



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

33 003265 00



REQUISITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03003265 00000000

Folios. 69

Fecha (AMB) 2002-01-20 16:26:35

Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTA

Dependencia 2800 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 Via Robert Koch 1 2, 20152 Milán,
Italia

Nacionalidad o Domicilio Milán Italia

Lugar de Constitución Italia,

Teléfono 3264270 Fax 6069701

E-mail jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

CC



NIT



CE



Otro



Cual _____

Numero _____

③

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección Calle 72 No 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono 3264270 Fax 6069701

E-mail jllico@lloredacamacho.com

CC



NIT



CE



Otro



Cual _____

Número 17 159 681 TP 10 784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre GERONI, Maria, Cristina, Rosa, COZZI, Paolo y BERIA, Italo

Dirección Via Correggio 48 I-20149 Milano Via Zanella 48/5 I-20133 Milano y
Via S Anna, 16, I-20014 Nerviano, Italia

Nacionalidad o Domicilio Italia

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/EP01/07060

Fecha 20/06/01

Publicación Internacional No WO 01/97618 A3

Fecha 27/12/01

⑥

Título (54) "TERAPIA COMBINADA CONTRA TUMORES COMPUESTA POR DERIVADOS
SUSTITUIDOS DE ACRILOIL DISTAMICINA, TAXANES Y/O ANTIMETABOLITOS"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/70

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

23/06/00

(31) Número de Solicitud

0015446 8

⑨

Comprobante de Pago No 02-86.437 y 03-795

Fecha 24-12-02 y 7-01-03



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 83883265 00000000

Folios: 69

Fecha (AMD): 2003-01-20 16:26:35

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 86,437
FECHA : DICIEMBRE 24 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3139931	24/12/2002	149,523,700.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES.	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE RM	378,000.00
	TOTAL :	\$ 378,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

NIT : 950175097-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 03 - 795
FECHA : ENERO 7 DE 2003

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03003265 00000000 Folios: 65
Fecha (AMD): 2003-01-20 16:26:35
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENT
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

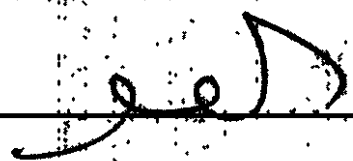
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LOPEZA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6382701	07/01/2003	2,001,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD :	95 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	22,000.00
	TOTAL :	22,000.00

SON: VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

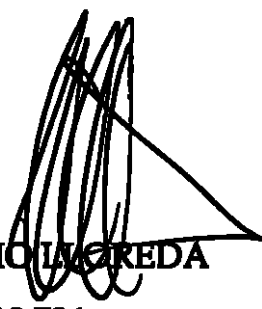
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARJETA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

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 RICAURTE para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

TP 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 Milan e inscrita al Colegio Notarial de Milan, verdadera y autèntica la firma puesta al respaldo y en mi presencia, previa renuncia con mi consentimiento a la asistencia de testigos, de la Señora VERONELLI PAOLA, nacida en Milan 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 Milan, Via Robert Koch n 12, investida de los necesarios poderes

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

Declaro, ademas, yo Notario, de conocer el Idioma Ingles y que el texto en italiano corresponde al texto en Ingles.

== Milan, 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

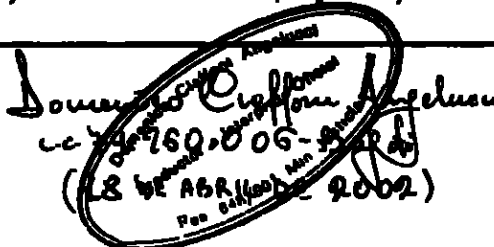
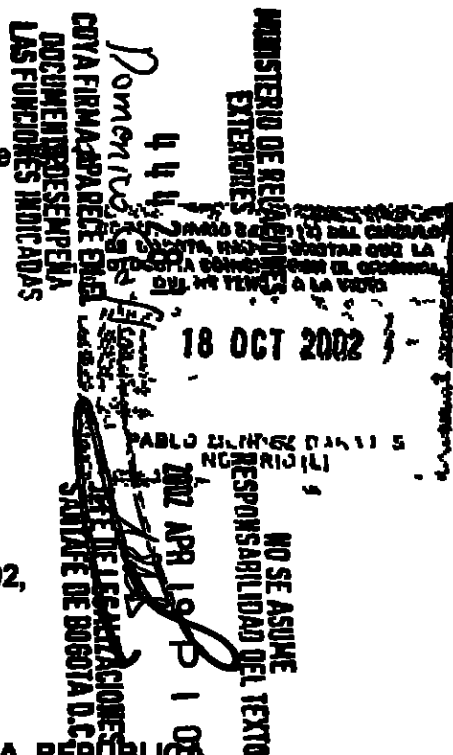
el presente acto público

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

certificado

- 5 en Milàn
- 6 El 18 de marzo de 2002,
- 7 por la oficina del Ministerio Publico,
- 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) -



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 6° 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 resultan necesarias y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio

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

Dado y firmado Milan, Marzo 13 de 2002

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 Sbdh 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

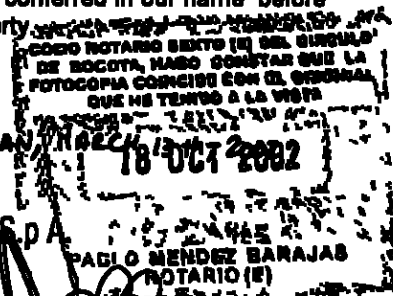
Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, or the agents by any one of them appointed are especially empowered to represent us before the administrative judicial or police authorities of Colombia in all proceedings pertaining to industrial property for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said and 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

PHARMACIA ITALIA S P A

Paolo Mendez Barajas
PAOLO MENDEZ BARAJAS
E. J. S. C. L. C.



2055 11p

Dott. GRAZIA SCARPONI
NOTAIO

20123 MILANO - Via Stampa, 18
Cod. F. 8CB GRZ 38947 H801V

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 Scarponi

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Paese ITALIA

Il presente atto pubblico

è stato redatto da *Grazia Scarponi*
in qualità di *Notaio in Milano*

il quale ha consegnato/timbro di

Sigillo Notarile

Attestato

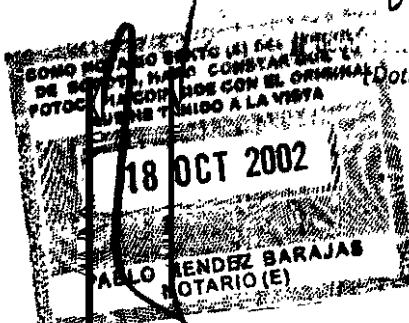
ANNO 2002 il 13 MAR 2002

Stato del pubblico ministero

2055 11p

Sigillo di Stato

Adatti



Repubblica

(Dott.ssa Ada Rizzi)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

{ss

{ss

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

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

Notary Public (Notario Público)

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

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

{ss

{ss

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

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

Notary Public (Notario Público)

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

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

Hoy 13 de Marzo de 20 02 compareció
PAOLA VERONELLI a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento y
quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es
Funcionaria de PHARMACIA ITALIA S.P.A.
la compañía nombrada en el documento que antecede
una sociedad debidamente organizada y existente
conforme a las leyes de Italia domiciliada en la
ciudad de Milan legalmente constituida para
un período de duración que aún no ha terminado que
ejerce legalmente su objeto conforme a las leyes de
que el declarante está autorizado por dicha Compañía
para conferir este poder que el sello estampado por él al
pie de tal poder en nombre y en representación de la
expresada Compañía es el sello oficial de ella y que el
objeto para el cual se confiere este Instrumento está
comprendido dentro del de la sociedad

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

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

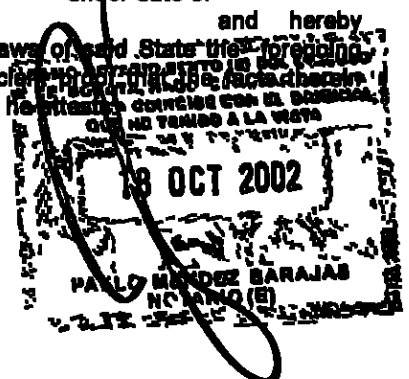
Notary Public (Notario Publico)

Manuela Mendez Barajas

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 under oath and to the best of his knowledge and belief.



Expediente No		03 003265	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA *		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS.		

Observaciones en contenido

12
9

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 00157	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 01/07060	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 20/06/2001	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 23/06/2000
Solicitante PHARMACIA & UPJOHN S.P.A.		

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

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 8 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 subsecuentemente a esta Autoridad en forma escrita

☐ proporcionada subsecuentemente a esta Autoridad en forma legible por computador

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsecuentemente 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 Recuadro I).

3 ☒ Falta unidad de invención (ver Recuadro 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/EP01/07060

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones

1 ☒ Reivindicaciones Nos

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber

Si bien las reivindicaciones 23-25 son dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido realizada y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2 ☒ Reivindicaciones Nos

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente

ver INFORMACION ADICIONAL DE PCT/ISA/210

3 ☐ Reivindicaciones No

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así

Ver hoja adicional

1 ☒ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.2 ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales3 ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos4 ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones, está cubierto por las reivindicaciones Nos

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante

☒ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta

INFORMACION ADICIONAL DE PCT/ISA/210

Continuacion de la casilla I 2

La expresion "analogo de distamicina" en las reivindicaciones 1 y 10 es de finalidad abierta y se refiere a un numero extremadamente grande de posibles compuestos. Además, no es posible a partir de las reivindicaciones 1 y 10 determinar como y en que posición del derivado de distamicina está unido a la mitad de acrilolil. Por consiguiente, las reivindicaciones 1, y 10, contienen tantas opciones y variables, que una carencia de claridad (y/o concision) dentro del significado del Artículo 6 del PCT surge en tal grado como para hacer imposible una busqueda significativa de las reivindicaciones. Además, La solicitud revela un numero muy limitado de todos los compuestos posibles que son cubiertos por la formula (I) en las reivindicaciones 1 y 10. La formula (I) en la reivindicacion 1 también carece de soporte dentro del significado del Artículo 6 del PCT. Por consiguiente, la busqueda ha sido realizada unicamente para aquellas partes de la solicitud que parecen ser claras (y/o concisas), especialmente para las composiciones que comprenden los compuestos definidos en la formula (I) en combinacion con la formula (II) como se muestra en las reivindicaciones 6 y 15, en particular con respecto a los compuestos mencionados explicitamente en la reivindicación 9.

Las reivindicaciones 1 y 10 han sido buscadas unicamente para la parte que se relaciona a los compuestos definidos por la fórmula de Markush definida en las reivindicaciones 6 y 15.

Se dirige la atencion del solicitante al hecho que las reivindicaciones, o parte de ellas, relacionadas con invenciones respecto a las cuales ningun reporte internacional de busqueda ha sido establecido no necesita ser objeto de un examen preliminar internacional (Regla 66 1(e) del PCT). Se advierte al solicitante que la politica de la EPO cuando actua 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 segun el recibo del reporte de búsqueda o durante cualquier procedimiento del Capitulo II.

CONTINUACION DE LA INFORMACION ADICIONAL DE PCT/ISA/210

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontro multiples (grupos de) invenciones en esta solicitud internacional, como sigue

- 1 Reivindicaciones 1, 6, 7, 8, 9, 10, 15-24, (parcial), 2, 3, 11, 12, (completa)

Composiciones farmaceuticas que comprenden un acrilol distamicina que tiene la formula como se muestra en las reivindicaciones 1 y 6 de la presente solicitud, junto con un agente antimicrotubulo

- 2 Reivindicaciones 1, 6, 7, 8, 9, 10, 15-24 (parcial), 4, 5, 13, 14, 25
Composiciones farmacéuticas que comprenden un acrilol distamicina que tiene la fórmula como se muestra en las reivindicaciones 1 y 6 de la presente solicitud, junto con un antimetabolito

16
13

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/EP01/07060
A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 A61K31/70 A61K31/565 A61K31/505 A61K31/475 A61K31/40 A61K31/335 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-Internacional		
C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	W0 98 04524 A (CALDARELLI MARINA BERIA ITALO (IT), COZZI PAOLO (IT), CAPOLONGO L) 5 de Febrero de 1998 (1998-02-05) citado en la solicitud página 20, línea 15-29	1,2, 4-11 13-24
Y	ejemplo 5 * ver página 20 línea 28 y en particular "fluorouracilo" y "vinblastina"* -- -/-	1, 4, 5, 13, 14, 25
☒ 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	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	
E documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional	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	
L documento que pueda 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)	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	
O documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios	Z documento miembro de la misma familia de patentes	
P documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 4 de Marzo de 2002	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 11 04 02	
Nombre y dirección de correo de ISA Oficina de Patentes Europea, P B 5818 Patentilaan 2 NL- 2280 HV Rijswijk Teléfono No (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Facsimil No (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Veronese, A	

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP01/07060

C (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
X	W0 99 50266 A (BARALDI PIER GIOVANNI, CALDARELLI MARINA (IT) BERIA ITALO (IT), C) 7 de Octubre de 1999 (1999-10-07) citado en la solicitud página 19, línea 8-33 * ver página 19, líneas 21-30 y en particular "fluorouracilo" y vinblastina" * ejemplo 1, 2	1,2, 4-11 13-24
X	W0 98 21202 A (BARALDI PIER GIOVANNI, CALDARELLI MARINA (IT) BERIA ITALO (IT), C) 22 de Mayo de 1998 (1998-05-22) página 21, línea 7-22 * ver página 21, líneas 13-22 y en particular "fluorouracilo" y vinblastina" * ejemplo 2	1, 2, 4-11 13-24
Y	W0 99 34796 A (GRANDI MARIA, SOLA FRANCESCO (IT), PHARMACIA & UPJOHN SPA (IT) 15 de Julio de 1999 (1999-07-15)	1, 2, 4-11 13-24
Y	reivindicaciones 1, 8, tabla 1, 2	1, 4, 5, 13, 14, 25
Y	SOLA F ET AL "Eficacia antitumoral de fármacos citotóxicos potenciados por el tratamiento con PNU 145156E, un complejo molecular del factor de crecimiento" CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE, vol 43, No 3, 1999, páginas 241-246, XP002104215 ISSN 0344-5704 * ver figuras, resultados, discusión *	1, 2, 4-11, 13-24
Y	ZOU J P ET AL "Derivados de distammina A que potencian la actividad del factor de necrosis tumoral por la modulación de fosforilación de tirosina" INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, NEW YORK, NY, US, vol 72, No 5, 1997, páginas 810-814, XP002104217 ISSN 0020-7136 * ver discusión * resumen	1, 2, 6-11 15-19, 23
	----- -/-	

C (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	TAGLIABUE G ET AL "Combinación del nuevo alquilador del surco menor fallimustina y melfalán" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol 33, No 2, Febrero de 1997 (1997-02), páginas 284-287, XP004282511 ISSN 0959-8049 * ver discusión" * resumen, figuras	1,2, 6-11 15-19, 23
Y	COZZI P ET AL "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 todo el documento	1, 2, 6-11 15-19, 23
Y	COZZI P ET AL "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 todo el documento	1, 2, 6-11 15-19, 23
Y	CATHARINA J A VAN MOORSEL ET AL "Gemcitabina. Futuras perspectivas del agente solo y estudios de combinación" ONCOLOGIST, ALPHAMED PRESS, US, vol 2, No 3, 1997, páginas 127-134, XP002110339 ISSN 1083-7159 todo el documento	1, 4, 5, 13, 14, 25
Y	MOSCONI A M ET AL "Terapia de Combinación con Gemcitabina en células no-pequeñas Cancerigenas de Pulmón" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol 33, Enero 1997 (1997-01), páginas S14-S17, XP004282426 ISSN 0959-8049 todo el documento	1, 4, 5, 13, 14, 25

-/-

16 19

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP01/07060

C (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
T	BUDAVARI S (ED) "The Merck Index (12th Edition)" MERCK INDEX ENCYCLOPEDIA OF CHEMICALS, DRUGS, AND BIOLOGICALS 13TH EDITION 1996, WHITEHOUSE STATION, MERCK & CO, US, vol ED 13, 2001,página 4206 XP002191966 ISBN 0-911910-12-3 * ver fluorouracilo * _____	4, 5, 13, 14

**Solicitud Internacional No
PCT/EP 01/07060**

Forma PCT ISA 210 (anexo familia de patentes) (Julio 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference		FOR FURTHER ACTION		see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below
00157				
International application No	International filing date (day/month/year)	(Earliest) Priority Date (day/month/year)		
PCT/EP 01/07060	20/06/2001	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 8 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 39.2(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 or 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 01/07060

19

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos. ...
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority namely:
Although claims 23-25 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos. ...
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos. ...
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos. ...
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos. ...

