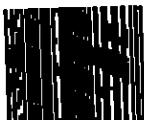


PETITORIO


Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA



03 003259 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03003259 00000000

Folios: 60

Fecha (ACB): 2003-01-20 16:21:36

Tributo : 011 SCT-PATENT 379 PASE EXCZ 411 PRESENTAC
 Dependencia: 0000 DIVISION 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.E.



Otro



C.C.



NIT



Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 17.159.681

TP 10.784

④

**INVENTOR(ES)
(72)**

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

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

Nacionalidad o Domicilio: ITALIA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/07084

Fecha: Junio 20, 2001

Publicación Internacional No. WO 01/97790 A3

Fecha: Diciembre 27, 2001

⑥

**Título (54) "TERAPIA COMBINADA CONTRA TUMORES QUE COMPRENDE DERIVADOS
SUSTITUIDOS DEL ACRILOIL DISTAMICINA Y AGENTES ALQUILANTES"**

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 45/06

// A61K 31/555

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Junio 23, 2000

(31) Número de Solicitud

0015447.6

⑨

Comprobante de Pago No. 02-86,435 y 03-793**Fecha:** Diciembre 24, 2002 y Enero 7, 2003

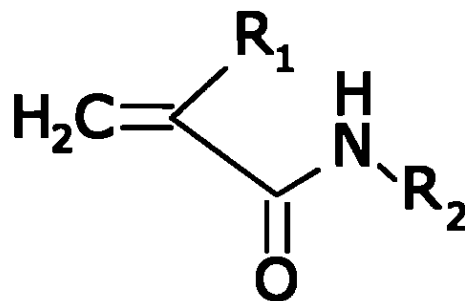
ANEXOS

10

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite 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 Búsqueda Internacional y su traducción, Publicación con su traducción y Documento de cambio de nombre y su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



(I)

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LOREDA

FIRMA:

C.C. 17.169.681 Bta. T.P. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REGISTRO DE PATENTES Y MARCAS

Indicador : 000000 000000

Folios: 00

Fecha (MES): 000-00-00 00:00:00

ACT : 0000 Trámite : 000 OCT-00000 000 FINE 0000 000 PREVENIR

Superioridad: 0000 DIVISION DE TRAMITACION

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 06,435
FECHA : 0000-00-00 DE 0000

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Gr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	3139731	26/12/2002	149,623,799.00

CONCEPTO

DET. IDENTIFICACION	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
0000-00-00 0000000000	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	173,030.00
	TOTAL :	173,030.00

CUM: 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 Y CLASIFICACION

Indicacion : 00000000 00000000

Fecha 0000 : 2000-01-02 16:21:36

Folios: 40

Tramite : 001 PCT-PROCESO 279 FINE 0001 411 PRESENCIA
Expediente: 0000 EXISTENTE DE CANCELACION

000 : 00000000-0

EXISTENTE DE CANCELACION : 000 - 000
ET. 1 : 0000 7 DE 2000

0000 CANCELACION 0000

DESCRIPCION	TIPO PAGO	MONEDA	CUENTA	NO. PAGO	FECHA PAGO	VALOR
00000000 00000000	00000000	00000000	00000000	00000000	00000000	00000000

0000 CANCELACION 0000

DESCRIPCION	MONEDA	VALOR
00000000 00000000	00000000	00000000
00000000 00000000	00000000	00000000
00000000 00000000	00000000	00000000

0000 VEINTIDOS MIL PESOS

00000000 : 

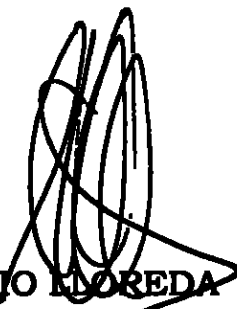
00000000 AL EXISTENTE 0000

00000000 DE CANCELACION DE PAGO 0000 PAGA 0000 0000
0000 PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARJETA VIENTE Y 0000 0000
00000000 POR 00000000 0000.

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 esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. No. 10.784
Código 231

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 38R47 H501V

AUTENTICACION DE FIRMA

== Certifico yo suscrita Dra. GRAZIA SCARPONI, Notario en Milán e inscrita al Colegio Notarial de Milán, verdadera y auténtica 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 Milán 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 Milán, 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.

== Milán, 13 de marzo de 2002.

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

"APOSTILLE"

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. Pais :

ITALIA

el presente acto público

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

certificado

5. en Milán..... - 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)

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
444287
Domenico Cifroni
COPIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2002 APR 19
JEFE DE LEGALIZACION
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.
NO SE ACEPTA
RESPONSABILIDAD
18 OCT 2002
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (R)

Domenico Cifroni
cc 2055-006-AP
(18 de ABRIL de 2002)
Res. 2055-006-AP

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 hicieren en nuestro beneficio

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

Dado y firmado Milán, Marzo 13 de 2002

6
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 Bogotá, 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 conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this MILAN, MARCH 13th, 2002

PHARMACIA ITALIA S.p.A.

Protocolizado
FEB 18 2002
FABLO BENDEZ UARAJAS
NOTARIO (E)

2055 11p

Dott. GRAZIA SCARPONI
NOTAIO
20128 MILANO - Via Stampa, 18
Cod. F. 8CB GRZ 38947 H8019

AUTENTICA DI FIRMA

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

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

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

Milano, li 13 MAR. 2002



Grazia Scaroni

APOSTILLE

Il presente documento è stato autografo da me sottoscritta il giorno 13 del mese di Marzo dell'anno 2002.

Il presente documento è stato autografo da me sottoscritta il giorno 13 del mese di Marzo dell'anno 2002.

Il presente documento è stato autografo da me sottoscritta il giorno 13 del mese di Marzo dell'anno 2002.

Il presente documento è stato autografo da me sottoscritta il giorno 13 del mese di Marzo dell'anno 2002.

Il presente documento è stato autografo da me sottoscritta il giorno 13 del mese di Marzo dell'anno 2002.

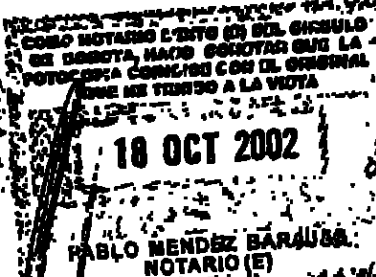
Il presente documento è stato autografo da me sottoscritta il giorno 13 del mese di Marzo dell'anno 2002.

Il presente documento è stato autografo da me sottoscritta il giorno 13 del mese di Marzo dell'anno 2002.

2055 11p

Sig. lo di Paolo

Adottati



Repubblica
di Milano (Dott.ssa Ada Nizzi)

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).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

{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).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

{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
ple 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).

María Amparo Notario

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

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

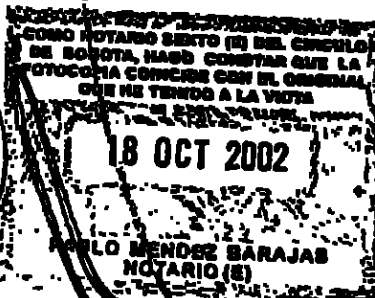
NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

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 that the facts therein
contained are true, which he attests.





FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Bogotá, Colombia - 1999

8

Expediente No		No de Folio
03003759		
Item	No de unidades	
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	4
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	

Observaciones: Sobre que no contiene Arte Final

Folio 9, 10, 11. EXTRACTS RELATION 7
TARTAN ARCHIVE

972

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 00154	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 01/07064	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 20/06/2001	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 23/06/2000
Solicitante PHARMACIA & UP JOHN 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 5 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 amino 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:

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 01/07064

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 A61K45/06 A61K31/4025 A61K33/24 A61K31/555

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 A61K

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

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

EPO-Internal

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); CAPOLONGO L) Febrero 5, 1998 (1998-02-05) citado en la solicitud página 20, línea 15-29; reivindicaciones; ejemplo 5 * Ver en particular página 20 línea 27 * reivindicación 6 —	1-19
X	WO 99 50266 A (BARALDI, PIER GIOVANNI ; CALDARELLI MARINA (IT); BERIA ITALO (IT); C) Octubre 7, 1999 (1999-10-07) citado en la solicitud página 19, línea 8-33; ejemplos 1,2 * Ver en particular línea 28 * reivindicaciones — —/—	1-19

☒ 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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Noviembre 9, 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. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,

Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Veronese, A

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 98 21202 A (BARALDI PIER GIOVANNI ; CALDARELLI MARINA (IT); BERIA ITALO (IT); C) Mayo 22, 1998 (1998-05-22) página 21, línea 7-22; reivindicaciones; ejemplo 2	1-19
Y	— TAGLIABUE G Y COL: "Combinacion del Nuevo Alquilador del Surco Menor Tallimusina y Melfalán" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 33, no. 2, Febrero 1997 (1997-02), páginas 284-287, XP004282511 ISSN: 0959-8049 * Ver discusión* resumen; figuras	1-19
Y	— WO 99 34796 A (GRANDI MARIA; SOLA FRANCESCO (IT); PHARMACIA & UP JOHN SPA (IT)) Julio 15, 1999 (1999-07-15) reivindicaciones; tablas 1, 3 página 3, línea 11 -página 5, línea 20	1-20
Y	— COZZI P Y COL: "Derivados Citotóxicos alfa-bromoacrilicos de análogos de distamicina modificados en la mitad amidino" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 10, no. 11, Junio 2000 (2000-06), páginas 1273-1276, XP004200573 ISSN: 0960-894X el documento completo	1-20
Y	— COZZI P Y COL: "Derivados citotóxicos halogenoacrilicos de distamicina A" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 10, no. 11, Junio 2000 (2000-06), páginas 1269-1272, XP004200572 ISSN: 0960-894X el documento completo	1-20

12 15

INFORMACION ADICIONAL CONTINUA DE PCT/ISA/ 210

Continuación de la casilla I.2

Reivindicaciones Nos. : 1, 2, 7, 8

La expresión "análogos de distamicina" y la expresión "agente alquilado" en las reivindicaciones 1 y 7 son de finalidad abierta y se refieren a un número extremadamente grande de posibles compuestos. Además, no es posible determinar para las reivindicaciones 1 y 7 como y en que posición el derivado de distamicina está unido a la mitad de acrililoil. Por consiguiente, las reivindicaciones 1, 2 y 7, 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 son cubiertos por la fórmula (I) y por la expresión "agentes alquilantes" en las reivindicaciones 1 y 7. 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-II) en las reivindicaciones 3, 9, y los agentes alquilantes listados en la reivindicación 2, en particular con respecto a los compuestos mencionados explícitamente en la reivindicación 6.

Las Reivindicaciones 1, 2 y 7, 8 no han sido buscadas.

Se dirige la atención del solicitante al hecho que las reivindicaciones, o parte de ellas, relacionadas con invenciones respecto a las cuales no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional 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.

**Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/07064**

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
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
				US	6214860	B1	10-04-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 00154	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 01/07064	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 5 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:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(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 this 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
PCT/EP 01/07064

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K45/06 A61K31/4025 A61K33/24 A61K31/555

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; claims; example 5 * See in particular page 20 line 27 * claim 6	1-19
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; examples 1,2 * See in particular line 28 * claims	1-19
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

9 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. 5816 Patentkan 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Veronese, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 01/07064

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; claims; example 2	1-19
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	1-19
Y	WO 99 34796 A (GRANDI MARIA ;SOLA FRANCESCO (IT); PHARMACIA & UPJOHN SPA (IT)) 15 July 1999 (1999-07-15) claims; tables 1,3 page 3, line 11 -page 5, line 20	1-20
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	1-20
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	1-20

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1,2,7,8

The expression "distamycin-like framework" and the expression "alkylating agent" in claims 1 and 7 are open ended and relate to an extremely large number of possible compounds. Furthermore, it is not possible from claims 1 and 7 to determine how and in which position the distamycin derivative is bound to the acryloyl moiety. Consequently, claims 1, 2 and 7, 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) and by the expression "alkylating agents" in claims 1 and 7. 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-II) in claims 3, 9, and the alkylating agents listed in claim 2, with particular regard to the compounds explicitly mentioned in claim 6.

Claims 1,2 and 7,8 have not been searched.

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 56.1(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

PLT/EP 01/07064

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	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
			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 de 2001 (27.12.2001)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 01/97790 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 45/06,
31/4025, 33/24, 31/555

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.

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP01/07064

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

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente Eurasiática (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).

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

Publicada:
- con reporte de búsqueda internacional
- completamente en formato electrónico (excepto por esta página
frontal) y disponible a solicitud de la Oficina Internacional

(30) Información de Prioridad:
0015447.6 Junio 23 de 2000 (23.06.2000) GB

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

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

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

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

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,

(54) Título: "TERAPIA COMBINADA CONTRA TUMORES QUE COMPRENDE DERIVADOS
SUSTITUIDOS DEL ACRILOIL DISTAMICINA Y AGENTES ALQUILANTES"

(57) Resumen: La presente invención proporciona el uso combinado de derivados del acrilolil distamicina, en particular derivados de α -bromo- y α -cloro-acrilolil distamicina de fórmula (I), como se explica en la descripción, y un agente alquilante, en el tratamiento de tumores. También se proporciona el uso de dicha combinación en el tratamiento o prevención de metástasis o en el tratamiento de tumores por inhibición de angiogénesis.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/97790 A3

(51) International Patent Classification: A61K 45/06,
31/4025, 33/24, 31/555

(21) International Application Number: PCT/EP01/07064

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0015447.6 23 June 2000 (23.06.2000) GB

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GERONI, Maria,
Cristina, Rosa [IT/IT]: Via Correggio, 48, I-20149 Milano
(IT). COZZI, Paolo [IT/IT]: Via Zanella 48/5, I-20133 Mi-
lano (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
- entirely in electronic form (except for this front page) and
available upon request from the International Bureau

(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: COMBINED THERAPY AGAINST TUMORS COMPRISING SUBSTITUTED ACRYLOYL DISTAMYCIN
DERIVATIVES AND ALKYLATING AGENTS

(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 alkylating agent, in the treatment of tumors. Also provided is the use of the said combination in the treatment or prevention of metastasis or in the treatment of tumors by inhibition of angiogenesis.

WO 01/97790 A3

24
-21

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 00154	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP 01/07064	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 7 A61K45/06		
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>2</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de _____ páginas.	
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 17/01/2002	Fecha de terminación de este reporte 14/06/2002
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399 - 0, Tx: 523656 eprmu d Fax: (+49- 89) 2399- 4465	Funcionario autorizado FOERSTER W K Teléfono No. (+49-89) 2399 2828

Forma PCT/IPEA/409 (carátula) (Julio 1998)

25
22

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP 01/07064

I. Bases del Reporte

La base de este examen preliminar internacional es la solicitud como fue originalmente presentada.

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

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

V. Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(II) con respecto a la novedad, nivel inventivo o la aplicación industrial.

En el grado en que el examen preliminar internacional ha sido realizado (ver ítem III arriba) se puntualiza lo siguiente:

A la Luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención como es definida en por lo menos algunas de las reivindicaciones, que han sido objeto de un reporte de búsqueda internacional, no parece cumplir con los criterios mencionados en el Artículo 33(1) del PCT, esto es, no parece ser novedosa y/o involucrar un nivel inventivo (ver reporte de búsqueda internacional, en particular los documentos citados X y/o Y y la correspondiente reivindicación citada).

PATENT COOPERATION TREATY

38
13

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To: LONGONI, Alessandra PHARMACIA ITALIA S.P.A. Patent Department Viale Pasteur, 10 I-20014 Nerviano (Milan) ITALIE	Pharmacia Italia S.p.A. BREVETTI 21313 2002 YP	NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1)
Date of mailing (day/month/year) 19/06/2002		Applicant's or agent's file reference 00154
IMPORTANT NOTIFICATION		
International application No. PCT/EP 01/ 07064	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.

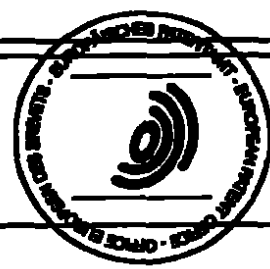
4. **REMINDER**
 The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with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

MP

Name and mailing address of the IPEA/ European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer FERRO VASCONCELOS M Tel. (+49-89) 2399 2828
--	---



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 00154	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP 01/ 07064	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 A61K45/06		
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 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 17/01/2002	Date of completion of this report 14/06/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523636 sprnu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer FOERSTER W K Tel. (+49-89) 2399 2828

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



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/EP 01/07064

28
25

I. Basis of the report

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

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

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

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

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

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

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 ITALIA SpA
Patent Department
Viale Pasteur, 10
I-20014 Nerviano
ITALIA

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
01 de Marzo de 2002 (01.03.02)

Archivo de referencia del solicitante o agente
00154

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/EP01/07064

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 48381

No. Facsímil
+39 02 48382734

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 48381

No. Facsímil
+39 02 48382734

No. Teleimpresora

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

La persona en la Casilla 1 ha transferido el traspaso a la persona en la Casilla 2. Por favor note también el cambio en la dirección para la correspondencia

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 WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímil No.: (41-22) 740.14.35

Funcionario autorizado
R. Raissi

Teléfono No.: (41-22) 338.83.38

39
76

Pharmacia & Upjohn S.p.A.
BREVETTI

PATENT COOPERATION TREATY

7 - MAR 2002

MP

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

PHARMACIA ITALIA SpA
Patent Department
Viale Pasteur, 10
I-20014 Nerviano
ITALIENOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year)

01 March 2002 (01.03.02)

Applicant's or agent's file reference

00154

International application No.

PCT/EP01/07064

International filing date (day/month/year)

20 June 2001 (20.06.01)

IMPORTANT NOTIFICATION

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
ItalyCORRECTED
VERSION

State of Nationality

IT

State of Residence

IT

Telephone No.

+39 02 48381

Facsimile No.

+39 02 48382734

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 48381

Facsimile No.

+39 02 48382734

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

Person in Box 1 has transferred the assignment to the person in Box 2. Please also note
the change in address for correspondence.

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

R. Raissi

Telephone No.: (41-22) 338.63.38

21
23

**TERAPIA COMBINADA CONTRA TUMORES QUE
COMPRENDE DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL ACRILOIL
DISTAMICINA Y AGENTES ALQUILANTES**

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD

La presente invención proporciona el uso combinado de derivados del acrililoil distamicina, en particular derivados de α -bromo- y α -cloro-acrililoil distamicina de fórmula (I), como se explica en la descripción, y un agente alquilante, en el tratamiento de tumores. También se proporciona el uso de dicha combinación en el tratamiento o prevención de metástasis o en el tratamiento de tumores por inhibición de angiogénesis.

32
29

WO 01/97790

PCT/EP01/07064

**TERAPIA COMBINADA CONTRA TUMORES QUE COMPRENDE
DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL ACRILOIL DISTAMICINA Y
AGENTES ALQUILANTES**

El presente invento se relaciona con el campo de tratamiento de cáncer y ofrece una composición antitumoral conformada por un derivado sustituido del acrilóil distamicina, más particularmente un derivado de α -bromo- o α -cloro-acrilóil distamicina, y el agente alquilante, que tiene un efecto sinérgico y antineoplásico.

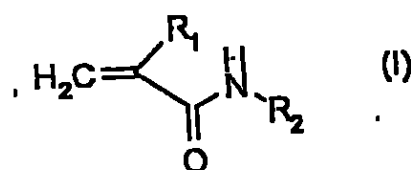
La distamicina A y sus análogos, conocidos en este estudio como distamicina y derivados similares a ésta, se conocen en esta disciplina como agentes citotóxicos útiles para la terapia antitumoral.

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 acrílico de 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 agente alquilante.

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

De acuerdo con la presente descripción, a menos que se especifique un contenido

distinto, el término distamicina marco R_2 análogo a la distamicina se refiere a cualquier medio íntimamente 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.

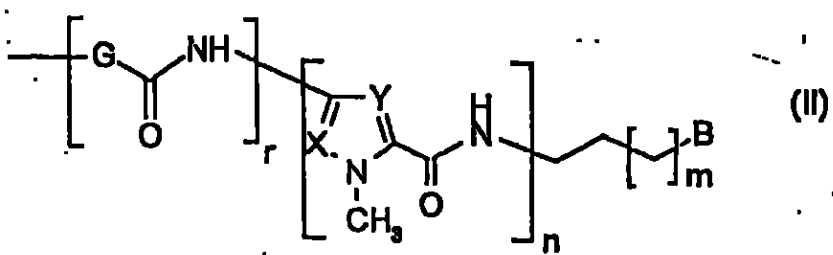
Los agentes alquilantes son ampliamente conocidos dentro de este campo según descripciones hechas en diversas publicaciones científicas.

Son representativos de esta clase de compuestos, por ejemplo las mostazas como la melfalan, clorambucil, mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida y busulfan; nitrosoureas como carmustina, lormustina, semustina y fotemustina; tetrazinas como decarbazina y temozolomida; aziridinas como tiotepa y mitomicin C y derivados del platino como cisplatín, carboplatín, oxaliplatín, nedaplatín y lobaplatín y similares.

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 presentan en este documento las composiciones farmacéuticas antes mencionadas en donde el agente alquilante se selecciona a partir de mostazas y derivados del platino tales como cisplatín, carboplatín y oxaliplatín.

De acuerdo con otra presentación preferida del invento, se suministran en este trabajo las composiciones farmacéuticas antes señaladas, en donde junto con el derivado de acrilóil distamicina de la fórmula (I), R_1 tiene los significados antes señalados y R_2 es un grupo de la fórmula (II) como se expresa a continuación:



donde

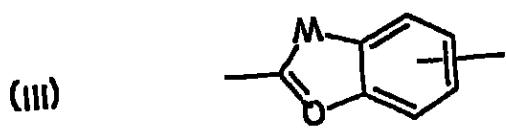
m es un entero de 0 a 2;

n es un entero de 2 a 5;

r es 0 o 1;

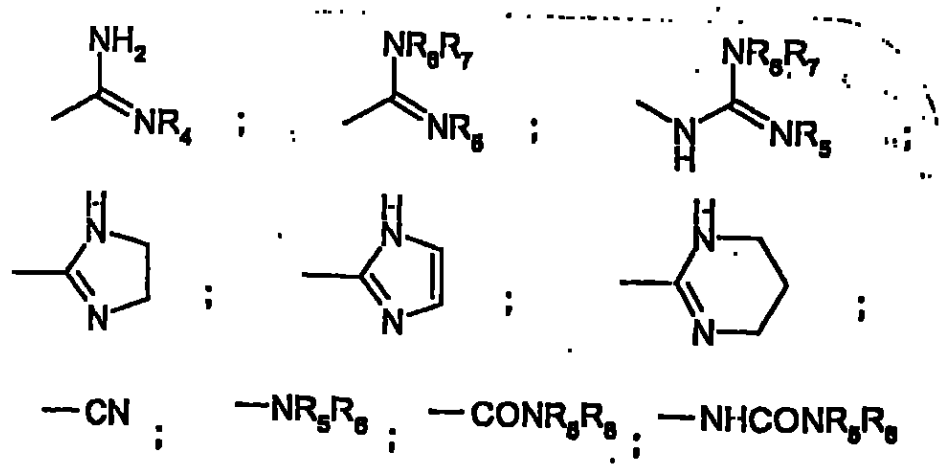
X y Y son iguales o distintos e independientes para cada anillo heterocíclico, un átomo de nitrógeno o un grupo CH;

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_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:



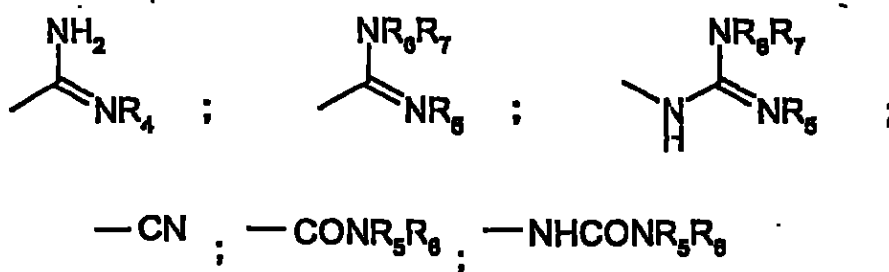
36
33

donde R_4 es ciano, amino, hidroxilo, o alcoxi 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 alcoxi se refiere a un grupo recto o bifurcado seleccionado a partir del metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, sec-butil, tert-butil, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o tert-butoxi.

Incluso se prefieren más las composiciones farmacéuticas del invento que comprenden el derivado anterior acrilil distamicina de la formula (I) donde R_1 es bromo o cloro; R_2 es el grupo anterior de la formula (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 formula (I) donde R_1 es bromo o cloro; R_2 es el grupo anterior de la formula (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 hidroxilo 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 formula (I) son

27
31

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 distamicina 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

8
solicitudes antes mencionadas de patentes internacionales WO 90/11277, WO 98/04524, WO 98/21202, WO 99/50265, y WO 99/50266 al igual que en la patente 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 agente alquilante, como preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia antitumoral.

Un aspecto posterior 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 agente alquilante, 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 agente alquilante y un derivado acrilóil distamicina de la fórmula (I), según se definió anteriormente, en cantidades eficaces para producir un efecto antineoplásico y 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 acrílico distamicina de la fórmula (I), y un agente alquilante 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 acrílico distamicina se puede administrar simultáneamente con el agente alquilante, o de manera alterna, y ambos compuestos pueden ser administrados secuencialmente en cualquier orden.

En este orden de ideas, se apreciará que el método actual preferido y el orden de administración varían de acuerdo con ciertos factores, entre otros, la formulación particular del acrílico distamicina de la fórmula (I) que se esté utilizando, la formulación en particular del agente alquilante que se esté utilizando, y el modelo de tumor en particular que se esté tratando al igual que el hospedero en particular que se esté sometiendo a tratamiento.

Para administrar el derivado de acrílico 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 agente alquilante, de acuerdo con el método de invención, el curso de terapia generalmente utilizando comprende:

para la administración de compuestos de mostazas las dosis que varían desde 1

47
30

10

mg/m² hasta 5000 mg/m² aproximadamente de área de superficie corporal, y más preferiblemente de 10 a 1000 mg/m² de área de superficie corporal;

para la administración de derivados de nitrosourea las dosis varían de 1 mg/m² hasta 1000 mg/m² aproximadamente de área de superficie corporal, y más preferiblemente, de 10 a 1000 mg/m² aproximadamente de área de superficie corporal;

para la administración de tetrazina y compuestos de aziridina las dosis varían de 1 mg/m² hasta 1000 mg/m² aproximadamente de área de superficie corporal, y más preferiblemente, de 10 a 1000 mg/m² aproximadamente de área de superficie corporal;

para la administración de derivados de platino las dosis varían de 1 mg/m² hasta 1000 mg/m² aproximadamente de área de superficie corporal, y más preferiblemente, de 10 a 500 mg/m² 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 hacia 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 agente alquilante en preparación de un medicamento para ser utilizado en la prevención o tratamiento de metástasis o para el tratamiento de tumores mediante la inhibición de la angiogénesis.

Como se indico anteriormente, el efecto de un derivado acrilóil distamicina de la formula (I), y un agente alquilante, por ejemplo cisplatina y carboplatina, se aumenta 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 de los agentes alquilantes, proporcionando por consiguiente el tratamiento más eficaz y menos tóxico contra los tumores.

El efecto sinérgico o superaditivo de las preparaciones combinadas del invento se demuestra por ejemplo mediante la siguientes pruebas *in vivo* que tienen por objeto ilustrar el presente invento sin establecerle limitaciones al mismo.

La Tabla 1 muestra la actividad antileucémica sobre la leucemia murine L1210 diseminada, obtenida mediante combinación del compuesto representativo de la formula (I) del invento 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, código interno PNU 166196, con cisplatina. En la dosis de 5.9 mg/kg de cisplatina solamente (día +3) y en la dosis de 0.26 mg/kg de PNU 166196 solamente (días +1,2) los valores se asociaron, sin toxicidad, con valores ILS% de 67 y 33 respectivamente.

Combinando la cisplatina y el PNU 166196 en las mismas dosis y la misma programación, se observaron un incremento de actividad con respecto de los valores ILS% de 125, indicando de esta manera un efecto antitumoral sinérgico.

La Tabla 2 muestra la actividad antileucémica en la leucemia murine L1210 diseminada, obtenida mediante combinación del derivado anterior PNU 166196 con carboplatin.

En la dosis de 135 mg/kg de carboplatin solamente (día +3) y con la dosis de 0.26 mg/kg de PNU 166196 solamente (días +1,2) se hizo la asociación, sin toxicidad, con los valores ILS% de 50 y 33 respectivamente.

Al combinar el carboplatin y PNU 166196 en las mismas dosis y con la misma programación, se observaron un incremento de actividad con respecto de los valores ILS% de 92, indicando nuevamente un efecto más que aditivo.

La Tabla 3 muestra el efecto antitumoral sobre el carcinoma de colon humano subcutaneo e implantado HCT-116 obtenido mediante la combinación del PNU 166196 con cisplatin.

A la dosis de 2 mg/kg de cisplatin solamente (q7dx3) y con la dosis de 0.4 mg/kg de PNU 166196 solamente (q7dx3) se asociaron, sin toxicidad, los valores T/C% de 92 y 61 respectivamente.

Al combinar el cisplatin y el PNU 166196 se observó mas bien un incremento significativo en el crecimiento tumoral, lo que indica que hay una clara ventaja terapéutica de combinación (sinergia) en comparación con la administración de los medicamentos solamente.

Para estos experimentos se solubilizó el PNU 166196 en agua para inyección, en tanto que las preparaciones farmacéuticas estándar fueron utilizadas para cisplatin y carboplatin.

44
91

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

Compuesto	Plan del tratamiento	Dosis ² (mg/kg/día)	ILS% ³	Tox ⁴
PNU 166196	iv +1,2	0.26	33	0/10
Cisplatín	iv +3	5.9	67	0/10
PNU 166196 + Cisplatín	iv +1,2 iv +3	0.26 + 5.9	120	0/10

- 1) Las células de leucemia L1210 (10⁵/rata macho CD2F1) se inyectaron por vía intravenosa en el día 0.
- 2) El tratamiento se administra por vía intravenosa.
- 3) Incremento de esperanza de vida: [(tiempo medio de sobrevivencia de ratas macho tratadas/tiempo medio de sobrevivencia de controles)x 100]-100
- 4) Número de muertes tóxicas/números de ratas macho.

Tabla 2: Actividad antileucémica contra leucemia murine L1210¹ diseminada de un derivado acrilóil distamicina en combinación con la carboplatín.

Compuesto	Plan del tratamiento	Dosis ² (mg/kg/día)	ILS% ³	Tox ⁴
PNU 166196	iv +1,2	0.26	33	0/10
Carboplatín	iv +3	135	50	0/10
PNU 166196 + Carboplatín	iv +1,2 iv +3	0.26 + 135	92	0/10

- 1) Las células de leucemia L1210 (10⁵/rata macho CD2F1) se inyectaron por vía intravenosa en el día 0.
- 2) El tratamiento se administra por vía intravenosa.

45
92

- 3) Incremento de esperanza 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.

Tabla 3: Actividad antitumoral contra carcinoma humano en colon HCT-116 (bajo/medio GST y deficiencia MMR) de un derivado acrílico distamicina en combinación con la cisplatina.

Compuesto	Dosis ^a (mg/kg)	T/C % ^b	Total de muerte celular registrada	Libre de tumor/ratas totales ^c	WL% (día de nadir) ^d
PNU- 166196	0.4	6	0.15	0/8	12(29)
Cisplatina	2	9	0	0/7	12(24)
PNU- 166196 + Cisplatina	0.4 + 2	3 (siner)	0.7	1/7	13(27)

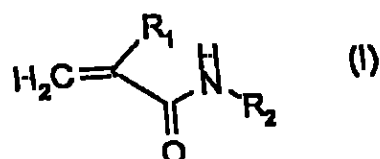
- a El tratamiento IV empezó el día 7 después del implante del tumor; el plan q7dx3 de PNU 166196 se administró a las 48 horas después del cisplatina.
- b Regresión del tumor (T/C %) en el día 20 después del tratamiento (de acuerdo con las normas NCI: $T/C \leq \text{activo}$);
- c Día 40 después del implante del tumor;
- d 27 días después de implante de tumor;
- e Prueba de Fisher vs. cisplatina y PNU 166196.

46
43

REIVINDICACIONES

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

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



donde

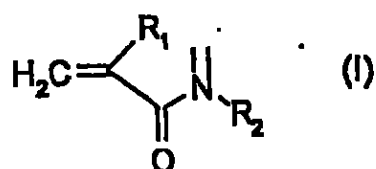
R₁ es un átomo de bromo o cloro;

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

- un agente alquilante.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 donde el agente alquilante se selecciona a partir del grupo conformado por mostazas tales como melfalan, clorambucil, mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida y busulfan; nitrosoureas como carmustina, lormustina, semustina y fotemustina; tetrazinas tales como decarbazina y temozolomida; aziridinas tales como tiotepa y mitomicin C y derivados del platino como cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, nedaplatino y lobaplatino.

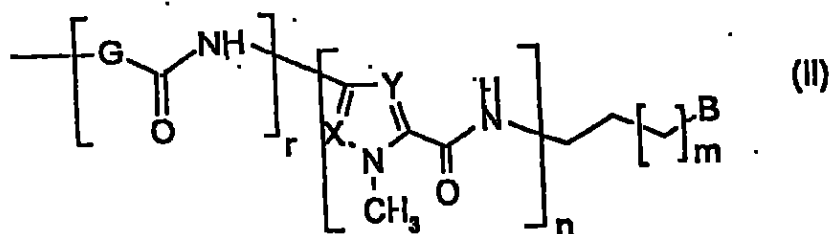
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende un derivado acrilóil distamnicina de la fórmula (I):



donde

R₁ es un átomo de bromo o cloro;

R₂ es un grupo de la formula (II)



donde

m es un entero de 0 a 2;

n es un entero de 2 a 5;

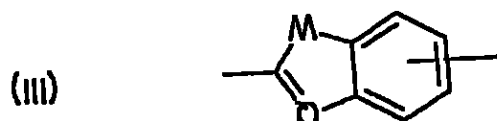
```

    .res 0 o 1;

```

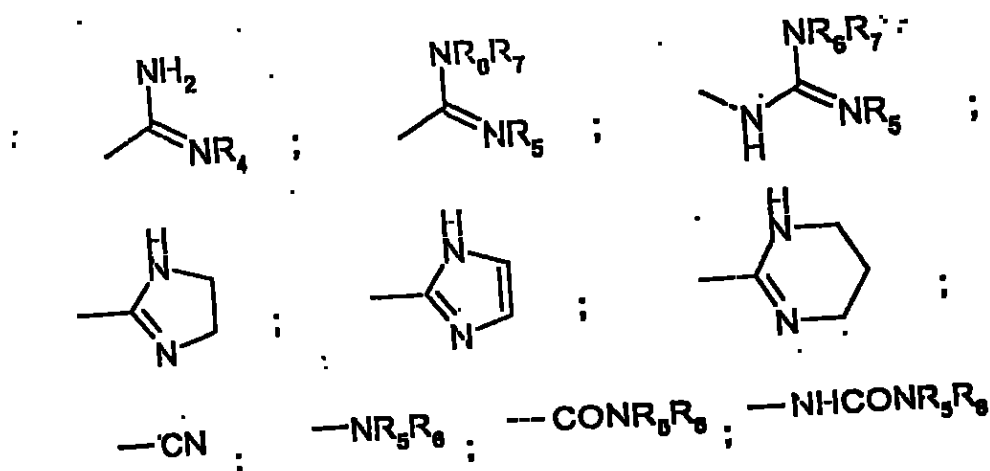
X y Y son iguales o distintos e independientes para cada anillo heterocíclico, un átomo de nitrógeno o un grupo CH;

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_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:



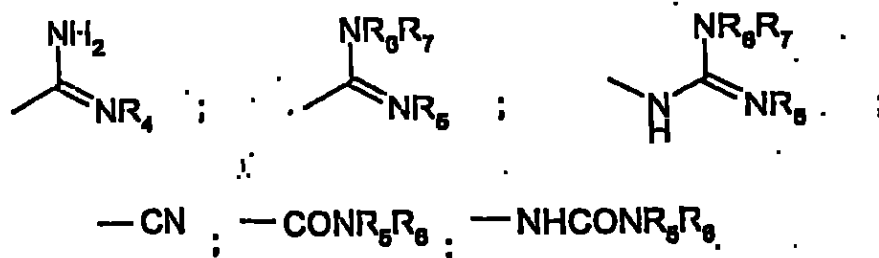
donde R_4 es ciano, amino, hidroxilo, o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$; R_5 , R_6 y R_7 iguales o distintos, son hidrógenos, o alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 que

49
40

comprende un derivado acrilóil distamicina de la fórmula (I) donde R_1 , R_2 y B corresponden a la definición de la reivindicación 3, r es 0, m es 0 o 1, y n es 4.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 que comprende un derivado acrilóil distamicina de la fórmula (I) donde R_1 y R_2 corresponden a la definición de la reivindicación 3, 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 hidroxilo y R_5 , R_6 y R_7 iguales o distintos, son hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 .

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende un derivado acrilóil distamicina, opcionalmente en la forma 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-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-

86
47

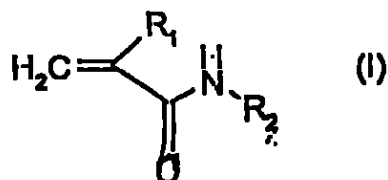
il)amino]carbonil}-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-bromoacrilóil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-hidrocloruro de carboxamida;

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-bromoacrilóil)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-bromoacrilóil)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-cloroacrilóil)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-bromoacrilóil)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-bromoacrilil)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.

7. Productos que comprenden un derivado acrilil distamicina de la formula (I):



donde

R₁ es un átomo de bromo o cloro;

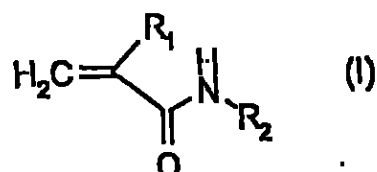
R₂ es un marco de distamicina o análogos de distamicina; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; un agente alquilado, en forma de preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de tumores.

8. Productos de acuerdo con la reivindicación 7 donde el agente alquilante se selecciona a partir de mostazas como melfalan, clorambucil, mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida y busulfan; nitrosoureas como carmustina, lomustina, semustina y fotemustina; tetrazinas tales como decarbazina y temozolomida;

52
29

aziridinas como tiotepa y mitomicin C y derivados del platino como cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, nedaplatino y lobaplatino.

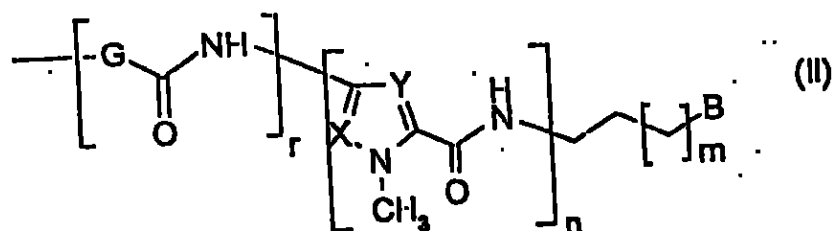
9. Productos de acuerdo con la reivindicación 7 que comprenden un derivado acrilóil distammina de la fórmula (I)



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;

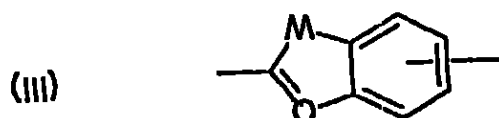
n es un entero de 2 a 5;

r es 0 o 1;

X y Y son iguales o distintos e independientes para cada anillo heterocíclico, un

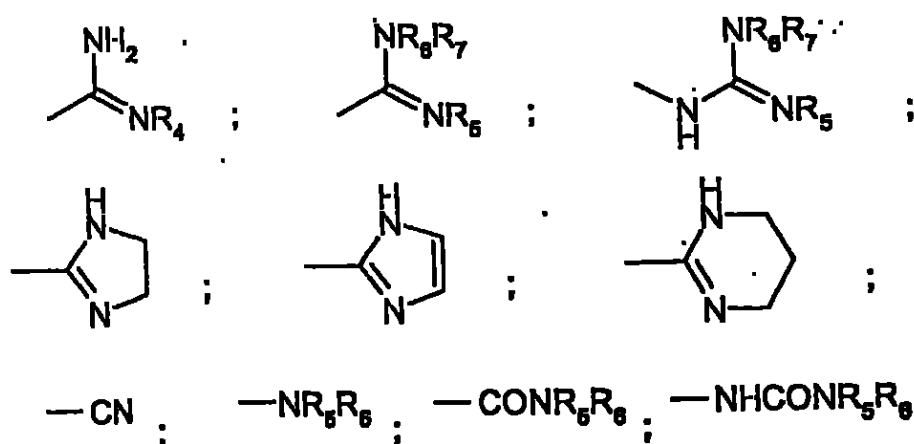
átomo de nitrógeno o un grupo CH;

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 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_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, hidroxí, o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$; R_5 , R_6 y R_7 iguales o distintos, son hidrógenos, o alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$.

54
51

10. Productos de acuerdo con la reivindicación 10 donde el derivado acrilóil distamicina se selecciona del grupo según se define en la reivindicación 6.

11. El uso de un derivado acrilóil distamicina de la fórmula (I), según se definió en una de las reivindicaciones de 1 a 6, para la preparación de un medicamento para uso en terapia de combinación con un agente alquilante para el tratamiento de tumores.

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11 donde el medicamento comprende además el agente alquilante mencionado.

13. El uso de acuerdo con la reivindicación 11 o 12 donde el agente alquilante corresponde a la definición dada en la reivindicación 2.

14. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 11 o 12 donde el derivado acrilóil distamicina se selecciona del grupo según se definió en la reivindicación 6.

15. El uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 11 a 14, donde el tumor se selecciona a partir de tumores de seno, ovario, pulmón, colon, riñón, estómago, páncreas, hígado, melanoma, leucemia y cerebro.

16. El uso de un derivado acrilóil distamicina de la fórmula (I) según se definió en una de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento para uso en terapia de combinación con un agente alquilante para la prevención o

55
52

tratamiento de metástasis o para el tratamiento de tumores mediante inhibición de angiogénesis.

17. El uso de acuerdo con la reivindicación 16 donde el medicamento comprende además el agente alquilante mencionado.

18. Un método para el tratamiento de un mamífero, incluyendo humanos, que sufran de un estado patológico neoplásico, donde el método comprende la administración a dicho mamífero del derivado acrilóil distamicina de la fórmula (I), según se definió en una de las reivindicaciones 1 a 6, y un agente alquilante, en cantidades eficaces para producir un efecto sinérgico y antineoplásico.

19. Un método para disminuir los efectos colaterales causados por la terapia antineoplásica con un agente antineoplásico, en un mamífero que lo requiera incluyendo los humanos, donde este método comprende la administración a dicho mamífero de una preparación combinada que incluye un agente alquilante y un derivado acrilóil distamicina de la fórmula (I), según se definió en una de las reivindicaciones 1 a 6, en cantidades eficaces para producir un efecto sinérgico y antineoplásico.

20. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en la cual el derivado acrilóil distamicina, opcionalmente en forma de sal farmacéuticamente aceptable, es N-(5-{{{(5-{{{(5-{{{(2-{{[amino(imino)metil]amino}etil)amino] carbonil}}-1-metil-1H-pirrol-3-

56
53

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, y el agente alquilante es un derivado de platino selecciona a partir del grupo conformado por cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, nedaplatin y lobaplatin.

**TRADUCCIÓN OFICIAL DE UNA AUTENTICACIÓN DE FIRMAS ANTE
NOTARIO CON RESPECTIVO SELLO DE APOSTILLE.**

AUTENTICACIÓN DE FIRMAS

Certifico, yo suscrita Doctora GRAZIA SCARPONI, Notaria en Milán e inscrita ante el Colegio de Notarios de Milán, como verdaderas y auténticas las firmas colocadas en mi presencia , previa la renuncia por acuerdo mutuo y con mi consentimiento a la asistencia de testigos y previa la amonestación de mi parte acerca de las consecuencias previstas en la ley , incluso penal, respecto de quien rinde falsas declaraciones y/o retiscentes, de los Señores :

- GERONI MARIA CRISTINA (o solo CRISTINA), nacida en Como el 6 de Abril de 1950 y residente en Milán , en Via Correggio No. 48, empleada ;
- COZZI PAOLO, nacido en Milán el 2 de Abril de 1939 y residente en esa ciudad en Via Zanella No. 48, empleado ;
- BERIA ITALO, nacido en Villamarzana (Rovigo) el 27 de Noviembre de 1963 y residente en Nerviano (Milán) en Via S. Anna No. 16, empleado ;

de cuya identidad personal, yo Notaria doy fe.

Declaro conocer el idioma inglés y también el texto en inglés corresponde al texto en italiano.

Milán, once noviembre del dos mil dos.

FIRMA DE GRAZIA SCARPONI - NOTARIA

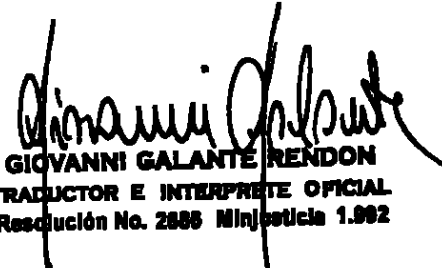
(SELLO REDONDO)

APOSTILLE

(Convención de la Aja del 05 de Octubre del 1961)

- 1- País : ITALIA
- 2- El presente acto ha sido firmado por GRAZIA SCARPONI
- 3- Actuando en calidad de NOTARIA EN MILAN
- 4- Presenta sello NOTARIAL

CERTIFICADO


GIOVANNI GALANTE RENDON
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 2885 Minjusticia 1.992

88
55

5- En MILÁN

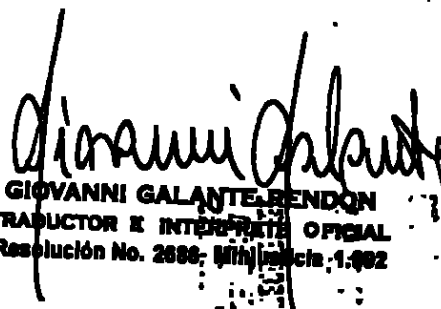
6- El 14 de NOVIEMBRE 2002 ;

7- Por la OFICINA DEL MINISTERIO PÚBLICO ;

8- Bajo el n. 8381 AP

9- Sello NOTARIAL

10- FIRMA DEL SUSTITUTO FISCAL DE LA REPÚBLICA (DRA. ADA RIZZI)
(SELLO REDONDO)


GIOVANNI GALANTE RENDON
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 2888- Min. Justicia 1.002

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES.

267396
G. Colomé R

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

BO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2008 DIC 11 A 11: 59

JEFE DE RELACIONES
BOGOTÁ D.C.

V. Bouché
5/11/47
ASSIGNMENT

COLOMBIA

APOSTILLE X COLOMBIA

Pharmacia SA
C-00154

TRASPAS

The undersigned,

abajo firmado

Cristina Geroni, Paolo Cozzi, Italo Beria

Cristina Geroni, Paolo
Cozzi, Italo Beria



domiciled in
Via Correggio, 48 -20149 Milan Italy;
Via Zanella, 48 20133 Milan, Italy;
Via S. Anna, 16 - 20014 Nerviano, Italy.

domiciliado en
Via Correggio, 48 -20149 Milan Italia,
Via Zanella, 48 20133 Milan, Italia;
Via S. Anna, 16 - 20014 Nerviano,
Italia.

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of COMBINED THERAPY AGAINST TUMORS
COMPRISING SUBSTITUTED ACRYLOYL
DISTAMYCIN DERIVATIVES AND ALKYLATING
AGENTS

declaramos bajo juramento ser únicos y verda-
deros inventores de TERAPIA COMBINADA
CONTRA TUMORES QUE COMPRENDE
DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL ACRILOIL
DISTAMICINA Y AGENTES ALQUILANTES

state as well that they assign, without reservations
or limitation, in favor of
PHARMACIA ITALIA SPA

Declaramos asimismo que cedemos y
transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad PHARMACIA ITALIA SPA

a corporation organized and existing under the laws of
ITALY

organizada y existente de conformidad con las leyes de
ITALIA

domiciled in
Via Robert Koch, 1.2 - 20152 Milan, Italy

domiciliada en
Via Robert Koch, 1.2 - 20152 Milan,
Italia

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre
la patente correspondiente en la República de Colombia.

SEE SIGNATURES ON CONTINUATION SHEET

CERTIFICADO NOTARIAL**(INDIVIDUO)****NOTARIAL CERTIFICATE****(INDIVIDUAL)**

A los días del mes de
de 19 , comparecí personalmente ante mí,
Notario Público,

On this day of
19 personally appeared before me, a Notary Public,



a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que otor-
ga el mismo para los fines y propósitos que en él se
expresan.

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)**CERTIFICADO NOTARIAL****(INDIVIDUO)****NOTARIAL CERTIFICATE****(INDIVIDUAL)**

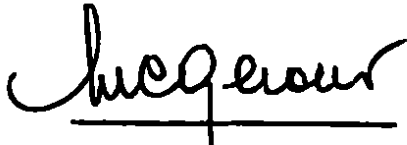
A los días del mes de
de 19 , comparecí personalmente ante mí,
Notario Público,

On this day of
19 personally appeared before me, a Notary Public,

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que otor-
ga el mismo para los fines y propósitos que en él se
expresan.

to me known, and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)


Cristina Geroni


Paolo Cozzi


Italo Beria

AUTENTICA DI FIRME

Certifico io sottoscritta Dott.GRAZIA SCARPONI,Notaio in Milano ed iscritta presso il Collegio Notarile di Milano, vere ed autentiche le firme sopra apposte in mia presenza, previa rinunzia tra loro d'accordo e con il mio consenso alla assistenza dei testimoni,dai Signori:

- GERONI MARIA CRISTINA (o anche solo CRISTINA),nata a Como il 6 aprile 1950 e residente a Milano,Via Correggio n.48, impiegata;

- COZZI PAOLO,nato a Milano,il 2 aprile 1939 ed ivi residente in Via Zanella n.48,impiegato;

- BERIA ITALO,nato a Villamarzana (Rovigo) il 27 novembre 1963 e residente a Nerviano (Milano),Via S.Anna n.16,impiegato;

della cui identità personale io Notaio sono certa.

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

Milano,11 undici novembre duemiladue.





Convention de la Haye du 5 octobre 1931)

1. Paese ITALIA

Il presente atto pubblico

2. è stato sottoscritto da Massimo Scapari
 3. agente in qualità di Notaio in Milano
 4. è segnato dal contrassegno/timbro di Stato no nte

Attestato

24 NOV. 2002

5. a MILANO 6. Il
 7. dall'ufficio del pubblico ministero
 8. sotto il numero 8381 AP
 9. contrassegno/timbro Stato no nte

10. Firma

Stato no nte
Adela H

in nome della Repubblica
 (Dott.ssa Ada Rizzi)



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicacion de que se solicita la concesion de una patente [X] 1
- Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- Descripcion de la invencion [X] 31
- Dibujos de ser estos pertinentes []
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [X] 2 y 3

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial. []
- Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representacion grafica y fotografica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicacion de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. []
- Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representacion grafica del esquema de trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicatorio : 00000000 00000000
Fecha : 2003-01-28 16:21:26

Folios: 60

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAC
Dependencia: 3223 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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



Folio 62

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)

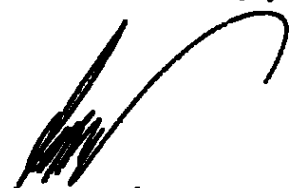
REFERENCIA:	Radicación No.	03-03259
	Solicitud Internacional	PCT/EP2001/07084
	Fecha inicio fase nacional	23/01/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1026
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC,

17 AGO 2003


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202051