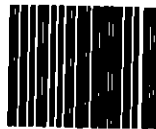


PETITORIO

Industria y Comercio
000000000000000000



01 28460

INDUSTRIA Y COMERCIO
Indicador : 01020460 00000000
Fecha (HDD): 2001-04-10 15:57:23
Folios: 32
Pais : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC.
Producción: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

①

SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION ✓

Dirección: Filadelfia, Pennsylvania, E.U.A.
one florin para Filadelfia.

Teléfono: Fax:

E-mail:

Domicilio: Filadelfia, Pennsylvania, EIA ✓

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: GERMAN CASTILLO GRAU ✓

Dirección: Carrera 13 # 37-43, P.12 ✓

Teléfono: 2859828 Fax: 2859267

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 17'017.671 TP 2978

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Michael Robert PALOWITZ-Katherine
Louisa WIDDOWSON-Joseph WEINSTOCK

Dirección:

Teléfono: Fax:

E-mail:

Domicilio: Norristown, Pennsylvania, EIA-King
of Prussia, Pennsylvania, EIA-Wayne Pennsylvania EIA ✓

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

⑤ Título (54)

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE IL-8 ✓

⑥ Clasificación Internacional (51)

A61K 31/135, 31/12

⑦ Prioridad

SI ☐ NO ☒

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

⑧

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses ☐

12 meses ☐

18 meses ☐

Otro ☐

⑨

Comprobante de pago No. 23296

Fecha _____

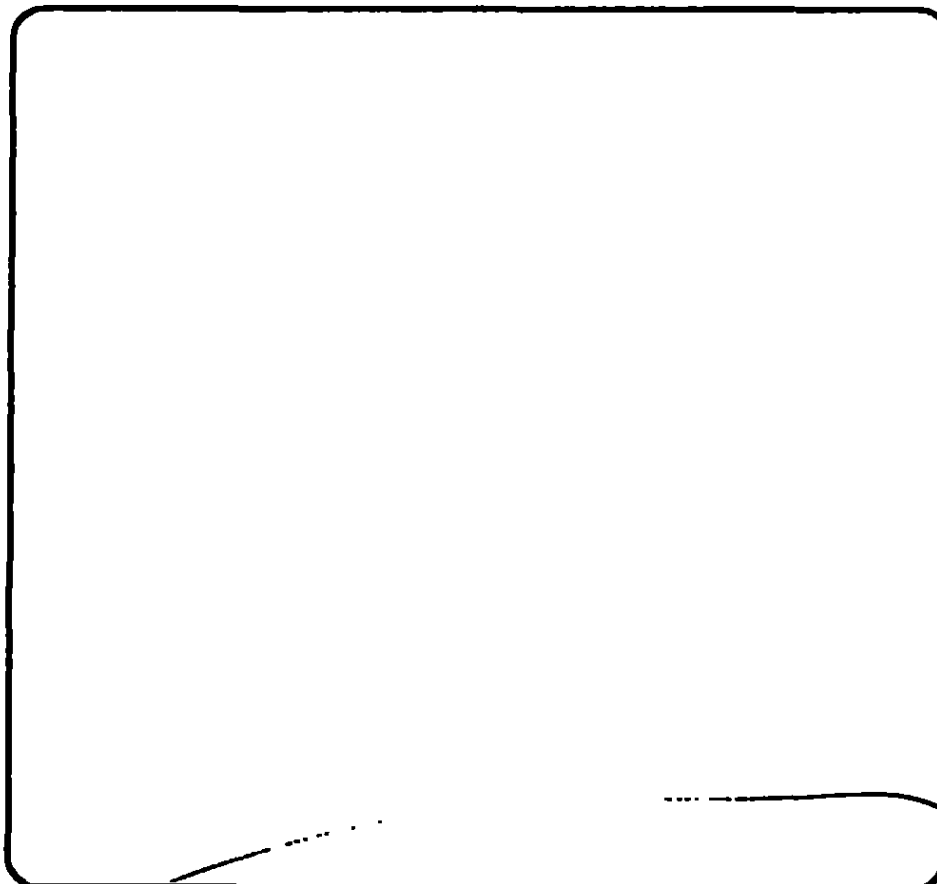
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. PODER No. 15.479
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Descripción de la invención.
- ☐ Una o más reivindicaciones.
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

NOMBRE: GERMAN CASTILLO GRAU

FIRMA:

C.C. 17' 17.671 T.P. 2978

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.



3

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 1 - 23,296
FECHA : ABRIL 10 DE 2001

Radicación : 01020460 00000000 Folios: 32
Fecha (ORD): 2001-04-10 15:57:23
Trámite : 002 PATENTES Y 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

C O P I A

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2344144	10/04/2001	2,896,480.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,640.00
	TOTAL :	\$ 356,640.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE IL-8

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a un nuevo grupo de compuestos de dianilino escuarano, a procedimientos para su preparación, a su uso para tratar enfermedades medidas por IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 y ENA-78, y a composiciones farmacéuticas para uso en tal terapia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se han asignado a la interleuquina-8 (IL-8) muchos nombres diferentes, tales como los de proteína atrayente/activadora de neutrófilos -1 (NAP-1), factor quimiotáctico de neutrófilos derivados de monocitos (MDNCF), factor activador de neutrófilos (NAF), y factor quimiotáctico de linfocitos de células T. La interleuquina-8 es un agente quimioatrayente para neutrófilos, basófilos y un subgrupo de células T. Es producida por una mayoría de las células nucleadas, incluyendo macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y epiteliales expuestas a TNF, IL-1 α , IL-1 β o LPS, o por los propios neutrófilos cuando son expuestos a LPS o factores quimiotácticos tales como FMLP. M. Baggiolini et al., J. Clin. Invest. 84, 1.045 (1989); J. Schroder et al., J. Immunol. 139, 3.474 (1987) y J. Immunol. 144, 2.223 (1990); Strieter et al., Science 243, 1.467 (1989) y J. Biol. Chem. 264, 10.621 (1989); Cassatella et al., J. Immunol. 148, 3.216 (1992).

Las GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2 pertenecen también a la familia α de quimioquinas. Igual que la IL-8, estas quimioquinas han sido citadas por diferentes nombres. Por ejemplo, las GRO α , β , y γ han sido citadas como MGSA α , β y γ respectivamente (actividad estimuladora del crecimiento de melanoma). Véase Richmond et al., J. Cell Physiology 129, 375 (1986) y Chang et al., J. Immunol. 148, 451 (1992). Todas las quimioquinas de la familia α , que poseen el motivo ELR precediendo directamente al motivo CXC, se fijan al receptor β de IL-8.

Las IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 y ENA-78 estimulan cierto número de funciones in vitro. Todas ellas han demostrado que tienen propiedades quimioatrayentes para neutrófilos, mientras que las IL-8 y GRO α han demostrado actividad quimiotáctica basofílica y linfocitos T. Además, la IL-8 puede inducir la liberación de histamina a partir de basófilos de individuos tanto normales como atópicos. Las GRO- α e IL-8 pueden inducir además una liberación de enzimas lisosomales y EL estallido respiratorio a partir de neutrófilos. Se ha mostrado también que la IL-8 aumenta la expresión superficial de Mac-1 (CD11b/CD18) en neutrófilos, sin síntesis de proteínas *de novo*. Esto puede contribuir a una adhesión acrecentada de los neutrófilos a células endoteliales vasculares. Muchas enfermedades conocidas están caracterizadas por infiltra-

ción masiva de neutrófilos. Puesto que las IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2 favorecen la acumulación y activación de neutrófilos, estas quimioquinas han sido implicadas en una amplia gama de trastornos inflamatorios agudos y crónicos, incluyendo psoriasis y artritis reumatoide, Baggiolini et al., FEBS Lett 307, 97 (1992); Miller et al., Crit. Rev. Immunol. 12, 17 (1992); Oppenheim et al., Annu. Rev. Immunol. 9, 617 (1991); Seitz et al., J. Clin. Invest. 87, 463 (1991); Miller et al., Am. Rev. Respir. Dis. 146, 427 (1992); Donnelly et al., Lancet 341, 643 (1993). Además, las quimioquinas con ELR (las que contienen el motivo ELR de aminoácidos justamente antes que el motivo CXC) han sido implicadas también en la angiostasis; véase Strieter et al., Science 258, 1.798 (1992).

In vitro, las IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2 inducen un cambio de forma de los neutrófilos, quimiotaxia, liberación de gránulos y estallido respiratorio, fijándose a la familia de receptores de transmembrana siete, ligados a proteína G, y activándolos, en particular fijándose a receptores de IL-8, del modo más notable al receptor B; Thomas et al., J. Biol. Chem. 266, 14.839 (1991); y Holmes et al., Science 253, 1.278 (1991). El desarrollo de antagonistas de moléculas pequeñas no peptídicas para miembros de esta familia de receptores tiene precedentes. Para una recopilación acerca de ello véase R. Freidinger en: Progress in Drug Research, volumen 40, páginas 33-98, Birkhauser Verlag, Basilea 1993. Por lo tanto, el receptor de IL-8 representa una diana prometedora para el desarrollo de nuevos agentes anti-inflamatorios.

