA 9002221 A 28-12-1990
WO 9950265	A	07-10-1999	AU 3415499 A 18-10-1999
			WO 9950265 A1 07-10-1999
			EP 1064280 A1 03-01-2001
WO 9605196	A	22-02-1996	AU 689623 B2 02-04-1998
			AU 3113695 A 07-03-1996
			CA 2172629 A1 22-02-1996
			CN 1131946 A 25-09-1996
			WO 9605196 A1 22-02-1996
			EP 0722446 A1 24-07-1996
			FI 961506 A 05-06-1996
			HU 76267 A2 28-07-1997
			JP 9504039 T 22-04-1997
			NO 961377 A 30-05-1996
			NZ 290404 A 24-04-1997
			PL 313821 A1 22-07-1996
			US 5753629 A 19-05-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No

PCT/EP 01/04470

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9605196	A		ZA 9506590 A	18-03-1996
WO 9950266	A	07-10-1999	AU 3415599 A	18-10-1999
			WO 9950266 A1	07-10-1999
			EP 1064281 A1	03-01-2001
WO 9821202	A	22-05-1998	AU 5121698 A	03-06-1998
			WO 9821202 A1	22-05-1998
			EP 0937070 A1	25-08-1999
			JP 2001504109 T	27-03-2001
			US 6153642 A	28-11-2000
			ZA 9709997 A	25-05-1998
WO 0140181	A	07-06-2001	AU 2837001 A	12-06-2001
			WO 0140181 A1	07-06-2001

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
(PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Noviembre 15 de 2001 (15.11.2001)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 01/85144 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/4025, 31/4155, 31/4178, A61P 35/00, A61K 45/06

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP01/04470

(22) Fecha de Registro Internacional: Abril 19 de 2001
11)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

0011059.3 Mayo 08 de 2000 (08.05.2000) GB

(71) Solicitantes: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): PHARMACIA ITALIA S.p.A.(IT/IT); Via Robert Koch, 1.2, I-20152 Milan (IT).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): GERONI, Maria, Cristina, Roma (IT/IT); Via Correggio, 48, I-20149 Milano (IT). COZZI, Paolo (IT/IT); Via Zanella, 48/5, I-20133 Milano (IT). BERIA, Italo (IT/IT); Via S. Anna 16, I-20014 Nerviano (IT).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente Eurasíatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional
Mayo 16 de 2002

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título:

"USO DE DERIVADOS DE ACRILOILO DISTAMICINA SUSTITUIDA EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES ASOCIADOS CON ELEVADOS NIVELES DE GLUTATION"

(57) Resumen: Los compuestos que son derivados de α -acrililoilo distamicina de fórmula (1) donde R_1 es un átomo de bromo o cloro; R_2 es una distamicina o una estructura tipo distamicina según lo establecido en la especificación; o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable; son agentes citotóxicos particularmente efectivos en el tratamiento de tumores que sobre-expresan un sistema GSH/GSTs y que responden deficientemente o son incluso resistentes a terapias antitumorales convencionales.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 November 2001 (15.11.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/85144 A3

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/4025,
31/4155, 31/4178, A61P 35/00, A61K 45/06

(21) International Application Number: PCT/EP01/04470

(22) International Filing Date: 19 April 2001 (19.04.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0011059.3 8 May 2000 (08.05.2000) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): PHAR-
MACIA ITALIA S.p.A. [IT/IT]: Via Robert Koch, 1.2,
I-20152 Milan (IT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GERONI, Maria,
Cristina, Rosa [IT/IT]: Via Correggio, 48, I-20149 Milano
(IT). COZZI, Paolo [IT/IT]: Via Zanella, 48/5, I-20133
Milano (IT). BERIA, Italo [IT/IT]: Via S. Anna 16,
I-20014 Nerviano (IT).

(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, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regions): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

(88) Date of publication of the international search report:
16 May 2002

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.

(54) Title: USE OF SUBSTITUTED ACRYLOYL DISTAMYCIN DERIVATIVES IN THE TREATMENT OF TUMORS ASSO-
CIATED WITH HIGH LEVELS OF GLUTATHIONE

(57) Abstract: Compounds which are α -halogenoacryloyl distamycin derivatives of formula (I) wherein R₁ is a bromine or chlorine
atom; R₂ is a distamycin or distamycin-like framework as set forth in the specification; or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
are cytotoxic agents particularly effective in the treatment of tumors over expressing GSH/GSTs system and which are poorly re-
sponsive or even resistant to conventional antitumor therapies.

WO 01/85144 A3

25
CK
22

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 00155	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/PEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP 01/04470	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 19/04/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 08/05/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K31/4025		
Solicitante PHARMACIA ITALIA S.p.A. et al.		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>2</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de _____ páginas.	
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 29/11/2001	Fecha de terminación de este reporte 14/06/2002
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49- 89) 2399- 4465	Funcionario autorizado MEYLAERTS H Teléfono No. (+49-89) 2399 2828

26
23**I. Bases del Reporte**

La base de este examen preliminar internacional es la solicitud como se presentó originalmente.

III No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

La cuestión de si la invención reivindicada parece ser novedosa, envolver nivel inventivo, o ser industrialmente aplicable no ha sido la materia del examen preliminar internacional con respecto a las reivindicaciones que no han sido buscadas (Artículo 17(2)(a) ó (3) y Regla 66.1(e) PCT); ver también reporte de búsqueda internacional).

