

Señora Jefe
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Bogotá, D.C.

Expediente No. 00 43.846
Solicitud de Patente a nombre
de **"SMITHKLINE BEECHAM**
CORPORATION"
Código : 02-01-538

En relación con la solicitud contenida en el Expediente de la referencia y, en particular, con la publicación del extracto de la misma en la Gaceta de la Propiedad Industrial No. 519 de 29 de Agosto de 2002, por medio del presente escrito muy respetuosamente me permito solicitarle se sirva proceder a efectuar el **EXAMEN DE PATENTABILIDAD** de la solicitud aquí contenida.

Como consecuencia de esta solicitud, acompaño el comprobante de pago por concepto de la tasa respectiva, Recibo No. 03-3.612

De Usted Atentamente,

GERMAN CASTILLO GRAU
C.C. 17.017.671 de Bogotá
TP 2.908 del C.S.J.



149
141
Folios: 2'cio
CIA

Radicacion: 00043846 00000003
Fecha (AMD): 2003-01-20 10:21:17
Trasite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONTINUA *****

FECHA DE EMISION DE LA CITA : 07 3,112
FECHA DE EMISION DE LA CITA : ENERO 20 DE 2003

***** CONTINUA *****

REQUERIMIENTO	TIPO PAIS	ENFOQUE	CUENTA	FECHA DE EMISION	FECHA DE VENCIMIENTO
REQUERIMIENTO DE PATENTE DE INVENCION	ENFOQUE REGULAR	000 0000 0	000000 00 00 0000	07 01 2003	07 01 2007

***** CONTINUA *****

REQUERIMIENTO	ENFOQUE	FECHA DE EMISION	FECHA DE VENCIMIENTO
REQUERIMIENTO DE PATENTE DE INVENCION	ENFOQUE REGULAR	07 01 2003	07 01 2007

REQUERIMIENTO DE PATENTE DE INVENCION

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CITA RELACIONADO AL EXPEDIENTE NO. _____

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

150
142



PCT

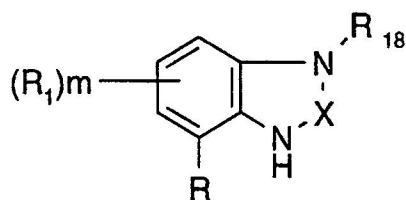
WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 31/41, 31/415, 31/53, 31/675, C07D 235/08, 235/26, 253/06, 285/14, C07F 9/6584		A1	(11) International Publication Number: WO 98/32439 (43) International Publication Date: 30 July 1998 (30.07.98)
(21) International Application Number: PCT/US98/01291 (22) International Filing Date: 23 January 1998 (23.01.98) (30) Priority Data: 60/035,991 23 January 1997 (23.01.97) US 60/042,829 8 April 1997 (08.04.97) US (71) Applicant (for all designated States except US): SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION [US/US]; One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19103 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): WIDDOWSON, Katherine, L. [CA/US]; 1047 Old Valley Forge Road, King of Prussia, PA 19406 (US). RUTLEDGE, Melvin, C. [US/US]; 2148 Schultz Road, Lansdale, PA 19446 (US). (74) Agents: DINNER, Dara, L. et al.; SmithKline Beecham Corporation, Corporate Intellectual Property, UW2220, 709 Swedeland Road, P.O. Box 1539, King of Prussia, PA 19406-0939 (US).		(81) Designated States: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>	
(54) Title: IL-8 RECEPTOR ANTAGONISTS			
(57) Abstract This invention relates to novel compounds of Formula (I), and pharmaceutical compositions thereof, and methods of treatment of disease states mediated by the chemokine, Interleukin-8 (IL-8).			

What is Claimed Is:

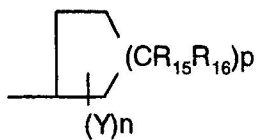
1. A compound of the formula:



(I)

wherein

R is -NH-C(X₂)-NH-(CR₁₃R₁₄)_v-Z;



Z is W, HET, , an optionally substituted C₁₋₁₀ alkyl, an optionally substituted C₂₋₁₀ alkenyl, or an optionally substituted C₂₋₁₀ alkynyl;

X is C(X₁)₂, C(O), C(S), S(O)₂, PO(OR₄), or C=N-R₁₉;

X₁ is independently hydrogen, halogen, C₁₋₁₀ alkyl, NR₄R₅, C₁₋₁₀ alkyl-NR₄R₅, C(O)NR₄R₅, optionally substituted C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₁₀ alkoxy, halosubstituted C₁₋₁₀ alkoxy, hydroxy, aryl, aryl C₁₋₄ alkyl, aryloxy, aryl C₁₋₄ alkyloxy, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclic, heterocyclic C₁₋₄alkyl, or heteroaryl C₁₋₄ alkyloxy;

X₂ is =O, or =S;

R₁ is independently selected from hydrogen; halogen; nitro; cyano; halosubstituted C₁₋₁₀ alkyl; C₁₋₁₀ alkyl; C₂₋₁₀ alkenyl; C₁₋₁₀ alkoxy; halosubstituted C₁₋₁₀ alkoxy; azide; (CR₈R₈)_q S(O)_tR₄, hydroxy; hydroxy C₁₋₄alkyl; aryl; aryl C₁₋₄ alkyl; aryloxy; aryl C₁₋₄ alkyloxy; heteroaryl; heteroarylalkyl; heterocyclic; heterocyclic C₁₋₄alkyl; heteroaryl C₁₋₄ alkyloxy; aryl C₂₋₁₀ alkenyl; heteroaryl C₂₋₁₀ alkenyl; heterocyclic C₂₋₁₀ alkenyl; (CR₈R₈)_qNR₄R₅; C₂₋₁₀ alkenyl C(O)NR₄R₅; (CR₈R₈)_q C(O)NR₄R₅; (CR₈R₈)_q C(O)NR₄R₁₀; S(O)₃R₈; (CR₈R₈)_q C(O)R₁₁; C₂₋₁₀ alkenyl C(O)R₁₁; C₂₋₁₀ alkenyl C(O)OR₁₁; C(O)R₁₁; (CR₈R₈)_q C(O)OR₁₂; (CR₈R₈)_q OC(O) R₁₁; (CR₈R₈)_qC(NR₄)NR₄R₅; (CR₈R₈)_q NR₄C(NR₅)R₁₁; (CR₈R₈)_q NR₄C(O)R₁₁; (CR₈R₈)_q NHS(O)₂R₁₇; (CR₈R₈)_q S(O)₂NR₄R₅; or two R₁ moieties together may form O-(CH₂)_sO or a 5 to 6 membered saturated or unsaturated ring; and wherein the aryl, heteroaryl, and heterocyclic containing moieties may all be optionally substituted;

heteroarylC₁₋₄alkyl, optionally substituted heterocyclic, or optionally substituted heterocyclicC₁₋₄alkyl;

R₁₂ is hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, optionally substituted aryl or optionally substituted arylalkyl;

5 R₁₃ and R₁₄ are independently hydrogen, optionally substituted C₁₋₄ alkyl, or one of R₁₃ and R₁₄ may be optionally substituted aryl;

R₁₅ and R₁₆ are independently hydrogen, or an optionally substituted C₁₋₄ alkyl;

R₁₇ is C₁₋₄alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylC₁₋₄alkyl, heterocyclic, or heterocyclicC₁₋₄alkyl, wherein the aryl, heteroaryl and heterocyclic moieties

10 may all be optionally substituted;

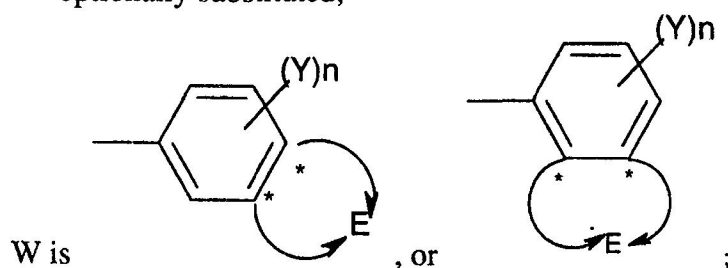
R₁₈ is hydrogen, optionally substituted C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₁₀ alkoxy, halosubstituted C₁₋₁₀ alkoxy, hydroxy, arylC₁₋₄ alkyl, arylC₂₋₄ alkenyl, heteroaryl, heteroaryl-C₁₋₄alkyl, heteroarylC₂₋₄ alkenyl, heterocyclic, or heterocyclicC₁₋₄ alkyl,

wherein all the aryl, heteroaryl and heterocyclic containing moieties may all be

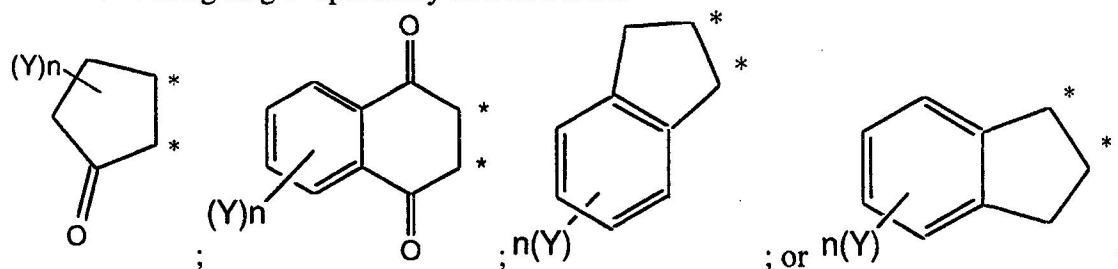
15 optionally substituted;

R₁₉ is cyano, nitro, S(O)₂NR₄R₅, S(O)₂R₁₇, alkyl, arylC₁₋₄ alkyl, arylC₂₋₄ alkenyl, heteroaryl, heteroaryl-C₁₋₄alkyl, heteroarylC₂₋₄ alkenyl, heterocyclic, or heterocyclicC₁₋₄ alkyl, wherein the alkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclic containing moieties may all be optionally substituted;

20 R_a is NR₆R₇, alkyl, arylC₁₋₄ alkyl, arylC₂₋₄ alkenyl, heteroaryl, heteroaryl-C₁₋₄alkyl, heteroarylC₂₋₄ alkenyl, heterocyclic, or heterocyclicC₁₋₄ alkyl, wherein the aryl, heteroaryl and heterocyclic containing moieties may all be optionally substituted;



25 the E containing ring is optionally selected from



the asterix * denoting point of attachment of the ring;

- n is an integer having a value of 1 to 3;
 m is an integer having a value of 1 to 3;
 q is 0, or an integer having a value of 1 to 10;
 s is an integer having a value of 1 to 3;
 5 t is 0, or an integer having a value of 1 or 2;
 v is 0, or an integer having a value of 1 to 4;
 p is an integer having a value of 1 to 3;
 HET is an optionally substituted heteroaryl;
 R₄ and R₅ are independently hydrogen, optionally substituted C₁₋₄ alkyl, optionally
 10 substituted aryl, optionally substituted aryl C₁₋₄alkyl, optionally substituted
 heteroaryl, optionally substituted heteroaryl C₁₋₄alkyl, heterocyclic, or
 heterocyclic C₁₋₄ alkyl, or R₄ and R₅ together with the nitrogen to which they
 are attached form a 5 to 7 member ring which may optionally comprise an
 additional heteroatom selected from O/N/S;
 15 Y is independently selected from hydrogen; halogen; nitro; cyano; halosubstituted
 C₁₋₁₀ alkyl; C₁₋₁₀ alkyl; C₂₋₁₀ alkenyl; C₁₋₁₀ alkoxy; halosubstituted C₁₋₁₀
 alkoxy; azide; (CR₈R₈)_q S(O)_tR₄; hydroxy; hydroxyC₁₋₄alkyl; aryl; aryl C₁₋₄
 alkyl; aryloxy; arylC₁₋₄ alkyloxy; heteroaryl; heteroarylalkyl; heteroaryl C₁₋₄
 alkyloxy; heterocyclic, heterocyclic C₁₋₄alkyl; aryl C₂₋₁₀ alkenyl; heteroaryl
 20 C₂₋₁₀ alkenyl; heterocyclic C₂₋₁₀ alkenyl; (CR₈R₈)_q NR₄R₅; C₂₋₁₀ alkenyl
 C(O)NR₄R₅; (CR₈R₈)_q C(O)NR₄R₅; (CR₈R₈)_q C(O)NR₄R₁₀; S(O)₃R₈;
 (CR₈R₈)_q C(O)R₁₁; C₂₋₁₀ alkenyl C(O)R₁₁; C₂₋₁₀ alkenyl C(O)OR₁₁;
 (CR₈R₈)_q C(O)OR₁₂; (CR₈R₈)_q OC(O) R₁₁; (CR₈R₈)_q NR₄C(O)R₁₁;
 (CR₈R₈)_q C(NR₄)NR₄R₅; (CR₈R₈)_q NR₄C(NR₅)R₁₁; (CR₈R₈)_q NHS(O)₂R_a;
 25 (CR₈R₈)_q S(O)₂NR₄R₅; or two Y moieties together may form O-(CH₂)_sO or a
 5 to 6 membered saturated or unsaturated ring; and wherein the aryl, heteroaryl,
 and heterocyclic containing moieties may all be optionally substituted;
 R₆ and R₇ are independently hydrogen or a C₁₋₄ alkyl group, or R₆ and R₇ together
 with the nitrogen to which they are attached form a 5 to 7 member ring which ring
 30 may optionally contain an additional heteroatom which heteroatom is selected from
 oxygen, nitrogen or sulfur;
 R₈ is independently hydrogen or C₁₋₄ alkyl;
 R₁₀ is C₁₋₁₀ alkyl C(O)₂R₈;
 R₁₁ is hydrogen, C₁₋₄ alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aryl
 35 C₁₋₄alkyl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound according to Claim 1 wherein R₁ is halogen, cyano, nitro, CF₃, C(O)NR₄R₅, alkenyl C(O)NR₄R₅, C(O)R₄R₁₀, alkenyl C(O)OR₁₂,
5 heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroaryl alkenyl, or S(O)NR₄R₅.

3. The compound according to Claim 1 wherein X is C(O) or C(S).

4. The compound according to any of Claims 1 to 3 wherein Z is W.

10

5. The compound according to Claim 4 wherein Y is halogen, C₁₋₄ alkoxy, optionally substituted aryl, optionally substituted arylalkoxy, methylene dioxy, NR₄R₅, thioC₁₋₄alkyl, thioaryl, halosubstituted alkoxy, optionally substituted C₁₋₄alkyl, or hydroxy alkyl.

15

6. The compound according to Claim 1 which is:

N-4-(Benzimidazoline-2-one-N'-(2'-bromophenyl)urea;

N-4-(1H,3H-2,1,3-benzothiazole 2,2-dioxide)-N'-(2-bromophenyl) urea;

N-4-(7-Cyano-1-N-methyl-benzimidazoline-2-thione)-N'-(2,3-dichlorophenyl) urea;

20 N-4-(7-Cyano-benzimidazoline-2-thione)-N'-(2 bromophenyl) urea;

N-4-(7-Cyano-1-methyl-benzimidazoline-2-thione)-N'-(2 bromophenyl) urea;

N-(4-Cyano-2-oxo-3-methylbenzimidazol-7-yl)-N'-(2-bromophenyl) urea

N-4-(7-Cyano-benzimidazoline-2-one)-N'-(2-bromophenyl)urea;

N-4-(7-Cyano-benzimidazoline-2-thione)-N'-(2,3-dichlorophenyl) urea;

25 N-4-(7-Cyano benzimidazoline-2-imine)-N'-(2-bromophenyl) urea; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound according to Claim 1, and a pharmaceutically acceptable carrier or
30 diluent.

8. A method of treating a chemokine mediated disease in a mammal in need thereof, wherein the chemokine binds to an IL-8 a or b receptor, which method comprises administering to said mammal an effective amount of a compound
35 according to Claim 1.

155 147
2006-07-13
375

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020

Bogotá, D.C., 04 de julio de 2006

Doctor

GERMÁN CASTILLO GRAU

(Apoderado)

ASUNTO

Radicación 00043846

Trámite 002

Evento 001

Actuación 430

Oficio

Folios 008

07374

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 4 a 59) y las reivindicaciones 1 a 6 (Folios: 60 a 65).

La presente solicitud reivindica prioridad americana N° US60.140024 de 16 de junio de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Objeto de invención:

La presente solicitud se titula: "Antagonistas de los receptores de IL-8".

El objeto de la presente solicitud se refiere a nuevos compuestos de benzo-1-triazol sustituidos, composiciones farmacéuticas, procesos para su preparación, y el uso de los mismos en el tratamiento de enfermedades mediadas por IL-8, GROalfa, GRObeta, GROgamma y NAP-2.

Según la descripción, se han aplicado muchos nombres diferentes a la interleucina-8 (IL-8), tales como proteína-1 de atracción/activación de los neutrófilos (NAP-1), factor quimiotáctico de los neutrófilos derivado de monocitos (MDNCF), factor de activación de los neutrófilos (NAF), y factor quimiotáctico linfocítico de las células T. La interleucina-8 es una sustancia quimio-atractiva para neutrófilos, basófilos y un subconjunto de células T. La misma es producida por una mayoría de células endoteliales y epiteliales expuestas a TNF, IL-1alfa, IL-1beta o LPS y por los neutrófilos propiamente dichos cuando se exponen LPS o factores quimiotácticos tales como FMLP.

De acuerdo con la presente solicitud, han sido identificados dos receptores de IL-8 humana con afinidad alta (77% de homología): IL-8Ra, que se fija únicamente a IL-8 con afinidad alta e IL-8Rb, que tiene afinidad alta tanto para IL-8 como para GROalfa, GRObeta, GROgamma y NAP-2. Persiste necesidad para tratamiento, en

este campo, de compuestos que sean capaces de fijarse al receptor α o β de IL-8. Por consiguiente, las condiciones asociadas con un aumento en la producción de IL-8 (que es responsable de la quimiotaxis de los subconjuntos de neutrófilos y células T en el sitio de inflamación) se verían beneficiadas por compuestos que son inhibidores de la fijación de los receptores de IL-8.

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente: un método de tratamiento de un estado de enfermedad mediado por quimiocinas en un mamífero que se encuentra en necesidad de aquel, en el que la quimiocina se fija a un receptor α o β de IL-8, seleccionado del grupo constituido por malaria, restenosis, angiogénesis, aterosclerosis, osteoporosis, gingivitis, liberación de células primordiales hematopoyéticas no deseada y enfermedades causadas por virus respiratorios, herpesvirus y virus de hepatitis, método que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I (ver folio: 60).

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/415, 31/42, 31/425.

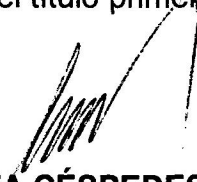
Excepciones de Patentabilidad:

El artículo 20 de la Decisión 486 se establece: "No serán patentables: a) las invenciones cuya explotación comercial en el territorio del País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger el orden público o la moral. A estos efectos la explotación comercial de una invención no se considerará contraria al orden público o a la moral solo debido a la existencia de una disposición legal o administrativa que prohíba o que regule dicha explotación; b) las invenciones cuya explotación comercial en el País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger la salud o la vida de las personas o de los animales, o para preservar los vegetales o el medio ambiente. A estos efectos la explotación comercial de una invención no se considerará contraria a la salud o la vida de las personas, de los animales, o para la preservación de los vegetales o del medio ambiente sólo por razón de existir una disposición legal o administrativa que prohíba o que regule dicha explotación; c) las plantas, los animales y los procedimientos esencialmente biológicos para la producción de plantas o animales que no sean procedimientos no biológicos o microbiológicos; 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."

De acuerdo con lo anterior, la(s) reivindicación(es): 1 a 6 (Folios: 60 a 65), que se refiere(n) a un método de tratamiento de un estado de enfermedad mediado por quimiocinas en un mamífero que se encuentra en necesidad de aquel, en el que la quimiocina se fija a un receptor α o β de IL-8, seleccionado del grupo constituido por malaria, restenosis, angiogénesis, aterosclerosis, osteoporosis, gingivitis, liberación de células primordiales hematopoyéticas no deseada y enfermedades causadas por virus respiratorios, herpesvirus y virus de hepatitis, método que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I (ver folio: 60), no es (son) patentable(s). De hecho, ya eran conocidos los compuestos de fórmula I que se administran mediante el método de tratamiento de la presente solicitud, así como sus composiciones farmacéuticas (ver folios: 150 a 154).

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____ **13 JUL. 2006**

CONCEPTO TÉCNICO Nº: 1041	EXAMINADOR TÉCNICO Código N°: 202005	EXAMINADOR JURÍDICO Código N°:
-------------------------------------	--	--

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-43846

EDICTO No. 19036

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 30953 de 21-NOV-2006. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud correspondiente a "ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE IL-8".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Germán Castillo Grau, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Smithkline Beecham Corporation., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los 21 NOV. 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIRO RUBIO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:00 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 04-DIC-2006

Este edicto se desfija hoy 18-DIC-2006 a las 4:30 p.m.

Secretaría General Ad-Hoc

EDICTO No. 19036