Han sido caracterizados dos receptores humanos de IL-8, con alta afinidad (con una homología de 77%): el IL-8R α , que fija con alta afinidad solamente a la IL-8, y el IL-8RB, que tiene alta afinidad para IL-8 así como para GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2. Véase Holmes et al., supra; Murphy et al., Science 253, 1.280 (1991); Lee et al., J. Biol. Chem. 267, 16.283 (1992); LaRosa et al., J. Biol. Chem. 267, 25.402 (1992); y Gayle et al., J. Biol. Chem. 268, 7.283 (1993).

Subsiste una necesidad de tratamiento, en este campo, de compuestos que sean capaces de fijarse al receptor de IL-8 α ó β . Por lo tanto, unas condiciones asociadas con un aumento en la producción de IL-8 (que es responsable de quimiotaxia de neutrófilos y subgrupos de células T en el sitio con inflamación) serían beneficiadas por compuestos que sean inhibidores de la fijación a un receptor de IL-8.

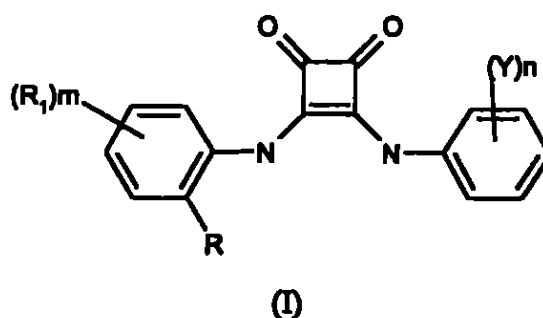
SUMARIO DE LA INVENCION

Esta invención proporciona un método para tratar una enfermedad mediada por quimioquinas, en el que la quimioquina es una que se fija a un receptor de IL-8 α ó β y cuyo método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula

(I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En particular, la quimioquina es IL-8.

Esta invención se refiere también a un método para inhibir la fijación de IL-8 a sus receptores en un mamífero que necesita de él, el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

Los compuestos de Fórmula (I) útiles en la presente invención son representados por la estructura:



en la que

R se selecciona del grupo que consta de OH, SH y NHSO_2R_d ;

R_d se selecciona del grupo que consta de NR_6R_7 , alquilo, arilalquilo C_{1-4} , arilalquenilo C_{2-4} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-4} , heteroarilalquenilo C_{2-4} , heterocíclico y heterocíclico-alquilo C_{1-4} ; en el que los anillo arilo, heteroarilo y heterocíclico están todos opcionalmente sustituidos;

R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-4} , o R_6 y R_7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros, cuyo anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que se selecciona de oxígeno, nitrógeno o azufre, y cuyo anillo puede estar opcionalmente sustituido;

R_1 se selecciona independientemente del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C_{1-10} halosustituido, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} halosustituido, azido, $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{S}(\text{O})_r\text{R}_4$, hidroxil, hidroxialquilo C_{1-4} , arilo, arilalquilo C_{1-4} , ariloxi, arilalquil C_{1-4} -oxi, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico, heterocíclico-alquilo C_{1-4} , heteroaril-alquil C_{1-4} -oxi, aril-alquenilo C_{2-10} , heteroaril-alquenilo C_{2-10} , heterocíclico-alquenilo C_{2-10} , $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{NR}_4\text{R}_8$, alquenil C_{2-10} - $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_8$, $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_8$, $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_{10}$, $\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, $\text{S}(\text{O})_3\text{R}_4$, $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, alquenil C_{2-10} - $\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, alquenil C_{2-10} - $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$, $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{C}(\text{O})\text{OR}_{12}$, $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{OC}(\text{O})\text{R}_{11}$, $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_{17}$, $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_4\text{R}_8$, o dos restos R_1 juntos pueden formar $\text{O}-(\text{CH}_2)_8-\text{O}$ o un anillo insaturado de 5 a 6 miembros;

q es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;

t es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

s es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;

R_4 y R_5 se seleccionan Independientemente del grupo que consta de hidrógeno, alquilo

5 C_{1-4} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heterocíclico y heterocíclico-alquilo C_{1-4} , o R_4 y R_5 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 5 a 7 miembros que opcionalmente comprende un heteroátomo adicional seleccionado de
10 oxígeno, nitrógeno y azufre;

Y se selecciona independientemente del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C_{1-10} halosustituido, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} halosustituido, azido, $(CR_8R_9)_qS(O)_tR_4$, hidroxil, hidroxialquilo C_{1-4} , arilo, arilalquilo C_{1-4} , ariloxi, arilalquil C_{1-4} -oxi, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroaril-alquil C_{1-4} -oxi, heterocíclico, heterocíclico-alquilo C_{1-4} , aril-alquenilo C_{2-10} , heteroaril-alquenilo C_{2-10} , heterocíclico-alquenilo C_{2-10} , $(CR_8R_9)_qNR_4R_5$, alquenil C_{2-10} - $C(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_9)_qC(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_9)_qC(O)NR_4R_{10}$, $S(O)_3H$, $S(O)_3R_9$, $(CR_8R_9)_qC(O)R_{11}$, alquenil C_{2-10} - $C(O)R_{11}$, alquenil C_{2-10} - $C(O)OR_{11}$, $C(O)R_{11}$, $(CR_8R_9)_qC(O)OR_{12}$, $(CR_8R_9)_qOC(O)R_{11}$, $(CR_8R_9)_qNR_4C(O)R_{11}$,
15 $(CR_8R_9)_qNHS(O)_2R_4$, y $(CR_8R_9)_qS(O)_2NR_4R_5$, o dos restos Y juntos forman O-
20 $(CH_2)_s$ -O- o un anillo Insaturado de 5 a 6 miembros;

n es un número entero que tiene un valor de 1 a 5;

m es un número entero que tiene un valor de 1 a 4;

R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

25 R_{10} es alquil C_{1-10} - $C(O)_2R_6$;

R_{11} se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido o heterocíclico-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido;

30 R_{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-10} , arilo opcionalmente sustituido y arilalquilo opcionalmente sustituido; y

R_{17} se selecciona del grupo que consta de alquilo C_{1-4} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heterocíclico y heterocíclico-alquilo C_{1-4} , en el que los anillos que contienen arilo, heteroarilo y heterocíclico pueden estar todos ellos op-
35 cionalmente sustituidos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden utilizar también en asociación con el tratamiento veterinario de mamíferos, distintos de seres humanos, que necesiten la inhibición de IL-8 u otras quimioquinas que se fijan a los receptores de IL-8 RA y RB. Las enfermedades mediadas por quimioquinas para tratamiento, de modo terapéutico o profiláctico, en animales incluyen estados de enfermedad tales como los aquí señalados en la sección de Métodos de tratamiento.

Los siguientes términos, como se utilizan en el presente contexto, se refieren a:

"halo" - todos los halógenos, esto es cloro, fluoro, bromo y yodo.

"alquilo C₂₋₆" o "alquilo" - radicales de cadena tanto lineal como ramificada de 2 a 5 átomos de carbono, a menos que la longitud de la cadena se limite de otro modo, incluyendo, pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo y similares.

El término "alquenilo" se utiliza aquí en todas las apariciones para significar un radical alquilo lineal o ramificado de 2-10 átomos de carbono, a menos que la longitud de cadena esté limitada en ellos, incluyendo, pero sin limitarse a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, y similares.

"arilo" - fenilo y naftilo;

"heteroarilo" (por sí mismo o en cualquier combinación, tal como "heteroariloxi" o "heteroaril-alquilo") - un sistema de anillos aromáticos de 5-10 miembros, en el que uno o mas anillos contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consta de N, O ó S, tales como, pero sin limitarse a, pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, triazol, imidazol o bencimidazol.

"heterocíclico" (por sí mismo o en cualquier combinación, tal como "heterocíclico-alquilo") - un sistema de anillos de 4-10 miembros saturado o parcialmente insaturado en el que uno o más anillos contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consta de N, O ó S; tales como, pero sin limitarse a, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano o imidazolidina.

El término "arilalquilo" o "heteroaril-alquilo" o "heterocíclico-alquilo" se utiliza aquí para significar alquilo C₁₋₁₀, tal como antes se define, unido a un resto arilo, heteroarilo o heterocíclico, tal como también se define aquí, a menos que se indique otra cosa distinta.