V. Afirmación razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o la aplicación industrial.

En el grado que el examen preliminar internacional ha sido llevado a cabo (ver ítem III anterior), lo siguiente es puntualizado:

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención como está definida en por lo menos algunas de las reivindicaciones las cuales han sido la materia de un reporte de búsqueda internacional, no parece cumplir el criterio mencionado en el Artículo 33(1) de la PCT, esto es, no parece ser novedoso y/o involucrar un nivel inventivo (ver el reporte de búsqueda internacional, en particular los documentos citados X y/o Y y las correspondientes referencias a la reivindicación)

PATENT COOPERATION TREATY

Pharmacia 27
00155
24

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To: PHARMACIA & UPJOHN S.P.A. Patent Department Viale Pasteur, 10 I-20014 Nerviano (Milan) ITALIE		Pharmacia & Upjohn S.p.A. BREVET 21 GIU 2002 HP	NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1)
Date of mailing (day/month/year)		19/06/2002	
Applicant's or agent's file reference 00155		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/EP 01/ 04470	International filing date (day/month/year) 19/04/2001	Priority date (day/month/year) 08/05/2000	
Applicant PHARMACIA ITALIA S.p.A. et al.			

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

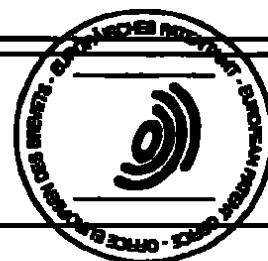
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epnu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer KEMLE S Y G Tel. (+49-89) 2399 2828
---	--



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 00155	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP 01/ 04470	International filing date (day/month/year) 19/04/2001	Priority date (day/month/year) 08/05/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/4025		
Applicant PHARMACIA ITALIA S.p.A. et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consists of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 29/11/2001	Date of completion of this report 14/06/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523636 eptmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer MEYLAERTS H Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 1998)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/EP 01/04470

29
26

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

30
27

JP

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

PHARMACIA ITALIA S.p.A.
Via Robert Koch, 1.2
I-20152 Milan
ITALIE

Date of mailing (day/month/year) 19 March 2002 (19.03.02)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 00155	
International application No. PCT/EP01/04470	International filing date (day/month/year) 19 April 2001 (19.04.01)

1. The following indications appeared on record concerning:	
☐ the applicant	☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative
Name and Address PHARMACIA & UPJOHN S.p.A. Via Robert Koch, 1.2 I-20152 Milan Italy	State of Nationality IT
	State of Residence IT
	Telephone No. +39 02 48383938
	Facsimile No. +39 02 48385397
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:	
☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence	
Name and Address PHARMACIA ITALIA S.p.A. Via Robert Koch, 1.2 I-20152 Milan Italy	State of Nationality IT
	State of Residence IT
	Telephone No. +39 02 48383938
	Facsimile No. +39 02 48385397
3. Further observations, if necessary:	
4. A copy of this notification has been sent to:	
☒ the receiving Office	☐ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority	☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Sangeeta JAIYA
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

JP 12

**USO DE DERIVADOS DE ACRILOILO DISTAMICINA
SUSTITUIDA EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES ASOCIADOS
CON ELEVADOS NIVELES DE GLUTATION**

RESUMEN- OBJETO Y FINALIDAD

Los compuestos que son derivados de α -acrililoilo distamicina de fórmula (1) donde R_1 es un átomo de bromo o cloro; R_2 es una distamicina o una estructura tipo distamicina según lo establecido en la especificación; o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable; son agentes citotóxicos particularmente efectivos en el tratamiento de tumores que sobre-expresan un sistema GSH/GSTs y que responden deficientemente o son incluso resistentes a terapias antitumorales convencionales.

La presente invención se refiere al uso de derivados de acrililoilo distamicina sustituida, en particular al uso de derivados de α -bromo- y α -cloroacrililoilo distamicina, en el tratamiento de tumores asociados con elevados niveles de familia de transferasas de glutatión y/o glutatión-S.

Más específicamente, la presente invención concierne al tratamiento de un ser humano diagnosticado con un tumor que sobre-expresa familias de tranferasas de glutatión/glutatión-S, de aquí en adelante únicamente denominadas GSH/GSTs, con los derivados de acrililoilo distamicina anteriormente mencionados.

El GSH juega un rol de protección crucial en contra del daño celular producido por un número de insultos tóxicos. Los estudios pre-clínicos y clínicos han establecido una correlación entre la sobre expresión de GSH/GSTs y el cáncer o la proporción de respuesta de cáncer a quimioterapia. Las alteraciones del sistema de desintoxicación basadas en GSH (que consiste de GSH y enzimas relacionadas con GSH, GSTs) han sido asociadas con capacidades de respuesta variantes a distintos agentes antineoplásicos.

Tanto la GSH como la GST se encuentran materialmente presentes en varios tejidos humanos tales como por ejemplo, tejidos (de tumor) patológico, células sanguíneas, plasma, suero y blastos en circulación.

Ver, para referencia general a GSH y GSTs, Cancer Res.

54: 4313-4320 (1994); Brit. J. Cancer 72(2): 324-326 (1995); DDT 3:113-121 (1998).

La GSTs, y más prominentemente GST- π , están presentes en altos niveles en una preponderancia de tipos de tumor. La actividad incrementada de GSH/GSTs en comparación con tejidos normales, se ha encontrado en varios tejidos de tumores que comprenden, por ejemplo, tumores gastrointestinales (incluyendo esofágico, gástrico, de colon, hepatocelular y pancreático), cánceres uterinos y ováricos, cáncer de cabeza y cuello, pulmón y carcinomas NSCL, como así también tumores de hígado metastásicos que se originan en el colon, estómago y vejiga [Cancer Res. 49:5225-5229 (1989); Clinical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology 27(4.5):337-386 (1992)].

Para establecer el rol de GSH/GSTs hacia la inactividad y/o resistencia de células de tumores a drogas citotóxicas, se han seguido dos enfoques principales experimentales.

El primero de ellos estudia en qué elevados niveles o expresión y actividad de GSH/GSTs fueron correlacionados con niveles incrementados de resistencia a la droga. Este enfoque también incluye modulación de actividad de GSH/GSTs mediante inhibidores de GSH tales como BSO (butionina sulfoximina), con el fin de evitar o invertir la resistencia a la droga.

El segundo enfoque, utilizado en estudios de

transfección, proporcionó evidencia funcional directa de que la GSH/GSTs causaba resistencia a la droga.

Existe la evidencia de que la GSH/GSTs juega un rol principal en la resistencia a agentes alquilantes (p. ej., mostazas de ifosfamida, melfalán, clorambucil, ciclofosfamida, BCNU) y complejos de platino tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino [Biochem. Pharmacol 35: 3405-3409 (1986)]. Recientemente, el rol de la GSH en la resistencia a la droga ha sido asociado a la regulación de la actividad de las proteínas asociadas a la resistencia de la multidroga (MRP), que confiere resistencia a diferentes citotóxicos incluyendo antraciclinas (p. ej., doxorubicina, idarrubicina, epirubicina y derivados de las mismas), epidofilotoxinas (p. ej., etopósido y tenipósido), vinca alcaloides (p. ej. vinblastina y vincristina) y taxanos (p. ej., paclitaxel y docetaxel) [Eur. J. Cancer 32:945-957 (1996); Seminars in Oncol. 24(5):580-591, (1997)].

Se ha descubierto ahora que, a diferencia de otros conocidos derivados de distamicina citotóxica, aquellos que llevan una parte de α -bromo- o α -cloroacrilóilo, según lo expuesto a continuación al objeto de la presente invención, son sorprendentemente efectivos en el tratamiento de tumores que sobre-expresan sistemas GSH/GSTs, por lo tanto conocidos por responder deficientemente a terapias antitumorales convencionales y/o causar resistencia a agentes citotóxicos

terapéuticos, una vez que son administrados.

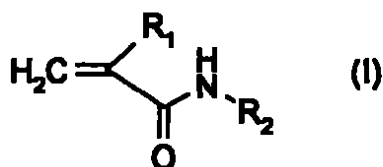
La distamicina A y análogos de la misma, en adelante denominados distamicina y derivados del tipo distamicina, se conocen en el arte como agentes citotóxicos útiles en terapia antitumoral.

La distamicina A es una sustancia antibiótica con actividad antiviral y antiprotozoaria, que posee una estructura polipirrol [Nature 203: 1064 (1964); J. Med. Chem. 32:774-778 (1989)].

Las solicitudes de patente internacional WO 90/11277, WO 98/04524, WO 98/21202, WO 99/50265, WO 99/50266 como así también la solicitud de patente Internacional aún no publicada también en trámite N° PCT/EP00/11714 (presentada el 23.11.2000 y reivindicando prioridad a partir de la solicitud de patente británica 9928703,9), todas en el nombre de la solicitante propiamente dicha e incorporada a la presente por referencia, revela derivados de acriloloilo distamicina donde la parte de amidino de distamicina es opcionalmente reemplazada por grupos terminales que contienen nitrógeno, tales como por ejemplo, cianamidino, N-metilamidino, guanidino, carbamoilo, amidoxima, ciano y similares, y/o donde la estructura de polipirrol de distamicina, o parte de ésta, es reemplazada por partes carbocíclicas o heterocíclicas variables.

En consecuencia, un primer objeto de la presente

invención es el uso de un derivado de α -halógeno acrilóilo distamicina de fórmula (I)



donde:

R₁ es un átomo de bromo o cloro;

R₂ es una distamicina o estructura del tipo distamicina;
o una sal de las mismas farmacéuticamente aceptable;

en la manufactura de un medicamento para el tratamiento
de tumores que sobre-expresan sistemas GSH/GSTs.

De acuerdo con una forma de realización preferida de la invención, los compuestos mencionados de la fórmula (I) son útiles para tratar tumores que sobre-expresan el sistema GSH/GSTs y comprenden tumores gastrointestinales, incluyendo tumores esofágicos, gástricos, de colon, hepatocelulares y pancreáticos, cánceres uterinos y ováricos, cáncer de cabeza y cuello, pulmón y carcinomas NSCL, como así también tumores de hígado metastásicos que se originan a partir de cánceres gastrointestinales, uterinos, ováricos y de pulmón.

Una forma de realización adicional de la presente invención, es el uso de compuestos de fórmula (I) en el tratamiento de tumores que sobre-expresan sistemas GSH/GSTs como resultado de tratamientos previos de quimioterapia, por ejemplo un tratamiento de quimioterapia de primera línea con

agentes alquilantes, derivados de platino o antraciclinas.

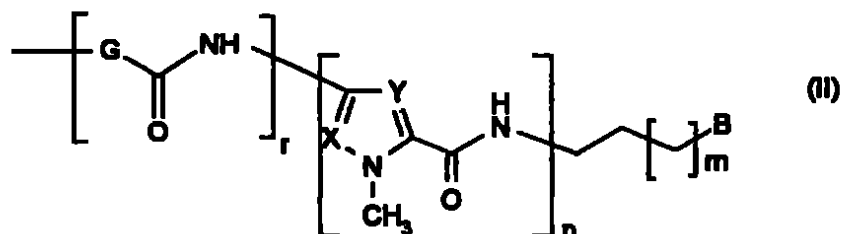
Más específicamente, el tratamiento de quimioterapia previo puede comprender agentes alquilantes, por ejemplo mostazas de ifosfamida, melfalán, clorambucil, ciclofosfamida, y BCNU; complejos de platino, por ejemplo, cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; antraciclinas, por ejemplo doxorubicina, idarrubicina, epirubicina y derivados de las mismas, epidofilotoxinas, por ejemplo etopósido y tenipósido; vinca alcaloides, por ejemplo vinblastina y vincristina; taxanos, por ejemplo paclitaxel y docetaxel.

La presente invención incluye dentro de su alcance, el uso de todos los isómeros posibles cubiertos por los compuestos de fórmula (I), considerados separadamente o en mezcla, como así también los metabolitos y los bio-precusores farmacéuticamente aceptables (también conocidos como pro-drogas) de los compuestos de fórmula (I).

Dentro de los compuestos de fórmula (I), a menos que se especifique lo contrario, con el término distamicina o estructura del tipo distamicina R, tenemos como objeto cualquier parte estructural e íntimamente relacionada con la distamicina propiamente dicha, por ejemplo reemplazando la parte de amidino final de distamicina y/o su estructura de polipirrol, o parte de ésta.

Una forma de realización preferida de la invención, proporciona el uso de compuestos de fórmula (I), según lo

indicado anteriormente, donde R₁ posee los significados informados anteriormente y R₂ es un grupo de la siguiente fórmula (II):



donde

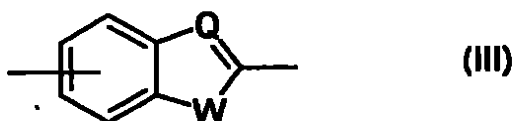
m es un entero entre 0 y 2;

n es un entero entre 2 y 5;

r es 0 o 1;

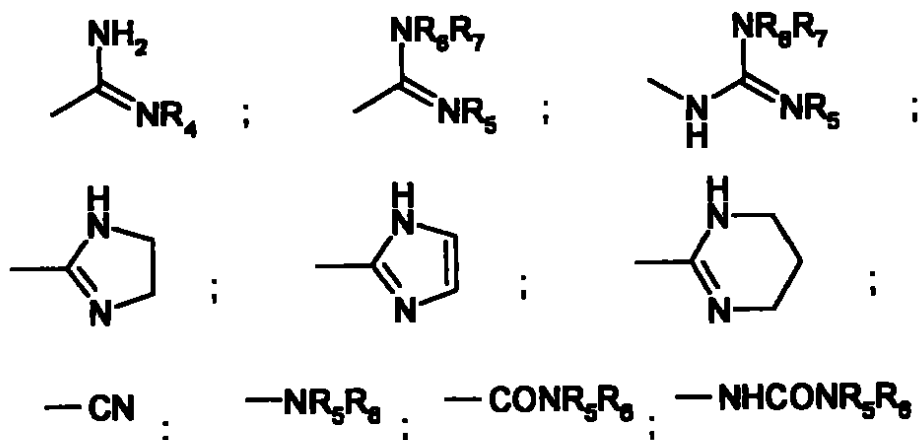
X e Y son, las mismas o diferentes e independientemente para cada cadena cerrada heterocíclica, un átomo de nitrógeno o un grupo CH;

G es fenileno, una cadena cerrada heterocíclica saturada o insaturada de 5 o 6 miembros, con entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O o S, o es un grupo de la siguiente fórmula (III):



donde Q es un átomo de nitrógeno o un grupo CH y W es un átomo de oxígeno o azufre o es un grupo NR, donde R, es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

B se selecciona de entre el grupo que consiste de



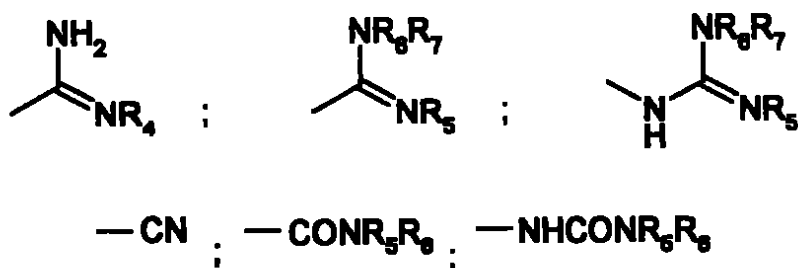
donde R_4 es ciano, amina, hidroxí o alcoxi C_1 - C_4 ; R_5 , R_6 y R_7 , los mismos o diferentes, son hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 .

En la presente descripción, a menos que se especifique lo contrario, con el término grupo alquilo C_1 - C_4 o alcoxi, tenemos como objeto un grupo recto o ramificado seleccionado de entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, metoxi, epoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o tert-butoxi.

Una forma de realización de la invención que se prefiere aun más, proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) mencionados anteriormente, donde R_1 es bromo o cloro; R_2 es el grupo mencionado de fórmula (II) donde r es 0, m es 0 o 1, n es 4 y B posee los significados expuestos anteriormente.

Se prefiere aun más, el uso de compuestos de fórmula (I) donde R_1 es bromo o cloro; R_2 es el grupo mencionado de

fórmula (II) donde r es 0, m es 0 o 1, n es 4, X e Y son ambos grupos CH y B se selecciona de entre:



donde en R₄ es ciano o hidroxilo y R₅, R₆ y R₇, las mismas o diferentes, son hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) son aquellas con ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, acético, propiónico, succínico, malónico, cítrico, tartárico, metansulfónico, p-toluensulfónico y similares.

Ejemplos de compuestos preferidos de fórmula (I) en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de tumores que sobre-expresan el sistema GSH/GSTs, opcionalmente en la forma de sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente con ácido clorhídrico, son:

1. N-(5-[[[5-[[[5-[[[2-[[amino(imino)metil]amino]etil]amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-bromoacriloil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-

carboxamida clorhidrato;

2. N-(5-[[[5-[[[5-[[[2-[[amino(imino)metil]amino]propil)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-bromoacriloil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida clorhidrato;

3. N-(5-[[[5-[[[5-[[[3-amino-3-iminopropil)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-bromoacriloil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida clorhidrato;

4. N-(5-[[[5-[[[5-[[[3-amino-3-iminopropil)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-bromoacriloil)amino]-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida clorhidrato;

5. N-(5-[[[5-[[[5-[[[3-amino-3-iminopropil)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-3-[(2-bromoacriloil)amino]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida clorhidrato;

6. N-(5-[[[5-[[[5-[[[3-amino-3-oxopropil)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-3-[(2-bromoacriloil)amino]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

7. N-(5-[[[5-[[[5-[[2-[[amino(imino)metil]amino]etil)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-cloroacriloil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida clorhidrato;

8. N-(5-[[[5-[[[3-[[amino(imino)metil]amino]propil)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-bromoacriloil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida clorhidrato;

9. N-(5-[[[5-[[[3-amino-3-iminopropil)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-bromoacriloil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida clorhidrato; y

10. N-(5-[[[5-[[[5-[[[3-[(aminocarbonil)amino]propil)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-bromoacriloil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida.

Los compuestos mencionados de fórmula (I), ya sea específicamente identificados como tales o mediante la fórmula general, se conocen o preparan fácilmente de acuerdo con métodos conocidos según lo expuesto, por ejemplo, en las solicitudes de patente internacional anteriormente mencionadas WO 90/11277, WO 98/04524, WO 98/21202, WO 99/50265 y WO 99/50266 como así también en la solicitud de patente Internacional también en trámite N° PCT/EP00/11714.

Farmacología

Los compuestos de fórmula (I), de acuerdo con la presente invención, son altamente efectivos en el tratamiento de tumores asociados con altos niveles de GSH/GSTs y encuentran aplicación en el tratamiento de varios tumores que obtienen respuesta escasa o no son susceptibles a agentes quimioterapéuticos convencionales.

El rol de la GSH en la actividad citotóxica de los compuestos de fórmula (I) ha sido investigado mediante prueba de los compuestos en una sublínea celular de tumor resistente a quimio, presentando niveles de GSH/GSTs superiores que aquellos de línea celular parental. El modelo utilizado es una leucemia murina (L1210/L-PAM) resistente a melfalán (L-PAM), que presenta una cantidad aumentada de tres partes de GSH (25,8 nmol/10⁶ células) con respecto a la línea celular normal L1210 (7,7 nmol/10⁶) (Tabla I).

Los compuestos de fórmula (I) testeados son:

N-(5-([(5-([(5-([(2-([amino(imino)metil]amino)etil)amino]carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-bromoacriloil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida clorhidrato-código interno PNU 166196; y

N-(5-([(5-([(5-([(3-amino-3-iminopropil)amino]carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-

44
41

bromoacrilóil) amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida clorhidrato-código interno PNU 151807.

El derivado de distamicina 3-[1-metil-4-[1-metil-4-[1-metil-4-[1-metil-4-[1-metil-4-[N,N-bis(2-cloroetil) amino] bencenocarboxamido]pirrol-2-carboxamido]pirrol-2-carboxamido]pirrol-2-carboxamido]propionamida, más conocido como talimustina, y L-PAM se probaron como controles en las mismas condiciones experimentales.

Los datos, expuestos en la Tabla I, indican claramente que la citotoxicidad de los compuestos de fórmula (I) se incrementó en células L1210/L-PAM por tres partes respecto de células L1210 (PNU 166196 = IC₅₀ 0,49 y 1,62 ng/ml, respectivamente; PNU 151807 = IC₅₀ 0,26 y 0,86 ng/ml, respectivamente). La citotoxicidad de talimustina era comparable en las dos líneas celulares; a la inversa, la citotoxicidad de L-PAM era inferior en células L1210/L-PAM que en células L1210.

Tabla 1

Línea Celular	GSH (nmol/10 ⁶ células)	Citotoxicidad ^a IC ₅₀ (ng/ml)			
		PNU 166196	PNU 151807	Talimustina	L-PAM
L1210	7,7	1,62	0,86	22,5	1650
L1210/L-PAM	25,8	0,49	0,26	27,4	6100

a) Las células incubadas con el compuesto durante 48 hs.

La Inhibición de Crecimiento determinada contando las células sobrevivientes.

Otra evidencia de la relevancia de los niveles de GSH para la citotoxicidad de los compuestos de fórmula (I), se ha obtenido determinando la influencia del tratamiento anterior con BSO (L-S,R butionina sulfoximina) en la susceptibilidad de células ováricas humanas A2780 a su efecto citotóxico y apoptótico.

El BSO es un inhibidor potente y específico de γ -glutamylcisteína sintetasa, la etapa limitante de proporción en biosíntesis de GSH. La depleción de GSH intracelular mediante BSO aumenta significativamente la citotoxicidad de muchas drogas antitumorales, principalmente agentes alquilantes tales como melfalán y clorambúcil y compuestos de platino tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino [Chemico-Biological Interactions 111:239-254 (1998)].

Según se muestra en la Tabla II, la citotoxicidad (porcentaje de inhibición de crecimiento) y el efecto apoptótico (porcentaje de células con morfología apoptótica) de PNU 166196, como un compuesto representativo de fórmula (I), disminuyeron significativamente en células A2780 pre-tratadas con BSO, respecto de las no tratadas con BSO.

46
43

Tabla II

Tratamiento ^(a)	Dosis	Inhibición de crecimiento %	Apoptosis
PNU 166196	300 (ng/ml)	43 ± 2,5	17,5 ± 6,5
	1000 (ng/ml)	64,5 ± 14,5	49,5 ± 15,5
	3000 (ng/ml)	77,5 ± 6,5	74,5 ± 15,5
PNU 166196 + BSO 0,1 Mm	300 (ng/ml)	31,5 ± 2,5	1,5 ± 0,5
	1000 (ng/ml)	33 ± 11	5,5 ± 2,5
	3000 (ng/ml)	38 ± 7	11,5 ± 5,5
BSO ^(b)	MM	2,5 ± 0,2	0

(a) Células incubadas con el compuesto durante 48 hs. La inhibición de crecimiento se determinó contando las células sobrevivientes y la apoptosis se evaluó mediante examinación morfológica.