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I 2

The expression "distamycin-like framework" in claims 1 and 10 is open ended and relates to an extremely large number of possible compounds. Furthermore, it is not possible from claims 1 and 10 to determine how and in which position the distamycin derivative is bound to the acryloyl moiety. Consequently, claims 1, and 10, contain so many options and variables, that a lack of clarity (and/or conciseness) within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible. Moreover, the application discloses a very limited number of all the possible compounds which are covered by formula (I) in claims 1 and 10. Formula (I) in claim 1 therefore also lacks of support in the meaning of Art. 6 PCT. Consequently, the search has been carried out only for those parts of the application which do appear to be clear (and/or concise), namely for the compositions comprising the compounds defined in the formula (I) in combination with formula (II) as shown in claims 6 and 15, with particular regard to the compounds explicitly mentioned in claim 9.

Claims 1 and 10 have been searched only for the part which is related to the compounds defined by the Markush formula defined in claims 6 and 15.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66 1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

- 1 Claims 1,6,7,8,9,10,15-24, (partial), 2,3,11,12,
(complete)

Pharmaceutical compositions comprising an acryloyl
distamycin having the formula as shown in claim 1 and 6 of
present application, together with an antimicrotubule agent

- 2 Claims 1,6,7,8,9,10,15-24 (partial), 4,5,13,14,25

Pharmaceutical compositions comprising an acryloyl
distamycin having the formula as shown in claim 1 and 6 of
present application, together with an antimetabolite

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 01/07060

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

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

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 04524 A (CALDARELLI MARINA, BERIA ITALO (IT), COZZI PAOLO (IT), CAPOLONGO L) 5 February 1998 (1998-02-05) cited in the application page 20, line 15-29	1,2, 4-11, 13-24
Y	example 5 * See page 20 line 28 and in particular "fluorouracil" and "vinblastine" * — -/-	1,4,5, 13,14,25

☒ 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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 March 2002

Date of mailing of the international search report

11.04.02

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patenthaus 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 661 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Veronese, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

1. Filing Application No
PCT/EP 01/07060

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 99 50266 A (BARALDI PIER GIOVANNI, CALDARELLI MARINA (IT), BERIA ITALO (IT); C) 7 October 1999 (1999-10-07) cited in the application page 19, line 8-33 * See page 19, lines 21-30 and in particular "fluorouracil" and "vinblastine" * examples 1,2	1,2, 4-11, 13-24
X	WO 98 21202 A (BARALDI PIER GIOVANNI, CALDARELLI MARINA (IT), BERIA ITALO (IT), C) 22 May 1998 (1998-05-22) page 21, line 7-22 * See page 21, lines 13-22 and in particular "fluorouracil" and "vinblastine" * example 2	1,2, 4-11, 13-24
Y	WO 99 34796 A (GRANDI MARIA, SOLA FRANCESCO (IT), PHARMACIA & UPJOHN SPA (IT)) 15 July 1999 (1999-07-15) claims 1,8, tables 1,2	1,2, 4-11, 13-24 1,4,5, 13,14,25
Y	SOLA F ET AL "The antitumor efficacy of cytotoxic drugs is potentiated by treatment with PNU 145156E, a growth-factor-complexing molecule" - CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE, vol 43, no 3, 1999, pages 241-246, XP002104215 ISSN 0344-5704 * See figures, results, discussion *	1,2, 4-11, 13-24
Y	ZOU J P ET AL "Distamycin A derivatives - potentiate tumor-necrosis factor activity via the modulation of tyrosine phosphorylation" - INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, NEW YORK, NY, US, vol 72, no 5, 1997, pages 810-814, XP002104217 ISSN 0020-7136 * See discussion * abstract	1,2, 6-11, 15-19,23
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Patent Application No
PCT/EP 01/07060

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
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	1,2, 6-11, 15-19,23
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	1,2, 6-11, 15-19,23
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	1,2, 6-11, 15-19,23
Y	CATHARINA J A VAN MOORSEL ET AL "Gemcitabine Future prospects of single agent and combination studies" . ONCOLOGIST, ALPHAMED PRESS, US, vol 2, no. 3, 1997, pages 127-134, XP002110339 ISSN 1083-7159 the whole document	1,4,5, 13,14,25
Y	MOSCONI A M ET AL "Combination Therapy with Gemcitabine in Non-small Cell Lung Cancer" . EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol 33, January 1997 (1997-01), pages S14-S17, XP004282426 ISSN 0959-8049 the whole document	1,4,5, 13,14,25
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/07060

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	BUDAVARI S (ED) "The Merck Index (12th Edition)" MERCK INDEX ENCYCLOPEDIA OF CHEMICALS, DRUGS, AND BIOLOGICALS 13TH. EDITION 1996, WHITEHOUSE STATION, MERCK & CO, US, vol ED 13, 2001, page 4206 XP002191966 ISBN 0-911910-12-3 * See Fluorouracil *	4, 5, 13, 14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

L International Application No

PCT/EP 01/07060

26

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9804524 A	05-02-1998	AT 205476 T	15-09-2001
		AU 724511 B2	21-09-2000
		AU 4009897 A	20-02-1998
		BR 9710717 A	17-08-1999
		CA 2260060 A1	05-02-1998
		CN 1226232 A	18-08-1999
		DE 69706690 D1	18-10-2001
		DK 915845 T3	07-01-2002
		WO 9804524 A1	05-02-1998
		EP 0915845 A1	19-05-1999
		JP 2000515164 T	14-11-2000
		NO 990246 A	20-01-1999
		NZ 334082 A	30-08-1999
		PL 331344 A1	05-07-1999
		ZA 9706549 A	03-02-1998
WO 9950266 A	07-10-1999	AU 3415599 A	18-10-1999
		WO 9950266 A1	07-10-1999
		EP 1064281 A1	03-01-2001
WO 9821202 A	22-05-1998	AU 5121698 A	03-06-1998
		WO 9821202 A1	22-05-1998
		EP 0937070 A1	25-08-1999
		JP 2001504109 T	27-03-2001
		US 6153642 A	28-11-2000
		ZA 9709997 A	25-05-1998
WO 9934796 A	15-07-1999	WO 9934796 A1	15-07-1999
		EP 0975341 A1	02-02-2000
		JP 2001517250 T	02-10-2001
		US 6214860 B1	10-04-2001

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/97618 A3

(51) International Patent Classification⁷ A61K 31/70
31/565 31/505, 31/475 31/40, 31/335

(21) International Application Number PCT/EP01/07060

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data 0015446.8 23 June 2000 (23.06.2000) GB

(71) Applicant (for all designated States except US) PHARMACIA & UPJOHN S.P.A. [IT/IT] Via Robert Koch 1.2 1-20152 Milan (IT)

(72) Inventors, and

(75) Inventors/Applicants (for US only) GERONI, Maria, Cristina, Rosa [IT/IT] Via Correggio 48 1-20149 Milano (IT). COZZI, Paolo [IT/IT] Via Zanella 48/5 1-20133 Milano (IT). BERIA, Italo [IT/IT] Via S. Anna, 16 1-20014 Nerviano (IT)

(81) 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

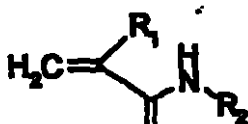
- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report: 13 June 2002

For two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 01/97618 A3

(54) Title- COMBINED THERAPY AGAINST TUMORS COMPRISING SUBSTITUTED ACRYLOYL DISTAMYCIN DERIVATIVES TAXANES AND/OR ANTIMETABOLITES



(1)

(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 (1), as set forth in the specification, antimicrotubule agents and/or an antimetabolites. Also provided is the use of the said combination in the treatment or prevention of metastases or in the treatment of tumors by inhibition of angiogenesis.

32
29

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 00157	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No PCT/EP 01/07060	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, A61K31/70		
Solicitante PHARMACIA ITALIA S P A.		

1	Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36
2	Este REPORTE consta de un total de <u> 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 <u> </u> páginas
3	Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial IV ☒ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
Fecha de presentación de la demanda 17/01/2002	Fecha de terminación de este reporte 13/11/2002
Nombre y dirección de la IPEA/ European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2399 – 0 Tx 523656 epmu d Fax +49 89 2399- 4465	Funcionario autorizado SEEGERT K Tel. (+49-89) 2399 2828

I Bases del reporte

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

III Sin establecimiento de opinión con 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)

IV Carencia de unidad de invención

La objeción en cuanto a la carencia de unidad selevada se mantiene en el reporte de búsqueda internacional

Las razones para la objeción son las mismas como aquellas indicadas en 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

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To: PHARMACIA ITALIA SPA Patent Department Viale Pasteur, 10 I-20014 Nerviano (Milan) ITALIE		Pharmacia & Upjohn S.p.A. BREVETTI 21 NOV 2002 He		NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1)	
		Date of mailing (day/month/year)		18/11/2002	
Applicant's or agent's file reference 00157			IMPORTANT NOTIFICATION		
International application No. PCT/EP 01/07060		International filing date (day/month/year) 20/06/2001		Priority date (day/month/year) 23/06/2000	
Applicant PHARMACIA ITALIA S P A et al					
1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application. 2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices. 3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices. 4. REMINDER The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/D01). 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. The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether in that State, the claimed invention is patentable or not (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.					
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80294 Munich Tel. (+49-89) 2399-0 Telex 523636 epou d Fax (+49-89) 2399-4465			Authorized officer TREUILLET A C Tel. (+49-89) 2399 2828		

Form PCT/PEA/16 (August 2002) P20473



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 34 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 00157	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP 01/ 07060	International filing date (day/month/year) 20/06/2001	Priority date (day/month/year) 29/06/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/70		
Applicant PHARMACIA ITALIA S P A et al		

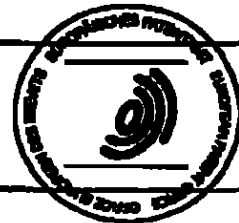
- 1 This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 34
- 2 This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by 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 consist of a total of _____ sheets.

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

Date of submission of the demand 17/01/2002	Date of completion of this report 13/11/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-60298 Munich Tel. (+49-89) 2199-0, Tx: 52856 opm d Fax: (+49-89) 2199-4465	Authorized officer BERGERT K Tel. (+49-89) 2199 2628

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20076 (October 2002)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No. PCT/EP 01/07060

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)

IV Lack of unity of invention

The objection as to lack of unity raised in the international search report is maintained. The reasons for the objection are the same as those indicated in the 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
AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

To PHARMACIA ITALIA S.P.A. Patent Department Viale Pasteur, 10 I-20014 Nerviano (Milán), Italia		PCT OPINION ESCRITA (PCT Regla 66)	
Registro de referencia del solicitante o agente 00157		Fecha de envío (día/mes/año) 24/09/2002	
Solicitud Internacional No PCT/EP01/07060		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 A61K31/70			
Solicitante PHARMACIA ITALIA S.P.A.			

1 Esta opinión escrita la redacta primero la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional

2 Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems

- I ☒ Bases de opinión
- II ☐ Prioridad
- III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
- IV ☒ Falta de unidad de invención
- V ☒ Declaración razonada según la regla 66 2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicación 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

3 El solicitante por el presente está invitado a contestar a esta opinión.

¿Cuándo? Ver el límite de tiempo indicado anteriormente El solicitante puede, antes de la expiración del límite de tiempo, solicitar a esta Autoridad que otorgue una extensión, ver Regla 66 2(d)

¿Cómo? Presentando una respuesta escrita, acompañada, cuando sea apropiado, de enmiendas, según Regla 66.3

Para el formulario y el idioma de las enmiendas, ver las Reglas 66.8 y 66.9

También Para una oportunidad adicional de presentar enmiendas, ver Regla 66.4

Para la obligación del examinador de considerar las enmiendas y/o argumentos, ver Norma 66.4bis

Para una comunicación informal con el examinador, ver Regla 66.6

Si no se registra una respuesta, el informe del examen preliminar internacional se establecerá según esta opinión

4 La fecha final por medio de la cual se debe establecer el informe del examen preliminar internacional según la Regla 69.2 es 23/10/ 2002

Nombre y dirección de correo de IPEA/ European Patent Office D-80298 Munich Tel (+49-89) 2399-0, Tx 523656 epmu d Fax (+49-89) 2399-4465	Funcionario autorizado Examinador
	Funcionario de formalidades (incl. tiempo límite de extensión) Tel. (+ 49-89) 2399 2828

I. Base de la opinión

La base de esta opinión escrita es la solicitud como se presentó originalmente

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 y no será 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)

IV Carencia de unidad de invención

La objeción en cuanto a la carencia de unidad elevada y se mantiene en el reporte de búsqueda internacional. Las razones para la objeción son las mismas como aquellas indicadas en 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.

- 1 En el grado en que el examen preliminar internacional ha sido realizado (ver ítem III arriba) se puntualiza lo siguiente
- 2 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)
- 3 Si se presentan modificaciones, el solicitante debe cumplir con los requerimientos de la Regla 66 8 del PCT e indicar las bases de las modificaciones en los documentos de la solicitud como se presentó originalmente (Artículo 34 (2) (b) del PCT), de lo contrario estas modificaciones no pueden ser tomadas en consideración para el establecimiento del reporte de examen preliminar internacional. Se dirige la atención del solicitante al hecho de que si la solicitud contiene una pluralidad innecesaria de reivindicaciones independientes, no se realizará el examen de ninguna de las reivindicaciones

NB El solicitante puede decidir solicitar el examen explícito detallado, entonces un reporte de examen preliminar internacional normalmente será establecido directamente.
Excepcionalmente el Examinador puede redactar una segunda opinión escrita, esta debe ser solicitada explícitamente

PATENT COOPERATION TREATY

39
36
A1

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

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

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year)

24/09/2002

Applicant's or agent's file reference

00157

REPLY DUE

within 1 / 00 months/days
from the above date of mailing

International application No.

PCT/EP 01/07060

International filing date (day/month/year)

20/06/2001

Priority date (day/month/year)

23/06/2000

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

A61K31/70

Applicant

PHARMACIA ITALIA S P A et al

1 This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority

2 This opinion contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- 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 Rule 66.2(a)(ii) 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

3 The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3 For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4bis
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is. 23/10/2002

Name and mailing address of the IPBA/

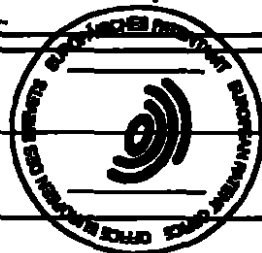


European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx. 523656 epnu d
Fax. (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

Examiner

Formalities officer
(incl. extension of time limits)
Tel. (+49-89) 2399 2828



Form PCT/IPEA/408 (cover sheet) (march 2002)

10

I Basis of the opinion

The basis of this written opinion 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 and will not be 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)

IV Lack of unity of invention

The objection as to lack of unity raised in the international search report is maintained
The reasons for the objection are the same as those indicated in the international search report

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

- 1 To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out
 - 2 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)
 - 3 If amendments are filed, the applicant should comply with the requirements of Rule 66 8 PCT and indicate the basis of the amendments in the documents of the application as originally filed (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments may not be taken into consideration for the establishment of the international preliminary examination report. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unnecessary plurality of independent claims, no examination of any of the claims will be carried out.
- NB** Should the applicant decide to request detailed substantive examination, then an international preliminary examination report will normally be established directly
Exceptionally the examiner may draw up a second written opinion, should this be explicitly requested

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 S P A
Patent Department
Viale Pasteur, 10
I-20014 Nerviano
ITALIA

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
10 de Octubre de 2002 (10 10 02)

Archivo de referencia del solicitante o agente
00157

Solicitud Internacional No
PCT/EP01/07060

NOTIFICACION IMPORTANTE

Fecha de registro internacional (día/mes/año)
20 de Junio de 2001 (20 06 01)

1 Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con

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

Nombre y Dirección

PHARMACIA & UPJOHN S P A
Via Robert Koch, 1 2
I-20152 Milan
Italia

País de Nacionalidad
IT

País de Residencia
IT

No Teléfono +39 02 48385416

No Facsímile +39 02 48385397

No Teleimpresora

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

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

Nombre y Dirección

PHARMACIA ITALIA S P A
Via Robert Koch, 1 2
I-20152 Milan
Italia

País de Nacionalidad
IT

País de Residencia
IT

No Teléfono +39 02 48385416

No Facsímile +39 02 48385397

No Teleimpresora

3 Otras observaciones, si fuese necesario

Por favor observar que el mencionado cambio de nombre también aplica a la dirección de 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

Facsímile No (41-22) 740 14 35

Funcionario autorizado

Fabienne SOCIÉ

Teléfono No (41-22) 338 83 38

PATENT COOPERATION TREATY

42
39

22.1.02

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis 1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To

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

Date of mailing (day/month/year)

10 October 2002 (10 10 02)

Applicant's or agent's file reference

00157

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP01/07060

International filing date (day/month/year)

20 June 2001 (20 06 01)

1 The following indications appeared on record concerning



the applicant



the inventor



the agent



the common representative

Name and Address

PHARMACIA & UPJOHN S P.A.
Via Robert Koch, 1 2
I-20152 Milan
Italy

State of Nationality

IT

State of Residence

IT

Telephone No.

+39 02 48385416

Facsimile No.

+39 02 48385397

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning



the person



the name



the address



the nationality



the residence

Name and Address

PHARMACIA ITALIA S P.A.
Via Robert Koch, 1 2
I-20152 Milan
Italy

State of Nationality

IT

State of Residence

IT

Telephone No.

+39 02 48385416

Facsimile No.

+39 02 48385397

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary

Please note that the above-mentioned change of name also applies to the address for
correspondence

4. A copy of this notification has been sent to



the receiving Office



the International Searching Authority



the International Preliminary Examining Authority



the designated Offices concerned



the elected Offices concerned



other

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

Authorized officer

Fabienne SOCIÉ

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Telephone No. (41 22) 338.83.38

18/12

**TERAPIA COMBINADA CONTRA TUMORES COMPUESTA POR
DERIVADOS SUSTITUIDOS DE ACRILOIL DISTAMICINA,
TAXANES Y/O ANTIMETABOLITOS**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

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 agentes antimicrotubulo y/o un antimetabolito 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

**TERAPIA COMBINADA CONTRA TUMORES COMPUESTA POR DERIVADOS
SUSTITUIDOS DE ACRILOIL DISTAMICINA, TAXANES Y/O
ANTIMETABOLITOS**

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 -bromo- o -cloro-acrilóil distamicina, un agente antimicrotúbulo y/o un antimetabolito, que ejercen un efecto antineoplásico sinérgico

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)]

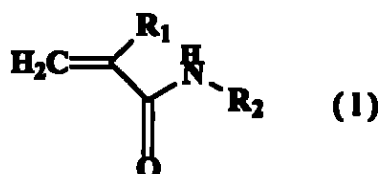
Las solicitudes internacionales de patente WO 90/11277, WO 98/04524, WO 98/21202, WO 99/50265, WO 99/50266 y WO 01/40181 (que reivindican prioridad a partir de la solicitud de patente Británica No 9928703 9), todos a nombre del solicitante mismo e incorporados a este documento por referencia, versan 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

48
42

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

- un derivado acrilóil distamícina de la fórmula (I)



donde

R₁ es un átomo de bromo o cloro,

R₂ es un marco de distamícina o similar a la distamícina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y

- un agente antimicrotúbulo y/o un antimetabolito

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 bioprecursores 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 distamícina marco R₂ análogo a la distamícina 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 antimicrotúbulos y los antimetabolitos son ampliamente conocidos en esta disciplina como agentes antitumorales. Consultar a manera de referencia general, la obra *Cáncer. Principles and Practice of Oncology*, Lippincott-Raven Ed (1997), 432-452 y 467-483

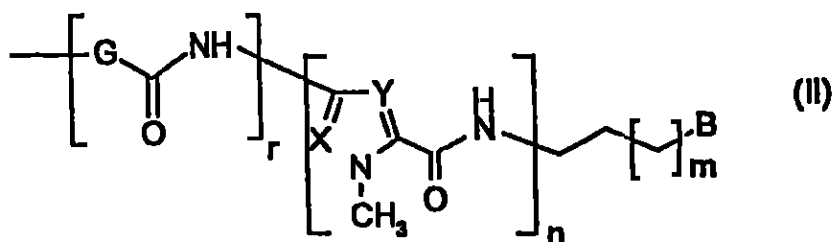
De acuerdo con una presentación preferida del invento, aquí señalado se encuentran las composiciones farmacéuticas antes mencionadas en donde los agentes antimicrotúbulos son, por ejemplo, taxanos, es decir, paclitaxel o docetaxel, vinca alcaloides, por ejemplo, vinorelbina, vinblastina, vindesina, vinorelbina, y estramustina, encapsulado opcionalmente dentro de los liposomas

Los antimetabolitos preferidos son por ejemplo los antifolatos, es decir, metotrexato, trimetrexato, tomudex, 5-fluoropirimidinas, por ejemplo, 5-FU, floxuridina, ftorafur, y capecitabina, análogos de la citidina, por ejemplo, citarabina, azacitidina y gemcitabina

Los agentes antimicrotúbulos particularmente preferidos son paclitaxel y estramustina, en tanto que los antimetabolitos preferidos son 5-fluorouracil o gemcitabina

De acuerdo con otra presentación preferida del invento, se suministran en este trabajo las composiciones farmacéuticas anteriores en las cuales dentro de los derivados de acrilóil distamicina de la fórmula (I), R₁ tiene los significados antes señalados y R₂ 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

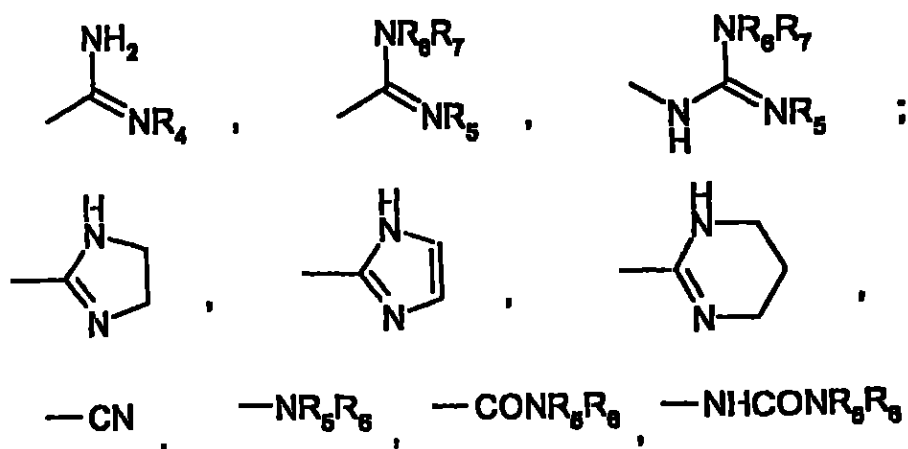
X y Y son iguales o distintos e independientes para cada anillo heterocíclico, un átomo de nitrógeno o un grupo CH;

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 NR₃ en donde R₃ es un hidrógeno o alquil C₁-C₄.

B se selecciona a partir del grupo conformado por

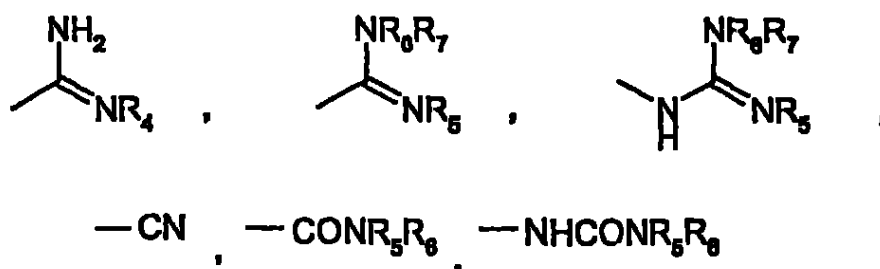


donde R₄ es ciano, amino hidroxil, o alcoxi C₁-C₄, R₅, R₆ y R₇ iguales o distintos, son hidrógenos o alquil C₁-C₄

De acuerdo con esta descripción, a menos que se especifique algo distinto, el término alquil C₁-C₄ 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 R₁ es bromo o cloro, R₂ 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 R₁ es bromo o cloro, R₂ 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 R₄ es ciano o hidroxil y R₅, R₆ y R₇ iguales o distintos son hidrógeno o alquil C₁-C₄

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de

la formula (I) son aquellas que tienen ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables tales como clorhídrico, bromhídrico sulfúrico, nítrico, acético, propiónico, succínico, malónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico p-toluenosulfónico y similares

Los ejemplos de los derivados preferidos del acrilóil distamicina de la formula (I), dentro de las composiciones objeto del invento, opcionalmente en la formula 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-bromoacrililoil)amino]-1-metil-1H-pirazol-5-hidrocloruro de carboxamida;
6. N-(5-[[[5-[[[5-[[[3-amino-3-oxopropil)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-3-[(2-bromoacrililoil)amino]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
- 7 N-(5-[[[5-[[[5-[[[2-[[amino(imino)metil]amino]etil)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-cloroacrililoil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-hidrocloruro de carboxamida,
- 8 N-(5-[[[5-[[[3-[[amino(imino)metil]amino]propil)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-bromoacrililoil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-hidrocloruro de carboxamida,
- 9 N-(5-[[[5-[[[3-amino-3-iminopropil)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-bromoacrililoil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-hidrocloruro de carboxamida, y
- 10 N-[5-[[[5-[[[5-[[[3-[(aminocarbonil)amino]propil)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-bromoacrililoil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

Los compuestos anteriores de la formula (I), ya sea identificados específicamente como tales o por medio de la formula general, son conocidos o fácilmente preparados de acuerdo con métodos establecidos y reportados, por ejemplo en las solicitudes antes mencionadas de patentes internacionales WO 90/11277, WO 98/04524, WO 98/21202, WO 99/50265, y WO

99/50266 y WO 01/40181

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

En este aspecto se prefiere particularmente un producto que comprende 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-hidrocloreto de carboxamida (código interno PNU 166196) y gemcitabina, en forma de preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia antitumoral

Otro aspecto más del presente invento consiste en proporcionar un método para el tratamiento de un mamífero, incluyendo al humano, que padezca un estado de patología neoplásica, donde el método comprende la administración a dicho mamífero del derivado acrilóil distamicina antes mencionado de la fórmula (I), un agente antimicrotúbulo y/o un antimetabolito, 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 comprende un derivado de acrilóil distamicina de la fórmula (I) un agente antimicrotúbulo y/o un antimetabolito,

en una cantidad eficaz para producir un efecto antineoplásico sinérgico

La expresión efecto antineoplásico sinérgico , tal y como se utiliza en este contexto, significa la inhibición del crecimiento tumoral preferiblemente la regresión completa de dicho tumor, administrando una cantidad eficaz de la combinación que comprende un derivado acrilóil distamicina de la formula (I) un agente antimicrotúbulo y/o un antimetabolito a los mamíferos, incluyendo humanos

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

De acuerdo con el método del presente invento, el derivado de acrilóil distamicina se puede administrar simultáneamente con el agente antimicrotúbulo o con el antimetabolito De manera alterna, los dos medicamentos se pueden administrar secuencialmente en cualquier orden Cuando el derivado acrilóil distamicina se administra con el agente antimicrotúbulo y el antimetabolito, de acuerdo con una presentación del invento, los medicamentos se administran preferencialmente en forma secuencial, en cualquier orden

En este orden de ideas, se apreciará que el método actual preferido y el orden de administración variaran de acuerdo con ciertos factores, entre otros, la formulación particular del acrilóil distamicina de la formula (I) que se esté utilizando, la formulación en particular del agente antimicrotúbulo y/o del antimetabolito que se emplee en el momento, 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 acrililoil distamioina de la formula (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 de los taxanos, de acuerdo con el método de invención, el curso de terapia generalmente utilizando comprende dosis que varían desde 1 hasta 1000 mg/m² de área de superficie corporal, y más preferiblemente de 10 a 500 mg/m² de área de superficie corporal

Para la administración de la vinca alcaloides, de acuerdo con el método de invención, el curso de terapia generalmente empleado comprende dosis que varían desde 0.1 hasta 1000 mg/m² de área de superficie corporal, y más preferiblemente desde 0.5 a 100 mg/m² de área de superficie corporal

Para la administración del antimetabolito de acuerdo con el invento. el curso de terapia generalmente utilizando comprende dosis que varían desde 0.1 hasta 10 mg/m² de área de superficie corporal y más preferiblemente, de 1 hasta 5 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 una composición que comprende una cantidad eficaz de un

derivado acrilóil distamicina de la fórmula (I), según se definió anteriormente, un agente antimicrotubular y/o un antimetabolito, en la preparación de un medicamento para ser utilizado en la prevención o tratamiento de metástasis o para el tratamiento de tumores por inhibición de angiogénesis

Según se indicó anteriormente, el efecto de un derivado acrilóil distamicina de la fórmula (I), con un agente antimicrotubular y/o un antimetabolito, 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 las demás drogas, que sean antimicrotúbulos, antimetabolitos o una combinación de éstos, y por lo tanto proporciona el tratamiento más eficaz y menos tóxico contra los tumores.

Los efectos superaditivos de las preparaciones combinadas del invento se muestran por ejemplo mediante la siguiente serie de datos de actividades antitumorales in vivo que tienen por objeto ilustrar el presente invento sin establecerle limitaciones al mismo.

La Tabla 1 muestra la actividad antileucémica en la leucemia murina L1210 diseminada, obtenida por la combinación de N-(5-(((5-(((5-((2-([amino(imino)metil]amino)etil)amino]carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-bromoacrilóil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-hidrócloruro de carboxamida como compuesto representativo de la fórmula (I), código interno PNU 166196, con gencitabina.

En la dosis de 15 mg/kg de gemcitabina solamente (día +1 después de la inyección tumoral, 2 horas después de la administración PNU 166196) y en la dosis de 0.7 mg/kg de PNU 166196 solamente (días +1-8) se asociaron, sin toxicidad, los valores ILS% de 50 y 58 respectivamente. Combinando la gemcitabina y el PNU 166196 en las mismas dosis con la misma programación, se observaron un incremento de actividad con los valores ILS% de 127, indicando esto un efecto sinérgico.

Tabla 1: Actividad antileucémica contra leucemia murina L1210¹ diseminada de un derivado acrílico de la distamizina (I) en combinación con la gemcitabina

Compuesto	Programación del tratamiento	Dosis ² (mg/kg/día)	ILS ³	Tox ⁴
PNU 166196	iv +1,8	0.78	58	0/10
Gemcitabina	iv +1 (*)	15	50	0/10
PNU 166196 + Gemcitabina	iv +1,8 iv +1 (*)	0.78 + 15	127	0/10

1) Las células leucemia L1210 (10⁶/rata macho) se inyectan por vía intravenosa en el día 0

2) El tratamiento es proporcionado a partir del día 1 después del trasplante de tumor (día 0)

3) Incremento en duración. [(tiempo medio de sobrevivencia de ratas macho tratadas/tiempo medio de sobrevivencia de controles)x 100]-100

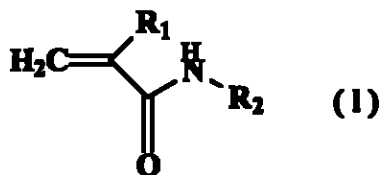
4) Número de muertes tóxicas/números de ratas macho

(*) Tratamiento 2 horas después de la administración del PNU 166196

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 antimicrotúbulo y/o un antimetabolito

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 donde el agente antimicrotubular se selecciona a partir de taxanos, incluyendo paclitaxel y docetaxel, vinca alcaloides, incluyendo vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina, y estramustina, encapsulada opcionalmente dentro de liposomas

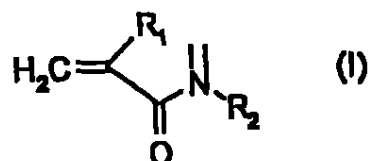
3 Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, donde el agente antimicrotubular es paclitaxel o estramustina

4 Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde el antimetabolito se selecciona a partir de antifolatos, incluyendo metotrexato, tomudex y trimetrexato, derivados de 5-fluoropirimidina, incluyendo 5-

fluorouracil floxuridina, ftorafur, y capecitabina, 'y
análogos de citidina, incluyendo citarabina azacitidina y
gemcitabina

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 donde el antimetabolito se selecciona a partir de 5-fluorouracil o gemcitabina

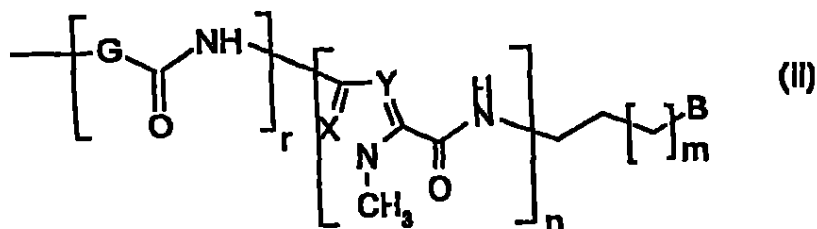
6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende un derivado acrílico distamicina de la fórmula (I)



donde

R₁ es un átomo de bromo o cloro.

R_2 es un grupo de la formula (II)



donde

m es un entero de 0 a 2

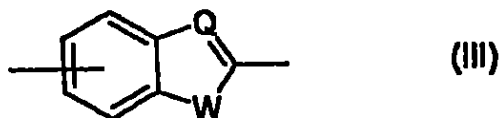
n es un entero de 2 a 5,

res 0 0 1

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

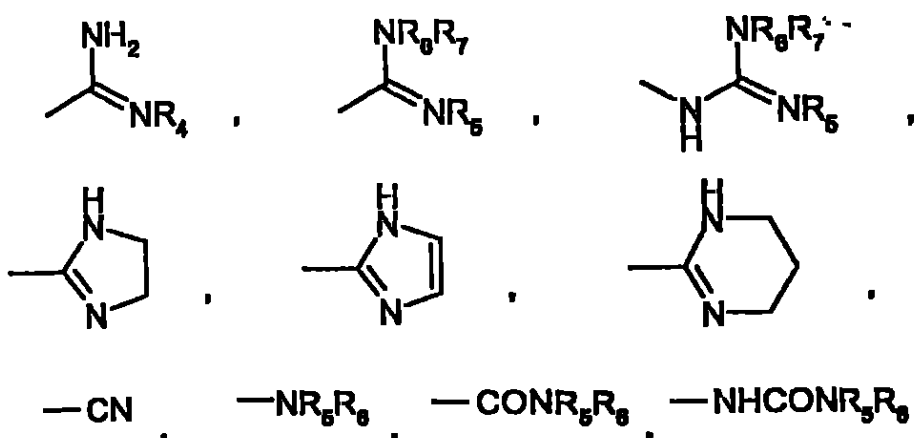
G es fenileno, un anillo heterociclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre

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 NR₃ en donde R₃ es un hidrógeno o alquil C₁-C₄

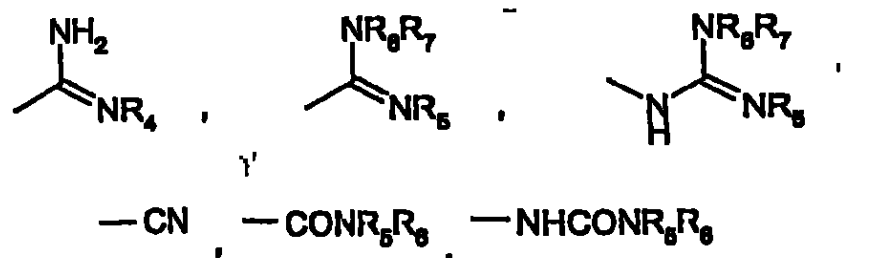
B se selecciona a partir del grupo conformado por



donde R₄ es ciano, amino, hidroxil, o alcoxi C₁-C₄, R₅, R₆ y R₇ iguales o distintos son hidrógenos, o alquil C₁-C₄

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 que comprende un derivado acrilóil distamicina de la fórmula (I) donde R₁, R₂ y B corresponden a la definición de la reivindicación 6, r es 0, m es 0 o 1, y n es 4

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 que comprende un derivado acrilóil distamicina de la fórmula (I) donde R₁ y R₂ corresponden a la definición de la reivindicación 6, 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



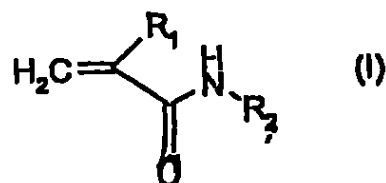
donde R₄ es ciano o hidroxil y R₅, R₆ y R₇ iguales o distintos, son hidrógeno o alquil C₁-C₄

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende un derivado acrilil distamioina, opcionalmente en la forma de sal farmacéuticamente aceptable seleccionada a partir del grupo conformato 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-bromoacrililoil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-hidrocioruro 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-bromoacrililoil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-hidrocioruro 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-bromoacrililoil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-hidrocioruro 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-

- bromoacrililoil)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-bromoacrililoil)amino]-1-metil-1H-pirazol-5-hidrocloruro de carboxamida,
- 6 N-(5-[[[5-[[[5-[[[3-amino-3-oxopropil)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-3-[(2-bromoacrililoil)amino]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,
- 7 N-(5-[[[5-[[[5-[[[2-[[amino(imino)metil]amino)etil)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-cloroacrililoil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-hidrocloruro de carboxamida,
- 8 N-(5-[[[5-[[[3-[[amino(imino)metil]amino)propil)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-bromoacrililoil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-hidrocloruro de carboxamida,
- 9 N-(5-[[[5-[[[3-amino-3-iminopropil)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-bromoacrililoil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-hidrocloruro de carboxamida, y
- 10 N-{5-[[[5-[[[5-[[[3-[(aminocarbonil)amino]propil]amino)carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino)carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino)carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-bromoacrililoil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

10. Productos que comprenden un derivado 'acrilóil 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 antimicrotubular y/o un antimetabolito, en forma de preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de tumores

11. Productos de acuerdo con la reivindicación 10 donde el agente antimicrotubular se selecciona a partir de taxanos, incluyendo paclitaxel y docetaxel, vinca aloaloides, incluyendo vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina, y estramustina encapsuladas opcionalmente dentro de las liposomas

12. Productos de acuerdo con la reivindicación 11 donde el agente antimicrotubular es paclitaxel o estramustina

13. Productos de acuerdo con la reivindicación 10 donde el antimetabolito se selecciona a partir de antifolatos incluyendo metotrexato, tomudex y trimetrexato, derivados de 5-fluoropirimidina, incluyendo 5-fluorouracil, floxuridina, ftorafur y capecitabina y análogos de citidina, incluyendo, citarabina, azacitidina y gemoitabina

62
59

62
59



62
59

62
59

62
59



62
59

62
59

62
59

62
59

62
59

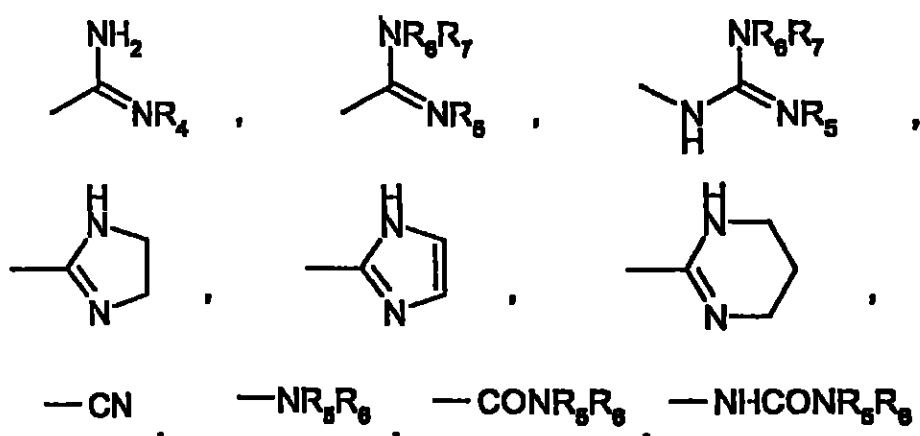
62
59



62
59

es un hidrogeno o alquil C₁-C₄

B se selecciona a partir del grupo conformado por



donde R₄ es ciano, amino, hidroxil, o alcoxi C₁-C₄, R₅, R₆ y R₇ iguales o distintos son hidrógenos, o alquil C₁-C₄

16. Productos de acuerdo con la reivindicación 10 donde el derivado acrilóil distamicina se selecciona del grupo según se define en la reivindicación 9

17. El uso de un derivado acrilóil distamicina de la fórmula (I). según se definió en la reivindicación 1 o en cualquiera de las reivindicaciones de 6 a 9 para la preparación de un medicamento para uso en terapia de combinación con un agente antimicrotubular y/o un antimetabolito para el tratamiento de tumores

18. El uso de acuerdo con la reivindicación 17 donde el medicamento comprende además el agente antimicrotubular mencionado v/o antimetabolitos

19. El uso de acuerdo con la reivindicación 17 o 18 donde el derivado acrilóil distamicina se selecciona a partir del grupo según se definió en la reivindicación 9

20. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19 donde el tumor se selecciona a partir de tumores de seno ovario pulmón, colon, riñón, estómago, páncreas, hígado melanoma, leucemia y cerebro

21. El uso de un derivado acrilóil distamicina de la formula (I) según se definió en la reivindicación 1 o en cualquiera de las reivindicaciones de 6 a 9 en la preparación de un medicamento para uso en terapia de combinación con un agente antimicrotubular y/o antimetabolito para la prevención o tratamiento de metástasis o para el tratamiento de tumores mediante inhibición de angiogénesis

22. El uso de acuerdo con la reivindicación 21 donde el medicamento comprende además el agente antimicrotubular mencionado y/o antimetabolitos

23. 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 formula (I), según se definió en la reivindicación 1 o en una de las reivindicaciones 6 a 9, un agente antimicrotubular y/o un antimetabolito, en cantidades eficaces para producir un efecto antineoplásico sinérgico

24. 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 antimicrotubular y/o un antimetabolito con un derivado acrilóil distamicina de la fórmula (I), según se definió en la reivindicación 1 o en una de las reivindicaciones 6 a 7, en cantidades eficaces para producir un efecto antineoplásico sinérgico

25. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 donde el derivado acrilóil distamicina, opcionalmente en forma de sal farmacéuticamente aceptables, es N-(5-[[[5-[[[5-[[[2-[[amino(imino)metil]amino}etil)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-bromoacrilóil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida y donde el antimetabolito es gemcitabina

**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 reticentes, de los Señores

- GERONI MARIA 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 (RO) el 27 de Noviembre de 1963 y residente en Nerviano (MI) 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, veinticinco 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 2688 Minjusticia 1992

5- En MILÁN

6- El 27 de NOVIEMBRE 2002 ,

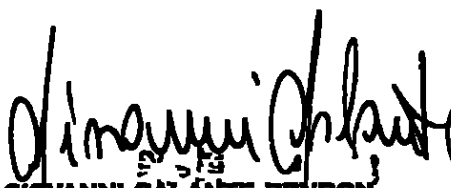
7- Por la OFICINA DEL MINISTERIO PUBLICO ,

8- Bajo el n 8799 AP

9- Sello NOTARIAL

10- FIRMA DEL SUSTITUTO FISCAL DE LA REPUBLICA (DRA ADA RIZZI)

(SELLO REDONDO)


GIOVANNI GALANTE RENDON
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 2838 Minjusticia 1.992

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

267395
Copia firmada aparece en el
procedimiento de suspensión
las funciones indicadas

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2002 DIC 11 A 11 59

JEFE DE RELACIONES
BOGOTÁ D.C.

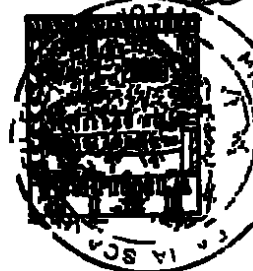
ASSIGNMENT

TRASPASO

TOUR & TRIPDA CAMACHO & CO

Pharmacia
C.O.O.1574P

65



The undersigned,

abajo firmado

MARIA CRISTINA ROSA GERONI, VIA CORREGGIO 48, 20149 MILANO, ITALY,
PAOLO COZZI, VIA ZANELLA 48/5, 20133 MILANO, ITALY,
ITALO BERIA, VIA S ANNA 16, 20014 NERVIANO (MILANO), ITALY

domiciled in

domiciliado en

AS ABOVE

Como arriba

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

decla bajo juramento ser único y verda-
dero inventor de

COMBINED THERAPY AGAINST TUMORS COMPRISING SUBSTITUTED ACRYLOYL DISTAMYCIN
DERIVATIVES, TAXANES AND/OR ANTIMETABOLITES

"TERAPIA COMBINADA CONTRA TUMORES COMPUESTA POR DERIVADOS SUSTITUIDOS DE
ACRILLOIL DISTAMICINA TAXANES Y/O ANTIMETABOLITOS"

THEY state as well that THEY assign, without reservations
or limitation in favor of

Declarando asimismo que cedemos y
transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

PHARMACIA ITALIA SPA

PHARMACIA ITALIA S.R.A

a corporation organized and existing under the laws of
ITALY

organizada y existente de conformidad con las leyes de
ITALIA

domiciled in

domiciliada en

VIA ROBERT KOCH 1 2, 20152 MILANO, ITALY

VIA ROBERT KOCH 1 2, 20152
MILANO, 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

MARIA CRISTINA ROSA GERONI

PAOLO COZZI

ITALO BERIA

CERTIFICADO NOTARIAL**(INDIVIDUO)**

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

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.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE**(INDIVIDUAL)**

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



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.

CERTIFICADO NOTARIAL**(INDIVIDUO)**

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

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

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE**(INDIVIDUAL)**

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

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

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 retro apposte in mia presenza, previa rinunzia tra loro d'accordo e con il mio consenso alla assistenza dei testimoni e previa ammonizione da me a loro fatta sulle conseguenze previste dalla Legge - anche penale - nei confronti di chi rilascia dichiarazioni false e/o reticenti, dai Signori

- GERONI MARIA 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 (RO) il 27 novembre 1963 e residente a Nerviano (MI), 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 venticinque novembre duemiladue.



Grazia Scaroni Notaro

(Convention de la Haje du 5 ottobre 1961)

1. Paese ITALIA

Il presente atto pubblico

2. è stato sottoscritto da *Geri Scaroni*

3. agente in qualità di *Procuratore Generale*

4. è segnato dal contrassegno/timbro di *Spillo Notari*

Attestato

27 NOV. 2002

5. a MILANO

6. il

7. dall'ufficio del pubblico ministero

8. sotto il numero *87 PP. Al*

9. contrassegno/timbro *Spillo Notari*

10. Firma

Adriano Rizzoli
Il sost. Procuratore della Repubblica
(Dott. Leo Ade Rizzoli)



70
67

Industria y Comercio

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 02003265 00000000 Folios: 69
Fecha (AÑO) 2002-01-20 16:25 35
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISIÓN
PCT

PATENTE DE INVENCION [☒]

MODELO DE UTILIDAD [☐]

- Indicacion de que se solicita la concesión de una patente
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Descripción de la invencion
- Dibujos de ser estos pertinentes
- Comprobante de Pago de las lasas establecidas

[☒]
[☒]
[☒]
[☐]
[☒] 2

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA [☐]

DISEÑO INDUSTRIAL [☐]

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

[☐]
[☐]
[☐]
[☐]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

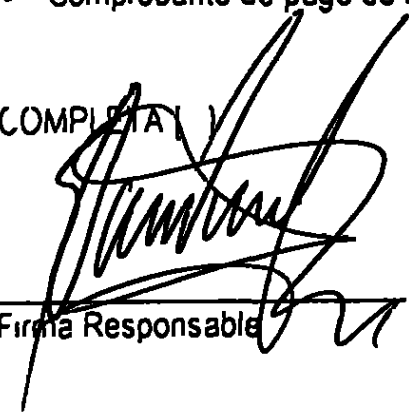
ESQUEMA DE TRAZADO [☐]

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

[☐]
[☐]
[☐]
[☐]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]


Firma Responsable

Fecha _____

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



Folio 71 68

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)
PHARMACIA ITALIA S p.A

REFERENCIA:	Radicación No	03-3265
	Solicitud Internacional	PCT/EP2001/07060
	Fecha Inicio fase nacional	23/01/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No	1123
	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 OCT 2003

534


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

202047