

Drigard & Castro

Abogados

Apartado 3692

Cra 7 16-56
Bogotá Colombia S.A

Tel Conm 3802200
Tel./Fax (57 1) 2827976
(57 1) 3802700

AS 100 268

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 06001263 00000002 Folios: 10
Fecha (MM) 2006-03-22 16:25 58
Tramite 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 444 REPUESTA
Dependencia: 2929 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores

E Mail bricas@bngardycastro.com.co

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E S D

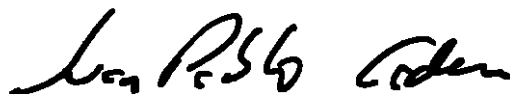
RESPUESTA A OFICIO 2666 DE MARZO 03, 2006

REF Expediente No 06 001 283 - Solicitud de Patente FASE NACIONAL
Corresp a la Solicitud Internacional PCT/US2004/021890
a favor de **BRISTOL – MYERS SQUIBB COMPANY**
Titulada **COMBINACIÓN DE INHIBIDORES DE SRC CINASA Y AGENTES
QUIMIOTERAPEUTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES
PROLIFERATIVAS**

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No 57492, obrando como apoderado de la Sociedad **BRISTOL – MYERS SQUIBB COMPANY**, segun lo acredita el documento de sustitución poder presentado en esa División, para dar cumplimiento al requerimiento notificado por fijación en lista el 03 de Marzo de 2006 y de acuerdo con los Artículos 38 y 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, Artículo 27 del Tratado de Cooperación en Matena de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Unica de la SIC, me permito allegar

- 1 Nuevas páginas 32, 33 y 34 con las tablas completas, de acuerdo con lo solicitado
- 2 Documento donde consta la cesión del derecho a la Patente otorgado por el inventor al solicitante, debidamente apostillado
- 3 Extracto para publicación y Tarjeta de Archivo Temático

De la señora jefe atentamente,

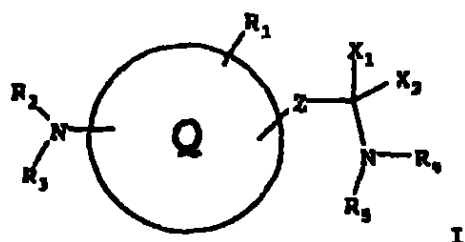


JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
C C No 80 410 337 de Usaquén
Cra 7a No 16-56 Piso 9

Bogotá Marzo 22 2006
CHP/MEV/hsr

120
119

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO		PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) N° de solicitud 08 001 283		(22) Fecha de solicitud 08-01 2008		FIGURA CARACTERÍSTICA 6 x 6 cm	
(51) Clasificación Internacional					
(71) Solicitante(s) BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY					
(72) Inventor(es) Francis YF Lee					
(74) Agente JUAN PABLO CADENA SARMIENTO					
(30) Prioridad		(31) No Prioridad 60/485,779	(32) Fecha 09-07-2003	(33) País US	
(85) Fecha inicio fase nacional 09-02 2008		(87) Publicación Internacional			
(86) Datos relativos a la presentación de la solict. PCT		Fecha 17-02-2005			
Fecha de presentación de la solicitud. 09-07 2004		No Publicación WO 2005/013983 A1			
No de solicitud PCT/US2004/021890					
(54) Título: COMBINACIÓN DE INHIBIDORES DE SRC CINASA Y AGENTES QUIMIOTERAPEUTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS					
(57) Resumen					
Se describen composiciones y métodos que son útiles para el tratamiento y prevención de trastornos proliferativos. Los inhibidores de SRC cinasa para su uso en los métodos de la invención son un compuesto de fórmula I en donde					
CONTINUA AL RESPALDO					



donde

Q es biazol,

Z es un enlace sencillo,

X₁ y X₂ juntos forman = O,

R₁ es

(1) hidrógeno o R₆, donde R₆ es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, anilo, aralquilo, heterociclo, o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales están sustituidos o no sustituidos con Z₁, Z₂ y uno o más grupos Z₃,

(2) -OH u OR₆,

(3) -SH o SR₆,

(4) -C(O)_qH, -C(O)_qR₆, o -O-C(O)_qR₆, donde q es 1 ó 2,

(5) -SO₃H o -S(O)_qR₆,

(6) halo,

(7) ciano,

(8) nitro,

(9) -Z₇NR₇R₈,

(10) -Z₇N(R₉)-Z₈NR₁₀R₁₁,

(11) -Z₇N(R₁₂)-Z₈-R₉

(12) -P(O) (OR₉)₂.

R₂ es hidrógeno, R₆, -Z₇-R₈, o -Z₁₃-NR₇R₈,

R₃ es -Z₄-R₈ en donde Z₄ es un enlace sencillo y R₈ es heteroarilo el cual está sustituido o no sustituido con Z₁, Z₂ y uno o más grupos Z₃

R₄ y R₅ son cada uno independientemente

(1) hidrógeno o R₆,

(2) -Z₄-N(R₉)-Z₅-NR₁₀R₁₁,

(3) -N(R₉)Z₄R₈, o

(4) junto con el átomo de nitrógeno al cual se enlazan completan un anillo heterocíclico saturado o no saturado de 3 a 8 miembros el cual está sustituido o no sustituido con Z₁, Z₂ y Z₃, anillo heterocíclico el cual puede opcionalmente fusionarse a un anillo benceno por sí mismo sustituido o no sustituido con Z₁, Z₂ y Z₃.

pueden usar en conjunto con otras terapias bien conocidas que se seleccionan para su utilidad en particular contra la condición que se trate

Si se formulan como una dosis fija, los ingredientes activos de las composiciones de combinación de esta invención se emplean dentro de los intervalos de dosis abajo descritos. Alternativamente, los compuestos anti-neoplásticos y de Fórmula I se pueden administrar separadamente en los intervalos de dosis abajo descritos. En otra modalidad de la presente invención, el agente anti-neoplástico se administra en el intervalo de dosis abajo descrito después o simultáneamente con la administración del compuesto de Fórmula I en el intervalo de dosis abajo descrito.

La Tabla 1 establece combinaciones quimioterapéuticas y dosis ejemplares para uso en los métodos de la presente invención. En donde el compuesto de Fórmula I aparece, cualquiera de las variaciones de Fórmula I aquí establecidas se contemplan para su uso en combinaciones quimioterapéuticas.

TABLA 1

COMBINACION QUIMIOTERAPEUTICA	DOSIS mg/m ² (por dosis)
Compuesto de Fórmula I + Cisplatina	0 1-100 mg/m ² 5-150 mg/m ²
Compuesto de Fórmula I + Carboplatina	0 1-100 mg/m ² 5-1000 mg/m ²
Compuesto de Fórmula I + Radiación	0 1-100 mg/m ² 200-8000 cGy

COMBINACION QUIMIOTERAPEUTICA	DOSIS mg/m ² (por dosis)
Compuesto de Fórmula I + CPT-11	0 1-100 mg/m ² 5-400 mg/m ²
Compuesto de Fórmula I + Paclitaxel	0 1-100 mg/m ² 40-250 mg/m ²
Compuesto de Fórmula I + Paclitaxel + carboplatina	0 1-100 mg/m ² 40-250 mg/m ² 5-1000 mg/m ²
Compuesto de Fórmula I + 5FU y opcionalmente + Leucovorina	0 1-100 mg/m ² 5-5000 mg/m ² 5-1000 mg/m ²
Compuesto de Fórmula I + Epotilona	0 1-100 mg/m ² 1-500 mg/m ²
Compuesto de Fórmula I + Gemcitabina	0 1-100 mg/m ² 100-3000 mg/m ²
Compuesto de Fórmula I + UFT y opcionalmente + leucovorina	0 1-100 mg/m ² 50-800 mg/m ² 5-1000 mg/m ²
Compuesto de Fórmula I + Gemcitabina + Cisplatina	0 1-100 mg/m ² 100-3000 mg/m ² 5-150 mg/m ²
Compuesto de Fórmula I + UFT + Leucovorina	0 1-100 mg/m ² 50-800 mg/m ² 5-1000 mg/m ²
Compuesto de Fórmula I + Cisplatina + Paclitaxel	0 1-100 mg/m ² 5-150 mg/m ² 40-250 mg/m ²
Compuesto de Fórmula I + Cisplatina + 5FU	0 1-100 mg/m ² 5-150 mg/m ² 5-5000 mg/m ²

12A
722

COMBINACION QUIMIOTERAPEUTICA	DOSIS mg/m ² (por dosis)
Compuesto de Fórmula I + Oxaliplatina + CPT-11	0 1-100 mg/m ² 5-200 mg/m ² 4-400 mg/m ²
Compuesto de Fórmula I + 5FU + CPT-11 y opcionalmente + Leucovorina	0 1-100 mg/m ² 5-5000 mg/m ² 4-400 mg/m ² 5-1000 mg/m ²
Compuesto de Fórmula I + 5FU + Radiación	0 1-100 mg/m ² 5-5000 mg/m ² 200-8000 cGy
Compuesto de Fórmula I + Radiación + 5FU + Cisplatina	0 1-100 mg/m ² 200-8000 cGy 5-5000 mg/m ² 5-150 mg/m ²
Compuesto de Fórmula I + Oxaliplatina + 5FU y opcionalmente + Leucovorina	0 1-100 mg/m ² 5-200 mg/m ² 5-5000 mg/m ² 5-1000 mg/m ²
Compuesto de Fórmula I + Paclitaxel + CPT-11	0 1-100 mg/m ² 40-250 mg/m ² 4-400 mg/m ²
Compuesto de Fórmula I + Paclitaxel + 5-FU	0 1-100 mg/m ² 40-250 mg/m ² 5-5000 mg/m ²
Compuesto de Fórmula I + UFT + CPT-11 y opcionalmente + Leucovorina	0 1-100 mg/m ² 50-800 mg/m ² 4-400 mg/m ² 5-1000 mg/m ²

HD 128
AS 100268

723

APOSTILLE

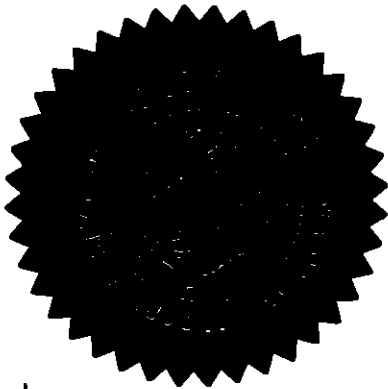
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

- 1 COUNTRY UNITED STATES OF AMERICA
- 2 THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY
SALLY B HANSEN
- 3 ACTING IN THE CAPACITY OF
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
- 4 BEARS THE SEAL/STAMP OF
SALLY B HANSEN, NOTARY

CERTIFIED

- 5 AT TRENTON, NEW JERSEY
- 6 THE 3RD DAY OF MARCH 2006
- 7 BY Bradley I Abelow, NEW JERSEY TREASURER
- 8 NO A253201
- 9 SEAL/STAMP
- 10 SIGNATURE

Bradley Abelow



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this _____ day of _____ of _____
personally appeared before me _____

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 (she) is
the _____

of _____

Which is legally constituted for a term not yet
expired that deponent is authorized by said
Company to confer this Assignment document
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 purpose of company

The undersigned Notary Public attests that he has
seen the documents that prove the existence of
the company

State of _____
under date of _____

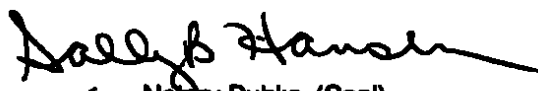
and that he (she) who grants the present
Assignment document is its Representative

Notary Public (Seal)

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

On this 27 day of February of 2006
personally appeared before me Francis Y F Lee

who is(are) known to me and who I attest
executed the foregoing document and he (they)
declared he (they) grant(s) the document for the
uses and purposes therein expressed


Notary Public (Seal)
SALLY B. HANSEN
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 6, 2010
LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy _____ de _____ de _____
personalmente compareció ante mí _____

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el
anterior documento debidamente juramentado
declaró y dijo que él (ella) es _____

de _____

Sociedad legalmente constituida para un período
de duración que aún no ha terminado, que el
declarante está autorizado por dicha compañía
para conferir este documento de Cesión que el
sello estampado por él al pie de tal cesión en
nombre y 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 objeto social de la
sociedad

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista
las pruebas de la existencia de la sociedad

Estado de _____
con fecha _____

y que quien confiere el presente documento de
cesión es su representante

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy _____ de _____ de _____
compareció(eron) ante mí Francis Y F Lee

a quien (es) conozco y me consta que es(son)
la(s) persona(s) firmante(s) del documento que
precede y quien(es) declara(n) que otorgan el
mismo para los fines y propósitos que en él se
expresan

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

**DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF
PATENT APPLICATION**

ASSIGNMENT

The Undersigned Francis Y F Lee

acting as Inventor

of Colombian Patent Appln 06 001 283
Titled COMBINATION OF SRC KINASE
INHIBITORS AND CHEMOTHERAPEUTIC
AGENTS FOR THE TREATMENT OF
PROLIFERATIVE DISEASES

with domicile in 363 Lang Court, Yardley, PA
19067, United States of America

hereby declares that it assigns all rights of
ownership as well as all rights and privileges
relating thereto without exception over the
following patent application in Colombia
06 001 283

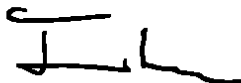
Titulada COMBINACION DE INHBIDORES
DE SRC CINASA Y AGENTES
QUIMIOTERAPEUTICOS PARA EL
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADAES
PROLIFERATIVAS

to BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

domiciled in P O Box 4000 Route 206 and
Province Line Road, Princeton, NJ 08543-
4000, United States of America

The assignor and the assignee sign this
document as proof of their acceptance of the
assignment

Given and signed on the 27 day of
February of 2006



Signature of Assignor
Francis Y F Lee



Signature of Assignee
Maureen P O'Brien
Senior Patent Counsel
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

**DOCUMENTO DE TRASPASO DE
SOLICITUD DE PATENTE**

CESION

El Suscrito Francis Y F Lee

en calidad de Inventor

de Sol de Patente en Colombia No 06 001 283
Titulada COMBINACION DE INHBIDORES
DE SRC CINASA Y AGENTES
QUIMIOTERAPEUTICOS PARA EL
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADAES
PROLIFERATIVAS

con domicilio 363 Lang Court, Yardley, PA
19067, Estados Unidos de América

declara por el presente documento que cede
todos los derechos de propiedad que le
correspondan, así como las prerrogativas, sin
excepción alguna, sobre la siguiente solicitud
de patente en Colombia

No 06 001 283
Titulada COMBINACION DE INHBIDORES
DE SRC CINASA Y AGENTES
QUIMIOTERAPEUTICOS PARA EL
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADAES
PROLIFERATIVAS

a BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliada en P O Box 4000, Route 206 and
Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000,
Estados Unidos de América

El cedente y el cesionario firman este
documento como prueba de su aceptación de
la cesión

Dado y firmado a los días del mes de
de 200_

Firma del Cedente

Firma del Cesionario

W 128
126

**TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Cesión a BRISTOL-MYERS
SQUIBB COMPANY firmado por el Cedente y el Cesionario**

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

- 1 PAÍS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**
- 2 ESTE DOCUMENTO PUBLICO HA SIDO FIRMADO POR
SALLY B HANSEN**
- 3 ACTUANDO EN CAPACIDAD DE
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY**
- 4 LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE
SALLY B HANSEN, NOTARIO**

CERTIFICADO

- 5 EN TRENTON, NEW JERSEY**
- 6 EL TERCER DÍA DE MARZO DE 2006**
- 7 POR Bradley I Abelow, TESORERO DE NEW JERSEY**
- 8 NO A253201**
- 9 SELLO/TIMBRE**
- 10 FIRMA**

Bradley Abelow (Firma)

En el Certificado Notanal (Sociedad) hay un sello que dice

SALLY B HANSEN

Notario Público de New Jersey

Mi comisión expira junio 6 de 2010

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 127

2020
Bogotá D C ,

127

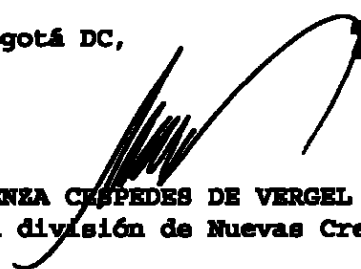
Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

REFERENCIA	Radicación No	06 1283
	Solicitud internacional	PCT/US2004/021890
	Fecha inicio fase nacional	09/02/06
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No	2623
	Folios	1

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 Única 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,

27 FEB 2007


ALIX CARMENZA CRISPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

projas