(b) Las células expuestas a BSO durante 24 hs antes y durante el tratamiento de PNU166196.

El PNU 166196 mostró una citotoxicidad disminuida en células A2780 pre-tratadas con BSO respecto de células no tratadas (38 y 77,5% inhibición de crecimiento a 3000 ng/ml, respectivamente). La potencia disminuida de PNU 166196 en células de tumor pre-tratadas con BSO también se confirmó probando el porcentaje de células con morfología apoptótica +/- BSO (11,5 y 74,5% a 3000 ng/ml, respectivamente).

Los resultados expuestos anteriormente respaldan la evidencia de que la actividad in vitro de derivados de α -bromo- y α -cloro-acriloilo distamicina de fórmula (I) se

encuentran muy afectados por la presencia de altos niveles de GSH y, consecuentemente, estos compuestos son particularmente útiles en el tratamiento de tumores que sobre-expresan GSH/GSTs.

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante las rutas usuales, por ejemplo, parentalmente, p. ej. mediante inyección intravenosa o infusión, intramuscularmente, subcutáneamente, tópicamente u oralmente.

La dosis depende de la edad, el peso y las condiciones del paciente y de la ruta de administración. Por ejemplo, una dosis adecuada para administración en humanos adultos puede variar entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 100 mg pro dose entre 1 y 4 veces al día.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), como la sustancia activa, en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y usualmente se preparan siguiendo métodos convencionales.

Por ejemplo, las soluciones para inyección intravenosa o infusión pueden contener agua estéril como un vehículo o, preferentemente, pueden ser en la forma de soluciones salinas isotónicas acuosas estériles.

Las suspensiones o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, p. ej. agua

estéril, aceite de oliva, etiloleato, glicoles, p. ej. propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína.

En la forma para aplicación tópica, p. ej. cremas, lociones o pastas para uso en tratamiento dermatológico, el ingrediente activo se puede mezclar con excipientes oleaginosos o emulsionantes convencionales.

Las formas orales sólidas, p. ej. comprimidos y cápsulas, pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, p. ej. lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz y almidón de papa; lubricantes, p. ej. sílice, talco, ácido esteárico, magnesio o estearato de calcio, y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes, p. ej. almidones, goma arábica, gelatina, metilcelulosa, carboximetil-celulosa, polivinilpirrolidona; agentes disgregantes, p. ej. un almidón, ácido alginico, alginatos, glicolato de almidón de sodio; mixturas efervescentes; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes, por ejemplo, lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas utilizadas en formulaciones farmacéuticas. Dichas preparaciones farmacéuticas se pueden fabricar en un modo conocido, por ejemplo mediante un procedimiento de mezcla, granulante, de tableteado, de recubrimiento con azúcar, o de recubrimiento con película.

Asimismo, de acuerdo con la presente invención, se provee un método de tratar tumores que sobre-expresan el sistema GSH/GSTs, en un paciente con necesidad de esto, que comprende administrar al mencionado paciente, una composición de la invención.

Los siguientes ejemplos tienen como objeto ilustrar mejor la presente invención, sin plantear ninguna limitación.

Ejemplo 1

Actividad citotóxica de los compuestos de fórmula (I) **contra tumores relacionados con altos niveles de GSH**

Los compuestos N-(5-[[[5-[[[5-[[[2-[[amino(imino)metil]amino]etil)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-bromoacriloil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida clorhidrato (PNU 166196) y N-(5-[[[5-[[[5-[[[3-amino-3-iminopropil)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-bromoacriloil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida clorhidrato (PNU 151807), respectivamente preparados según se describe en la WO 98/04254 y la WO 90/11277, se disolvieron en agua estéril y se utilizaron inmediatamente para los experimentos.

La actividad citotóxica se determinó en línea celular de leucemia linfocítica murina L1210 y en la sub-línea celular L1210/L-PAM resistente a L-PAM. Las células se hicieron

crecer in vitro como cultivos de suspensión estabilizada. Las células L1210 se mantuvieron en un medio RPMI 1640 conteniendo β -mercaptoetanol (10 μ M). Las células L1210/L-PAM se mantuvieron en un medio RPMI 1640 conteniendo β -mercaptoetanol (50 μ M). Todos los medios de cultivo (Biowhittaker, R.U.) se suplementaron con Suero de Ternero Fetal al 10% (Biological Industries, Israel) y 2 mM L-glutamina (Biowhittaker, R.U.).

La actividad citotóxica se determinó en contra de las células exponencialmente crecientes. Las células L1210 y L1210/L-PAM se inocularon en placas de 24 cavidades a una concentración de 50.000 células/ml e inmediatamente se trataron durante 48 hs con la droga.

La inhibición del crecimiento celular se evaluó contando las células sobrevivientes con un Contador Coulter. La actividad anti-proliferante de drogas, se calculó a partir de curvas de respuesta a las dosis y se expresó como IC₅₀ (concentración que inhibe 50% del crecimiento celular en cultivos tratados en comparación con controles no tratados). Todos los experimentos se llevaron a cabo dos veces.

Los resultados se exhiben en la tabla I adjunta y en los comentarios de la misma.

Ejemplo 2

Citotoxicidad y efecto apoptótico de PNU 166196 en células A2780 pre-tratadas con BSO

El compuesto PNU 166196 (ver ejemplo I anterior) se disolvió en agua estéril e inmediatamente se utilizó para los experimentos. El BSO se disolvió en agua estéril y se filtró con un filtro 0,2 μ .

La actividad citotóxica se determinó en una línea celular de carcinoma ovárico humano A2780. Las células se hicieron crecer in vitro, como cultivos de monocapa en un medio RPMI 1640 (Biowhittaker, R.U.), provistos con Suero de Ternero Fetal al 10% (Biological Industries, Israel) y 2 mM L-glutamina (Biowhittaker, R. U.).

La actividad citotóxica se determinó en contra de las células exponencialmente crecientes. Las células A2780 se inocularon en placas de 6 cavidades a una concentración de 100.000 células/ml para 2 ml y se incubaron durante 24 hs con el BSO inhibidor de GSH exponiéndose finalmente a diferentes concentraciones de PNU 166196 (las células no tratadas se incubaron con el medio solamente).

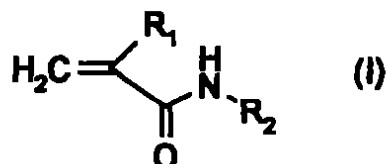
Después de 24 hs del tratamiento con la droga, la inhibición del crecimiento de célula se evaluó en las células de monocapa, donde las células flotantes se utilizaron para evaluación de morfología.

Se evaluó la apoptosis mediante microscopía fluorescente. Al final del tratamiento, las células flotantes se recogieron, se lavaron en PBS, se fijaron en 70% de etanol enfriado con hielo y se almacenaron a -20°C hasta

su análisis (5 días máx.). Las células luego se centrifugaron y los pellets se mancharon con 50 µg/ml propidio yoduro, 0,001% de Nonidet P40 y 60 U/ml Rnase y se almacenaron en la oscuridad durante 30 minutos a 37°C. Se centrifugaron las células y se re-suspendieron los pellets en 50 µm PBS. Por lo menos 600 células elegidas al azar de entre 2 frotis independientemente preparados, se examinaron para cambios de morfología nuclear (condensación de cromatina y fragmentación de ADN) utilizando un microscopio fluorescente [ver Int. J. Cancer 65:491-497 (1996)]. Todos los experimentos se llevaron a cabo dos veces. Los resultados se exhiben en la tabla II adjunta y en los comentarios de la misma.

REIVINDICACIONES

1. El uso de un derivado de α -halógeno acrililoilo distamicina de fórmula (I)



donde:

R_1 es un átomo de bromo o cloro; y

R_2 es una distamicina o una estructura del tipo distamicina:

o una sal de las mismas farmacéuticamente aceptable;

en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de tumores que sobre-expresan el sistema GSH/GSTs.

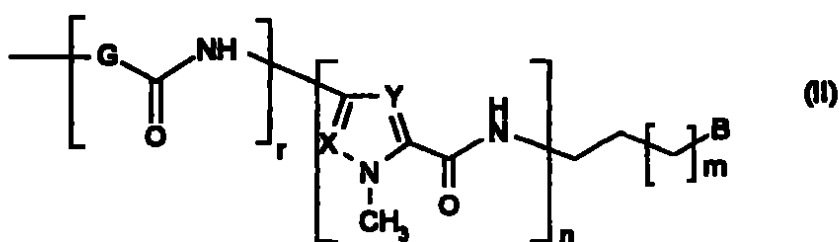
2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el tumor que sobre-expresa el sistema GSH/GSTs se selecciona de entre tumores gastrointestinales, incluyendo tumor esofágico, gástrico, de colon, hepatocelular y pancreático, cánceres uterinos y ováricos, cáncer de cabeza y cuello, pulmón y carcinomas NSCL y tumores de hígado metastásicos provenientes de cánceres gastrointestinales, uterinos, ováricos y pulmonares.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la sobre expresión de sistema GSH/GSTs es el resultado de tratamientos previos de quimioterapia de

primera línea, con un agente citotóxico.

4. El uso de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque el agente citotóxico se selecciona de entre agentes alquilantes, incluyendo mostazas de ifosfamida, melfalán, clorambucil, ciclofosfamida, y BCNU; complejos de platino, incluyendo cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; antraciclinas, incluyendo doxorubicina, idarrubicina, epirubicina y derivados de las mismas, epidofilotoxinas, incluyendo etopósido y tenipósido; vinca alcaloides, incluyendo vinblastina y vincristina; y taxanos, incluyendo paclitaxel y docetaxel.

5. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque en el derivado de α -halógeno acrilóilo distamicina de fórmula (I), R₁ es un grupo de fórmula (II):



donde:

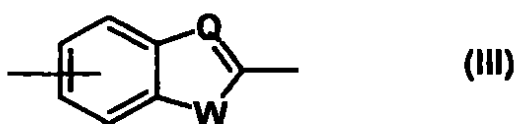
m es un entero entre 0 y 2;

n es un entero entre 2 y 5;

r es 0 o 1;

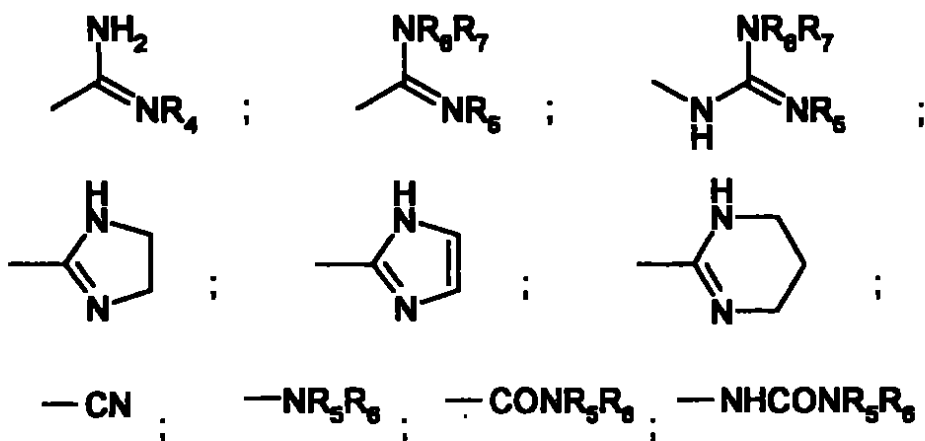
X e Y son, los mismos o diferentes e independientemente para cada cadena cerrada heterocíclica, un átomo de nitrógeno o un grupo CH;

G es fenileno, una cadena cerrada heterocíclica saturada o insaturada de 5 o 6 miembros con entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O o S, o es un grupo de fórmula (III) a continuación:



donde Q es un átomo de nitrógeno o un grupo CH y W es un átomo de oxígeno o de azufre o es un grupo NR, donde R, es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

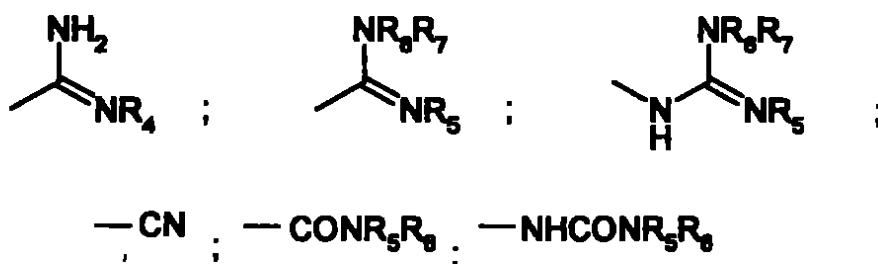
B se selecciona de entre el grupo que consiste de



donde R₄ es ciano, amino, hidroxilo o alcoxi C₁-C₄; R₅, R₆ y R₇, los mismos o diferentes, son hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque en el derivado de α -halógeno acríloilo distamicina de fórmula (I), R^1 es bromo o cloro; y R_2 es un grupo de fórmula (II) donde r es 0, m es 0 o 1, n es 4 y B es según se define en la reivindicación 5.

7. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque en el derivado de α -halógeno acríloilo distamicina de fórmula (I), R_1 es bromo o cloro; R_2 es un grupo de fórmula (ii) según se define en la reivindicación 5 y donde r es 0, m es 0 o 1, n es 4, X e Y son ambos grupos CH y B se selecciona de entre:



donde R_4 es ciano o hidroxilo y R_5 , R_6 y R_7 , los mismos o diferentes, son hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 .

8. El uso, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado de α -halogenoacríloilo distamicina de fórmula (I), opcionalmente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, se selecciona de entre:

1. N-(5-[[[5-[[[5-[[[2-[amino(imino)metil]amino]etil)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-

87
54

metil-1H-pirrol-3-il) amino] carbonil}-1-metil-1H-pirrol-3-il)-
4-[(2-bromoacriloil) amino]-1-metil-1H-pirrol-2- carboxamida;

2. N-(5-[[(5-[[(5-[[(2-[[amino(imino)metil] amino}propil)
amino] carbonil}-1-metil-1H-pirrol-3-il) amino] carbonil}-1-
metil-1H-pirrol-3-il) amino] carbonil}-1-metil-1H-pirrol-3-il)-
4-[(2-bromoacriloil) amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida;

3. N-(5-[[(5-[[(5-[[(3-amino-3-iminopropil)
amino] carbonil}-1-metil-1H-pirrol-3-il) amino] carbonil}-1-
metil-1H-pirrol-3-il) amino] carbonil}-1-metil-1H-pirrol-3-il)-
4-[(2-bromoacriloil) amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida;

4. N-(5-[[(5-[[(5-[[(3-amino-3-iminopropil) amino]
carbonil}-1-metil-1H-pirrol-3-il) amino] carbonil}-1-metil-1H-
pirrol-3-il) amino] carbonil}-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-
bromoacriloil) amino]-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida;

5. N-(5-[[(5-[[(5-[[(3-amino-3-iminopropil) amino]
carbonil}-1-metil-1H-pirrol-3-il) amino] carbonil}-1-metil-1H-
pirrol-3-il) amino] carbonil}-1-metil-1H-pirrol-3-il)-3-[(2-
bromoacriloil) amino]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

6. N-(5-[[(5-[[(5-[[(3-amino-3-oxopropil) amino]
carbonil}-1-metil-1H-pirrol-3-il) amino] carbonil}-1-metil-1H-
pirrol-3-il) amino] carbonil}-1-metil-1H-pirrol-3-il)-3-[(2-
bromoacriloil) amino]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

7. N-(5-[[(5-[[(5-[[(2-[[amino(imino)metil] amino}etil)
amino] carbonil}-1-metil-1H-pirrol-3-il) amino] carbonil}-1-
metil-1H-pirrol-3-il) amino] carbonil}-1-metil-1H-pirrol-3-il)-

S8
51

4-[(2-cloroacrililoil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida;

8. N-(5-[[[5-[[[3-[[amino(imino)metil]amino]propil)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-bromoacrililoil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida;

9. N-(5-[[[5-[[[3-amino-3-iminopropil)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-bromoacrililoil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida;
y

10. N-{5-[[[5-[[[5-[[[3-[(aminocarbonil)amino]propil)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-bromoacrililoil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida.

9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque el derivado de α -halógeno acrililoilo distamicina de fórmula (I) es

N-(5-[[[5-[[[5-[[[2-[[amino(imino)metil]amino]etil)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-bromoacrililoil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida clorhidrato.

10. Un método para el tratamiento de tumores que sobre expresan el sistema GSH/GSTs que comprende la administración de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, a un paciente con necesidad del mismo.

59
5b

11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque el tumor que sobre-expresa el sistema GSH/GSTs, comprende tumores gastrointestinales, incluyendo tumor esofágico, gástrico, de colon, hepatocelular y pancreático, cánceres uterino y ovárico, cáncer de cabeza y cuello, pulmonar y carcinomas NSCL y tumores de hígado metastásicos provenientes de cánceres gastrointestinales, uterinos, ováricos y pulmonares.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 2
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 2
- Descripción de la invención ☒ 31
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia