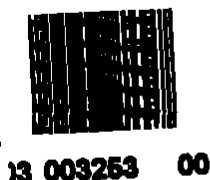


PETITORIO



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
 Radicación: C3062253 63062253 Folios: 64
 Fecha (AC): 2003-01-20 16:29:18
 Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: DECS D1/ISION DE NUEVAS CREACIONES

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: Viale Pasteur, 10 I-20014 Nerviano, Italia. Nacionalidad o Domicilio: Milan, Italia. Lugar de Constitución: Italia. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>17.159.881</u> TP <u>10.784</u>
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: GERONI, María, Cristina, Rosa; COZZI, Paolo y BERIA, Italo. Dirección: Via Correggio, 48, 1-20149 Milano; Via Zanella, 48/5, 1-20133 Milano y Via S. Anna, 16, 1-20014 Nerviano. Nacionalidad o Domicilio: Italia.	

⑤ **PCT (86)**
 Solicitud Internacional No. PCT/EP01/07059 Fecha: 20/06/01
 Publicación Internacional No. WO 01/97789 A3 Fecha: 27/12/01

⑥ **Título (54) "TERAPIA COMBINADA CONTRA TUMORES QUE COMPRENDE DERIVADOS SUSTITUIDOS DE ACRILOIL DISTAMICINA E INHIBIDORES TOPOISOMERASA I Y II"**

⑦ **Clasificación Internacional (51) A61K 31/70**

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen GB	(32) Fecha 23/06/00	(31) Número de Solicitud 0015444.3
--	---------------------------	------------------------	---------------------------------------

⑨ **Comprobante de Pago No. 02-86,438 03-796** Fecha: Diciembre 24 de 2002
 Enero 7 de 2003

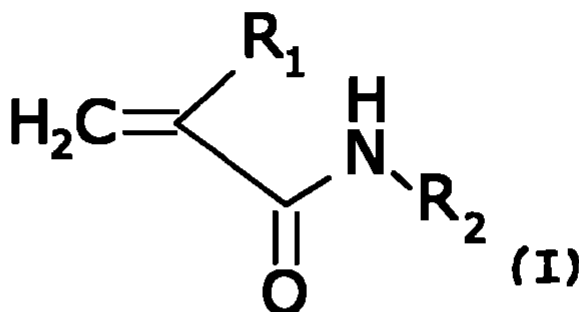
10

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.
- ☐ 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)
- ☒ 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 acredite 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 el 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 Reporte de Búsqueda Internacional y su traducción, Publicación y su traducción y Documento de Notificación del Registro de un Cambio con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO FLOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Bta. T.P. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

VIT : 800176029-2

Indicacion : 03003253 00000000

Folios: 64

Fecha (GCM): 2003-01-28 16:28:10

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Responsable: PARA OTORGAR DE MARCA REGISTRADA

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 86,432
FECHA : DICIEMBRE 24 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PASO	Val. PASO
LLONEDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3139931	24/12/2002	147,423,700.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
	TOTAL :	378,000.00

CON: 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



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 300170307-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 03 - 754
FECHA : ENERO 7 DE 2003

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 03003253 C0000000

Folios: 64

Fecha (AÑO): 2003-01-20 16:20:10

Trámite : 011 OCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Superdermas 2320 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CONSTITUYENTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VAL. PAGO
LUJERIA Y CIA S. A	CONSTITUCION	BANCO POPULAR	050-30110-4	3702701	07/01/2003	2,000,000.00

99999 0 0 0 0 0 0 0 0 99999

CONCEPTO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 2002-01-07 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD :	OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	22,000.00
	TOTAL :	22,000.00

SON: VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

FECHA DE PAGO APLICADO AL EXPEDIENTE N°:

LA VERIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO, SOLO PODRA SER UTILIZADA
POR PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN MÉRITO.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de 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 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 está 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

5

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 1961)

1. País :

ITALIA

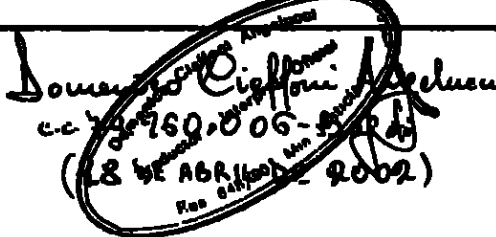
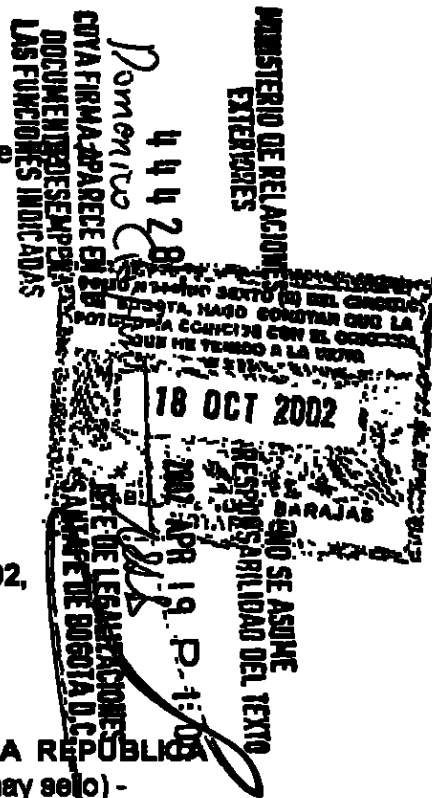
el presente acto público

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,



hereby appoint, JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth 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, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors 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 contained in this document before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

18 OCT 2002

PHARMACIA ITALIA S.P.A.

Paola V. M. P.
En. Legal Officer

Paola V. M. P.

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 6º., 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, desistir, 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 hicieran 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

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

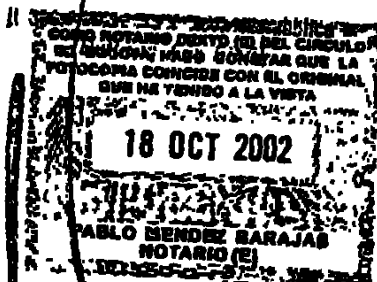
Il presente documento è stato autografo da me sottoscritta il 13 ottobre 2002.

Grazia Scaroni
Notaio in Milano
Sig. llo notariale

Il presente documento è stato autografo da me sottoscritta il 13 ottobre 2002.

Il presente documento è stato autografo da me sottoscritta il 13 ottobre 2002.

2055 11P
Sig. llo di Paola
Scaroni



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.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

Hoy 13 de Marzo de 20 02, 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.

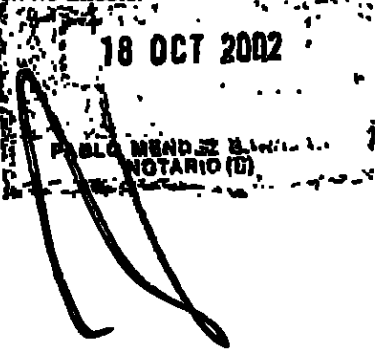
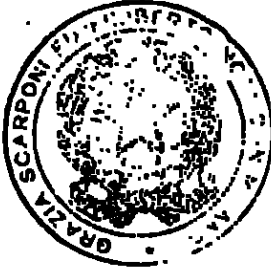
Notary Public (Notario Público).

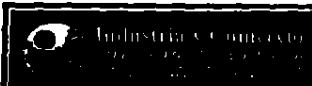
Manuela Mendoza *Molina*

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 yet expired, which exercises its
corporate purposes according to the laws of
; that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; 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 of the facts therein
contained are true, which he attests under oath.





FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Calle 100 No. 100-100, San José, Costa Rica

Expediente No		03 003.253	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Sin contenido

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

No. SOLICITUD

INTERNACIONAL : PCT/EP01/07059

(51) INT. CL.: A61K 31/70

(21) No. SOLICITUD:

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 20-01-2003

(71) SOLICITANTE: PHARMACIA ITALIA S.p.A.

(30) PRIORIDAD: 0015444.3

(31) No. DE SOLICITUD: **(72) INVENTOR/ES:** GERONI, Maria, Cristina, Rosa;
COZZI, Paolo y BERIA, Italo.

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 23-06-2000

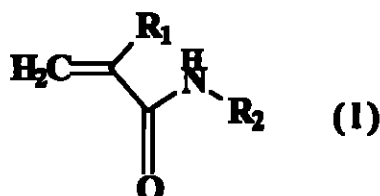
(33) PAÍS: GB **(74) REPRESENTANTE LEGAL:** JOSE ANTONIO LLOREDA

(54) TÍTULO: "TERAPIA COMBINADA CONTRA TUMORES QUE COMPRENDE DERIVADOS SUSTITUIDOS DE ACRILOIL DISTAMICINA E INHIBIDORES TOPOISOMERASA I Y II"

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Una composición farmacéutica que comprende un portador o excipiente farmacéuticamente aceptables, y como ingrediente activo,
- un derivado acrilil distamicina de la fórmula (I):



donde

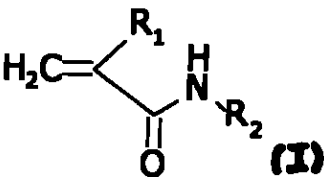
R₁ es un átomo de bromo o cloro;

R₂ es un marco de distamicina o similar a la distamicina; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y

- un inhibidor antineoplásico de la topoisomerasa tipos I o II.

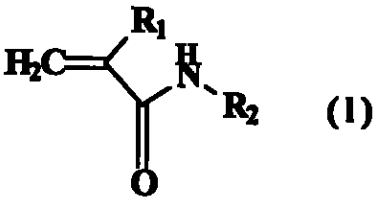
PATENTE	☒	MODELO DE UTILIDAD	☐	DISEÑO INDUSTRIAL	☐
SOLICITANTES, RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES		<u>PHARMACIA ITALIA S.p.A.</u>			
SOLICITUD INTERNACIONAL NO.		<u>PCT/EP01/07059</u>			
DOMICILIO		<u>MILAN, ITALIA</u>			
Representante Legal		<u>JOSE ANTONIO LLORED A</u>			
TITULO		<u>"TERAPIA COMBINADA CONTRA TUMORES QUE COMPRENDE DERIVADOS SUSTITUIDOS DE ACRILOIL DISTAMICINA E INHIBIDORES TOPOISOMERASA I Y II"</u>			
		<u>CLASIFICACION A61K 31/70</u>			
EXPEDIENTE No.		FECHA DE SOLICITUD		<u>20-01-2003</u> ROLLO MICROFILM	
CERTIFICADO No.		FECHA DE CONCESION		VIGENCIA DESDE _____ HASTA _____	
PRORROGA		CAMBIO DE NOMBRE _____			
TRASPASO A		_____			
INVENTORES		<u>GERONI, Maria, Cristina, Rosa; COZZI, Paolo y BERIA, Italo</u>			
OTROS		_____			

(FORMA P-104)	
EXTRACTO	
Solicitud Internacional No. PCT/EP01/07059	
21	
22	20-01-2003
3	0015444.3
32	23-06-2000
33	GB
51	
74	J SE ANTONIO LLOREDA
72	GERONI, Maria, Cristina, Rosa; COZZI, Paolo y BERIA, Italo.



- Título No. Fecha
 (57) Relvindicación número 1.

Una composición farmacéutica que comprende un portador o excipiente farmacéuticamente aceptables, y como ingrediente activo,
 - un derivado acrilol distamicina de la formula (I):



donde
 R₁ es un átomo de bromo o cloro;
 R₂ es un marco de distamicina o similar a la distamicina; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y
 - un inhibidor antineoplásico de la topoisomerasa tipos I o II.

Continúa al respaldo

74 PHARMACIA ITALIA S.p.A.
 MILAN, ITALIA

TITULO "TERAPIA COMBINADA CONTRA TUMORES QUE COMPRENDE DERIVADOS SUSTITUIDOS DE ACRILOIL DISTAMICINA E INHIBIDORES TOPOISOMERASA I Y II"

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente 00156	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP 01/07059	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 20/06/2001	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 23/06/2000
Solicitante PHARMACIA & UPJOHN S.P.A.		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 6 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o aminoácido revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla II).

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN DERIVADOS DE ACRILOIL DISTAMICINA E INHIBIDORES DE TOPOISOMERASA I Y II

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☒ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/07059

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC 7 A61K31/70 A61K31/565 A61K31/475 A61K31/505 A61K31/40
A61K31/335

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

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-Internacional

C. 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); CAPOLOGO L) 5 de Febrero de 1998 (1998-02-05) citado en la solicitud página 20, línea 15-29 ejemplo 5 * Ver en particular página 20 líneas 25,26,28 *	1-22
X	WO 99 50266 A (BARALDI PIER GIOVANNI; CALDARELLI MARINA (IT); BERIA ITALO (IT); C) 7 de Octubre de 1999 (1999-10-07) citado en la solicitud página 19, línea 8-33 * Ver en particular página 19, líneas 26-27 * ejemplos 1,2	1-22

☒ 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

28 de Noviembre de 2001

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

11/12/2001

Nombre y dirección de correo de ISA
European Patent Office, P. B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado
Veronese, A

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 1992)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	COZZI P ET AL: Derivados Citotóxicos alfa-bromoacrílicos de análogos de distamicina modificados en la mitad amidino” BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 10, no. 11, Junio de 2000 (2000-06), páginas 1273-1276, XP004200573 ISSN: 0960-894X documento completo	1-22
Y	COZZI P ET AL: “Derivados Citotóxicos halogenoacrílicos de distamicina A” BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 10, no. 11, Junio de 2000 (2000-06), páginas 1269-1272, XP004200572 ISSN: 0960-894X documento completo	1-22

INFORMACION ADICIONAL DE PCT/ISA/210**Continuación de la casilla 1.2**

La expresión "marco análogo a la distamicina" en las reivindicaciones 1 y 8 es de finalidad abierta y se refiere a un número extremadamente grande de posibles compuestos. Además, no es posible a partir de la fórmula de Markush en las reivindicaciones 1 y 8 determinar como y en que posición el derivado de distamicina está unido a la mitad de acrilóil. Por consiguiente, las reivindicaciones 1, y 8, contienen tantas opciones y variables, que una carencia de claridad (y/o concisión) dentro del significado del Artículo 6 del PCT surge en tal grado como para hacer imposible una búsqueda significativa de las reivindicaciones. Además, La solicitud revela un número muy limitado de todos los compuestos posibles que están cubiertos por la fórmula (I) en las reivindicaciones 1 y 8. Por lo tanto la fórmula (I) en la reivindicación 1 también carece de soporte dentro del significado del Artículo 6 del PCT. Por consiguiente, la búsqueda ha sido realizada únicamente para aquellas partes de la solicitud que parecen ser claras (y/o concisas), especialmente para las composiciones que comprenden los compuestos definidos en la fórmula (I) en combinación con la fórmula (II) como se muestra en las reivindicaciones 4 y 11, en particular con respecto a los compuestos mencionados explícitamente en la reivindicación 7.

Las reivindicaciones 1 y 8 han sido buscadas únicamente para la parte que se relaciona a los compuestos definidos por la fórmula de Markush definida en las reivindicaciones 4 y 11.

Se dirige la atención del solicitante al hecho que las reivindicaciones, o parte de ellas, relacionadas con invenciones respecto a las que ningún reporte internacional de búsqueda ha sido establecido no necesita ser objeto de un examen preliminar internacional (Regla 66.1(e) del PCT). Se advierte al solicitante que la política de la EPO cuando actúa como una Autoridad de Examen Preliminar Internacional es normalmente no realizar un examen preliminar sobre materia que no ha sido buscada. Este es el caso independiente de si las reivindicaciones son o no modificadas seguido el 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 01/07059

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
		WO	9804524 A1	05-02-1998
		EP	0915845 A1	19-05-1999
		JP	2000515164 T	14-11-2000
		NO	990246 A	20-01-1999
		NZ	334082 A	30-08-1999
		PL	331344 A1	05-07-1999
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
WO 9934796 A	15-07-1999	WO	9934796 A1	15-07-1999
		EP	0975341 A1	02-02-2000
		JP	2001517250 T	02-10-2001
		US	6214860 B1	10-04-2001

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's reference 00156	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP 01/07059	International filing date (day/month/year) 20/06/2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 23/06/2000
Applicant PHARMACIA & UPJOHN S.P.A.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.
☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant.
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

**PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING ACRYLOYL DISTAMYCIN DERIVATIVES AND
 TOPOISOMERASE I AND II INHIBITORS**

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established, according to Rule 36.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to the Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

- ☐ as suggested by the applicant.
☐ because the applicant failed to suggest a figure.
☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PLT/EP 01/07059

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/70 A61K31/565 A61K31/475 A61K31/505 A61K31/40 A61K31/335					
---	--	--	--	--	--

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 04524 A (CALDARELLI MARINA ;BERIA ITALO (IT); COZZI PAOLO (IT); CAPOLONGO L) 5 February 1998 (1998-02-05) cited in the application page 20, line 15-29 example 5 * See in particular page 20 lines 25,26,28 *	1-22
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 page 19, line 8-33 * See in particular page 19, lines 26-27 * examples 1,2 --- -/-	1-22

☒ 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	*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
E earlier document but published on or after the international filing date	*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
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)	*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.
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*g* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 28 November 2001	Date of mailing of the international search report 11/12/2001
---	--

Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B 5818 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax. (+31-70) 340-3016	Authorized officer Veronese, A
---	---------------------------------------

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.

PCT/EP 01/07059

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) page 21, line 7-22 * See in particular page 21, lines 18-19 * example 2	1-22
Y	WO 99 34796 A (GRANDI MARIA ;SOLA FRANCESCO (IT); PHARMACIA & UPJOHN SPA (IT)) 15 July 1999 (1999-07-15) page 11, line 12-15; claims 1.8; tables 1,5,6	1-22
Y	SOLA F ET AL: "The antitumor efficacy of cytotoxic drugs is potentiated by treatment with PNU 145156E, a growth-factor-complexing molecule" CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE. vol. 43, no. 3, 1999, pages 241-246, XP002104215 ISSN: 0344-5704 * See figures, results, discussion *	1-22
Y	ZOU J P ET AL: "Distamycin A derivatives potentiate tumor-necrosis factor activity via the modulation of tyrosine phosphorylation" INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, NEW YORK, NY, US, vol. 72, no. 5, 1997, pages 810-814, XP002104217 ISSN: 0020-7136 * See discussion * abstract	1-22
Y	TAGLIABUE G ET AL: "Combination of the New Minor Groove Alkylator Tallimustine and Melphalan" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 33, no. 2, February 1997 (1997-02), pages 284-287, XP004282511 ISSN: 0959-8049 * See discussion * abstract; figures	1-22
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 01/07059

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	COZZI P ET AL: "Cytotoxic alpha-bromoacrylic derivatives of distamycin analogues modified at the amidino moiety" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 10, no. 11, June 2000 (2000-06), pages 1273-1276, XP004200573 ISSN: 0960-894X the whole document	1-22
Y	COZZI P ET AL: "Cytotoxic halogenoacrylic derivatives of distamycin A" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 10, no. 11, June 2000 (2000-06), pages 1269-1272, XP004200572 ISSN: 0960-894X the whole document	1-22

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

Continuation of Box I.2

The expression "distamycin-like framework" in claims 1 and 8 is open ended and relates to an extremely large number of possible compounds. Furthermore, it is not possible from the Markush formula in claim 1 and 8 to determine how and in which position the distamycin derivative is bound to the acryloyl moiety. Consequently, claims 1, and 8, contain so many options and variables, that a lack of clarity (and/or conciseness) within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible. Moreover, the application discloses a very limited number of all the possible compounds which are covered by formula (I) in claims 1 and 8. Formula (I) in claim 1 therefore also lack of support in the meaning of Art. 6 PCT. Consequently, the search has been carried out only for those parts of the application which do appear to be clear (and/or concise), namely for the compositions comprising the compounds defined in the formula (I) in combination with formula (II) as shown in claims 4 and 11, with particular regard to the compounds explicitly mentioned in claim 7.

Claims 1 and 8 have been searched only for the part which is related to the compounds defined by the Markush formula defined in claims 4 and 11.

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 01/07059

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
			WO	9804524 A1	05-02-1998
			EP	0915845 A1	19-05-1999
			JP	2000515164 T	14-11-2000
			NO	990246 A	20-01-1999
			NZ	334082 A	30-08-1999
			PL	331344 A1	05-07-1999
			WO 9950266	A	07-10-1999
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
WO 9934796	A	15-07-1999	WO	9934796 A1	15-07-1999
			EP	0975341 A1	02-02-2000
			JP	2001517250 T	02-10-2001
			US	6214860 B1	10-04-2001

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación

Diciembre 27, 2001 (27.12.2001)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 01/97789 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/70,
31/565, 31/475, 31/505, 31/40, 31/335

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP01/07059

(22) Fecha de Registro Internacional: Junio 20, 2001
(20.06.2001)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0015444.3 Junio 23, 2000 (23.06.2000) GB(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto Estados Unidos de América): PHARMACIA ITALIA S.p.A.
[IT/IT]; Via Robert Koch, 1.2. 1-20152 Milan (IT).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (únicamente para Estados Unidos de América): GERONI, Maria, Cristina, Rosa [IT/IT/]; Via Correggio, 48, 1-20149 Milano (IT). COZZI, Paolo [IT/IT]; Via Zanella, 48/5, 1-20133 Milano (IT). BERIA, Italo [IT/IT]; Via S. Anna, 16, 1-20014 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, EC, 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 Euroasiática (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

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

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

(54) Título: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN DERIVADOS DE ACRILOIL DISTAMICINA E INHIBIDORES DE TOPOISOMERASA I Y II

(57) Resumen: La presente invención proporciona el uso combinado de derivados del acrilóil distamicina, en particular derivados de α -bromo- y α -cloro-acrilóil distamicina de fórmula (I), como se explica en la descripción, y un inhibidor de topoisomerasa I o II antineoplásico, en el tratamiento de tumores. También se proporciona el uso de dichas combinaciones en el tratamiento o prevención de metástasis o en el tratamiento de tumores por inhibición de angiogénesis.

(00156) 25
Pharmacia

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 December 2001 (27.12.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/97789 A3

(51) International Patent Classification: A61K 31/70.
31/565, 31/475, 31/505, 31/40, 31/335

(21) International Application Number: PCT/EP01/07059

(22) International Filing Date: 20 June 2001 (20.06.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
001544.3 23 June 2000 (23.06.2000) GB

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

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for U.S. 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, EC, 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 (regional): 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

(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: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING ACRYLOYL DISTAMYCIN DERIVATIVES AND TOPOI-
SOMERASE I AND II INHIBITORS

(57) Abstract: The present invention provides the combined use of acryloyl distamycin derivatives, in particular α -bromo- and α -chloro-acryloyl distamycin derivatives of formula (I), as set forth in the specification, and an antineoplastic topoisomerase I or II inhibitor, in the treatment of tumors. Also provided is the use of the said combinations in the treatment or prevention of metastasis or in the treatment of tumors by inhibition of angiogenesis.



WO 01/97789 A3

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 00156	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/PEA/16)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP01/07059	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 20/06/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 23/06/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K 31/70		
Solicitante PHARMACIA ITALIA S.P.A.		

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>7</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 <u> </u> 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 17/01/2002	Fecha de terminación de este reporte 29.08.2002
Nombre y dirección de correo de la autoridad de examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Veronese, A Teléfono No. +49 89 2399 7824

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-9 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-22 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma: , el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
- ☐ las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ los dibujos, páginas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

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

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

☐ toda la solicitud internacional.

☒ las reivindicaciones Nos. 1, 8 (parcial), 20,21 (IA).

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 20,21 (IA) se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (*especificar*):
ver hoja separada

☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. 1,8 son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):
ver hoja separada

☒ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. 1,8 están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☒ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 1,8.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)

St: Reivindicaciones

No: Reivindicaciones 1-22

Nivel inventivo (IS)

St: Reivindicaciones

No: Reivindicaciones 1-22

Aplicabilidad industrial (IA)

St: Reivindicaciones 1-19,22

No: Reivindicaciones

- 2. Citaciones y explicaciones
Ver hoja separada

SECCION III

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

Se dirige la atención del solicitante al hecho de que la presente opinión se basa en un Reporte de Búsqueda Parcial. En particular, las reivindicaciones 1, 8 han sido buscadas sólo parcialmente. De acuerdo a la Regla 66.1 (e) y La Regla 70.2 (d) del PCT, la presente opinión se refiere únicamente a aquellas partes de la solicitud que han sido buscadas y que parecen ser claras y soportadas, especialmente para las composiciones que comprenden los compuestos definidos en la fórmula I junto con la fórmula II como se define en las reivindicaciones 4 y 11, en particular con respecto a los compuestos mencionados explícitamente en la reivindicación 7 (Referirse también a la Forma PCT/ISA/210 del reporte de búsqueda).

Las reivindicaciones 20-21 relacionadas a la materia objeto considerada por esta Autoridad para ser cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1 (iv) del PCT. Por consiguiente, no se formulará opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

SECCION V

Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o la aplicación industrial; citas y explicaciones que soportan dicha declaración

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 98 04524 A (CALDARELLI MARINA; BERIA ITALO (IT); COZZI PAOLO (IT), CAPOLONGO L) 5 de Febrero 1998 (1998-02-05) citado en la solicitud
- D2: WO 9950266 A (BARALDI PIER GIOVANNI; CALDARELLI MARINA (IT), BERIA ITALO (IT); C) 7 de Octubre 1999 (1999-10-07) citado en la solicitud
- D3: WO 98 21202 A (BARALDI PIER GIOVANNI; CALDARELLI MARINA (IT); BERIA ITALO (IT); C) 22 de Mayo 1998 (1998-05-22)

NOVEDAD

La materia objeto de las presentes reivindicaciones 1-22 no cumple los requerimientos del Artículo 33(2) del PCT.

Las referencias WO9804524 (D1), (ver página 20, líneas 15-29, ver en particular líneas 25, 26, 28

HOJA SEPARADA

"doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, etoposida", ejemplo 5 y reivindicaciones); WO9940266 (D2)(ver página 19, líneas 8-33, y en particular líneas 26-27 "doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, etoposida", ver ejemplos 1,2 y reivindicaciones); WO9821202 (D3) (ver página 21, líneas 8-22, en particular líneas 18-19 "doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, etoposida", ejemplo 1 y reivindicaciones) revelan composiciones para terapia anti-cáncer que comprende los mismos derivados de acrilóil distamicina como en la presente solicitud en asociación con los mismos inhibidores de topoisomerasa. En particular, la combinación con doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, etoposida, compuestos preferidos de la presente solicitud, se mencionan explícitamente.

En vista de esta técnica anterior, la materia objeto de las reivindicaciones 1-22 no puede ser considerada nueva en el sentido del Artículo 33 (2) del PCT.

NIVEL INVENTIVO

Como ya se explicó arriba, la materia objeto de las presentes reivindicaciones, inclusive la mayoría de las composiciones preferidas para los cuales son reportados datos farmacológicos parecen ser completamente anticipadas.

Dado que el principio general de asociar derivados de acrilóil distamicina como en la presente solicitud en asociación con los mismos inhibidores de topoisomerasa en el tratamiento de tumores es ya conocido, incluso si la novedad sobre la técnica previa pudiera ser establecida, la materia objeto de las reivindicaciones 1-22 no se consideraría de ninguna manera inventiva.

Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Como ya se puntualizó en el reporte de búsqueda, la expresión "marco de distamicina" en las reivindicaciones 1 y 8 son de finalidad abierta y se refiere a un número extremadamente grande de posibles compuestos. Además, en el presente caso, no es posible a partir de la fórmula (I) de Markush en las reivindicaciones 1 y 8, determinar con certeza la estructura del marco de la distamicina y como y en que posición el derivado de distamicina es unido a la mitad de acrilóil. La expresión arriba mencionada y la fórmula de Markush en las reivindicaciones 1 y 8 son entonces consideradas imprecisas y no claras y dejan al lector con duda en cuanto al significado del carácter técnico a que se refieren, dejando definición de la materia objeto de dichas reivindicaciones no clara (Artículo 6 del PCT).

APLICACIÓN INDUSTRIAL

HOJA SEPARADA

Para el análisis de las presentes reivindicaciones 20-21 sobre la cuestión si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados en los estados contratantes del PCT. La patentabilidad puede ser también dependiente sobre la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia objeto de las reivindicaciones de uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo reivindicaciones para un compuesto conocido para primer uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

PATENT COOPERATION TREATY

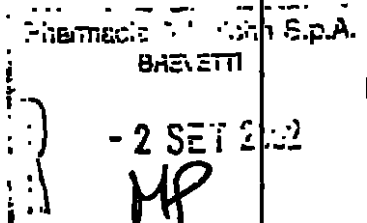
00156
33
Pharmacia

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

PHARMACIA ITALIA SPA
Patent Department
Viale Pasteur, 10
I- 20014 Nerviano, Milan
ITALIE



NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 29.08.2002

Applicant's or agent's file reference
00156

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP01/07059

International filing date (day/month/year)
20/06/2001

Priority date (day/month/year)
23/06/2000

Applicant
PHARMACIA ITALIA S.P.A.

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.

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27(5), 33(5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA/

 European Patent Office
D-60296 Munich
Tel. +49 89 2399-0 Tlx 523858 epmu d
Fax: +49 89 2399-4485

Authorized officer

Exner, K

Tel. +49 89 2399-7526



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 00156	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP01/07059	International filing date (day/month/year) 20/06/2001	Priority date (day/month/year) 23/06/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/70		
Applicant PHARMACIA ITALIA S.P.A.		
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 7 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 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist 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 17/01/2002	Date of completion of this report 29.06.2002	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523856 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465	Authorized officer Veronese, A Telephone No. +49 89 2369 7624 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/07059

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, pages:

1-9 as originally filed

Claims, No.:

1-22 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP01/07059

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

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

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 1, 8 (partial), 20,21 (IA).

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 20,21 (IA) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
see separate sheet
- ☒ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. 1,8 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):
see separate sheet
- ☒ the claims, or said claims Nos. 1,8 are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1,8.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims
	No: Claims 1-22
Inventive step (IS)	Yes: Claims
	No: Claims 1-22
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims 1-19,22

No: Claims

2. Citations and explanations
see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP01/07059

SECTION III

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

The attention of the Applicant is drawn to the fact that the present Opinion is based on a Partial Search Report. In particular, claim 1, 8 have been searched only partially. According to Rule 66.1 (e) and Rule 70.2 (d) PCT, the present opinion relates only to those parts of the application which have been searched and which do appear to be clear and supported, namely for the compositions comprising the compounds defined in the formula I together with formula II as defined in claims 4 and 11, with particular regard to the compounds explicitly mentioned in claim 7 (refer also to Form PCT/ISA/210 of the Search Report).

Claims 20-21 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

SECTION V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1: WO 98 04524 A (CALDARELLI MARINA ;BERIA ITALO (IT); COZZI PAOLO (IT); CAPOLONGO L) 5 February 1998 (1998-02-05) cited in the application
- D2: WO 99 50266 A (BARALDI PIER GIOVANNI ;CALDARELLI MARINA (IT); BERIA ITALO (IT); C) 7 October 1999 (1999-10-07) cited in the application
- D3: WO 98 21202 A (BARALDI PIER GIOVANNI ;CALDARELLI MARINA (IT); BERIA ITALO (IT); C) 22 May 1998 (1998-05-22)

NOVELTY

The subject-matter of present claims 1-22 does not meet the requirements of Art 33(2) PCT.

WO9804524 (D1), (see page 20, lines 15-29, see in particular lines 25, 26, 28

"doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin, etoposide", example 5 and claims); WO9940266 (D2)(see page 19, lines 8-33, and in particular lines 26-27 "doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin, etoposide", see examples 1, 2 and claims); WO9821202 (D3)(see page 21, lines 8-22, in particular lines 18-19 "doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin, etoposide", example 1 and claims) disclose compositions for anti-cancer therapy comprising the same acryloyl distamycin derivatives as in the present application in association with same topoisomerase inhibitors. In particular, the combination with doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin, etoposide, preferred compounds of the present application is explicitly mentioned.

In view of this prior art, the subject matter of claims 1-22 can not be considered new in the sense of Art. 33 (2) PCT.

INVENTIVE STEP

As already explained above, the subject matter of the present claims, including the most preferred compositions for which pharmacological data are reported appear to be completely anticipated.

Since the general principle of associating acryloyl distamycin derivatives as in the present application in association with same topoisomerase inhibitors in the treatment of tumors is already known, even if novelty over the prior art could be established, the subject matter of claims 1-22 would anyway not be considered inventive.

Certain observations on the international application

As already pointed out in the search report, the expression "distamycin-like framework" in claims 1 and 8 is open ended and relates to an extremely large number of possible compounds. Furthermore, in the present case, it is not possible from the Markush formula (I) in claims 1 and 8, to determine with certitude the structure of the distamycin-like framework and how and in which position the distamycin derivative is bound to the acryloyl moiety. The above mentioned expression and the Markush formula in claim 1 and 8 are therefore considered vague and unclear and leave the reader in doubt as to the meaning of the technical features to which they refer, rendering the definition of the subject-matter of said claims unclear (Article 6 PCT).

INDUSTRIAL APPLICATION

INTERNATIONAL PRELIMINARY

International application No. PCT/EP01/07059

EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

For the assessment of the present claims 20-21 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

(Norma 92 bis. 1 del PCT e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

PHARMACIA & UPJOHN S.P.A.
Patent Department
Viale Pasteur, 10
I-20014 Nerviano
ITALIA

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
6 de Marzo de 2002 (06.03.02)

Archivo de referencia del solicitante o agente
00156

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/EP01/07059

Fecha de registro internacional (día/mes/año)
20 de Junio de 2001 (20.06.01)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante ☐ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección

PHARMACIA & UPJOHN S.P.A.
Via Robert Koch, 1.2
I-20152 Milan
Italia

País de Nacionalidad
IT

País de Residencia
IT

No. Teléfono +39 02 48385416

No. Facsímil +39 02 48385397

No. Teleimpresora

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☐ la persona ☒ el nombre ☐ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección

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

País de Nacionalidad
IT

País de Residencia
IT

No. Teléfono +39 02 48385416

No. Facsímil +39 02 48385397

No. Teleimpresora

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe

☒ las Oficinas designadas relacionadas

☒ la Autoridad de Búsqueda Internacional

☐ las Oficinas seleccionadas relacionadas

☐ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional

☐ otros:

The International Bureau of WIP
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímil No.: (41-22) 740.14.35

Funcionario autorizado

Lazar Joseph PANAKAL

Teléfono No.: (41-22) 338.83.38

Pharmacia & Upjohn S.p.A.
BREVETTI

PATENT COOPERATION TREATY

14 MAR 2002

MP

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

PHARMACIA & UPJOHN S.P.A.
Patent Department
Viale Pasteur, 10
I-20014 Nerviano
ITALIE

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

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

Date of mailing (day/month/year) 06 March 2002 (06.03.02)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 00156	
International application No. PCT/EP01/07059	International filing date (day/month/year) 20 June 2001 (20.06.01)

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 48385416	
	Facsimile No. +39 02 48385397	
	Teleprinter No.	

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 48385416	
	Facsimile No. +39 02 48385397	
	Teleprinter No.	

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 Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Lazar Joseph PANAKAL Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--

TERAPIA COMBINADA CONTRA TUMORES QUE COMPRENDE DERIVADOS SUSTITUIDOS DE ACRILOIL DISTAMICINA E INHIBIDORES TOPOISOMERASA I Y II

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención proporciona el uso combinado de derivados del acrilóil distamicina, en particular derivados de α -bromo- y α -cloro-acrilóil distamicina de fórmula (I), como se explica en la descripción, y un inhibidor de topoisomerasa I o II antineoplásico, en el tratamiento de tumores. También se proporciona el uso de dichas combinaciones en el tratamiento o prevención de metástasis o en el tratamiento de tumores por inhibición de angiogénesis.

Pharmacia Italia s.p.a. C-00156

WO 01/87789

PCT/EP01/07059

**TERAPIA COMBINADA CONTRA TUMORES QUE COMPRENDE DERIVADOS
SUSTITUIDOS DE ACRILOIL DISTAMICINA E INHIBIDORES
TOPOISOMERASA I Y II**

El presente invento se relaciona con el campo de tratamiento de cáncer y ofrece una composición antitumoral conformada por un derivado sustituido de acrilóil distamicina, más particularmente un derivado de α -bromo- o α -cloro-acrilóil distamicina, y un inhibidor de topoisomerasa de tipos I y II, que tienen efectos sinérgicos antineoplásicos.

La distamicina A y sus análogos, conocidos en este estudio como distamicina y derivados similares a ésta, se conocen en esta disciplina como agentes citotóxicos útiles para la terapia antitumoral.

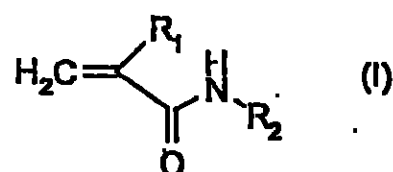
La Distamicina A es una sustancia antibiótica con actividad antiviral y antiprozoal, que tiene un marco de polipirrol [*Nature* 203: 1064 (1964); *J. Med. Chem.* 32: 774-778 (1989)].

Las solicitudes internacionales de patente WO 90/11277, WO 98/04524, WO 98/21202, WO 99/50265, WO 99/50266 y WO 01/40181 (que reivindican prioridad a partir de la solicitud de patente Británica No. 9928703.9), todos a nombre del solicitante mismo e incorporados a este documento por referencia, versan sobre derivados del acrilóil distamicina en donde el medio amidino de la distamicina es reemplazado opcionalmente por grupos finales que contienen nitrógeno tales como cianamidino, N-metilamidino, guanidino, carbamoil, amidoxima, ciano y similares, y/o donde el marco polipirrol

de la distamicina, o una parte de ésta, se reemplaza por medio variantes carbocíclicos o heterocíclicos.

El presente invento proporciona, dentro de un primer aspecto, una composición farmacéutica que se utiliza en la terapia antineoplásica en mamíferos, incluyendo humanos, y que comprende un portador o excipiente farmacéuticamente aceptables:

- un derivado acrilóil distamicina de la formula (I):



donde

R₁ es un átomo de bromo o cloro:

R₂ es un marco de distamicina o similar a la distamicina; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y

- un inhibidor antineoplásico de la topoisomerasa tipos I y II.

El presente invento incluye, dentro de su alcance, las composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los isómeros posibles cubiertos por los compuestos de la formula (I), considerados separadamente o en forma combinada, al igual que los metabolitos y los bioprecursores farmacéuticamente aceptables, (conocidos en otros contextos como prodrogas o drogas precursoras) de los compuestos de la formula (I).

De acuerdo con la presente descripción, a menos que se especifique un contenido distinto, el término distamicina marco R₂ análogo a la distamicina se refiere a cualquier

medio intimamente relacionado desde el punto vista estructural con la distamicina misma, por ejemplo mediante la sustitución opcional del medio amidino final de la distamicina y/o su marco polipirrol, o una parte de éste.

Los inhibidores de la topoisomerasa I y II se conocen dentro de este campo según la descripción que aparece en diversas publicaciones científicas.

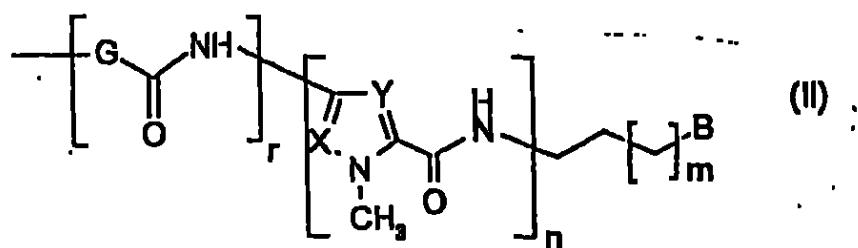
Los representantes principales de los inhibidores de la topoisomerasa I son derivados de la camptotecina, tales como CPT-11, Topotecan, 9-amino-camptotecin, 9-nitro-camptotecin y 10,11-metilenodioxo-camptotecin.

Entre los inhibidores de la topoisomerasa II están en particular los derivados del antraciclina tales como doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, nemorubicina e idarubicina; los compuestos como podofilotoxina, etoposida y teniposida; los análogos derivados de la antraquinona, mitoxantrona y losoxantrona; los derivados de la acridina como ansacrina y actinomaicina D. Consultar a manera de referencia general, la obra Cáncer, Principles and Practice of Oncology, Lippincott-Raven Ed. (1997), 432-452 y 467-483.

De acuerdo con una presentación preferida del invento, se suministran mediante este estudio las composiciones farmacéuticas antes señaladas donde los inhibidores de la topoisomerasa son los inhibidores topoisomerasa II, en particular la doxorubicina y etoposida.

De acuerdo con otra presentación preferida del invento, se suministran en este trabajo las composiciones farmacéuticas anteriores en las cuales, dentro de los derivados de acrilóil

distammina de la formula (I). R_1 tiene los significados antes señalados y R_2 es un grupo de la formula (II) como se expresa a continuación:



donde

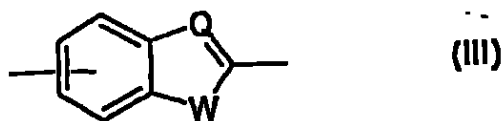
m es un entero de 0 a 2:

n es un entero de 2 a 5:

r es 0 o 1:

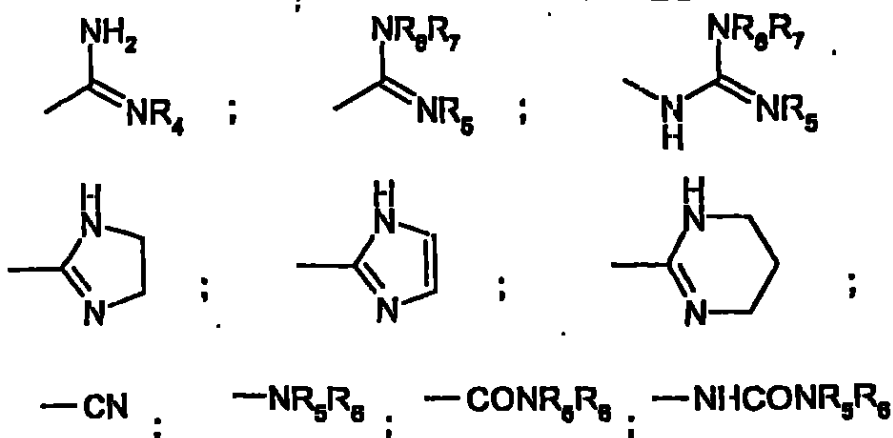
X y Y son iguales o distintos e independientes para cada anillo heterocíclico, un átomo de nitrógeno o un grupo CH;

G es fenileno, un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, o S, o es un grupo de la formula (III) a continuación:



donde Q es un átomo de nitrógeno o un grupo CH y W es un átomo de oxígeno o azufre o bien es un grupo NR_s en donde R_s es un hidrógeno o alquil $\text{C}_1\text{--C}_4$:

B se selecciona a partir del grupo conformado por:

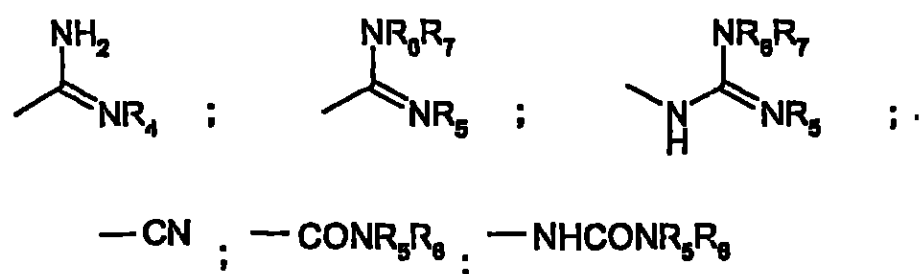


donde R_4 es ciano, amino, hidroxil, o alcoxil C_1-C_4 ; R_5 , R_6 y R_7 iguales o distintos, son hidrógenos, o alquil C_1-C_4 .

De acuerdo con esta descripción, a menos que se especifique algo distinto, el término alquil C_1-C_4 o grupo alcoxil se refiere a un grupo recto o bifurcado seleccionado a partir del metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, sec-butil, tert-butil, metoxil, etoxil, n-propoxil, isopropoxil, n-butoxil, isobutoxil, sec-butoxil o tert-butoxil.

Incluso se prefieren más las composiciones farmacéuticas del invento que comprenden el derivado anterior acrilóil distamicina de la fórmula (I) donde R_1 es bromo o cloro; R_2 es el grupo anterior de la fórmula (II) donde r es 0, m es 0 o 1, n es 4 y B tiene los significados antes señalados.

Se prefieren aun más, dentro de esta clase, las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la fórmula (I) donde R_1 es bromo o cloro; R_2 es el grupo anterior de la fórmula (II) donde r es 0, m es 0 o 1, n es 4, X y Y son ambos grupos CH y B se selecciona a partir de:



donde R_4 es ciano o hidroxil y R_5 , R_6 y R_7 iguales o distintos, son hidrógeno o alquil C_1-C_4 .

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) son aquellas que tienen ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables tales como

clorhídrico. bromhídrico. sulfúrico, nítrico, acético, propiónico, succínico. malónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico y similares.

Los ejemplos de los derivados preferidos del acrilóil distamocina de la fórmula (I), dentro de las composiciones objeto del invento, opcionalmente en la fórmula de sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente 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-bromoacrilóil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-hidrocloruro de 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-bromoacrilóil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-hidrocloruro de 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-bromoacrilóil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-hidrocloruro de 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-bromoacrilóil)amino]-1-metil-1H-imidazol-2-hidrocloruro de 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-hidrocloruro de 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)-4-[(2-cloroacriloil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-hidrocloruro de 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-bromoacriloil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-hidrocloruro de 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-bromoacriloil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-hidrocloruro de 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-bromoacriloil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida.

Los compuestos anteriores de la formula (I), ya sea identificados específicamente como tales o por medio de la formula general, son conocidos o fácilmente preparados de acuerdo con métodos establecidos y reportados, por ejemplo en

las solicitudes antes mencionadas de patentes internacionales WO 90/11277, WO 98/04524, WO 98/21202, WO 99/50265, y WO 99/50266 y WO 01/40181.

El presente invento proporciona igualmente un producto que comprende un derivado acrilóil distamicina de la fórmula (I), según se definió anteriormente, y un inhibidor antineoplásico de la topoisomerasa I o II, en forma de preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia antitumoral.

Otro aspecto más del presente invento consiste en proporcionar un método para el tratamiento de un mamífero, incluyendo al humano, que padezca un estado de patología neoplásica, donde el método comprende la administración a dicho mamífero del derivado acrilóil distamicina antes mencionado de la fórmula (I), y un inhibidor de la topoisomerasa I o II antineoplásico, en cantidades eficaces para producir un efecto antineoplásico y sinérgico.

El presente invento proporciona igualmente un método para disminuir los efectos colaterales causados por la terapia antineoplásica con un agente antineoplásico en un mamífero que lo necesite, incluyendo humanos, donde el método comprende la administración a dicho mamífero de una preparación combinada que involucra un inhibidor de la topoisomerasa I o II antineoplásico y un derivado de acrilóil distamicina de la fórmula (I), según se definió anteriormente, en una cantidad eficaz para producir un efecto antineoplásico sinérgico.

La expresión "efecto antineoplásico sinérgico", tal y como se utiliza en este contexto, significa la inhibición del crecimiento tumoral, preferiblemente la regresión completa de dicho tumor, administrando una cantidad eficaz de la combinación que comprende un derivado acrilóil distamicina de la fórmula (I), y un inhibidor de la topoisomerasa I o II a mamíferos, incluyendo humanos.

Los términos "administrado" o "administrando", tal y como se utilizan en este contexto, se refieren a la administración por vía parenteral y/o oral; el término "parenteral se refiere a la administración intravenosa, subcutánea e intramuscular.

De acuerdo con el método del presente invento, el derivado de acrilóil distamicina se puede administrar simultáneamente con el compuesto que tiene una actividad inhibitoria de la topoisomerasa I o II, por ejemplo, con un compuesto de la clase camptotecina, antraciclina, mitoxantrona, epipodofilotoxina, o acridina. En forma alterna, ambos compuestos pueden ser administrados secuencialmente en cualquier orden.

De acuerdo con esta descripción, se apreciará que el método actual preferido y el orden de administración variaran de acuerdo con ciertos factores, entre otros, la formulación particular del acrilóil distamicina de la fórmula (I) que se esté utilizando, la formulación en particular del inhibidor de la topoisomerasa I o II que se emplee, o de las camptotecinas tales como CPT-11, topotecan, 9-AC; y las antraciclinas tales como doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, nemorubicina; las andraquinonas

tales como mitoxantrona y losoxantrona; las epipodofilotoxinas tales como etoposida, teniposida; los derivados de acridina tales como amsacrina y actinomaicina D., el modelo de tumor en particular que se esté tratando al igual que el hospedero en particular que se trate.

Para administrar el derivado de acríloil distamicina de la fórmula (I), de acuerdo con el método de invención, el curso de terapia generalmente utilizado comprende dosis que varían desde 0.05 hasta 100 mg/m² aproximadamente de área de superficie corporal, y más preferiblemente, de 0.1 hasta 50 mg/m² aproximadamente de área de superficie corporal.

Para la administración del inhibidor de la topoisomerasa I o II, de acuerdo con el método de invención, el curso de terapia generalmente utilizando comprende lo siguiente:

- cuando se administra camptotecinas: las dosis varían de 1 a 1000 mg/m² aproximadamente de área de superficie corporal, y más preferiblemente de 10 a 500 mg/m² de área de superficie corporal aproximadamente;
- cuando se administra antraciclinas: las dosis varían de 0.1 a 1000 mg/m² aproximadamente de área de superficie corporal, y más preferiblemente de 0.5 a 500 mg/m² aproximadamente de área de superficie corporal;
- cuando se administran epipodofilotoxinas: las dosis varían de 1 a 500 mg/m² aproximadamente de área de superficie corporal, y más preferiblemente, de 10 a 400 mg/m² de área de superficie corporal aproximadamente;
- cuando se administran antraquinonas: las dosis varían de 1 a 300 mg/m² aproximadamente de área de superficie corporal, y más preferiblemente, de 5 a 100 mg/m² de área de superficie

corporal aproximadamente:

- cuando se administra acridina y derivados de la actinomicina D: las dosis varían de 1 a 1000 mg/m² de área de superficie corporal aproximadamente, y más preferiblemente, de 10 a 500 mg/m² aproximadamente de área de superficie corporal.

La terapia antineoplásica del presente invento es particularmente adecuada para el tratamiento de tumores de seno, ovario, pulmón, colon, riñón, estómago, páncreas, hígado, melanoma, leucemia y de cerebro en mamíferos, incluyendo humanos.

En otro aspecto posterior, el presente invento se dirige a la preparación de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un derivado de acrilóil distamicina de la fórmula (I), según se definió anteriormente, y un inhibidor antineoplásico de la topoisomerasa I o II en la preparación de un medicamento para ser utilizado en la prevención o tratamiento de metástasis o para el tratamiento de tumores por inhibición de angiogénesis.

Según se indicó anteriormente, el efecto de un derivado acrilóil distamicina de la fórmula (I) y un inhibidor topoisomerasa I o II, tales como la antraciclina o los derivados de etoposida, se incrementan significativamente sin un incremento paralelo de toxicidad. En otras palabras, la terapia combinada del presente invento mejora los efectos antitumorales de los derivados acrilóil distamicina y del inhibidor de la topoisomerasa I o II, y por lo tanto proporciona el tratamiento más eficaz y menos tóxico contra

los tumores.

Los efectos superaditivos de las preparaciones combinadas del invento se muestran por ejemplo mediante las siguientes pruebas *in vivo*, que tienen por objeto ilustrar el presente invento sin establecerle limitaciones al mismo.

La Tabla 1 muestra la actividad antileucémica en la leucemia murine L1210 diseminada, obtenida por la combinación de 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-hidrocloruro de carboxamida, como compuesto representativo de la formula (I), código interno PNU 166196, con doxorubicina. En la dosis de 10 mg/kg de doxorubicina solamente (día +1 después de la inyección tumoral y 2 horas después de la administración PNU 166196) y en la dosis de 0.52 mg/kg de PNU 166196 solamente (días +1) se hizo la asociación, sin toxicidad, con los valores ILS% de 58 y 33 respectivamente. Combinando la doxorubicina y PNU 166196 a las mismas dosis con el mismo plan, se observó un incremento de actividad con los valores ILS% de 100, indicando de esta manera un efecto sinérgico.

Tabla 1: Actividad antileucémica contra leucemia murine L1210¹ diseminada de un derivado acriloil distamicina (I) en combinación con la doxorubicina.

Compuesto	Programación del tratamiento	Dosis ² (mg/kg/día)	ILS ³	Tox ⁴
PNU 166196	iv +1	0.52	33	0/10

Doxorubicina	iv +1 (*)	10	58	0/10
PNU 166196 + Doxorubicina	iv +1 iv +1 (*)	0.52 + 10	100	0/10

1) Las células leucemia L1210 (10^5 /rata macho CD2F1) se inyectan IV en el día 0.

2) El tratamiento se administra por vía intravenosa.

3) Incremento del término de vida: $[(\text{tiempo medio de sobrevivencia de ratas macho tratadas} / \text{tiempo medio de sobrevivencia de controles}) \times 100] - 100$

4) Número de muertes tóxicas/números de ratas macho.

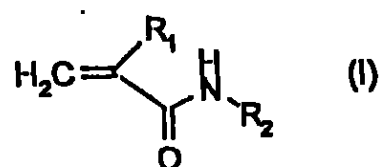
(*) se administró doxorubicina 2 horas después de la administración de PNU 166196.

Para estos experimentos. se solubilizaron PNU 166196 y doxorubicina en agua para inyección.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un portador o excipiente farmacéuticamente aceptables, y como ingrediente activo.

- un derivado acrilóil distamicina de la fórmula (I):



donde

R₁ es un átomo de bromo o cloro;

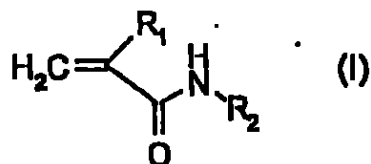
R₂ es un marco de distamicina o similar a la distamicina; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y

- un inhibidor antineoplásico de la topoisomerasa tipos I o II.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 donde el inhibidor de la topoisomerasa es un inhibidor de la topoisomerasa II que se selecciona a partir de los derivados de la antraciclina, incluyendo doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, nemorubicina e idarubicina; compuestos de la epipodofilotoxina que incluyen etoposida y teniposida; derivados de la antraquinona que incluyen mitoxantrona y losoxantrona; derivados de la acridina que incluyen amsacrina y dactinomicina D.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, donde el inhibidor de la topoisomerasa II es doxorubicina o etoposida.

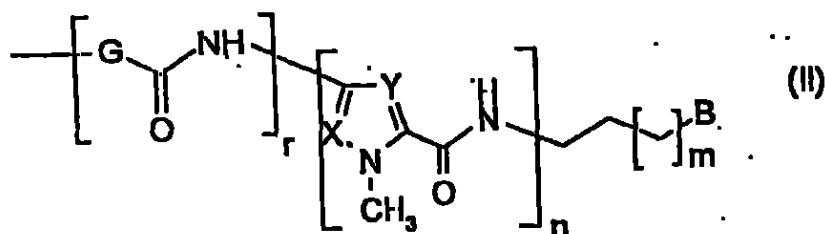
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende un derivado de acrilóil distamicina de la fórmula (I):



donde

R₁ es un átomo de bromo o cloro:

R₂ es un grupo de la fórmula (II)



donde

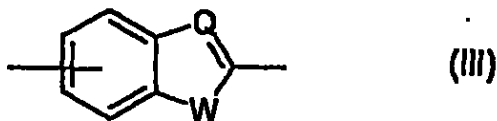
m es un entero de 0 a 2:

n es un entero de 2 a 5:

r es 0 o 1:

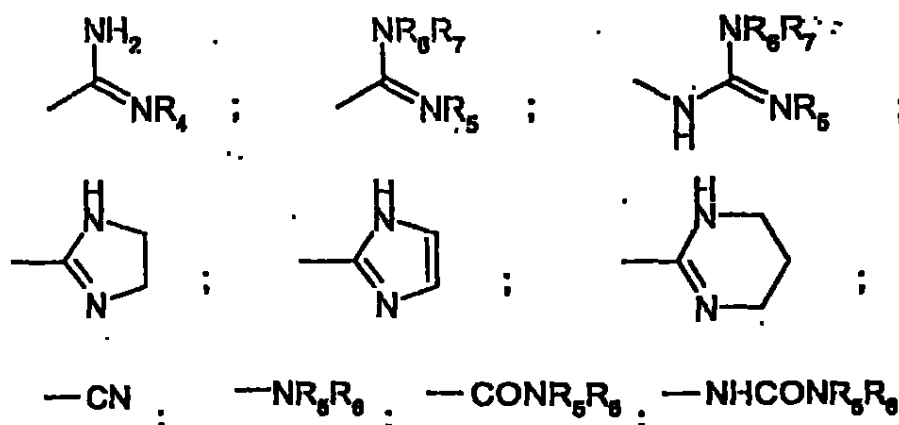
X y Y son iguales o distintos e independientes para cada anillo heterocíclico, un átomo de nitrógeno o un grupo CH;

G es fenileno, un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, o S, o es un grupo de la fórmula (III) a continuación:



donde Q es un átomo de nitrógeno o un grupo CH y W es un átomo de oxígeno o azufre o bien es un grupo NR_s en donde R_s es un hidrógeno o alquil C₁-C₄:

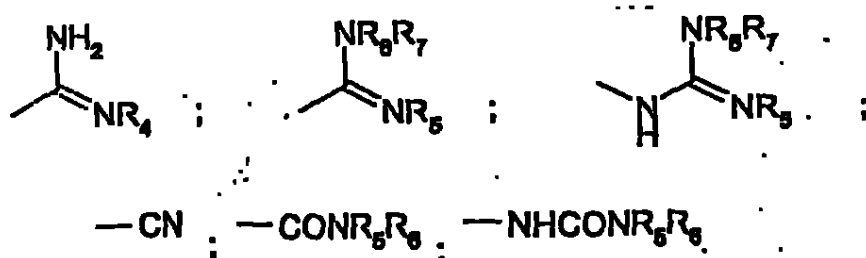
R se selecciona a partir del grupo conformado por:



donde R_4 es ciano, amino, hidroxil, o alcoxi C_1 - C_4 ; R_5 , R_6 y R_7 iguales o distintos, son hidrógenos, o alquil C_1 - C_4 .

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 que comprende un derivado acrilóil distamicina de la fórmula (I) donde R_1 , R_2 y B corresponden a la definición de la reivindicación 4, r es 0, m es 0 o 1, y n es 4.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 que comprende un derivado acrilóil distamicina de la fórmula (I) donde R_1 y R_2 corresponden a la definición de la reivindicación 4, r es 0, m es 0 o 1, n es 4. X y Y son ambos grupos CH y B se selecciona a partir de:



donde R_4 es ciano o hidroxil y R_5 , R_6 y R_7 iguales o distintos, son hidrógeno o alquil C_1 - C_4 .

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende un derivado acrilóil distamicina, opcionalmente en la fórmula de sal

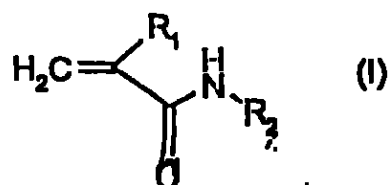
farmacéuticamente aceptable, seleccionada a partir del grupo conformado por:

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-hidrocloruro de 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-hidrocloruro de 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-hidrocloruro de 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-hidrocloruro de 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-hidrocloruro de 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-

bromoacrililoil)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-cloroacrililoil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-hidrocloruro de 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-hidrocloruro de 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-hidrocloruro de 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.

B. Productos que comprenden un derivado acrililoil distamicina de la formula (I):



donde

R₁ es un átomo de bromo o cloro:

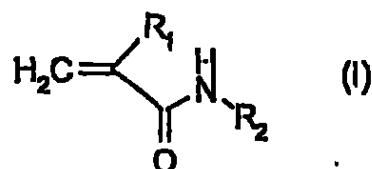
R₂ es una distamicina o marco análogo a la distamicina; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y un inhibidor antineoplásico de la topoisomerasa tipos I o II, en forma de preparación combinada para uso simultáneo, separado o

secuencial en el tratamiento de tumores.

H. Productos de acuerdo con la reivindicación 8 donde el inhibidor de la topoisomerasa es un inhibidor topoisomerasa II que se selecciona a partir de derivados antraciclina, que incluyen doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, nemorubicina e idarubicina; compuestos de la epipodofilotoxina que incluyen etoposida y teniposida; derivados de la antraquinona que incluyen mitoxantrona y losoxantrona; derivados de acridina que incluyen amsacrina y dactinomicina.

10. Productos de acuerdo con la reivindicación 9 donde el inhibidor de la topoisomerasa II es doxorubicina o etoposida.

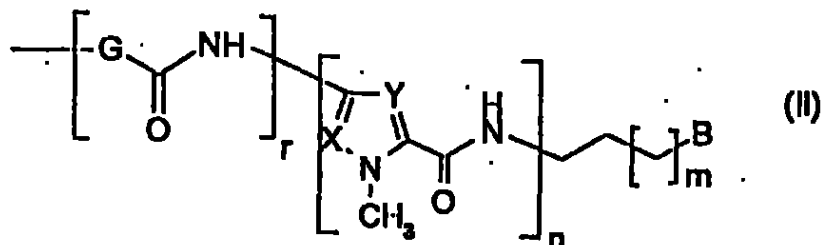
11. Productos de acuerdo con la reivindicación 8 que comprenden un derivado acrilóil distamicina de la fórmula (I)



donde:

R₁ es un átomo de bromo o cloro:

R_2 es un grupo de la formula (II)



donde

m es un entero de 0 a 2:

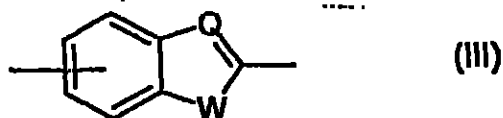
n es un entero de 2 a 5:

r es 0 o 1;

X y Y son iguales o distintos e independientes para cada anillo heterocíclico, un átomo de nitrógeno o un grupo CH;

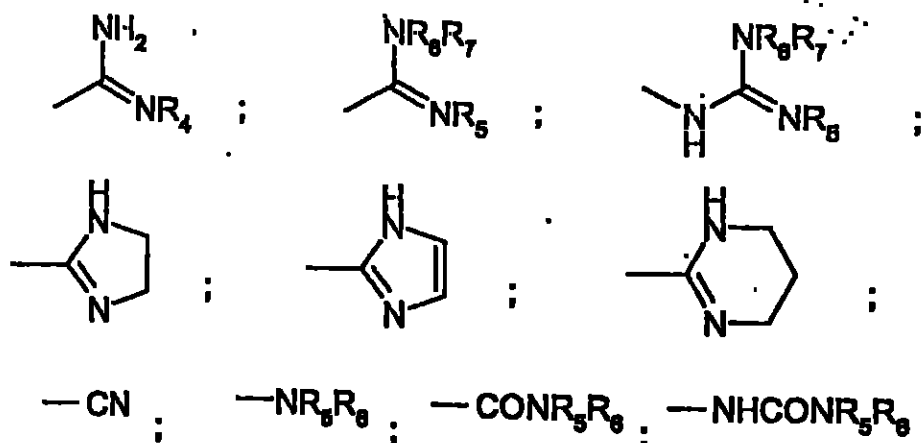
G es fenileno, un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre

N, O, o S, o es un grupo de la fórmula (III) a continuación:



donde Q es un átomo de nitrógeno o un grupo CH y W es un átomo de oxígeno o azufre o bien es un grupo NR_3 en donde R_3 es un hidrógeno o alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$:

B se selecciona a partir del grupo conformado por:



donde R_4 es ciano, amino, hidroxilo, o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$; R_5 , R_6 y R_7 iguales o distintos, son hidrógenos, o alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$.

12. Productos de acuerdo con la reivindicación 8 donde el derivado acrililoil distamicina se selecciona del grupo según se define en la reivindicación 7.

13. El uso de un derivado acrililoil distamicina de la fórmula (J), según se definió en una de las reivindicaciones de 1 a 7

en la preparación de un medicamento para uso en terapia de combinación con un inhibidor antineoplásico de la topoisomerasa I o II en el tratamiento de tumores.

14. El uso de acuerdo con la reivindicación 13 donde el medicamento comprende además el mencionado inhibidor de la topoisomerasa I o II.

15. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 13 o 14 donde el inhibidor de la topoisomerasa es un inhibidor topoisomerasa tipo II que se selecciona a partir de la etoposida o doxorubicina.

65

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicacion de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- Descripción de la invención ☒ 43
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒ 2,3

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