Los compuestos preferidos de la presente invención se seleccionan del grupo que consta de:

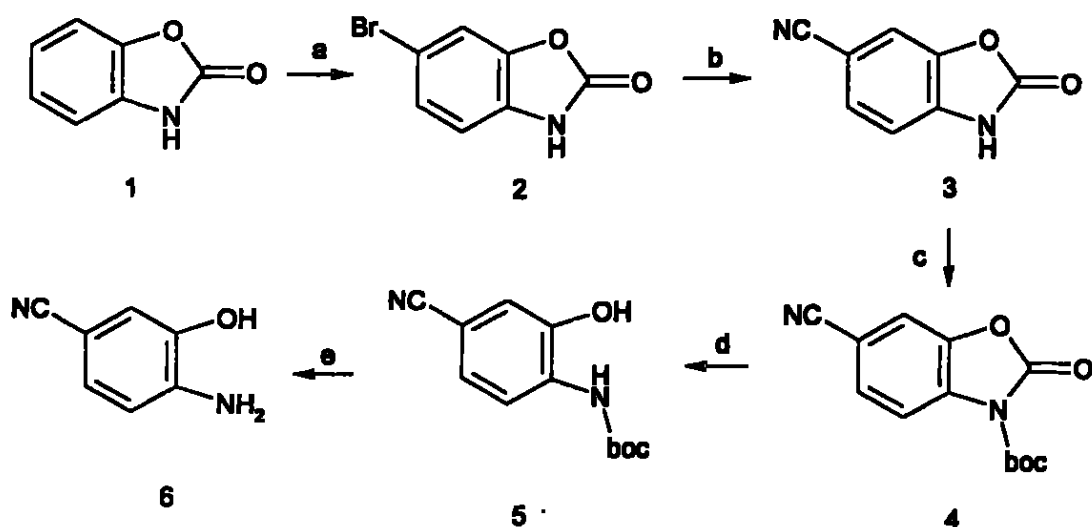
- 1) 3-(4-Ciano-2-hidroxianilino)-4-(2-bromoanilino)-ciclobut-3-en-1,2-diona;
- 2) 3-(4-Ciano-2-hidroxianilino)-4-(2-cloroanilino)-ciclobut-3-en-1,2-diona;
- 3) 3-(4-Ciano-2-hidroxianilino)-4-(2,3-dicloroanilino)-ciclobut-3-en-1,2-diona;

- 4) 3-(4-Nitro-2-hidroxianilino)-4-(2-bromoanilino)-ciclobut-3-en-1,2-diona; y
 5) 3-(4-Cloro-2-hidroxianilino)-4-(2-bromoanilino)-ciclobut-3-en-1,2-diona;

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

- 5 Los compuestos de Fórmula (I) se pueden obtener aplicando procedimientos de síntesis, algunos de los cuales se ilustran en los Esquemas presentados seguidamente. La síntesis proporcionada en estos Esquemas es aplicable a la producción de compuestos de la Fórmula (I) que tienen una diversidad de diferentes grupos R, R₁ y grupos arilo, los cuales se hacen reaccionar, empleando sustituyentes opcionales que
 10 están apropiadamente protegidos, para conseguir una compatibilidad con las reacciones aquí bosquejadas. Una desprotección subsiguiente, en estos casos, proporciona entonces compuestos de la naturaleza generalmente descrita. Una vez que se ha establecido el núcleo de guanidina, se pueden preparar otros compuestos de estas fórmulas aplicando técnicas clásicas para la interconversión de grupos funcionales, bien
 15 conocidas en la técnica. Aunque los esquemas se muestran sólo con compuestos de Fórmula (I), esto se hace meramente con fines ilustrativos.

Esquema 1



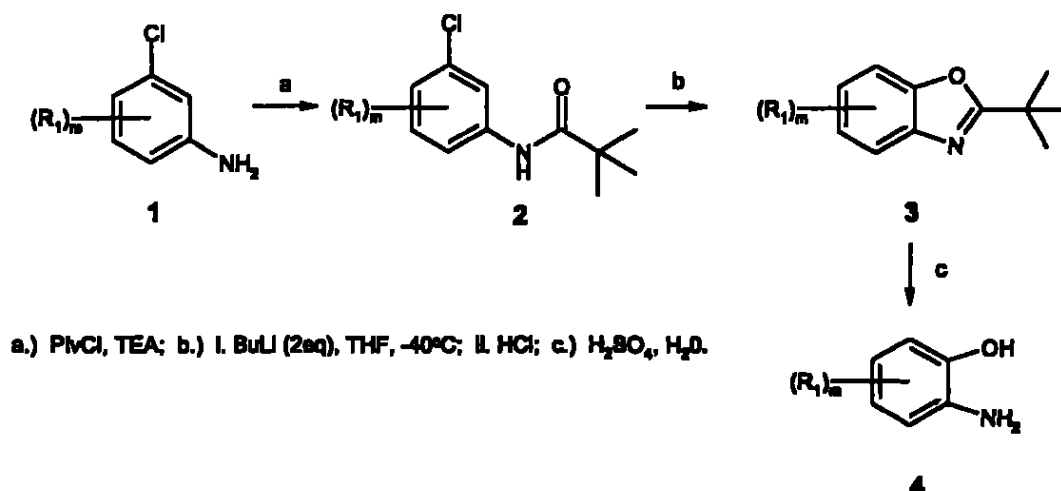
20

a) Br₂, NaOAc, HOAc; b) CuCN, DMF, reflujo; c) (BOC)₂O, DMAP, TEA; d) K₂CO₃, MeOH; e) TFA

- La anilina deseada 6-esquema-1 se puede preparar a partir de benzoxazolinona 1-esquema-1 comercialmente disponible. El bromuro 2-esquema-1 se puede preparar a partir de benzoxazolinona 1-esquema-1 usando condiciones de bromación estándares tales como bromo y acetato de sodio en ácido acético. El bromuro 2-esquema-1
 25

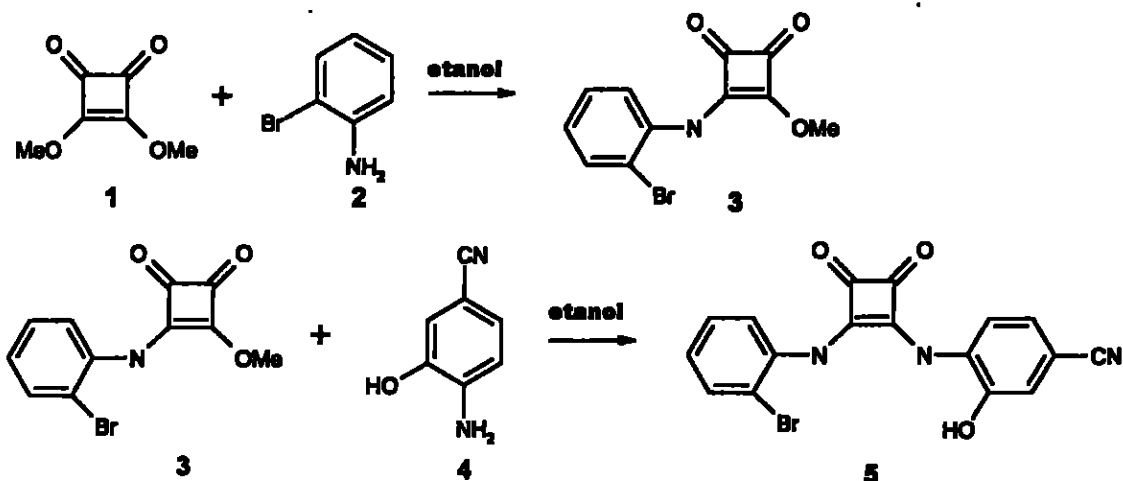
se puede convertir en el cianuro 3-esquema-1 usando procedimientos estándares tales como cianuro de cobre (I) en DMF a reflujo. La amida 3-esquema-1 se puede convertir en el compuesto protegido BOC 4-esquema-1 usando condiciones estándares tales como anhídrido BOC y trietilamina con una cantidad catalítica de dimetil-aminopiridina en cloruro de metileno u otro disolvente orgánico adecuado. La oxazolinona 4-esquema-1 se puede convertir en la anilina deseada 6-esquema-1 primeramente por hidrólisis del fenol 5-esquema-1 usando condiciones estándares, tal como carbonato de potasio en metanol, seguido de la eliminación del grupo protector BOC usando condiciones estándares, tales como ácido trifluoroacético en cloruro de metileno u otro disolvente orgánico adecuado, para dar la anilina 6-esquema-1.

Esquema 2



Como alternativa, la hidroxianilina 4 sustituida deseada se puede preparar como se perfila en el esquema 2. Las 3-cloroanilinas sustituidas 1 comercialmente disponibles se pueden convertir en la amida 2 usando condiciones estándares bien conocidas en la técnica, tal como cloruro de pivaloilo y trietilamina en un disolvente orgánico adecuado tal como cloruro de metileno. La amida 2 se puede convertir en el benzoxazol 3 usando una cantidad en exceso de una base fuerte, tal como butil-litio, en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF, a temperaturas de reacción reducidas entre -20 y -40°C, seguido de tratamiento prótico. La fenolanilina 5 deseada se puede obtener a partir del benzoxazol 4 usando condiciones de hidrólisis estándares bien conocidas en la técnica, tal como ácido sulfúrico en agua y calentando a 85°C.

Esquema 3



Los compuestos de estructura 5 se obtendrán a partir del escuarato dimetiléter 1 comercialmente disponible como se perfila en el esquema 3. El intermedio 3 se puede obtener haciendo reaccionar el escuarato de dimetiléter 1 con la anilina 2 deseada en etanol a reflujo u otro disolvente orgánico adecuado. El compuesto de escuarano 5 deseado se puede obtener haciendo reaccionar escuarano 3 con una segunda anilina 4 en etanol a reflujo u otro disolvente orgánico adecuado.

10

EJEMPLOS DE SÍNTESIS

La invención se describirá a continuación con referencia a los siguientes ejemplos que son meramente ilustrativos y no hay que interpretarlos como una limitación del alcance de la presente invención. Todas las temperaturas se dan en grados centígrados; todos los disolventes tienen la máxima pureza disponible; y todas las reacciones se llevan a cabo en condiciones anhidras, en una atmósfera de argón excepto que se indique lo contrario.

En los Ejemplos, todas las temperaturas están en grados centígrados (°C). Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro de masas VG Zab, utilizando bombardeo con átomos rápidos, a menos que se indique otra cosa distinta. Los espectros de ^1H -NMR (a continuación "NMR") se registraron a 250 MHz utilizando un espectrómetro Bruker AM 250 o Am 400. Las multiplicidades indicadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = múltiplete y br indica una señal ancha. Sat. indica una solución saturada, eq. indica la proporción de un equivalente molar de reactivo con relación al reaccionante principal.

25

Ejemplo 1

Síntesis de 3-(4-Ciano-2-hidroxianilino)-4-(2-bromoanilino)-ciclobut-3-en-1,2-diona

3-Metoxi-4-(2-bromoanilino)-ciclobut-2-en-1,2-diona

Se añadió 2-bromoanilina (1 mmol) a una disolución de 3,4-dimetoxi-ciclobut-2-en-1,2-diona (1 mmol) en etanol (1 ml). Al finalizar la reacción, la mezcla de reacción se concentra y se purifica, bien por recristalización o bien por cromatografía, para dar

5 3-metoxi-4-(2-bromoanilino)-ciclobut-2-en-1,2-diona.

3-(4-Ciano-2-hidroxianilino)-4-(2-bromoanilino)-ciclobut-3-en-1,2-diona

Se añade 4-ciano-2-hidroxianilina (1 mmol) a una disolución de 3-metoxi-4-(2-bromoanilino)-ciclobut-2-en-1,2-diona (1 mmol) en etanol (1 ml). Al finalizar la reacción, la mezcla de reacción se concentra y se purifica, bien por recristalización o bien por

10 cromatografía, para dar 3-(4-ciano-2-hidroxianilino)-4-(2-bromoanilino)-ciclobut-3-en-1,2-diona.

MÉTODO DE TRATAMIENTO

Los compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los

15 mismos, se pueden utilizar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de cualquier estado de enfermedad en un ser humano u otro mamífero, que sea exacerbado o causado por producción excesiva o sin regular de la citoquina IL-8 por dichas células de mamífero, tales como, pero sin limitarse a, monocitos y/o macrófagos, u otras quimioquinas que se fijan al receptor de IL-8 ó , también

20 denominado como el receptor del tipo I o del tipo II.

En consecuencia, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad mediada por una quimioquina, en el que la quimioquina es una que se fija a un receptor de IL-8 α ó β , y cuyo método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En

25 particular, las quimioquinas son IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 ó ENA-78.

Los compuestos de Fórmula (I) se administran en una cantidad suficiente para inhibir la función de citoquinas, en particular IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 ó ENA-78, tal que sean reguladas biológicamente disminuyéndolas hasta alcanzar niveles normales de función fisiológica, o en algún caso a niveles inferiores a los normales, de

30 manera tal que se mejore el estado de enfermedad. Niveles anormales de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 ó ENA-78, por ejemplo en el contexto dla presente invención, constituyen: (i) niveles de IL-8 libre mayores que o iguales a 1 picogramo por mililitro; (ii) cualquier IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 ó ENA-78 asociada a células por encima de niveles fisiológicos normales; o (iii) la presencia de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ ,

35 NAP-2 ó ENA-78 por encima de niveles basales en células o tejidos en que se produce IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 ó ENA-78, respectivamente.

M

Hay muchos estados de enfermedad en los cuales la producción excesiva o sin regular de IL-8 está implicada en exacerbar y/o causar la enfermedad. Las enfermedades mediadas por quimioquinas incluyen psoriasis, dermatitis atópica, osteoartritis, artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de disnea en el adulto, enfermedad de vientre inflamado, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ataque fulminante, choque séptico, esclerosis múltiple, choque endotóxico, sepsia gram-negativa, síndrome de choque tóxico, lesión por reperfusión cardíaca y renal, glomerulonefritis, trombosis, reacción de injerto frente a hospedante, enfermedad de Alzheimer, rechazos de aloinjertos, malaria, restenosis, angiogénesis, aterosclerosis, osteoporosis, gingivitis, y liberación indeseada de hemocitoblastos, y enfermedades causadas por virus respiratorios, virus del herpes y virus de la hepatitis, meningitis, fibrosis cística, parto prematuro, tos, prurito, disfunción multiorgánica, trauma, esguince, contusiones, artritis psoriática, herpes, encefalitis, vasculitis del SNC, lesión cerebral traumática, tumores del SNC, hemorragia de subaracnoide, trauma posquirúrgico, neumonitis intersticial, hipersensibilidad, artritis inducida por cristal, pancreatitis aguda y crónica, hepatitis alcohólica aguda, enterocolitis necrotizante, sinusitis crónica, uveítis, polimiositis, vasculitis, acné, úlceras gástrica y duodenal, enfermedad celíaca, esofagitis, glositis, obstrucción de las vías respiratorias, hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronconeumonía obliterante organizada, bronquiectasia, neumonía, neumonía obliterante, bronquitis crónica, cardiopatía pulmonar, disnea, enfisema, hipercapnia, distensión, hipoxemia, inflamaciones inducidas por hiperoxia, hipoxia, reducción quirúrgica del volumen del pulmón, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha, sarcoidosis, enfermedad menor de las vías respiratorias, incompatibilidad de la perfusión con la ventilación, sibilancia, resfriados y lupus.

Estas enfermedades están caracterizadas principalmente por una infiltración masiva de neutrófilos, infiltración de células T o crecimiento neovascular, y están asociadas con la producción de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78 que es responsable de la quimiotaxis de neutrófilos dentro del sitio inflamado o el crecimiento dirigido de células endoteliales. En contraste con otras citoquinas inflamatorias (IL-1, TNF, e IL-6), las IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78 tienen la propiedad singular de promover la quimiotaxis de neutrófilos, la liberación de enzimas, incluyendo, pero sin limitarse a, la liberación de elastasas así como la producción y activación de superóxidos. Las α -quimioquinas, pero particularmente las GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2, o ENA-78, que trabajan a través del receptor de IL-8 del tipo I ó II, pueden favorecer la neovascularización de tumores promoviendo el crecimiento dirigido de células endoteliales. Por lo tanto, la inhibición de quimiotaxis o activación inducida por IL-8 conduciría a una reducción directa en la infiltración de neutrófilos.

Una evidencia reciente implica también el papel de las quimioquinas en el tratamiento de infecciones causadas por VIH. Littleman *et al.*, Nature 381, página 661 (1996) y Koup *et al.*, Nature 381, página 667 (1996).

La presente evidencia también indica el uso de inhibidores de IL-8 en el tratamiento de aterosclerosis. La primera referencia, Boisvert y col., J. Clin. Invest., 1998, 101:353-363, muestra, a través de un trasplante de médula ósea, que la ausencia de receptores de IL-8 en las células madre (y, por tanto, en monocitos/macrófagos), conduce a una reducción en el desarrollo de placas ateroscleróticas en el ratón deficiente del receptor de LDL. Otras referencias que la apoyan son: Apostolopoulos y col., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1996, 16:1007-1012; Llu y col., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1997, 17:317-323; Rus y col., Atherosclerosis, 1996, 127:263-271; Wang y col., J. Biol. Chem., 1996, 271:8837-8842; Yue y col., Eur. J. Pharmacol., 1993, 240:81-84; Koch y col., Am. J. Pathol., 1993, 142:1423-1431; Lee y col., Immunol. Lett., 1996, 53, 109-113; y Terkeltaub y col., Arterioscler. Thromb., 1994, 14:47-53.

La presente invención proporciona también unos medios para tratar, en un marco agudo, así como para prevenir, en los individuos que se estimen susceptibles a sufrirlas, lesiones del sistema nervioso central (SNC) mediante los compuestos de Fórmula (I) antagonistas de receptores de quimioquinas.

Las lesiones del SNC, como se definen en el presente contexto, incluyen tanto traumas en la cabeza abiertos o penetrantes, por ejemplo por operación quirúrgica, como una lesión de trauma cerrado en la cabeza, por ejemplo por una lesión en la región de la cabeza. También se incluye dentro de esta definición el ataque fulminante isquémico, particularmente en la región del cerebro.

El ataque fulminante isquémico se puede definir como un trastorno neurológico focal que resulta de un suministro insuficiente de sangre a una región particular del cerebro, usualmente como consecuencia de un émbolo, trombos, o cierre ateromatoso local de un vaso sanguíneo. El papel de las citoquinas inflamatorias en este sector se está poniendo de manifiesto y la presente invención proporciona unos medios para el tratamiento potencial de estas lesiones. Se ha dispuesto de relativamente pocos tratamientos para una lesión aguda, tal como las citadas.

El TNF- α es una citoquina con acciones proinflamatorias, incluyendo la expresión de moléculas de adhesión de leucocitos endoteliales. Los leucocitos se infiltran en lesiones isquémicas del cerebro y por consiguiente los compuestos que inhiban o disminuyan los niveles de TNF podrían ser útiles para el tratamiento de las lesiones isquémicas del cerebro. Véase Liu *et al.*, Stroke, volumen 25, Nº 7, páginas 1.481-88 (1994) cuya descripción se incorpora a la presente como referencia.

Modelos de lesiones de cabeza cerradas y del tratamiento de las mismas con agentes 5-LO/CO mixtos se discuten en el artículo de Shohami *et al.*, J. of Vasc & Clinical Physiology and Pharmacology, volumen 3, N° 2, páginas 99-107 (1992), cuya descripción se incorpora a la presente como referencia. Se encontró que un tratamiento que reduzca la formación de edemas mejorará el resultado funcional en los animales tratados.

Los compuestos de la Fórmula (I) se administran en una cantidad suficiente para inhibir a la IL-8, que se fija a los receptores de IL-8 alfa o beta, fijándose a estos receptores, tal como se pone en evidencia por una reducción en la quimiotaxia de neutrófilos y la activación de los mismos. El descubrimiento de que los compuestos de Fórmula (I) son inhibidores de la fijación de IL-8 está basado en los efectos de los compuestos de Fórmula (I) en los análisis de fijación a receptores *in vitro*, que se describen en el presente texto. Se ha demostrado que los compuestos de Fórmula (I) son inhibidores de receptores de IL-8 tipo II.

Tal como se utiliza en el presente contexto, la expresión "enfermedad o estado de enfermedad mediado por IL-8" se refiere a cualquiera de los estados de enfermedad, y a todos ellos, en los que IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 ó ENA-78 desempeñan un papel, ya sea por producción de las propias IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 ó ENA-78 o haciendo que las IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 ó ENA-78 causen la liberación de otra monoquina, tal como, pero sin limitarse a, IL-1, IL-6 ó TNF. Un estado de enfermedad en el cual, por ejemplo, la IL-1 es un componente principal, y cuya producción o acción sea exacerbada o segregada como respuesta a la IL-8, se consideraría por lo tanto un estado de enfermedad mediado por IL-8.

Tal como se utiliza en el presente contexto, la expresión "enfermedad o estado de enfermedad mediado por quimioquinas" se refiere a cualesquiera de los estados de enfermedad, y a todos ellos, en los que una quimioquina que se fije a un receptor de IL-8 α ó β desempeña un papel, tal como, pero sin limitarse a, IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 ó ENA-78. Esto incluiría un estado de enfermedad en el que la IL-8 desempeña un papel, ya sea por producción de la propia IL-8, o haciendo que la IL-8 dé lugar a que se libere otra monoquina, tal como, pero sin limitarse a, IL-1, IL-6 ó TNF. Un estado de enfermedad en el cual, por ejemplo, la IL-1 sea un componente principal, y cuya producción o acción sea exacerbada o segregada como respuesta a la IL-8, se consideraría por lo tanto un estado de enfermedad mediado por IL-8.

Como se utiliza en el presente contexto, el término "citoquina" se refiere a cualquier polipéptido segregado que afecte las funciones de células y que sea una molécula que module interacciones entre células en la respuesta inmune, inflamatoria o hema-

topoyética. Una citoquina incluye, pero no se limita a, monoquinas y linfoquinas, independientemente de qué células las produzcan. Por ejemplo, generalmente se afirma que una monoquina es producida y segregada por una célula mononuclear, tal como un macrófago y/o monocito. Sin embargo, muchas otras células producen también monoquinas, tales como células asesinas naturales, fibroblastos, basófilos, neutrófilos, células endoteliales, astrocitos del cerebro, células estromales de médula ósea, queratinocitos epiderales y linfocitos B. Generalmente se afirma que las linfoquinas se producen por células linfocitos. Ejemplos de citoquinas incluyen, pero no se limitan a, interleuquina-1 (IL-1), interleuquina-6 (IL-6), interleuquina-8 (IL-8), factor de necrosis de tumores-alfa (TNF- α) y factor de necrosis de tumores-beta (TNF- β).

Como se utiliza en el presente contexto, el término "quimioquina" se refiere a cualquier polipéptido secretado que afecte las funciones de células y sea una molécula que module interacciones entre células en la respuesta inmune, inflamatoria o hematopoyética, de modo similar al término "citoquina" antes explicado. Una quimioquina se segrega principalmente a través de transmembranas celulares y da lugar a la quimiotaxia y a la activación de glóbulos blancos específicos y leucocitos, neutrófilos, monocitos, macrófagos, células T, células B, células endoteliales y células de músculos lisos. Ejemplos de quimioquinas incluyen, pero no se limitan a, IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2, ENA-78, IP-10, MIP-1 α , MIP- β , PF4 y MCP 1, 2 y 3.

Los presentes compuestos son también útiles para normalizar los recuentos de leucocitos, así como para normalizar los niveles de quimioquinas circulando.

Con el fin de utilizar un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en terapia, este compuesto será formulado normalmente en forma de una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica clásica. Esta invención, por lo tanto, se refiere también a una composición farmacéutica que comprende una cantidad no tóxica eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de Fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas que los incorporan, se pueden administrar convenientemente por cualquiera de las vías convencionalmente utilizadas para la administración de fármacos, por ejemplo por vía oral, tópica, parenteral o mediante inhalación. Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar en formas de dosificación convencionales preparadas combinando un compuesto de Fórmula (I) con vehículos farmacéuticos clásicos de acuerdo con procedimientos convencionales. Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar también en dosificaciones convencionales en combinación con un segundo compuesto terapéuticamente activo, que sea conocido. Estos procedimientos pueden implicar mezclar, granular y comprimir o disolver los ingredien-

tes, según sea apropiado, en la preparación deseada. Se apreciará que la forma y el carácter del vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable se dictan por la cantidad de ingrediente activo con el que éste se haya de combinar, la vía de administración y otras variables bien conocidas. El o los vehículo(s) deben ser "acceptables", en el sentido de resultar compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el organismo receptor de la misma.

El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, indistintamente un sólido o un líquido. Son ilustrativos de vehículos sólidos lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Son ilustrativos de vehículos líquidos un jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y similares. De manera similar, el vehículo o diluyente puede incluir un material retardador bien conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo a solas o junto con una cera.

Se puede emplear una amplia diversidad de formas farmacéuticas. Así, en el caso de que se utilice un vehículo sólido, la preparación puede ser comprimida en forma de comprimidos, colocada dentro de una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o gránulo o en forma de un trocisco o pastilla rómbica. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente, pero con preferencia será desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 1 g. Cuando se utiliza un vehículo líquido, la preparación estará en forma de un jarabe, una emulsión, una cápsula de gelatina blanda, un líquido inyectable estéril tal como una ampolla o una suspensión líquida no acuosa.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar por vía tópica, esto es, por administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto de Fórmula (I) exteriormente a la epidermis o a la cavidad bucal y la instilación de dicho compuesto en los oídos, los ojos y la nariz, de manera tal que el compuesto no entre de manera significativa en el torrente sanguíneo. En contraste con ello, la administración sistémica se refiere a una administración por vía oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

Las formulaciones apropiadas para administración por vía tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas apropiadas para la penetración a través de la piel hasta llegar al sitio de la inflamación, tales como linimentos, lociones, cremas, ungüentos o pastas, y gotas apropiadas para la administración a los ojos, los oídos o la nariz. El ingrediente activo puede constituir, para la administración por vía tópica, desde 0,001% hasta 10% p/p (peso/peso), por ejemplo de 1% a 2% en peso de la formulación. Sin embargo, puede constituir hasta 10% p/p, pero preferiblemente constituirá menos de 5% p/p, más preferiblemente de 0,1% a 1% p/p de la formulación.

Las lociones de acuerdo con la presente invención incluyen las que son apropiadas para la aplicación a la piel o a los ojos. Una loción ocular puede comprender una solución acuosa estéril que contenga opcionalmente un bactericida y se pueda preparar por métodos similares a los utilizados para la preparación de gotas. Las lociones o los linimentos para su aplicación a la piel pueden incluir también un agente para acelerar el secado y para enfriar la piel, tal como un alcohol o acetona, y/o un humectante tal como glicerol o un aceite tal como aceite de ricino o aceite de cacahuete.

Las cremas, los ungüentos o las pastas de acuerdo con la presente invención son formulaciones semisólidas del ingrediente activo para su aplicación por vía externa. Se pueden preparar mezclando el ingrediente activo en forma finamente dividida o pulverizada, a solas o en solución o suspensión en un fluido acuoso o no acuoso, con la ayuda de maquinaria apropiada, junto con una base grasa o no grasa. La base puede comprender hidrocarburos tales como parafina dura, blanda o líquida, glicerol, cera de abejas, un jabón metálico; un mucílago; un aceite de origen natural tal como aceite de almendras, maíz, cacahuete, ricino u oliva; grasa de lana o sus derivados o un ácido graso tal como ácido esteárico u oleico junto con un alcohol tal como propilenglicol o un macrogel. La formulación puede incorporar cualquier agente tensioactivo apropiado tal como un agente tensioactivo aniónico, catiónico o no iónico tal como un éster de sorbitán o un derivado de poli(oxetileno) del mismo. Igualmente pueden incluirse agentes suspendedores, tales como gomas naturales, derivados celulósicos o materiales inorgánicos tales como sílices silicatadas y otros ingredientes tales como lanolina.

Las gotas de acuerdo con la presente invención pueden constituir soluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles, y se pueden preparar disolviendo el ingrediente activo en una solución acuosa apropiada de un agente bactericida y/o fungicida y/o cualquier otro conservante apropiado, e incluyendo preferiblemente un agente tensioactivo. La solución resultante puede luego ser clarificada por filtración, transferida a un recipiente apropiado que luego es cerrado herméticamente y esterilizado por tratamiento en autoclave o manteniéndolo a 98-100°C durante media hora. Alternativamente, la solución se puede esterilizar por filtración y transferir al recipiente por una técnica aséptica. Ejemplos de agentes bactericidas y fungicidas apropiados para su inclusión en las gotas son nitrato o acetato fenilmercúrico (al 0,002%), cloruro de benzalconio (al 0,01%) y acetato de clorhexidina (al 0,01%). Disolventes apropiados para la preparación de una solución oleosa incluyen glicerol, un alcohol diluido y propilenglicol.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar por vía parenteral, esto es, por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intranasal, intrarrectal, intravaginal o intraperitoneal. Generalmente se prefieren las formas subcutánea e intramuscular de

la administración parenteral. Formas apropiadas de dosificación para tal administración se pueden preparar por técnicas convencionales. Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar también por inhalación, esto es, por administración por inhalación intranasal y oral. Las formas apropiadas de dosificación para tal administración, por ejemplo como una formulación en aerosol o un inhalador de dosis medidas, se pueden preparar por técnicas convencionales.

Para todos los métodos de uso que aquí se describen para los compuestos de Fórmula (I), el régimen diario de dosificación por vía oral será preferiblemente de alrededor de 0,01 a alrededor de 80 mg/kg de peso corporal total. El régimen diario de dosificación por vía parenteral será de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal total. El régimen diario de dosificación por vía tópica será preferiblemente de 0,1 mg hasta 150 mg, administrado de una a cuatro veces al día, preferiblemente dos o tres veces al día. El régimen diario de dosificación por inhalación será preferiblemente desde alrededor de 0,01 mg/kg hasta alrededor de 1 mg/kg por día. Un experto en la técnica reconocerá también que la cantidad óptima y el espaciamiento entre dosis individuales de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se determinarán por la naturaleza y la extensión del estado que esté siendo tratado, la forma, la vía y el sitio de administración, así como el paciente particular que se esté sometiendo a tratamiento y de manera tal que tales valores óptimos se puedan determinar por técnicas convencionales. Un experto en la materia apreciará también que el curso óptimo de un tratamiento, es decir el número de dosis de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrada por día durante un número definido de días, se puede averiguar por los expertos en la técnica utilizando vías convencionales de ensayos de determinación del tratamiento.

La invención se describirá ahora haciendo referencia a los siguientes Ejemplos Biológicos que meramente son ilustrativos y no han de ser considerados como una limitación del alcance de la presente invención.

30

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Los efectos de inhibidores de quimioquinas IL-8 y GRO- α de los compuestos de la presente invención se determinan por el siguiente ensayo in vitro:

Análisis de fijación a receptores:

Se obtiene [125 I]IL-8 (recombinante humana) de Amersham Corp., Arlington Heights, IL, con una actividad específica de 2.000 Ci/mmol. La GRO- α se obtiene de NEN - New England Nuclear. Todos los otros productos químicos son de calidad analítica. Altos niveles de receptores de IL-8 de los tipos α y β humanos recombinantes se

35

expresaron individualmente en células de ovario de hámster chino, tal como se describe anteriormente (Holmes, et al., Science, 1991, 253, 1.278). Las membranas de ovario de hámster chino se homogeneizaron de acuerdo con un protocolo descrito con anterioridad (Haour, et al., J Biol Chem., 249 páginas 2.195-2.205 (1974)). Excepto que el tampón de homogeneización se cambia a Tris-HCl 10 mM, MgSO₄ 1 mM, EDTA 0,5 mM (ácido etilen-diamina-tetraacético), PMSF (fluoruro de α -toluenosulfonilo) 1 mM, leupeptina 0,5 mg/l, pH 7,5. La concentración de proteínas de membranas se determina utilizando un equipo de microanálisis Pierce Co., utilizando albúmina de suero bovino como patrón. Todos los análisis se realizan en un formato de microplacas de 96 pocillos. Cada mezcla de reacción contiene ¹²⁵I-IL-8 (0,25 nM) o ¹²⁵I-GRO- α y 0,5 μ g/ml de IL-8R α o 1,0 μ g/ml de membranas con IL-8R β en tampones Bis-Trispropano 20 mM y Tris.HCl 0,4 mM, de pH 8,0, que contienen MgSO₄ 1,2 mM, EDTA 0,1 mM, NaCl 25 mM y CHAPS al 0,03%. Además, se añade un fármaco o un compuesto que interese que ha sido disuelto previamente en DMSO de manera tal que se alcance una concentración final comprendida entre 0,01 nM y 100 μ M. El análisis se inicia por adición de ¹²⁵I-IL-8. Después de 1 hora a la temperatura ambiente, la placa se cosecha utilizando un cosechador Tomtec de 96 pocillos sobre una esterilla de filtro de fibra de vidrio bloqueada con 1% de poli(etilenimina)/0,5% de BSA, y se lava 3 veces con NaCl 25 mM, Tris.HCl 10 mM, MgSO₄ 1 mM, EDTA 0,5 mM, CHAPS al 0,03%, pH 7,4. Luego, el filtro se seca y recuenta en un contador de centelleo en líquido Betaplate. El receptor de IL-8 R α recombinante o del tipo I se cita aquí también como el receptor no permisivo, y el receptor de IL-8 R β recombinante o del tipo II se cita como el receptor permisivo.

Los compuestos de Fórmula (I) señalados en este documento como Ejemplos 1 a 15 en la Sección de Química Sintética demostraron una IC₅₀ de alrededor de 45 a alrededor de <1 μ g/ml en los modelos permisivos para la inhibición del receptor de IL-8. También se encontró que, de los compuestos ensayados, los Ejemplos 1 a 12 era inhibidores de la fijación de GRO- α aproximadamente al mismo nivel.

Análisis de quimiotaxia:

Las propiedades inhibidoras in vitro de estos compuestos se determinan en el análisis de quimiotaxia de neutrófilos como se describe en Current Protocols in Immunology, volumen I, suplemento 1, unidad 6.12.3, cuya descripción se incorpora a la presente como su referencia en su totalidad. Se aislaron neutrófilos a partir de sangre humana como se describe en Current Protocols in Immunology, volumen I, suplemento 1, unidad 7.23.1, cuya descripción se incorpora a la presente como su referencia en su totalidad. Los agentes quimioatrayentes IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2 son colocados en la cámara inferior de una cámara de 48 multipocillos (Neuro Probe,

cados en la cámara inferior de una cámara de 48 multipocillos (Neuro Probe, Cabin John, MD) a una concentración comprendida entre 0,1 y 100 nM. Las dos cámaras son separadas por un filtro de policarbonato de 5 μ m. Cuando se ensayan los compuestos de esta invención, se mezclan con las células (0,001-1.000 nM) justamente antes de la adición de las células a la cámara superior. Se deja que la incubación se desarrolle durante un período de tiempo entre aproximadamente 45 y 90 min, a aproximadamente 37°C en un incubador humidificado con 5% de CO₂. Al final del período de tiempo de incubación, la membrana de policarbonato se retira y se lava su cara superior, luego la membrana se tiñe utilizando un protocolo de tinción Diff Quick (Baxter Products, McGraw Park, IL, EE.UU.). Las células que se han quimiotactizado para la quimioquina se recuentan visualmente utilizando un microscopio. Generalmente, se cuentan cuatro campos por cada muestra, estos números se promedian para dar el número promedio de células que han migrado. Cada muestra se ensaya en triplicado y cada compuesto se repite al menos cuatro veces. Para ciertas células (células testigos positivas) no se añade ningún compuesto, representando estas células la respuesta quimiotáctica máxima de las células. En el caso de que se desee un testigo negativo (sin estimular) no se añade ninguna quimioquina a la cámara inferior. La diferencia entre el testigo positivo y el testigo negativo representa la actividad quimiotáctica de las células.

Análisis de liberación de elastasa:

Los compuestos de esta invención se ensayan para determinar su capacidad para evitar la liberación de elastasa a partir de neutrófilos humanos. Los neutrófilos se aíslan a partir de sangre humana tal como se describe en Current Protocols in Immunology, volumen I, suplemento 1, unidad 7.23.1. Se colocan $0,88 \times 10^6$ células de PMN suspendidas en una solución de Ringer (NaCl 118, KCl 4,56, NaHCO₃ 25, KH₂PO₄ 1,03, glucosa 11,1, HEPES 5 mM, pH 7,4), en cada pocillo de una placa de 96 pocillos en un volumen de 50 μ l. A esta placa se añade el compuesto en ensayo (0,001-1.000 nM) en un volumen de 50 μ l, citocalasina B en un volumen de 50 μ l (20 μ g/ml) y tampón de Ringer en un volumen de 50 μ l. Se deja que estas células se calienten moderadamente (37°C, 5% de CO₂, humedad relativa (HR) 95%) durante 5 min antes de que se añadiera IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , ó NAP-2 a una concentración final de 0,01-1.000 nM. Se deja que la reacción se desarrolle durante 45 min antes de que la placa de 96 pocillos sea centrifugada (a 800 xg durante 5 min), y se retiran 100 μ l del material sobrenadante. Este material sobrenadante se añade a una segunda placa de 96 pocillos, seguida por un substrato de elastasa artificial (MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC, Nova Biochem, La Jolla, CA) a una concentración final de 6 μ g/ml disuelta en solución salina tamponada con fosfato. Inmediatamente, la placa se coloca dentro de un lector de placas de 96 pocillos fluorescentes (Cytofluor 2350, Millipore, Bedford, MA) y los datos se recogen a intervalos de 3 min de acuerdo

datos se recogen a intervalos de 3 min de acuerdo con el método de Nakajima et al., J. Biol Chem 254 4.027 (1979). Se calcula la cantidad de elastasa liberada de las PMN midiendo el régimen de degradación de MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC.

Análisis de TNF- α en lesiones cerebrales traumáticas

5 El presente ensayo proporciona un examen de la expresión del ARNm del factor de necrosis tumoral en regiones específicas del cerebro que se produce después de una lesión cerebral traumática (TBI) por percusión de fluido lateral inducida experimentalmente en ratas. Se anestesian ratas Sprague-Dawley adultas (n=42) con pento-
barbital sódico (60 mg/kg i.p.) y someten a lesión cerebral por percusión de fluido late-
10 ral de intensidad moderada (2,4 atm) centrada sobre la corteza temporoparietal iz-
quierda (n=18), o tratamiento "ficticio" (anestesia y cirugía sin lesión, n=18). Los anima-
les se sacrifican por decapitación al cabo de 1, 6 y 24 horas desde la lesión, se extir-
pan los cerebros y se preparan muestras de tejido de corteza parietal izquierda (LC)
(dañada), del área correspondiente en la corteza derecha contralateral (RC), de la cor-
15 teza adyacente a la corteza parietal dañada (LA), del área adyacente correspondiente
en la corteza derecha (RA), del hipocampo izquierdo (LH) y del hipocampo derecho
(RH). Se aísla ARN total y se efectúa una hibridación de la transferencia Northern que
se cuantifica en relación con un ARN testigo positivo para TNF- α (macrófago = 100%).
Se observa un incremento marcado de la expresión de ARNm de TNF- α en LH
20 (104 $\pm$ 17% de testigo positivo, p<0,05 comparado con el tratamiento ficticio), LC
(105 $\pm$ 21%, p<0,05) y LA (69 $\pm$ 8%, p<0,01) en el hemisferio traumatizado 1 h después
de la lesión. También se observa una expresión incrementada de ARNm de TNF- α en
LH (46 $\pm$ 8%, p<0,05), LC (30 $\pm$ 3%, p<0,01) y LA (32 $\pm$ 3%, p<0,01) en 6 h, que se resuel-
ve en 24 h después de la lesión. En el hemisferio contralateral, se incrementa la expre-
25 sión de ARNm de TNF- α en RH (46 $\pm$ 2%, p<0,01), RC (4 $\pm$ 3%) y RA (22 $\pm$ 8%) en 1 h y
en RH (28 $\pm$ 11%), RC (7 $\pm$ 5%) y RA (26 $\pm$ 6%, p<0,05) en 6 h pero no en 24 h después
de la lesión. En los animales con tratamiento ficticio (cirugía sin lesión), o no sometidos
a ningún tratamiento, no se observa ningún cambio consistente en la expresión de
ARNm de TNF- α en ninguna de las 6 áreas cerebrales en cualquier hemisferio a nin-
30 gún tiempo. Estos resultados indican que tras la lesión cerebral por percusión de fluido
parasagital, la expresión temporal del ARNm de TNF- α se altera en regiones cerebra-
les específicas, incluyendo aquellas del hemisferio no traumatizado. Puesto que el
TNF- α es capaz de inducir el factor de crecimiento nervioso (NGF) y estimular la libe-
ración de otras citoquinas a partir de astrocitos activados, esta alteración pos-
traumática en la expresión génica del TNF- α desempeña un papel importante en la
35 respuesta tanto aguda como regenerativa a traumas en el SNC.



Modelo de lesión en el SNC para ARNm de IL- β

Este ensayo caracteriza la expresión regional del ARNm de interleuquina-1 β (IL-1 β) en regiones específicas del cerebro después de una lesión cerebral traumática (TBI) por percusión de fluido lateral, experimental, en ratas. Se anestesian ratas Sprague-Dawley adultas (n=42) con pentobarbital sódico (60 mg/kg i.p.) y someten a lesión cerebral por percusión de fluido lateral de intensidad moderada (2,4 atm) centrada sobre la corteza temporoparietal izquierda (n=18), o tratamiento "ficticio" (anestesia y cirugía sin lesión). Los animales se sacrifican al cabo de 1, 6 y 24 horas desde la lesión, se extirpan los cerebros y se preparan muestras de tejido de corteza parietal izquierda (LC) (dañada), del área correspondiente en la corteza derecha contralateral (RC), de la corteza adyacente a la corteza parietal dañada (LA), del área adyacente correspondiente en la corteza derecha (RA), del hipocampo izquierdo (LH) y del hipocampo derecho (RH). Se aísla ARN total y se efectúa una hibridación de la transferencia Northern y la cantidad de ARNm de IL-1 β en tejido cerebral se presenta como porcentaje de radiactividad relativa de RNA de macrófago positivo en IL-1 β que se carga sobre el mismo gel. En 1 h después de la lesión cerebral, se observa un incremento marcado y significativo en la expresión de ARNm de IL-1 β en LC (20,0 $\pm$ 0,7% de testigo positivo, n=6, p<0,05 comparado con animal sometido a tratamiento ficticio), LH (24,5 $\pm$ 0,9%, p<0,05) y LA (21,5 $\pm$ 3,1%, p<0,05) en el hemisferio lesionado, que permanecía elevado hasta 6 h después de la lesión en LC (4,0 $\pm$ 0,4%, n=6, p<0,05) y LH (5,0 $\pm$ 1,3%, p<0,05). En animales sometidos a tratamiento ficticio, o no sometidos a ningún tratamiento, no se observa ninguna expresión de ARNm de IL-1 β en ninguna de las áreas respectivas del cerebro. Estos resultados indican que después de TBI, la expresión temporal de ARNm de IL-1 β se estimula regionalmente en regiones cerebrales específicas. Estos cambios regionales en citoquinas, tales como IL-1 β , desempeñan un papel en las secuelas post-traumáticas.

Todas las publicaciones, que incluyen, pero no se limitan a, patentes y solicitudes de patente, citadas en esta memoria descriptiva, se incorporan a la presente como referencia como si cada publicación individual estuviera indicada específica e individualmente para ser incorporada como referencia al presente documento como si se hubieran expuesto completamente.

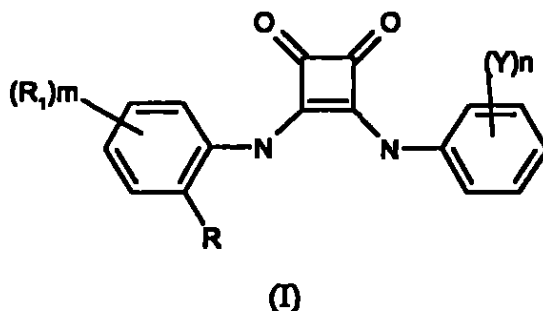
La memoria descriptiva anterior describe plenamente la invención, incluyendo las realizaciones preferidas del mismo. Las modificaciones y mejoras de las realizaciones descritas aquí específicamente están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Sin elaboración adicional, se cree que un experto en el sector puede, usando la descripción que antecede, utilizar la presente invención en su extensión más

completa. Por lo tanto, los Ejemplos aquí dados han de ser considerados como meramente ilustrativos y no como una limitación del alcance de la presente invención de ninguna de las maneras. Las realizaciones de la invención en las que se reivindica una propiedad o un privilegio exclusivo, se definen a continuación.



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



5

en la que

R se selecciona del grupo que consta de OH, SH y NHSO_2R_d ;

R_d se selecciona del grupo que consta de NR_6R_7 , alquilo, arilalquilo C_{1-4} , arilalquenilo C_{2-4} , heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-4} , heteroarilalquenilo C_{2-4} , heterocíclico y heterocíclico-alquilo C_{1-4} ; en el que los anillo arilo, heteroarilo y heterocíclico están todos opcionalmente sustituidos;

R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-4} , o R_6 y R_7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros, cuyo anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional que se selecciona de oxígeno, nitrógeno o azufre, y cuyo anillo puede estar opcionalmente sustituido;

R_1 se selecciona independientemente del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C_{1-10} halosustituido, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} halosustituido, azido, $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{S}(\text{O})_t\text{R}_4$, hidroxil, hidroxialquilo C_{1-4} , arilo, arilalquilo C_{1-4} , ariloxi, arilalquil C_{1-4} -oxi, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico, heterocíclico-alquilo C_{1-4} , heteroaril-alquil C_{1-4} -oxi, aril-alquenilo C_{2-10} , heteroaril-alquenilo C_{2-10} , heterocíclico-alquenilo C_{2-10} , $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{NR}_4\text{R}_5$, alquenil C_{2-10} - $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$, $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$, $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_{10}$, $\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, $\text{S}(\text{O})_3\text{R}_6$, $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, alquenil C_{2-10} - $\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, alquenil C_{2-10} - $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$, $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{C}(\text{O})\text{OR}_{12}$, $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{OC}(\text{O})\text{R}_{11}$, $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_{17}$, $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_4\text{R}_5$, o dos restos R_1 juntos pueden formar $\text{O}-(\text{CH}_2)_s-\text{O}$ o un anillo insaturado de 5 a 6 miembros;

q es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;

t es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

s es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;

(R₄ y R₅) se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heterocíclico y heterocíclico-alquilo C₁₋₄, o R₄ y R₅, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 5 a 7 miembros que opcionalmente comprende un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre;

Y se selecciona independientemente del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁₋₁₀ halosustituido, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀ halosustituido, azido, (CR₈R₉)_qS(O)_tR₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, arilo, arilalquilo C₁₋₄, ariloxi, arilalquil C₁₋₄-oxi, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroaril-alquil C₁₋₄-oxi, heterocíclico, heterocíclico-alquilo C₁₋₄, aril-alquenilo C₂₋₁₀, heteroaril-alquenilo C₂₋₁₀, heterocíclico-alquenilo C₂₋₁₀, (CR₈R₉)_qNR₄R₆, alquenil C₂₋₁₀-C(O)NR₄R₆, (CR₈R₉)_qC(O)NR₄R₆, (CR₈R₉)_qC(O)NR₄R₁₀, S(O)₃H, S(O)₃R₆, (CR₈R₉)_qC(O)R₁₁, alquenil C₂₋₁₀-C(O)R₁₁, alquenil C₂₋₁₀-C(O)OR₁₁, C(O)R₁₁, (CR₈R₉)_q-C(O)OR₁₂, (CR₈R₉)_qOC(O)R₁₁, (CR₈R₉)_qNR₄C(O)R₁₁, (CR₈R₉)_qNHS(O)₂R₄, y (CR₈R₉)_qS(O)₂NR₄R₆, o dos restos Y juntos forman O-(CH₂)_t-O- o un anillo insaturado de 5 a 6 miembros;

n es un número entero que tiene un valor de 1 a 5;

m es un número entero que tiene un valor de 1 a 4;

R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R₁₀ es alquil C₁₋₁₀-C(O)₂R₆;

R₁₁ se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido o heterocíclico-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido;

R₁₂ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, arilo opcionalmente sustituido y arilalquilo opcionalmente sustituido; y

R₁₇ se selecciona del grupo que consta de alquilo C₁₋₄, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heterocíclico y heterocíclico-alquilo C₁₋₄, en el que los anillos que contienen arilo, heteroarilo y heterocíclico pueden estar todos ellos opcionalmente sustituidos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consta de:

- 1) 3-(4-Ciano-2-hidroxianilino)-4-(2-bromoanilino)-ciclobut-3-en-1,2-diona;
- 2) 3-(4-Ciano-2-hidroxianilino)-4-(2-cloroanilino)-ciclobut-3-en-1,2-diona;

- 3) 3-(4-Ciano-2-hidroxianilino)-4-(2,3-dicloroanilino)-ciclobut-3-en-1,2-diona;
- 4) 3-(4-Nitro-2-hidroxianilino)-4-(2-bromoanilino)-ciclobut-3-en-1,2-diona; y
- 5) 3-(4-Cloro-2-hidroxianilino)-4-(2-bromoanilino)-ciclobut-3-en-1,2-diona;

5 3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 4. Un método para tratar un estado de enfermedad mediada por quimioquinas, en el que la quimioquina se fija a un receptor de IL-8 α ó β en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula según la reivindicación 1.

15 5. El método según la reivindicación 4, en el que el mamífero padece una enfermedad mediada por quimioquinas seleccionada del grupo que consta de psoriasis, dermatitis atópica, osteoartritis, artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de disnea en el adulto, enfermedad de vientre inflamado, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ataque fulminante, choque séptico, esclerosis múltiple, choque endotóxico, sepsia gram-negativa, síndrome de choque tóxico, lesión
20 por reperfusión cardíaca y renal, glomerulonefritis, trombosis, reacción de injerto frente a hospedante, enfermedad de Alzheimer, rechazos de aloinjertos, malaria, restenosis, angiogénesis, aterosclerosis, osteoporosis, gingivitis, y liberación indeseada de hemocitoblastos, y enfermedades causadas por virus respiratorios, virus del herpes y virus de la hepatitis, meningitis, fibrosis quística, parto prematuro, tos, prurito, disfunción multiorgánica, trauma, esguince, contusiones, artritis psoriática, herpes, encefalitis, vasculitis del SNC, lesión cerebral traumática, tumores del SNC, hemorragia de subaracnoides, trauma posquirúrgico, neumonitis intersticial, hipersensibilidad, artritis inducida por cristal, pancreatitis aguda y crónica, hepatitis alcohólica aguda, enterocolitis necrotizante, sinusitis crónica, uveítis, polimiositis, vasculitis, acné, úlceras gástrica y duodenal, enfermedad celíaca, esofagitis, glositis, obstrucción de las vías respiratorias, hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronconeumonía obliterante organizada, bronquiectasia, neumonía, neumonía obliterante, bronquitis crónica, cardiopatía pulmonar, disnea, enfisema, hipercapnia, distensión, hipoxemia, inflamaciones inducidas por hiperoxia, hipoxia, reducción quirúrgica del volumen del pulmón, fibrosis pulmonar,
35 hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha, sarcoidosis, enfermedad menor de las vías respiratorias, incompatibilidad de la perfusión con la ventilación, sibilancia, resfriados y lupus.

RESUMEN

Esta invención se refiere al nuevo uso de dianilino escuaratos en el tratamiento de estados de enfermedad mediados por la quimioquina interleuquina-8 (IL-8).

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- Descripción de la invención []
- Dibujos de ser estos pertinentes []
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica del esquema de trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

283
Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-08 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 01-28460.

Fecha: 9 de mayo del 2001.

Se certifica que:

Desde fecha 13 de octubre de 1994,
del folio 78.086 al folio 78.091 del
libro de Protocolo N° 265, obra el poder
N° 15.479 conferido por SMITHKLINE
BEECHAM CORPORATION

domiciliado(a) en Filadelfia - Pensilvania.
E.U.A.

al doctor GERMAN CASTILLO GRAU y/o ADRIANA
CASTILLO GIBSON y/o LUIS FELIPE CASTILLO
GIBSON.

Facultad para desistir SI.

Revisado _____.

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
GERMAN CASTILLO GRAU
Apoderado

REFERENCIA:	Radicación No.	01-28480
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1492
	Folios	001

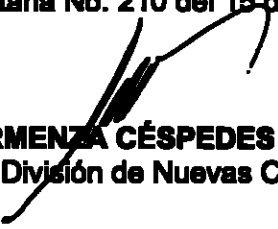
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).

- El interesado debe informar la dirección del solicitante, debido a que en el petitorio no aparece la misma. (Art. 27-b, D 486/00).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 17 MAYO 2001.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia