

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①	OPOSICION A:	
☒ Patente de Invencion. ☒ Patente de Modelo de Utilidad. ☒ Diseño Industrial. ☒ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. ☒ Marcas de Productos o Servicios.	☒ Marca Colectiva. ☒ Marca de Certificación. ☒ Lema Comercial.	

②	Numero del expediente: <u>07-8776</u> Solicitante: <u>NEUTEC PHARMA LIMITED</u> Apoderado: <u>DILIA MARIA RODRIGUEZ</u> Titulo de la nueva creacion o denominación del signo: <u>"TRATAMIENTO DE CÁNCER"</u> Gaceta: <u>595</u>	
SOLICITUD PUBLICADA		

③ OPOSICION PRESENTADA POR:		
SOLICITANTE	Nombre: PROCAPS S.A Dirección: CALLE 80 No. 78B -201 Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA Lugar de Constitución: BARRANQUILLA	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Numero <u>890.106.527-5</u>
	Telefono: (571)3719900 Fax: (571)3730818 E-mail: _____	

REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ Dirección: CARRERA 13 No. 119-95 OF 104 Telefono: _____ Fax: _____ E-mail: (571)2131213 (571)6121979 negocios@optimum-co.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Numero <u>51.975.664 TP 83823</u>
----------------------------------	--	---

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:	
Causal:	<u>Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN</u>
Signo opositor:	<u>No cumple con los requisitos de patentabilidad.</u>
Justificación:	<u>* La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".</u>

209

⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

FIRMA:

Eliana Bohorquez

C.C. 51.975.664

TP. 83823

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 07 08776
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"TRATAMIENTO DE CANCER"
Solicitante : NEUTEC PHARMA LIMITED
Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 595 del 29 de agosto de 2008

Yo, **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **PROCAPS S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "**TRATAMIENTO DE CANCER**", cuyo titular es **NEUTEC PHARMA LIMITED**, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular el anticuerpo Hsp90. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 30 de enero de 2007, reivindicando prioridad bajo las solicitudes GB20040014885 del 2004-07-02; GB20040020845 del 2004-09-20; US20040614423P del 2004-09-30; GB20050003566 del 2005-02-21; y US20050654458P del 2005-02-22; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 595 del 29 de agosto de 2008, cuya publicación internacional corresponde a la WO2006003384 del 2006-01-12.

2.2. La solicitud colombiana 07 08776 objeto de la presente oposición, se refiere al uso de: (i) un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo específico para por lo menos un epítipo de Hsp90; y (ii) por lo menos un agente anti-cáncer que se selecciona a partir del grupo que consiste de: doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, herceptina, docetaxel, y cisplatina, en un método de fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

2.3. En primera instancia, se debe advertir que las reivindicaciones se refieren al uso y a un método de tratamiento y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...)”*, los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20.- *“No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”*. Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz de la norma, dicha materia referente al uso y a un método de tratamiento no sería patentable.

2.4. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: WO0061578 publicada el 19 de octubre de 2000.

2.5. Adicionalmente, además que la solicitud se refiere a un uso y a un método terapéutico no patentable en Colombia, también revela que dicho uso es comúnmente utilizado desde antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud, como lo evidencia el documento D1 que define aplicaciones relacionadas con moléculas bifuncionales que tienen dos restos que interaccionen con la proteína

HSP90, incluyendo particularmente homo- y heterodímeros de antibióticos de ansamicina. Según esta anterioridad, el acto bifuncional de estas moléculas para promueve la degradación y/o la inhibición de la familia HER-tirosina quinasa eficaces para el tratamiento del cáncer. Así las cosas, además que la presente no revela un objeto patentable bajo la norma colombiana, tampoco su uso es novedoso toda vez que lo que define se antepone dentro del arte anterior con base en el documento D1.

2.6. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 carece evidentemente de NOVEDAD.

2.7. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 07 08776 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.8. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.8.1. **CARECE DE NOVEDAD:** Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”*. A la fecha de prioridad, 2 de julio de 2004 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, el uso de un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo específico para por lo menos un epítopo de Hsp90, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8.2. CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: “Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

2.9. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- “Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”. La solicitud pretendida no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad.

2.10. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada “**TRATAMIENTO DE CANCER**”, cuyo titular es **NEUTEC PHARMA LIMITED**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 595 del 29 de agosto de 2008.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: WO0061578 publicada el 19 de octubre de 2000.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

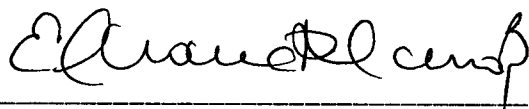
1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **PROCAPS S.A.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:

- D1: WO0061578 publicada el 19 de octubre de 2000.

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,



ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.



213

PODER ESPECIAL

Yo, **WALTER TANAKA TATEKAWA**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 07 008.776, titulada "**TRATAMIENTO DE CÁNCER**", cuyo titular es NEUTEC PHARMA LIMITED, publicada en la gaceta No. 595 del 29 de Agosto de 2008.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa y judicialmente todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 24 días del mes de Octubre de 2008.

PROCAPS S.A.

C.C. N° 16'251.923

NIT: 890.106.527-5

Representante Legal

Acepto:

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

LA PRESENTE DILIGENCIA
SE PRACTICA A PETICION
DE PARTE INTERESADA

DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO ANTE EL
SUSCRITO NOTARIO SEXTO DE BARRANQUILLA
COMPARECIO Walter Teneke Forte Kewa
IDENTIFICADO CON ceda 16251 923 Palencia (valla)
y declaro que es cierto el contenido del documento
anterior y suya la firma
Barranquilla 24 OCT. 2008

[Handwritten signature]

LA HUELLA DE ESTA
DILIGENCIA CORRESPONDE
AL COMPARECIENTE
NOTARIO SEXTO

**DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL
Y RECONOCIMIENTO**
NOTARIA 2ª DE CHIA CUNDINAMARCA

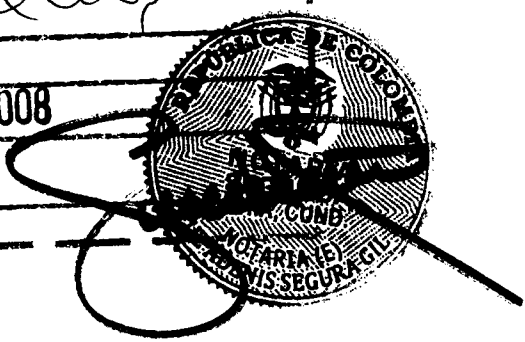
LA SUSCRITA NOTARIA
CERTIFICA

NOTARIA 6A DE BARRANQUILLA
JORGE DEL GORDO FDEZ DE CASTRO
NOTARIO ENCARGADO

Que el escrito dirigido Super Intendencia de
Industria y Comercio.
fue presentado personalmente por: Eliana Iruja
Moreno Bohaguer T.P. 83823 C.S.
Identificado(s) con: C.C. 51975.664 de Dogate
quien(es) declaro(aron) que su contenido es cierto y que la(s)
firma(s) puesta(s) en el es (son) suya(s)
Firma *[Handwritten signature]*

Chia Cundinamarca 24 NOV 2008

La Notaria



219

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-008776- -00005-0000

Fecha: 2008-11-25 14:37:10 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTE/II Eve: 379 FASENACIONAL/II
Act: 400 OPOS/OBSERVIER Folios: 38

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 91,934
FECHA : NOVIEMBRE 25 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LAB. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4928873	09/10/2008	1,862,000.00
GYNOFARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14672361	18/11/2008	1,330,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	266,000.00
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	266,000.00
		TOTAL :	\$ 266,000.00

SON: DOSCIENTOS SESENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



***** Pag. 1
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
11*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,190 del 22 de Julio de 1976, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 28 de Julio de 1976 bajo el No. 6,070 del libro respectivo, fue constituida la sociedad----- limitada denominada "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINAS LIMITADA "PROCAPS LIMITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,307 del 28 de Junio de 1979, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Julio de 1979 bajo el No. 10,039 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." PROCAPS S.A.".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,810 del 31 de Dic/bre de 1980, otorgada en la Notaria Primera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 30 de Enero de 1981 bajo el No. 12,705 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad de responsabilidad limitada bajo al razon social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA LIMITADA "PROCAPS LI - MITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,755 del 10 de Nov/bre de 1983, otorgada en la Notaria Unica de Soledad, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 22 de Nov/bre de 1983 bajo el No. 17,922 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." PROCAPS S.A.".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,615 del 06 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 1996 bajo el No. 67,218 del

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion LABORATORIOS PROCAPS S.A

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,775 del 18 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Enero de 1997 bajo el No. 67,704 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion PROCAPS S.A. -----

C E R T I F I C A

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
39	1979/01/18	Notaria 3a. de Barranquilla.	9,452	1979/01/24
992	1981/04/30	Notaria 1a. de Barranquilla.	13,112	1981/05/06
1,464	1982/08/27	Notaria Unica de Soledad	15,533	1982/09/08
2,744	1983/08/18	Notaria Unica de Soledad	17,416	1983/08/26
3,826	1984/07/16	Notaria Unica de Soledad	19,554	1984/07/27
3,835	1985/08/26	Notaria Unica de Soledad	22,230	1985/09/04
2,260	1986/09/10	Notaria Unica de Soledad.	24,995	1986/09/15
1,849	1989/07/11	Notaria 2a. de Barranquilla.	33,909	1989/07/13
444	1990/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla.	36,101	1990/03/16
3,090	1991/12/17	Notaria 2a. de Barranquilla	43,993	1992/01/28
269	1993/02/01	Notaria 2a. de Barranquilla	48,428	1993/02/16
2,342	1993/07/28	Notaria 2a. de Barranquilla	50,582	1993/08/10
3,652	1993/11/09	Notaria 2a. de Barranquilla	51,798	1993/11/22
3,615	1996/12/06	Notaria 2a. de Barranquilla	67,218	1996/12/20
89	1997/01/16	Notaria 2a. de Barranquilla	67,704	1997/01/23
2,070	1997/07/17	Notaria 2a. de Barranquilla	70,627	1997/07/31
2,281	1997/08/04	Notaria 2a. de Barranquilla	70,813	1997/08/14
765	1999/04/22	Notaria 3a. de Barranquilla	80,628	1999/04/23
459	2001/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla	91,502	2001/02/23
2,608	2001/10/05	Notaria 2a. de Barranquilla	95,771	2001/11/08
1,730	2004/07/29	Notaria 2. de Barranquilla	112,999	2004/08/26
416	2005/03/03	Notaria 2. de Barranquilla	116,364	2005/03/10
1,613	2005/07/28	Notaria 2. de Barranquilla	119,322	2005/08/18

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

PROCAPS S.A.-----

SIGLA: PROCAPS.

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 890.106.527-5.

MATRICULA MERCANTIL: 24,802.

C E R T I F I C A

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 2
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
11*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

Direccion para notificaciones judiciales:
CL 80 No 78 B - 201.
De la ciudad de Barranquilla.

C E R T I F I C A

DURACION: El término de duración de la sociedad se fijó hasta el 18 de Agosto de 2073.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto principal de la sociedad sera: a)-La fabricacion de capsulas y otros productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario; b)-La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal; c)-La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados, d) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos medicos, quirurgicos, odontologicos, y hospitalarios para la salud humana y animal. e) La compra, venta, exportacion y distribucion de dulces, confites, galletas y todo tipo de golosinas o alimentos para el consumo humano. f) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas, nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c). d) y e) antes descritos; g) Prestar los servicios de asesoria y consultoria en las areas administrativas, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion, exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de PROCAPS S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o industrial; h)-Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresa o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista,

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto, comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de titulos valores e instrumentos negociables; comprar, vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles; designar representantes o apoderados en el pais y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor proteccion de sus intereses corporativos o la de sus socios. La sociedad podra garantizar el cumplimiento de obligaciones adquiridas por terceros o por sus socios, para lo cual podra inclusive constituir gravámenes reales sobre sus bienes de cualquier naturaleza.-----

C E R T I F I C A

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Acción
Autorizado		
\$*****2,000,000,000	*****2,000,000	*****1,000
Suscrito		
\$*****1,229,071,000	*****1,229,071	*****1,000
Pagado		
\$*****1,229,071,000	*****1,229,071	*****1,000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: La direccion y administracion de la sociedad corresponde a la Asamblea General de Accionistas, a la Junta Directiva, al Presidente, al Vicepresidente y a un Gerente General. Corresponde a la Junta Directiva las siguientes funciones y atribuciones entre otras: Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos Colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion. Cuando se trate de operaciones en virtud de las cuales la sociedad garantice obligaciones de terceros o de los socios, se requerira que la operacion sea aprobada con el voto de por lo menos 2/3 partes de los integrantes de la Junta Directiva.

La sociedad tendra un Presidente , quien ejercera la representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones entre otras: Ejecutar las decisiones de la Asamblea General de Accionistas y de la Junta Directiva. Ejercer la Representacion Legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, disistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 3
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
11*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

en pesos colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion o celebracion del acto. Las demas funciones que le correspondan como Representante Legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Presidente tendra un suplente, designado por la Junta Directiva, quien reemplazara al Presidente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con entidades facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un Vicepresidente designado por la Junta Directiva, quien tambien ejercera la representacion legal de la sociedad, pudiendo ejercerla conjunta o separadamente con el Presidente. El vicepresidente tendra las siguientes facultades entre otras. Ejecutar dentro de su competencia las decisiones de la Asamblea General de Accionistas, de la Junta Directiva y del Presidente. Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a ciento cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$150.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza muebles, acciones, cuotas o partes de interes inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad, o de constituir gravámenes sobre cualquiera de los anteriores, facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente. Las demas funciones que le corresponda como Representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Vicepresidente tendra (1) suplente, designado por la Junta Directiva, quien lo reemplazara conjunta o separadamente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con identicas facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un (1) Gerente General, con su respectivo Suplente, designados por la Junta Directiva. El Suplente reemplazara al Gerente General, en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, quien junto con el gerente general, llevaran la representacion legal de la sociedad, con identicas facultades, pudiendolas ejercer conjunta o separadamente con el Presidente y Vicepresidente, con identicas facultades

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

que el Gerente General y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del titular. El Gerente General tendra las siguientes facultades entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad, en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos Colombianos a Cincuenta Mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar a cualquier titulo bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza mueble, acciones, cuotas o partes de interes, inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad o de constituir gravámenes sobre cualquiera de las anteriores facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente. -----

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.-----

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, y según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A.-----

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87,250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE:

JUNTA DIRECTIVA

Principales

1. Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7,463,982
2. Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7,461,324
3. Minski Gontovnik Jose	CC.*****8,671,834

Suplentes

1. Minski Zilberblum Elliot	CC.*****72,219,541
2. Minski Deitel Daniel	.*****
3. Minski Sharon	PA.*990,212,082,805

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre
Presidente.

Identificación

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 4
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
11*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7,463,982
Suplente del Presidente	
Minski Minski Abraham	CC.*****802,575
Vicepresidente	
Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7,461,324
Suplente del vicepresidente	
Minski Gontovnik Jose	CC.*****8,671,834

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 11 del 01 de Febrero de 2001 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 12 de Febrero de 2001 bajo el No. 91,273 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Gerente General.	
Uribe Ochoa Guillermo Luis	CC.*****70,073,754

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 406 del 02 de Sep/bre de 2004 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 09 de Sep/bre de 2004 bajo el No. 113,263 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Gerente.	
Tanaka Tatekawa Walter	CC.*****16,251,923

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 124 del 29 de Marzo de 1999 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 04 de Agosto de 1999 bajo el No. 82,226 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Revisor Fiscal Ppal.	
Vargas Pertuz Ana Isabel	CC.*****32,696,645

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87,250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Revisor Fiscal.	
Lozada Villareal Milena	CC.*****32,748,111

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 2,784 del 07 de Dic/bre de 2007, otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 2007 bajo el No. 3,492 del libro respectivo,-----
y las inscripciones 3.492-1, 3.493, 3.494, 3.495, 3.496, 3.497, ----
3.498, 3.499, 3.500, 3.501, 3.502, 3.503, 3.504, 3.505, 3.506, ----
3.507, Consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, -----
obrando como Presidente y Representante Legal de la sociedad C.I. NATURMEGA S.A., que obrando en su condicion de Presidente y -----
Representante Legaql de la sociedad PROCAPS S.A., el presidente ----
debidamente facultado por los Estatutos Sociales y por el Maximo Organo Social, otorga los siguientes poderes: Otorgar poder -----
general, amplio y suficiente a los doctores JOSEFINA DEL CARMEN ----
MIELES BUELVAS CC.No.33.138.497; a MARCELA CARVAJALINO PAGANO -----
CC.No.22.579.748; CRISTINA VIOLI FRANCESCHINI CC.No.22.463.716, con las facultades que se transcriben a continuacion: a.- Para que ----
representen a la sociedad PROCAPS S.A, ante todo tipo de -----
autoridades administrativas y jurisdiccionales, en asuntos de ----
naturaleza civil, laboral, comercial, penal, aduanera, cambiaria, tributaria, policiva, administrativa y fiscal. b.- Contestar y ----
presentar demandas, requerimientos, recursos, pedir y aportar -----
pruebas, recibir, notificarse, ejercer la accion de tutela, -----
tramitar incidente de desacato, comparecer en los procesos que ----
cursen contra la sociedad, allanarse en nombre de la sociedad en los asuntos que sean necesarios, transigir, desistir, sustituir, renunciar y reasumir el poder. c.- La facultad expresa de -----
conciliar, por tanto pueden llegar a acuerdos conciliatorios, -----
transaccionales, judiciales o extrajudiciales o extrajudiciales, cualquiera que sea su cuantia, para lo cual las apoderadas deben aportar la autorizacion simple y escrita del Representante legal de la sociedad. d.- Podran presentar solicitudes de devolucion y/o compensacion de impuestos, ventas y rentas, recibir los pagos por las devoluciones y adelantar todo tramite o proceso administrativo ante la DIAN, de tal forma que en ningun momento quede sin -----
representacion legal de la sociedad. PODERES ESPECIALES: a.- Se ----
confiere poder especial amplio y suficiente a las personas que se determinan seguidamente, que conforman el grupo A y B, para, para que conjuntamente suscriban contratos de suministros de mercancías y servicios con entidades oficiales, hasta la suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (US800.000.00), -----
liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el dia que se realice la respectiva transaccion. Grupo A. WALTER NANAKA TATEKAWA CC.No.16.251.923, CLAUDIA TANGARIFE CASTILLO -----
CC.No.41.660.293, CARMEN ALICIA FLOREZ CC.No.22.434.044, IVAN -----

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 5
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
11*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----
NIT: 890.106.527-5.

VILLAREAL CAMACHO CC.No.91.201.749, CARMEN ALICIA HERRERA -----
DIAZGRANADOS CC.No.22.377.540, DAVID ANTONIO CHARRIS GIRALDO -----
CC.No.19.341.274, RICARDO DORADO HURTADO CC.No.79.715.772, JAIME
FORERO LLINAS CC.No.19.300.593. b.- Se confiere poder especial ----
amplio y suficiente al señor WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA -----
CC.No.8.715.941, para que en nombre y representacion de PROCAPS ---
S.A., suscriban declaraciones cambiarias, aduaneras y tributarias a
que este obligada la sociedad, en el giro normal de sus negocios y
operaciones sociales, por tanto quedan facultados para firmarlas,
como tambien los demas documentos relacionados con ellas, -----
notificarse, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias.
c.-Otorgar poder especial amplio y suficiente al señor MARLON ----
TATIS PAREDES CC.No.72.176.874 y al señor WILLIAM ALBERTO BARROS
CERRA CC.No.8.715.941, para que en nombre y representacion de -----
PROCANPS S.A., suscriban las declaraciones, reportes y cualquier
documento relacionado con los tramites o registros de Comercio ----
Exterior y o cualquier entidad del Estado que haga sus veces: d)
Otorgar poder especial amplio y suficiente a la doctora CARMEN ----
ALICIA HERRERA DIAZGRANADOS, CC.No.22.377.540 y al doctor WALTER
TANAKA TATEKAWA, CC.No.16.251.923, para que en nombre y -----
representacion de PROCAPS S.A.; endosen los titulos valores de la
sociedad hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS -----
(1.000.000.000.00) M.L. CUARTO: EI representante legal de la -----
sociedad PROCAPS S.A.; doctor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, manifiesta
que la presente reforma fue aprobada por la Asamblea General -----
Extraordinaria de Accionista de PROCAPS S.A., con observancia de
las disposiciones legales y estatutarias.-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,933 del 16 de Sep/bre de 2008,
otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente
se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 06 de Octubre de 2008
bajo el No. 3,748 del libro respectivo,-----
Consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, que
comparece en su condicion de Presidente y Representante Legal de la
Sociedad PROCAPS S.A., confiere por medio de este instrumento ----
publico Poder especial Amplio y Suficiente a la doctora MILENA ----
ESCAFFI PARDO, C.C. No. 32.758.420, para que en nombre y -----
representacion de PROCAPS S.A., suscriba declaraciones cambiarias,
aduaneras y tributarias a que este obligada la sociedad en el giro
normal de sus negocios y operaciones sociales, por tanto queda ----
facultada para firmar, como tambien los demas documentos -----
relacionados con ellas, notificarse, aportar y solicitar las -----
pruebas que sean necesarias.-----

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

C E R T I F I C A

Que en esta Cámara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores de documentos referentes a reforma, disolución, liquidación o nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

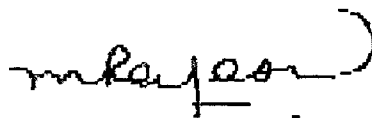
C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 19 de Marzo de 2008.

La información sobre embargos de establecimiento se suministra en Certificados de Matrícula, la de contratos sujetos a registro, en Certificados Especiales.

C E R T I F I C A

Que los actos de registro aquí certificados quedan en firme cinco días hábiles despues de la correspondiente inscripción, siempre que, dentro de dicho término, no sean objeto de los recursos de reposición ante esta entidad, y/o de apelación para ante la Superintendencia de Industria y Comercio.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'm. L. J. C.', followed by a large closing parenthesis ']'.

ANEXO 1

PCTWORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau225¹⁸

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : C07D 403/02, A61K 31/395, A61P 35/00	A1	(11) International Publication Number: WO 00/61578 (43) International Publication Date: 19 October 2000 (19.10.00)
(21) International Application Number: PCT/US00/09512 (22) International Filing Date: 7 April 2000 (07.04.00) (30) Priority Data: 60/128,593 9 April 1999 (09.04.99) US (71) Applicant (for all designated States except US): SLOAN-KETTERING INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH [US/US]; 1275 York Avenue, New York, NY 10021 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): ROSEN, Neal [US/US]; Office of Industrial Affairs, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, New York, NY 10021 (US). KUDUK, Scott, D. [US/US]; Office of Industrial Affairs, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, New York, NY 10021 (US). DANISHEFSKY, Samuel, J. [US/US]; Office of Industrial Affairs, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, New York, NY 10021 (US). ZHENG, Furzhong, F. [CN/US]; Office of Industrial Affairs, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, New York, NY 10021 (US). SEPP-LORENZINO, Laura [US/US]; Office of Industrial Affairs, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 1275	York Avenue, New York, NY 10021 (US). QUERFELLI, Ouathak [TN/US]; Office of Industrial Affairs, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, New York, NY 10021 (US). (74) Agents: PARSONS, Nancy, J. et al., Oppedahl & Larson LLP, P.O. Box 5068, Dillon, CO 80435-5068 (US). (81) Designated States: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, 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, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, 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), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i>	
(54) Title: METHODS AND COMPOSITIONS FOR DEGRADATION AND/OR INHIBITION OF HER-FAMILY TYROSINE KINASES (57) Abstract Bifunctional molecules comprising two hsp-binding moieties which bind to hsp90 in the pocket to which ansamycin antibiotics bind connected via a linker are effective for inducing the degradation and/or inhibition of HER-family tyrosine kinases. For example, a compound of two geldanamycin moieties joined by a four-carbon linker provides selective degradation of HER-family tyrosine kinases, without substantially affecting other kinases. These compounds can be used for treatment of HER-positive cancers with reduced toxicity, since these compounds potently kill cancer cells but affect fewer proteins than geldanamycin.		

226¹⁹

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AL	Albania	ES	Spain	LS	Lesotho	SI	Slovenia
AM	Armenia	FI	Finland	LT	Lithuania	SK	Slovakia
AT	Austria	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabon	LV	Latvia	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaijan	GB	United Kingdom	MC	Monaco	TD	Chad
BA	Bosnia and Herzegovina	GE	Georgia	MD	Republic of Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tajikistan
BE	Belgium	GN	Guinea	MK	The former Yugoslav Republic of Macedonia	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Greece	ML	Mali	TR	Turkey
BG	Bulgaria	HU	Hungary	MN	Mongolia	TT	Trinidad and Tobago
BJ	Benin	IE	Ireland	MR	Mauritania	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Iceland	MX	Mexico	US	United States of America
CA	Canada	IT	Italy	NE	Niger	UZ	Uzbekistan
CF	Central African Republic	JP	Japan	NL	Netherlands	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norway	YU	Yugoslavia
CH	Switzerland	KG	Kyrgyzstan	NZ	New Zealand	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Democratic People's Republic of Korea	PL	Poland		
CM	Cameroon	KR	Republic of Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kazakhstan	RO	Romania		
CU	Cuba	LC	Saint Lucia	RU	Russian Federation		
CZ	Czech Republic	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Germany	LK	Sri Lanka	SE	Sweden		
DK	Denmark	LR	Liberia	SG	Singapore		
EE	Estonia						

229

METHODS AND COMPOSITIONS FOR DEGRADATION AND/ OR INHIBITION OF HER-FAMILY TYROSINE KINASES

TECHNICAL FIELD

This application relates to bifunctional molecules having two moieties which interact with the chaperone protein hsp90, including in particular homo- and heterodimers of ansamycin antibiotics. These bifunctional molecules act to promote degradation and/or inhibition of HER-family tyrosine kinases and are effective for treatment of cancers which overexpress Her-kinases.

BACKGROUND ART

Targeted delivery of therapeutic agents as a means for treating cancer has been proposed by many authors. Conceptually, the idea is to deliver a toxic substance selectively to the cancer cells, thus reducing the general toxicity to the patient. This is theoretically possible, since many cancer cell types have been found to have increased levels of hormone receptors and similar receptors. For example, breast cancer cells may have elevated levels of HER2 receptors or estrogen receptors which result in hormone-stimulated growth of cancer cells, while androgen receptors are required for growth of many prostate cancers and mutation of the androgen receptors frequently occurs in advanced prostate cancer.

Hormone receptors have been used in studies on the feasibility of using direct targeted chemotherapy agents to certain classes of cells. Thus, for example, Lam et al., *Cancer Treatment Reports* 71: 901-906 (1987) have reported on estrogen-nitrosourea conjugates as potential cytotoxic agents against human breast cancer, while Brix et al., *J. Cancer Res.* 116: 538-539 (1990) have reported on studies of the use of androgen-linked alkylating agents as antineoplastic agents. See also, Eisenbrand et al., *Acta Oncologica* 28: 203-211 (1989). Myers and Villemez, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 163: 161-164 (1989) have disclosed the possibility of utilizing luteinizing hormone coupled to a truncated diphtheria toxin.

Geldanamycin (GM) and herbimycin A (HA) are natural benzoquinoid ansamycin antibiotics. Uehara, et al., *Mol. Cell. Biol.* 6, 2198-2206 (1986). This class of drugs binds to a specific pocket in the chaperone protein hsp90. Stebbins, C.E. et al., *Cell* 89, 239-250 (1997); Prodromou, et al., *Nat Struct Biol* 4, 477-482 (1997). Occupancy of

223

this pocket by the drug leads to the degradation in the proteasome of a subset of proteins that require hsp90 for conformational maturation. Schneider, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 93, 14536-14541 (1996); Csermely, et al., *Pharmacol Ther* 79, 129-168 (1998);
5 Scheibel, et al., *Biochem Pharmacol* 56, 675-682 (1998). These include the HER- and insulin-receptor family of transmembrane tyrosine protein kinases, Raf serine kinase and steroid receptors. Addition of GM to tumor cells leads to an Rb-dependent G1 growth arrest and apoptosis. HER-kinases are among the most sensitive targets of GM and tumor cell lines in which HER2 is overexpressed are inhibited by especially low concentrations of the drug.
10 Miller, et al., *Cancer Res* 54, 2724-2730 (1994); Schnur, et al., *J. Med. Chem.* 38, 3806-3812 (1995); Hartmann, et al., *Int J Cancer* 70, 221-229 (1997). These findings imply that GM and related drugs may be useful in the treatment of a variety of tumors. An analog of GM, 17-allylaminoGM, will soon be studied in phase I clinical trials. However, the number of important signaling molecules that are affected by ansamycins suggests that they may
15 have untoward toxicity. In addition, benzoquinoid antibiotics can induce the selective degradation *in vivo* of receptors, including estrogen, androgen and progesterone receptors. International Patent Publication No. WO98/51702 discloses the ability of compositions comprising an ansamycin antibiotic or other hsp90 binding moiety and a targeting moiety which specifically binds to a target protein to stimulate the selective degradation of such
20 target proteins, and the use of such compositions as chemotherapy agents.

HER-family transmembrane receptor tyrosine kinases play an important role in transducing extracellular growth signals and when activated can be oncogenic. Tzahar, et al., *Biochim Biophys Acta* 1377, M25-37 (1998); Ross, et al., *Stem Cells* 16, 413-428 (1998). Overexpression of HER1 and HER2 occurs in a variety of human malignancies.
25 Amplification of the HER2 gene is a common event in human breast and other carcinomas and, in breast cancer, is associated with a poor prognosis. HER1 and HER2 are attractive targets for therapeutic development. Antibodies against each of these receptors have been shown to have antitumor effects in animal models. Fan, et al., *Curr Opin Oncol* 10, 67-73 (1998). Recently, an anti-HER2 antibody was shown to be effective in the treatment of
30 breast cancers in which the HER2 protein is overexpressed. Ross et al., *supra*; Pegram, et al., *J Clin Oncol* 16, 2659-2671 (1998). However, therapeutic effects were seen in only a minority of patients and were usually short-lived. It is not known whether this is due to

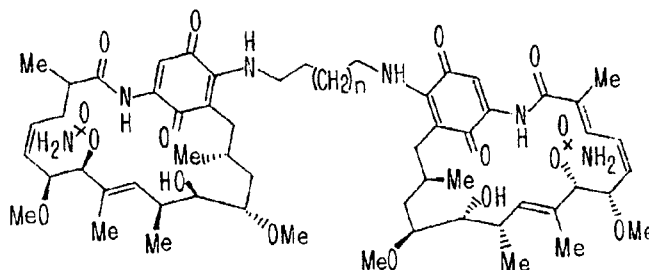
inefficient inhibition of the target by the antibody, but clearly other more effective methods for HER2 inhibition are needed.

Thus, notwithstanding efforts to date, there remains a substantial need for compositions which can be utilized to selectively target and degrade HER-family tyrosine kinases which can be used as chemotherapy agents in the treatment of HER-expressing cancers, including Her2 positive breast cancer. It is an object of the present invention to provide such compositions.

It is a further object of the present invention to provide a method for the treatment of Her-positive cancers.

DISCLOSURE OF THE INVENTION

We have now found that bifunctional molecules comprising two linked hsp-binding moieties which bind to hsp90 in the pocket to which ansamycin antibiotics bind are effective for inducing the degradation and/or inhibition of HER-family tyrosine kinases. For example, a composition having the structure



*Dimers: $n = 4$

provides selective degradation and/or inhibition of HER-family tyrosine kinases, without substantially affecting other kinases. Thus, the compositions of the invention can be used for treatment of HER-positive cancers with reduced toxicity, since these compounds potently kill cancer cells but affect fewer proteins than geldanamycin.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Fig. 1 shows a synthetic scheme for the preparation of compounds in accordance with the invention;



Fig. 2 shows the structures of various compounds synthesized and tested for activity and specificity of action against HER-family tyrosine kinases; and

Fig. 3 shows the effect of geldanamycin and GMD-4c on 32D cells was
5 evaluated after treatment with various concentrations.

MODES FOR CARRYING OUT THE INVENTION

The compounds of the invention are a new class of bifunctional molecules
10 comprising two hsp-binding moieties that bind to hsp90 in the pocket to which ansamycin antibiotics bind, connected to each other by a linker. Preferred compounds are those in which at least one, and more preferably both of the hsp-binding moieties are ansamycin antibiotics such as geldanamycin or herbimycin.

The two hsp-binding moieties are joined by a linker. As discussed in more
15 detail below, this linker may be of varying lengths. Altering the length of the linker results in different activity levels and specificity profiles. In general, the linker will be 1 to 9 carbon atoms in length, and may be a linear carbon chain or a substituted carbon chain, for example incorporating double or triple bonds, an aryl group or a secondary or tertiary amine. (See. Fig. 1)

20 Compounds in accordance with the invention can be synthesized in accordance with the scheme set forth in Fig. 1. In the case of a homodimer, reaction of an ansamycin antibiotic such as geldanamycin with a diamine of appropriate length and structure in DMSO results in the preparation of homodimers in substantial yield. For preparation of a heterodimer, the ansamycin antibiotic such as geldanamycin is first reacted
25 with a primary monoamine, having a second, non-amine functional group. The resulting product is in turn covalently coupled via this functional group to the second type of hsp-binding moiety. An example of such a heterodimer which can be made by this method is a geldanamycin-herbimycin heterodimer.

The compounds of the invention are effective to induce degradation and/or
30 inhibition of HER-family tyrosine kinases, but have a narrower spectrum of action and greater selectivity than, for example geldanamycin *per se*. While not intending to be bound by any particular mechanism of action, the activity and selectivity of the compounds of the invention may arise from the fact that extracellular growth factors that bind to HER-kinases

24
15

cause them to undergo homodimerization or heterodimerization with other members of the family. This activates the tyrosine kinase activity of the constituents of the dimer, causes their autophosphorylation and initiates transduction of the mitogenic signal. Although a direct interaction of hsp90 and HER-kinases has not been convincingly demonstrated, the fact that sensitivity of HER2 and other kinases to geldanamycin requires the catalytic domain of the kinase suggests that hsp90 is likely to interact with the catalytic domain of HER-kinases. As HER-kinase heterodimers are quite sensitive to GM, we speculated that each element of the heterodimer interacts with hsp90. Accordingly, it is believed that the dimers of the invention interact with both subunits of the HER-kinase heterodimers and thus more effectively and specifically target the active form of the HER-kinase. The mechanism of action is appears based to at least on degradation of the HER-kinases, but may include or in some cases be derived entirely from an inhibition of activity of the HER-kinases.

Fig. 2 shows various compounds which have been synthesized and tested for activity and selectivity as promoters of tyrosine kinase degradation. The compounds tested included geldanamycin, geldanamycin homodimers with linkers of varying lengths, species with quinone or ringed-opened geldanamycin linked togeldanamycin and geldanamycin coupled to a linker with no substituent at the other end. The linker in each case is bonded to the 17-carbon of the geldanamycin moiety or moieties. The crystal structure of GM bound to hsp90 shows that the 17-carbon is the only one not buried in the binding pocket. Stebbins, et al., *Cell* 89, 239-250 (1997).

These compounds shown in Fig. 2 were evaluated as described in the examples below, and assessed in terms of efficiency of induction of degradation of the HER2 and Raf protein kinases in MCF-7 cells. The results are summarized in Table 1, where GM moiety is designated as 'O'; carbon linker, as '-'; quinone, as '□'; the GM moiety with an opened ansaring, as '>' or '<'. As shown, the properties of the geldanamycin dimers vary as a function of linker chain length. GM itself causes the induction of HER2 degradation with an IC₅₀ of 45 nM. Dimers with linkers of four to seven carbons retain activity against HER2 (IC₅₀ 60-70 nM). Dimers with longer linkers lose activity; the twelve carbon-linked compound has an IC₅₀ of 750 nM.

Table 1 The effects of geldanamycin analogs on the steady-state levels of HER-2 and Raf-1 and the cell growth of MCF-7.			
Drug ^a	IC ₅₀ ^b (HER-2) (nM)	IC ₅₀ ^b (Raf-1) (nM)	IC ₅₀ ^c (growth inh.) (nM)
O	45	200	25
4 O—O	60	3200	100
4 O—<	500	3500	650
4 >—>	>5000	>5000	>2000
7 O—O	70	500	600
9 O—O	500	3800	700
12 O—O	750	3500	700
4 O—	80	350	600
4 O—□	55	350	350

Each of the geldanamycin dimers tested showed increased specificity for HER-2 over Raf-1, when compared to GM. The four carbon-linked dimer (GMD-4c) has the greatest selectivity of the compounds tested. GM causes Raf degradation with an IC₅₀ of 200 nM. GMD-4c is much less active, with an IC₅₀ of 3200 nM. Selectivity decreases with increasing chain length; the seven carbon linked-dimer (GMD-7c) retains activity against HER2 (IC₅₀ 70 nM) and is only slightly less active than GM against Raf (IC₅₀ 500nM). As linker carbons increase to more than eight, activity against both targets declines in parallel.

The properties of GMD-4c were examined in greater detail by immunoblotting. GM causes the degradation over time of HER-kinases, Raf-1, estrogen receptor and, more slowly, IGF-I receptor. The GMD-4c hybrid molecule reduces HER2

expression with the same kinetics both on Western blot and by immunohistochemical analysis. However, under these conditions GMD-4c does not affect Raf-1 or IGF-1 expression. Estrogen receptor levels declined transiently but returned to baseline by 24 hours. A faster migrating HER2-immunoreactive band appeared after 12 hr, predominantly after treatment with GMD-4c. This form accumulates in intracellular vesicles and corresponds to immature HER2. Glycosylation studies revealed that this HER2 form is partially glycosylated and sensitive to endoglycosidase H.

Additional GM derivatives were synthesized to explore the mechanism of selectivity, and the results are summarized in Table 1. ButylaminoGM (GM-linker), a molecule in which the four-carbon linker is attached to one geldanamycin residue, and a four carbon-linked heterodimer of GM and a quinone (GM-quinone), are modestly weaker than GM against both HER2 and Raf-1; they are not selective. GMD-aa, a GMD-4c in which the ansa ring of both of the GM moieties is opened is inactive. GMD-a, a dimer in which the ring of only one of the GM moieties is open has much reduced activity against both targets (IC₅₀ HER2 500 nM, IC₅₀ Raf-1 3500 nM). These data suggest that the selectivity of GMD-4c depends on both GM moieties.

This apparent selectivity could be a property of a weaker or more rapidly metabolized drug which might appear to have selective activity against the most sensitive target (HER2). To address this question, GM and GMD-4c were added to cells at different concentrations and frequencies. Even when GMD-4c was added at high concentrations four times in twelve hours, it retained selectivity. Thus, the rate of metabolism does not appear to be the reason for the observed selectivity.

GMD-4c was also a potent inhibitor of the growth of breast cancer cells containing HER-kinases (Table 1) with an IC₅₀ of 100 nM against MCF-7 compared to IC₅₀ 25 nM for GM and 650 nM for the one-ring opened dimer GMD-a. SKBR3 in which HER2 is highly overexpressed was also found to be very sensitive to GMD-4c. Most epithelial cancer cell lines express one or more members of the HER-kinase family. In order to assess whether the effects of GMD-4c on cells were specific, we utilized the 32D hematopoietic cell line. None of the members of the HER-kinase family are expressed in this murine IL3-dependent myeloid progenitor cell line. Wang, et al., *Proc Natl Acad Sci (USA)* 95, 6809-6814 (1998). GM is a potent inhibitor of 32D; GMD-4c does not appreciable affect its growth.

Based on these experimental results, we conclude that GMD-4c induces the selective degradation and/or inhibition of HER-family kinases and the specifically inhibits the growth of HER-kinase containing tumor cell lines. This works supports the idea that selective ansamycins with a different, more restricted spectrum of targets than the parent molecules can be synthesized. In this case, the mechanism of selectivity is not yet known, but depends on the presence of both GM moieties and is a function of the length of the linker. GMD-4c may selectively interact with HER-kinase heterodimers, but it is also possible that it preferentially interacts with different hsp90 family members than GM.

HER-kinases are overexpressed in many human tumors, including many breast, ovarian, pancreatic and gastric cancers, and are likely to be important in maintaining the growth of some of them. Anti-HER2 antibodies have activity in the treatment of some breast cancers that overexpress the protein, but the responses are usually partial and of modest duration. The reasons the antibody is of limited utility are unknown, but may relate to incomplete inhibition of HER-kinase function. If so, drugs that destroy these kinases will be much more effective. For this reason, 17-allylamino-geldanamycin, a non-selective ansamycin, is about to be studied in phase 1 trial. GMD-4c is a compound that is effective in destroying HER-kinases, but is likely to be much less toxic than GM, since its effects on other key signaling proteins are attenuated. This represents a new strategy for abrogating growth receptor function in human tumors.

Thus, in accordance with the invention, patients, including human patients having tumor cells that overexpress HER-family tyrosine kinase are treated by administering to the patient a therapeutically effective dose or doses of a chemical compound comprising linked first and second hsp-binding moieties which bind to the pocket of hsp90 with which ansamycin antibiotics bind. Preferred compounds are those in which at least one of the hsp-binding moieties is an ansamycin antibiotic such as geldanamycin. GMD-4c is most preferred. The specific dosage amount utilized will reflect a balancing of efficacy and toxicity, and can be determined only through clinical trials which have not been conducted. The establishment of trial protocols and the determination of the appropriate dosages and treatment frequency is a matter within the skill in the art.

EXAMPLE 1

Geldanamycin was kindly provided by Drs. David Newman and Edward Sausville (Drug Synthesis and Chemistry Branch, National Cancer Institute), dissolved in

3328

100% dimethylsulfoxide (DMSO) and stored at -20°C prior to use in preparation of the geldanamycin derivatives of Fig. 2. The GM analogs were prepared according to the procedure depicted in Fig. 1, which is modified from the method of Schnur et al., *J. Med. Chem.* 38, 3813-3820 (1995). Briefly, the geldanamycin dimers (GMDs) were prepared by treatment of GM with 0.5 eq. of the appropriate diamine in DMSO. The ansaring-opened GMDs (GMD-a and GMD-aa) were prepared by methanolysis (NaOMe/MeOH) of the GMD-4c. GM-quinone was synthesized by first treating GM with excess 1,4-diamobutane, then addition of 2-methoxy-1-hydroxymethylquinone.

For the specific synthesis of the GMD-4c, the following procedure was followed. To a mixture of 10 mg (0.0178 mmol) of geldanamycin in 0.2 mL of DMSO was added 0.94 mL of 1,4-diaminobutane (0.5 eq.). After stirring for 4 hrs in the dark at room temperature, the reaction was judged complete by TLC. The mixture was concentrated and purified via flash chromatography on silica gel (5% MeOH/CH₂Cl₂) to afford 8.5 mg of dimer product (85%).

For the specific synthesis of a geldanamycin-herbimycin dimer, the following procedure was followed. To a mixture of GDM (6.1 mg, 0.01 mmol) in 1.5 mL of CHCl₃ was added 11.6 mg (10 eq.) of 1,6-diaminohexane in a 2 mL vial. The reaction was stirred at room temperature for one hour in the dark. The chloroform was then washed with water (3 x 2 mL) and concentrated. To this mixture was added 8.6 mg (0.015 mmol) of herbimycin A and 0.5 mL of CH₂Cl₂. The mixture was heated to 40°C for 24 hours in a sealed vial. The mixture was purified directly via flash chromatography on silica gel (5-7% MeOH/ CH₂Cl₂) to afford 1.2 mg of C-19 and 3.4 mg C-17 linked (herbimycin numbering) heterodimers (45%).

EXAMPLE 2

The human breast cancer cell lines MCF-7 and SKBR-3 were obtained from ATCC (Rockville, MD), and maintained in DME/F12 (1:1) supplemented with 10% heat-inactivated fetal bovine serum (Gemini Bioproducts), 2 mM glutamine, and 50 units/ml each of penicillin and streptomycin, in a humidified 5% CO₂/air atmosphere at 37°C.

Polyclonal antibodies against HER2 (c-18), Raf-1 (c-12), and PI3 kinase (p85) (Z-8) were purchased from Santa Cruz Biotechnology, Inc. A monoclonal antibody against estrogen receptor (clone H-151) was obtained from StressGen Biotechnology Corp. A polyclonal antibody against the β-subunit of IGF-I receptor was kindly provided by Dr. L-H. Wang (Mt. Sinai Medical Center, New York).

2369

Immunoprecipitation and immunoblotting was used to evaluate activity and selectivity of geldanamycin derivatives. MCF-7 cells were exposed to 1 μ M geldanamycin or derivative for periods of 3 to 24 hours. After exposure, cells were washed twice with ice-cold phosphate-buffered saline (PBS), collected by scraping and transferred into
5 microcentrifuge tubes. For immunoblotting (HER2, Raf-1, ER), cells were lysed with SDS lysis buffer (50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 2% SDS, 10% glycerol, and 1 mM DTT), boiled for 10 min, and sonicated briefly; for immunoprecipitation (IGF-IR), cells were lysed with NP40 lysis buffer (50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 1% Nonidet P-40, 150 mM NaCl, 1 mM Na_3VO_4 , 40 mM NaF, 1 mM phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF) and 10 μ g/ml each of
10 aprotinin, leupeptin and soybean trypsin inhibitor) for 20 min at 4°C. Cell lysates were cleared by centrifuging at 14,000 x g for 15 min at 4°C in a microcentrifuge; the supernatants were collected as the experimental samples. Protein concentration in each sample was determined using the BCA kit (Pierce) according to the manufacture's instructions. For detecting IGF-IR, samples were immunoprecipitated with anti-IGF-IR
15 antibody. Immunocomplexes were collected on protein A-Sepharose beads (Pharmacia), washed three times with the lysis buffer. Samples were subjected to SDS-PAGE, electrotransferred to nitrocellulose membranes, detected using the ECL kit (Amersham) according to the manufacturer's protocol, and quantitated using the Gel Doc 1000 (Bio-Rad). IC50 for protein degradation is designated as the amount of each drug needed to
20 degrade 50% of the protein (HER2 or Raf-1) compared to the control in MCF-7 cells after 24-hr treatment.

For cell growth experiments, cells were plated in 6-well tissue-culture plates (Corning) at 20,000 cells/well. Two days after plating, cells were treated with different concentrations of drugs or the vehicle DMSO (0.1%). MCF-7 cells were treated for four
25 days; medium with the appropriate drug or vehicle was changed every 2 days; cells were trypsinized, collected and counted on a Coulter counter; IC50 for cell growth is designated as the amount of each drug needed to inhibit MCF-7 growth by 50% compared to the control vehicle.

Numerical results for IC50 for HER-2, Raf-1 and cell growth are
30 summarized in Table 1, with each number representing the average of three different experiments. GM causes the degradation over time of HER-kinases, Raf-1, estrogen receptor and, more slowly, IGF-I receptor. The GMD-4c hybrid molecule reduces HER2 expression with the same kinetics both on Western blot and by immunohistochemical

3330

analysis. However, under these conditions GMD-4c does not affect Raf-1 or IGF-I expression. Estrogen receptor levels declined transiently but returned to baseline by 24 hours.

5

EXAMPLE 3

To evaluate a possible explanation for the observed selectivity of GMD-4c for degradation of HER-kinase, cells were treated with either geldanamycin or GMD-4c at concentrations of 0.25, 0.5 and 1 μ M in varying treatment patterns as follows: single treatment at time 0, treatments at 0 and 3 hours, treatments at 0, and 6 hours, treatments at 10 and 12 hours and treatments at 0, 3, 6 and 12 hours. No significant differences were observed in the amount of HER-2 and Raf-1 as a function of the treatment pattern.

EXAMPLE 4

Murine hematopoietic cell line 32D, which lacks HER-kinases, was kindly provided by Dr Yosef Yarden (The Weizmann Institute of Science, Israel), and maintained in RPMI-1640 supplemented with 10% heat-inactivated FBS, 2 nm interleukin 3 (R&D systems), 2 mM glutamine, and 50 units/ml each of penicillin and streptomycin.

The effect of geldanamycin and GMD-4c on 32D cells was evaluated after treatment with various concentrations of compound by counting the number of cells every day for three consecutive days using a hemacytometer. The results are summarized in Fig. 20 3. As shown, geldanamycin was very toxic to these cells, but GMD-4c was much less so, thereby confirming the selectivity of action of GMD-4c against cells expressing HER-family tyrosine kinases.

25

EXAMPLE 5

MCF-7 cells were grown and treated on fibronectin-coated coverslips placed in multiwell plates. Cells were fixed for 20 min at -20°C in 100% methanol, rehydrated in PBS for 10 min at room temperature and blocked for 30 min at 37°C in a blocking solution consisting of 2% bovine serum albumin (BSA), 10% normal goat serum and 0.05% Tween-20 in PBS. HER2 and Raf-1 were immunodetected with antibodies from Santa Cruz (SC284 and SC133, respectively); IGF-IR, an antibody from Calbiochem Oncogene Science (Ab1). Slides were incubated with a 11000 dilution of the primary antibody in blocking buffer for 1 hr at room temperature, followed by an incubation with Alexa 546-coupled goat anti-rabbit

30

IgG secondary antibody (A-11010, Molecular Probes) at a 150 dilution in blocking buffer, or fluoresceine isothiocyanate-coupled goat anti-mouse IgG (F276, Molecular Probes) at a 1100 dilution. Slides were washed three times with 1 ml of 0.5% BSA in 0.05% Tween-20 in PBS in between and after incubations with primary and secondary antibodies. DNA was stained with bisbenzimidazole, which was included in the secondary antibody solution (3 µg/ml final concentration). Coverslips were mounted on glass slides using Vectashield (Vector), to prevent quenching of fluorescence. Immunofluorescence was detected with a Zeiss epifluorescence microscope, at 40X and 100X, using appropriate filters for detection of rhodamine and bisbenzimidazole, and via confocal microscopy.

Substantial staining was observed for all three antibodies in the DMSO control, while reduced staining was observed for all three antibodies in cells treated with geldanamycin. For cells treated with GMD-4c, significant reduction in fluorescence levels was only observed for the anti-HER2 antibodies.

We claim:

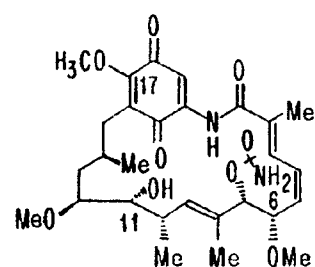
1. A chemical compound comprising first and second hsp-binding moieties which bind to the pocket of hsp90 with which ansamycin antibiotics bind, said binding moieties being connected to one another by a linker.
2. The chemical compound according to claim 1, wherein the first hsp-binding moiety is an ansamycin antibiotic.
3. The chemical compound according to claim 2, wherein the first and second hsp-binding moieties are each an ansamycin antibiotic.
4. The chemical compound of claim 3, wherein at least one of the hsp-binding moieties is geldanamycin.
5. The chemical compound of claim 4, wherein the first and second hsp-binding moieties are geldanamycin.
6. The chemical compound of claim 5, wherein the linker has a length of 4 to 7 carbons atoms.
7. The chemical compound of claim 6, wherein the linker has a length of 4 carbon atoms.
8. The chemical compound of claim 1, wherein at least one of the hsp-binding moieties is geldanamycin.
9. The chemical compound of claim 8, wherein the first and second hsp-binding moieties are geldanamycin.
10. The chemical compound of claim 9, wherein the linker has a length of 4 to 7 carbons atoms.

2-533

11. The chemical compound of claim 10, wherein the linker has a length of 4 carbon atoms.
12. A method for destruction of cells expressing a HER-family tyrosine kinase, comprising administering to the cells a chemical compound according to any of claims 1-11.
13. A method for treating cancer in a patients suffering from cancer, comprising administering to the patient a therapeutic composition comprising a chemical compound according to any of claims 1-11.
14. The method of claim 13, wherein the cancer is an HER-positive cancer.

FIG. 1

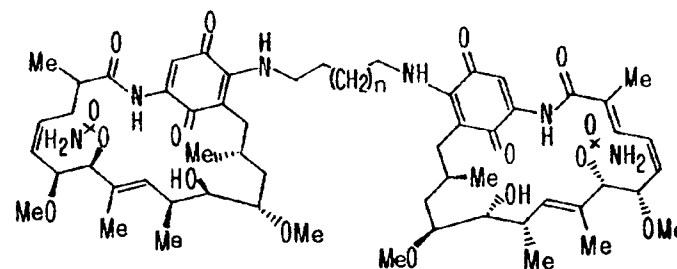
1/3



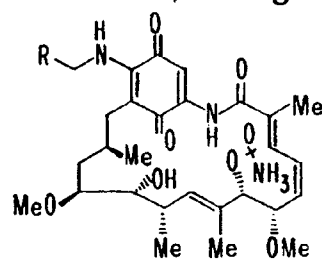
Geldanamycin (GDM)

Diamine (0.49 eq.)
DMSO, dark, 2-24 hrs

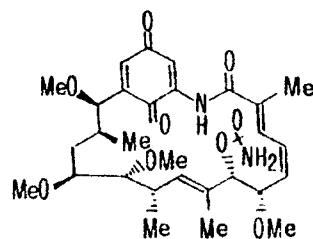
Yields > 80%

Dimers: $n = 1-9$

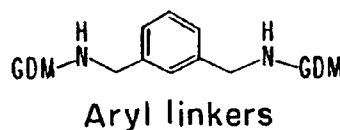
RNH_2 (excess)
 $CHCl_3$, dark



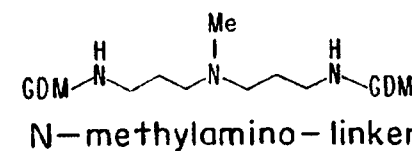
ie $R =$
 $CH_2CH_2CH_2CH_2CO_2H$
 $CH_2CH_2CH_2CH_2OH$
 $CH_2CH_2CH_2CH_2I$
 $CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$
 $CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$



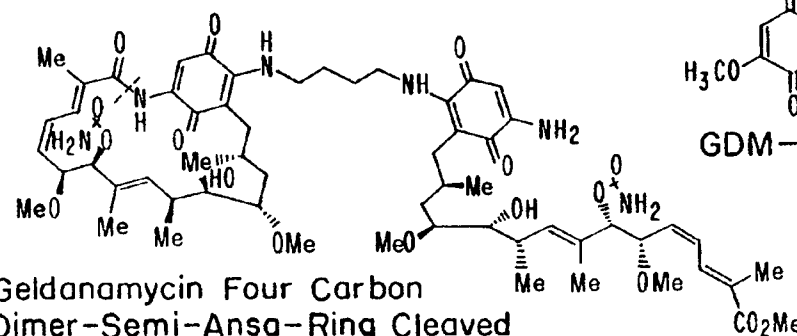
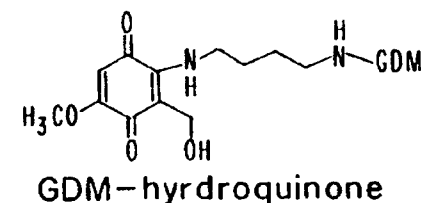
Herbimycin A



Aryl linkers

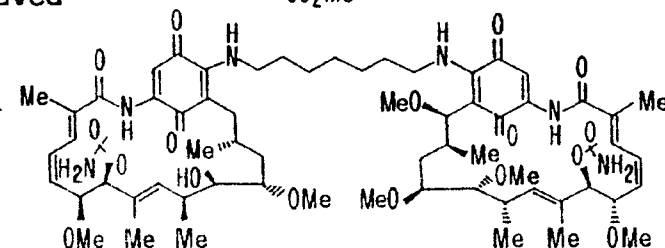


N-methylamino-linker

Geldanamycin Four Carbon
Dimer-Semi-Ansa-Ring Cleaved

GDM-hydroquinone

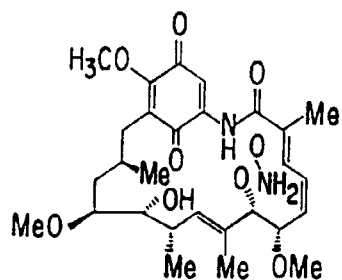
1) $H_2N(CH_2)_6NH_2$, $CHCl_3$
2) $CHCl_3$, Heat, 2 hrs



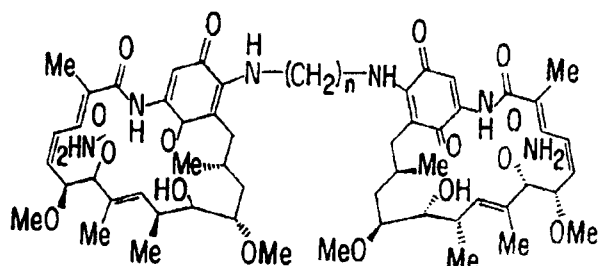
Geldanamycin-Herbimycin Heterodimer

135

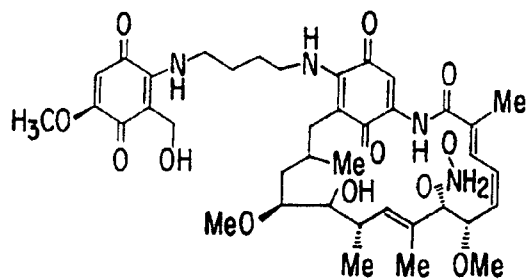
2/3



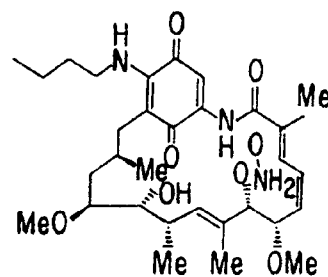
Geldanamycin (GM, O)



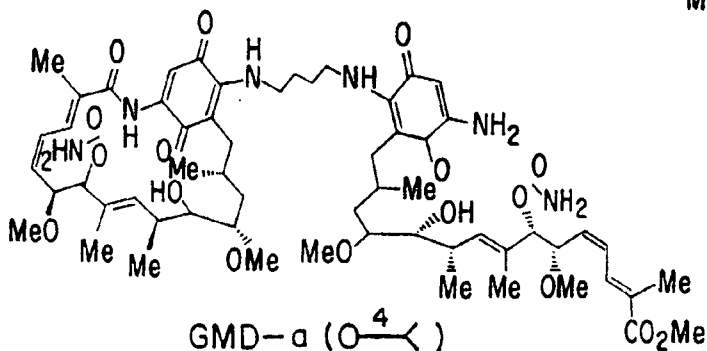
GM dimers (GMD, O—O)

(n=4: GMD-4c, $\frac{4}{7}$ O;n=7: GMD-7c, $\frac{7}{9}$ O;n=9: GMD-9c, $\frac{9}{12}$ On=12: GMD-12c, $\frac{12}{12}$ O

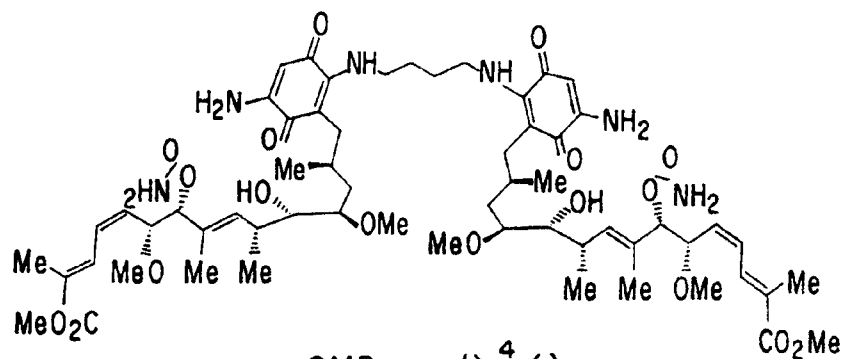
GM-quinone (O-4)



GM-linker (O-4)



GMD-a (O-4)



GMD-aa (>4)

FIG 2

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

3/3

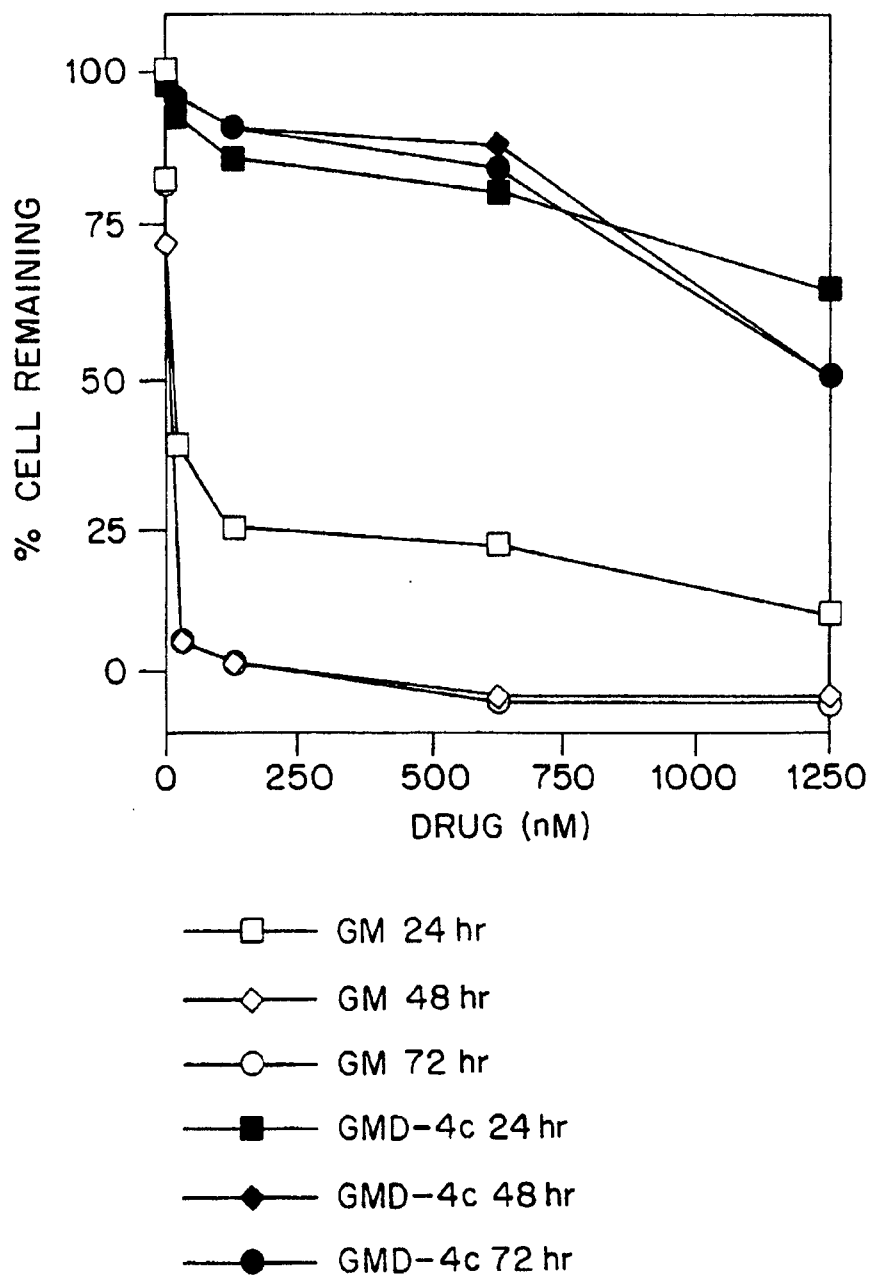


FIG. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US00/09512

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : C07D 403/02; A61K 31/395; A61P 35/00
US CL : 540/461; 514/183

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)
U.S. : 540/461; 514/183

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 practicable, search terms used)
CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,968,921 A (GOLD) 19 October 1999 (19.10.1999) see entire document	3-7, 9-14
A	US 5,932,566 A (SCHNUR et al) 03 August 1999 (03.08.1999), see entire document.	3-7, 9-14
A	US 4,261,989 A (SASAKI et al) 14 April 1981 (14.04.1981), see entire document.	3-7, 9-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family 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 application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 May 2000 (31.05.2000)

Date of mailing of the international search report

20 JUN 2000

Name and mailing address of the ISA/US

Commissioner of Patents and Trademarks
Box PCT
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Bruck Kifle

Telephone No. (703) 308-1235

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US00/09512

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

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

1. ☐ Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claim Nos.: 1, 2 and 8
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:
There is no structural makeup that is present in the chemical compound of these claims.
3. ☐ Claim 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:

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.