



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Traducción

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

03-90376

54. TÍTULO

metodo para inhibir la formacion
de adherencia.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/35.

71. SOLICITANTE

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION.

DOMICILIO

One Franklin Philadelphia, PA 19103
Estados Unidos de America.

74. APODERADO

Carlos R. Olarte.

22. BOGOTÁ, D. C.

10 OCTUBRE, 2003.

201038

(FORMA P 10)

DE

SS

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 090376 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
E Radicación : 03090376 00000000 Folios: 52 ón
Fecha (AMD): 2003-10-10 10:54:26
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

Dirección: One Franklin Plaza Philadelphia, PA 19103.
Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio:

Lugar de Constitución: ESTADOUNIDENSE

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre C, Calle 100 No. 8A-55 Piso 10.

Teléfono: 6386200

Fax: 6386201

E-Mail: filings@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.782.747 Bta TP 74.295

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: ROBERT WILLETTE

Dirección: 709 Swedeland Road King of Prussia, Pennsylvania 19406., Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/11285

Fecha Abril 10, 2001

Publicación Internacional No. WO 02/083125

Fecha Octubre 24, 2002

⑥ Título (54)

METODO DE INHIBIR LA FORMACION DE ADHERENCIA.

(Folios: 55 y 56)

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/35

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

April 10, 2001

L 2002.

(31) Número de Solicitud

60/282.693

⑨

Comprobante de pago No. 69.784

Fecha 09-24-03

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

2

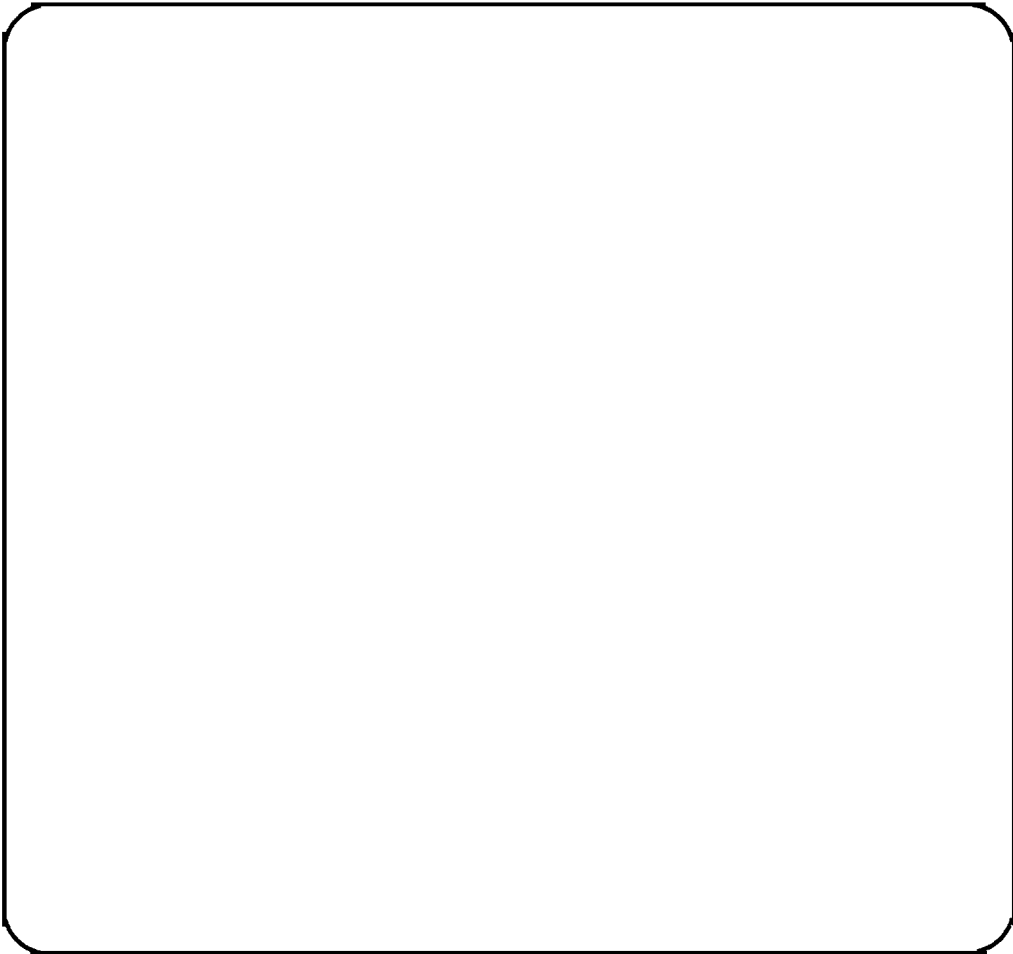
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ 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 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: BUSQUEDA INTERNACIONAL

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: CARLOS OLARTE

FIRMA:

C.C. 74.782.747 de Bta T.P. 74.295

X/3

SUPERINDUSTRIA Y COGENCIO
Radiciacion : 83090376 00000000 Folios: 52
Fecha (MS): 2003-10-10 10:54:26
Tramite : 011 PCT-PATENT 279 FASE 2001 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 69,784
FECHA : SEPTIEMBRE 24 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13594214	24/09/2003	2,328,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :  _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español certificando que Peter John Giddings es apoderado de Smithkline Beecham Corporation, firmado por James Kerr Milligan.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

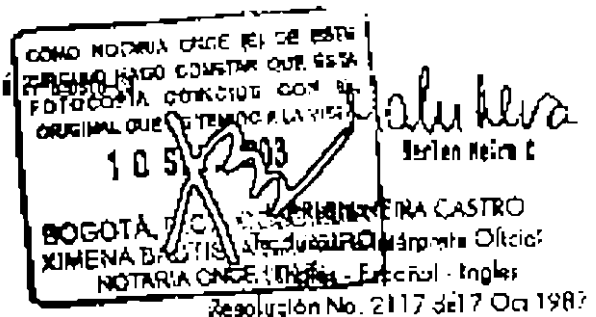
1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G228470
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a La Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia anexo para confrontación. Bogotá



Yo, el infrascrito, JAMES KERR MILLIGAN, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

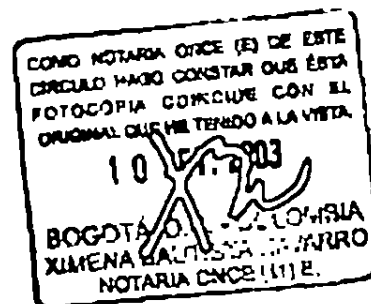
CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma "P. Giddings" suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don PETER JOHN GIDDINGS, cuya identidad me consta, Apoderado de la corporación denominada "SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION", corporación legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del Estado de Pensilvania, Estados Unidos de América, con domicilio social en 1, Franklin Plaza, Philadelphia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de América;

QUE el citado Señor Don PETER JOHN GIDDINGS está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 11 de julio de 2002, copia del cual he tenido a la vista.

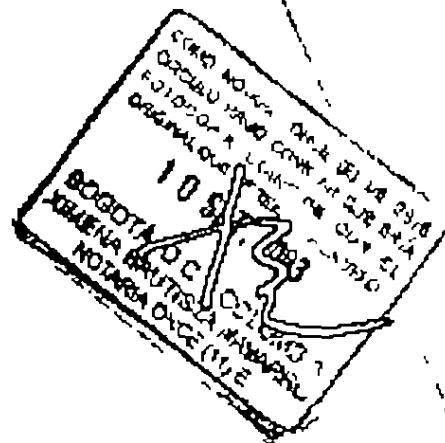
Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy trece de agosto del año dos mil tres.



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra





APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by James Kerr Mulligan
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the endorsement of The said Notary Public
est revêtu du sceau/attribue de

Certified/Attesté
à Grief 14 August 2003

5. at London Londres

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Étrangères et de Commonwealth

8. Number/No G229470

9. Stamp
timbre

10. Signature J. Gairrath



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

This document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961
it should be presented to the consular section of the embassy representing that country

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

SmithKline Beecham Corporation

domiciled in

One Franklin Plaza, P O Box 7929, Philadelphia, PA 19101, United States of America
by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana Maria Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

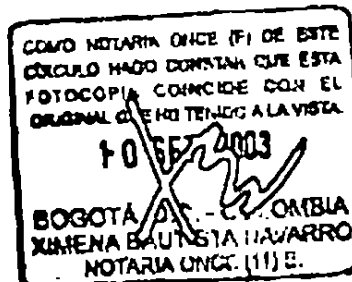
por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, denotar y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles además facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Peter John GUDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad, País: Brentford, Middlesex, England



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 October 2002 (24.10.2002)

(10) International Publication Number
WO 02/083125 A1

PCT

- (51) International Patent Classification: A61K 31/35
- (31) International Application Number: PCT/US02/11283
- (22) International Filing Date: 10 April 2002 (10.04.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/282,993 10 April 2001 (10.04.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION [US/US]; One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19103 (US)
- (72) Inventor; and
(73) Inventor/Applicant (for US only): WILLETTE, Robert, M. [US/US]; 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US)
- (74) Agents: MCCARTHY, Mary, E. et al.; SmithKline Beecham Corporation, Corporate Intellectual Property, UFW2220, 709 Swedeland Road, P.O. Box 1539, King of Prussia, PA 19406-0939 (US)
- (54) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GR, GT, HK, HU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (54) Designated States (regional): ARIPO patent (CH, GM, KK, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), European patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Harmonized patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TO).
- Published:
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/083125 A1

(54) TITLE: METHOD OF INHIBITING ADHESION FORMATION

(57) Abstract: This invention relates to the use of a vitronectin receptor antagonist to inhibit adhesion formation.

Method of Inhibiting Adhesion Formation

Field of the Invention

This invention relates to the use of antagonists of the vitronectin receptor to
5 inhibit adhesion formation.

Background of the Invention

Integrins are a superfamily of cell adhesion receptors that couple intracellular
cytoskeletal elements with extracellular matrix molecules. These cell surface
10 adhesion receptors include $\alpha_v\beta_3$ (the vitronectin receptor). The vitronectin receptor
 $\alpha_v\beta_3$ is expressed on a number of cells, including endothelial, smooth muscle,
osteoclast, and tumor cells, and, thus, it has a variety of functions. The $\alpha_v\beta_3$ receptor
expressed on the membrane of osteoclast cells mediates the adhesion of osteoclasts
to the bone matrix, a key step in the bone resorption process. Ross, et al., *J. Biol.*
15 *Chem.*, 1987, 262, 7703. The $\alpha_v\beta_3$ receptor expressed on human aortic smooth
muscle cells mediates their migration into neointima, a process which can lead to
restenosis after percutaneous coronary angioplasty. Brown, et al., *Cardiovascular*
Res., 1994, 28, 1815. Additionally, Okada, et al., *Am. J. Pathol.*, 1996, 149(1), 37
20 suggest that $\alpha_v\beta_3$ plays a role in vascular integrity and remodeling following focal
ischemia within an infarcted area.

Surprisingly, it has been found that vitronectin receptor antagonists would be
useful in inhibiting adhesion formation. In particular, the compounds of this
invention are useful in the treatment of post-surgical adhesions.

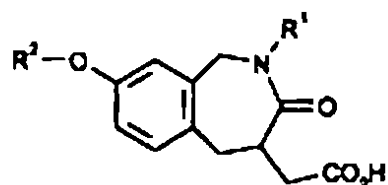
Summary of the Invention

The present invention provides a new method of inhibiting adhesion
formation in a mammal, in particular a man, which comprises administering to a
subject in need thereof an effective amount of a vitronectin receptor antagonist.

Detailed Description of the Invention

The present invention is a therapeutic method for inhibiting adhesion
formation and a method for treating post-surgical adhesions. The method utilizes a
class of antagonists which have been prepared and evaluated as effective vitronectin
receptor antagonists. Examples of suitable vitronectin receptor antagonists include,
35 but are not limited to, the following:

Benzazepine ethers of the formula (I), which are described in PCT Application No. PCT/US97/18001, filed October 1, 1997, published as WO 98/14192 on April 9, 1998:



(I)

wherein:

R^1 is R^7 , or A-C₆₋₄alkyl, A-C₂₋₄alkenyl, A-C₂₋₄alkynyl, A-C₃₋₄oxoalkenyl, A-C₃₋₄oxoalkynyl, A-C₁₋₄aminoalkyl, A-C₃₋₄aminoalkenyl, A-C₃₋₄aminoalkynyl, optionally substituted by any accessible combination of one or more of R^{10} or R^7 ;

A is H, C₃₋₆cycloalkyl, Het or Ar;

R^7 is -COR⁸, -COCR⁹₂, -C(S)R⁸, -S(O)_mOR¹, -S(O)_mNR⁸, -PO(OR)₂, -PO(OR)₂, -NO₂, or tetrazolyl;

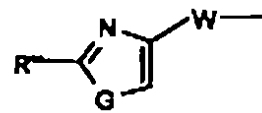
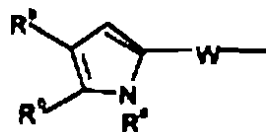
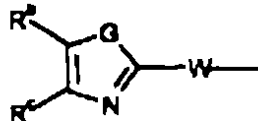
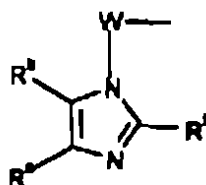
each R^8 independently is -OR¹, -NR⁸, -NR⁸SO₂R¹, -NR⁸OR¹, or -OCR⁹₂CO(O)R¹;

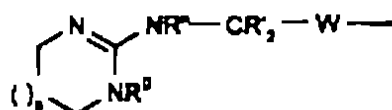
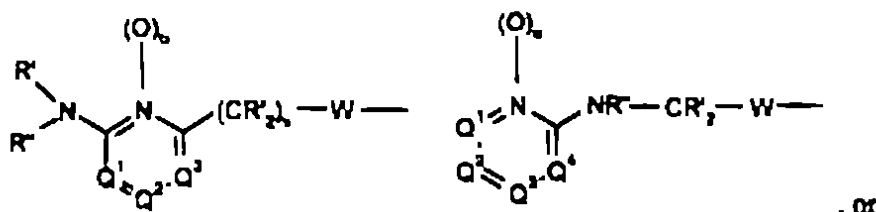
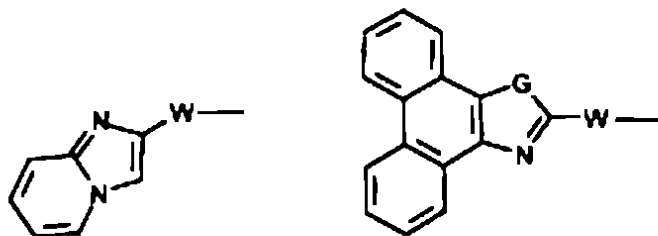
R^9 is -OR¹, -CN, -S(O)_rR¹, -S(O)_mNR⁹₂, -C(O)R¹, C(O)NR⁹₂, or -CO₂R¹;

R^{10} is H, halo, -OR¹¹, -CN, -NR¹¹, -NO₂, -CF₃, CF₃S(O)_r, -CO₂R¹, -CONR², A-C₆alkyl-, A-C₁₋₆oxoalkyl-, A-C₂₋₆alkenyl-, A-C₂₋₆alkynyl-, A-C₆alkyloxy-, A-C₆alkylamino- or A-C₆alkyl-S(O)_r;

R^{11} is R¹, -C(O)R¹, -C(O)NR⁹₂, -C(O)OR¹, -S(O)_mR¹, or -S(O)_mNR⁹₂;

R^2 is





5

W is $-(CH_2R^8)_x-U-(CH_2R^8)_y$;

U is absent or CO, CR^8_2 , $C(=CR^8_2)$, $S(O)_x$, O, NR^8 , $CR^8(OR^8)$, $CR^8(OR^8)CR^8_2$, $CR^8_2CR^8(OR^8)$, $C(O)CR^8_2$, $CR^8_2C(O)$, $CONR^i$, NR^iCO , $OC(O)$, $C(O)O$, $C(S)O$, $OC(S)$, $C(S)NR^8$, $NR^8C(S)$, $S(O)_2NR^8$, $NR^8S(O)_2$, $N=N$, NR^8NR^8 , $NR^8CR^8_2$, $CR^8_2NR^8$, CR^8_2O , OCR^8_2 , $C\equiv C$ or $CR^8=CR^8$;

G is NR^8 , S or O;

R^8 is H, C_{1-6} alkyl, Het- C_{0-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl- C_{0-6} alkyl or Ar- C_{0-6} alkyl;

R^k is R^8 , $-C(O)R^8$, or $-C(O)OR^f$;

15 R^i is H, C_{1-6} alkyl, Het- C_{0-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl- C_{0-6} alkyl, Ar- C_{0-6} alkyl, or C_{1-6} alkyl substituted by one to three groups chosen from halogen, CN, NR^8_2 , OR^8 , SR^8 , CO_2R^8 , and $CON(R^8)_2$;

R^f is H, C_{1-6} alkyl or Ar- C_{0-6} alkyl;

20 R^b is H, C_{1-6} alkyl, Ar- C_{0-6} alkyl, Het- C_{0-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl- C_{0-6} alkyl, or $(CH_2)_4CO_2R^8$;

R^b and R^c are independently selected from H, C_{1-6} alkyl, Ar- C_{0-6} alkyl, Het- C_{0-6} alkyl, or C_{3-6} cycloalkyl- C_{0-6} alkyl, halogen, CF_3 , OR^f , $S(O)_2R^f$, COR^f , NO_2 , $N(R^f)_2$, $CO(NR^f)_2$, $CH_2N(R^f)_2$, or R^b and R^c are joined together to form a five or six membered aromatic or non-aromatic carbocyclic or heterocyclic ring, optionally substituted by up to three substituents chosen from halogen, CF_3 , C_{1-4} alkyl, OR^f , $S(O)_2R^f$, COR^f , CO_2R^f , OH, NO_2 , $N(R^f)_2$, $CO(NR^f)_2$, and $CH_2N(R^f)_2$; or methylenedioxy;

25

Q^1 , Q^2 , Q^3 and Q^4 are independently N or C- R^7 , provided that no more than one of Q^1 , Q^2 , Q^3 and Q^4 is N;

R^1 is H, C_{1-6} alkyl, Ar- C_{0-6} alkyl or C_{3-6} cycloalkyl- C_{0-6} alkyl;

R^2 is R^1 , -C(O) R^1 or -C(O)OR¹;

5 R^{3a} is H, C_{1-6} alkyl, Ar- C_{0-6} alkyl, Halo- C_{0-6} alkyl, or C_{3-6} cycloalkyl- C_{0-6} alkyl, halogen, CF_3 , OR¹, S(O)_kR¹, COR¹, NO₂, N(R¹)₂, CO(NR¹)₂, CH₂N(R¹)₂; R^7 is H, halo, -OR¹, -SR¹, -CN, -NR¹R¹, -NO₂, -CF₃, CF₃S(O)_r, -CO₂R¹, -COR¹ or -CONR¹₂, or C_{1-6} alkyl optionally substituted by halo, -OR¹, -SR¹, -CN, -NR¹R¹, -NO₂, -CF₃, R¹S(O)₁, -CO₂R¹, -COR¹ or -CONR¹₂;

10 a is 0, 1 or 2;

b is 0, 1 or 2;

k is 0, 1 or 2;

m is 1 or 2;

r is 0, 1 or 2;

15 s is 0, 1 or 2;

u is 0 or 1; and

v is 0 or 1;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred formula (I) compounds used in the method of this invention are
20 (S)-3-oxo-8-[3-(pyridin-2-ylamino)-1-propyloxy]-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine-4-acetic acid and (S)-8-[2-[6-(methylamino)pyridin-2-yl]-1-ethoxy]-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine-4-acetic acid, or pharmaceutically acceptable salts thereof.

Additional examples of vitronectin receptor antagonists used in the method
25 of this invention include those antagonists described in the following: PCT Application No. PCT/US95/08306, filed June 29, 1995, published as WO 96/00730 on January 11, 1996; PCT Application No. PCT/US95/08146, filed June 29, 1995, published as WO 96/00574 on January 11, 1996; PCT Application No. PCT/US96/11108, filed June 28, 1996, published as WO 97/01540 on January 16,
30 1997; PCT Application No. PCT/US96/20748, filed December 20, 1996, published as WO 97/24119 on July 10, 1997; PCT Application No. PCT/US96/20744, filed December 20, 1996, published as WO 97/24122 on July 10, 1997; PCT Application No. PCT/US96/20327, filed December 20, 1996, published as WO 97/24124 on July 10, 1997; PCT Application No. PCT/US98/00490, filed January 8, 1998, published as WO 98/30542 on July 16, 1998; PCT Application No. PCT/US98/19466, filed
35 September 18, 1998, published as WO 99/15508 on April 1, 1999; and PCT Application No. PCT/US99/28662, filed December 3, 1999, published as WO

00/33838 on June 15, 2000. The preferred compound in PCT Application WO 00/33838 is (5S)-10,11-dihydro-3-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)-1-ethoxy]-5H-dibenzo[a,d]cycloheptene-10-acetic acid. This compound is useful in the method of this invention.

5 The above list of vitronectin receptor antagonists for use in the method of the present invention were taken from published patent applications. Reference should be made to each patent application for its full disclosure, including the methods of preparing the disclosed compounds, the entire disclosure of each patent application being incorporated herein by reference.

10 In accordance with the present invention, it has been found that the administration of a vitronectin receptor antagonist to a surgical patient inhibits or ameliorates post-operative adhesion formation.

Surgical intervention involves wounding the patient in order to effect a cure. One unwanted result from surgery is post-operative adhesion formation. The term "adhesion" as used herein refers to conglutination, the process of adhering or uniting of two surfaces or parts. It has been reported that adhesion development is a major source of post-operative morbidity and mortality.

15 In the therapeutic use for the inhibition of adhesion formation, the vitronectin receptor antagonist is incorporated into standard pharmaceutical compositions. It can be administered orally, parenterally, rectally, topically or transdermally.

20 Pharmaceutical compositions of the vitronectin receptor antagonist may be formulated as solutions or lyophilized powders for parenteral administration. Powders may be reconstituted by addition of a suitable diluent or other pharmaceutically acceptable carrier prior to use. The liquid formulation may be a buffered, isotonic, aqueous solution. Examples of suitable diluents are normal isotonic saline solution, standard 5% dextrose in water or buffered sodium or ammonium acetate solution. Such formulation is especially suitable for parenteral administration, but may also be used for oral administration or contained in a metered dose inhaler or nebulizer for insufflation. It may be desirable to add excipients such as polyvinylpyrrolidone, gelatin, hydroxy cellulose, acacia, polyethylene glycol, mannitol, sodium chloride or sodium citrate.

25 Alternately, the vitronectin receptor antagonist may be encapsulated, tableted or prepared in a emulsion or syrup for oral administration. Pharmaceutically acceptable solid or liquid carriers may be added to enhance or stabilize the composition, or to facilitate preparation of the composition. Solid carriers include starch, lactose, calcium sulfate dihydrate, terra alba, magnesium stearate or stearic acid, talc, pectin, acacia, agar or gelatin. Liquid carriers include syrup, peanut oil,

olive oil, saline and water. The carrier may also include a sustained release material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate, alone or with a wax. The amount of solid carrier varies but, preferably, will be between about 20 mg to about 1 g per dosage unit. The pharmaceutical preparations are made following the conventional techniques of pharmacy involving milling, mixing, granulating, and compressing, when necessary, for tablet forms; or milling, mixing and filling for hard gelatin capsule forms. When a liquid carrier is used, the preparation will be in the form of a syrup, elixir, emulsion or an aqueous or non-aqueous suspension. Such a liquid formulation may be administered directly p.o. or filled into a soft gelatin capsule.

For rectal administration, the compounds of this invention may also be combined with excipients such as cocoa butter, glycerin, gelatin or polyethylene glycols and molded into a suppository.

The compound is administered either orally or parenterally to the patient, in a manner such that the concentration of drug is sufficient to be effective. The pharmaceutical composition containing the compound is administered at an oral dose of between about 0.1 to about 50 mg/kg in a manner consistent with the condition of the patient. Preferably the oral dose would be about 0.5 to about 20 mg/kg. For acute therapy, parenteral administration is preferred. An intravenous infusion of the peptide in 5% dextrose in water or normal saline, or a similar formulation with suitable excipients, is most effective, although an intramuscular bolus injection is also useful. Typically, the parenteral dose will be about 0.01 to about 100 mg/kg; preferably between 0.1 and 20 mg/kg. The compounds are administered one to four times daily at a level to achieve a total daily dose of about 0.4 to about 400 mg/kg/day. The precise level and method by which the compounds are administered is readily determined by one routinely skilled in the art by comparing the blood level of the agent to the concentration required to have a therapeutic effect.

No unacceptable toxicological effects are expected when eprosartan is administered in accordance with the present invention.

Materials and Methods

The compounds of the instant invention are tested in known models of adhesion formation. These test systems include a rabbit sidewall model of adhesion formation as described in Rogers, et al., *J. Invest. Surg.*, 9:388-391 (1996) and Rodgers, et al., *Fertility and Surgery*, 69(3):403-408 (1998); a rat model for adhesion formation as described in Harris, et al., *Surgery*, 117:663-669 (1995); and

a rabbit animal model used to examine laparoscopic adhesion prevention. The rabbit uterine horn model may also be used to test the use of the instant vitronectin inhibiting compounds as inhibitors of adhesion formation. The experimental details and results using this model are detailed below.

5

PROTOCOL:

Animals: New Zealand White rabbits, 2.4-2.7 kg, were purchased and quarantined for at least 2 days prior to use. The rabbits were randomized into appropriate control and treatment groups (see experimental designs below). The rabbits were housed on a 12:12 light:dark cycle with food and water available ad libitum. Each treatment group in all studies contained 8-10 animals.

Materials: The sutures that were used to close the peritoneum and skin were 4-0 Vicryl suture (Ethicon, Somerville, NJ). COMPOUND 1 is (S)-3-oxo-8-[3-(pyridin-2-ylamino)-1-propyloxy]-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine-4-acetic acid.

Adhesion Model: The animals that received COMPOUND 1 or vehicle according to the experimental design (below). The rabbits that received placebo at surgery received two doses of vehicle orally. Rabbits were anesthetized with a mixture of 55 mg/kg ketamine hydrochloride and 5 mg/kg Rompum intramuscularly. Following preparation for sterile surgery, a midline laparotomy was performed. The uterine horns were exteriorized and traumatized by abrasion of the serosal surface with gauze until punctate bleeding developed. Ischemia of both uterine horns was induced by removal of the collateral blood supply. The remaining blood supply to the uterine horns was the ascending branches of the utero-vaginal arterial supply of the myometrium. The midline muscle and skin incision were closed.

After 7 or 14 days, the rabbits were terminated and adhesions were scored on a site and rabbit basis. Specifically, the percentage of the area of the horns adherent to various organs was determined. In addition, the tenacity of the adhesions was scored using the following system:

- 0 = No Adhesions
- 1 = mild, easily dissectable adhesions
- 2 = moderate adhesions; non-dissectable, does not tear the organ
- 3 = dense adhesions; non-dissectable, tears organ when removed

An overall score which took into account all of the above data was given to each rabbit. The following scoring system was used:

- 0 No adhesions

- 0.5+ Light, filmy pelvic adhesions involving only one organ, typically only 1 or 2 small adhesions
- 1.0+ Light, filmy adhesions, not extensive although slightly more extensive than 0.5
- 5 1.5+ Adhesions slightly tougher and more extensive than a 1 rating
- 2.0+ Tougher adhesions, a little more extensive, uterine horns usually have adhesions to both bowel and bladder
- 2.5+ Same as 2, except the adhesions are usually not filmy at any site and more extensive
- 10 3.0+ Tougher adhesions than 2, more extensive, both horns are attached to the bowel and bladder, some movement of the uterus possible
- 3.5+ Same as 3, but adhesions slightly more extensive and tougher
- 4.0+ Severe adhesions, both horns attached to the bowel and bladder, unable to move the uterus without tearing the adhesions
- 15 The rabbits were scored by two independent observers that were blinded to the prior treatment of the animal. If there was disagreement as to the score to be assigned to an individual animal, the higher score was given.

20 Statistical Analysis: The tenacity and overall scores were analyzed by rank order analysis and analysis of variance on the ranks. The percentage area of the horns involved to the various organs were compared by Student's t test.

Experimental designs:

25 Postoperatively received two loading doses of 60 mg/kg COMPOUND 1 orally prior to surgery. At the end of the procedure, the animals received either nothing (surgical control), or 12 ml of placebo (10% CMC) or one of two doses (1 mg/ml or 0.1 mg/ml) of COMPOUND 1 at the site of surgical injury.

30 Local delivery study: via osmotic minipump - initial validation study. Dose: 0.1 and 1.0 mM (10 μ l/hr for 7 days). COMPOUND 1 was administered locally at the site of uterine injury by an Alzet miniosmotic pump. A polyethylene catheter (Clay Adams polyethylene tubing PE-60 ID 0.76 mm (0.030") OD 1.22 mm (0.048")) was introduced into the peritoneal cavity and sutured to the sidewall with 5-0 Ethilon immediately following uterine injury. The catheter was then attached to the pump and the midline muscle incision was be closed around the catheter. The pump was filled with 0.1 or 1 mM COMPOUND 1 (delivered at 10 μ l/hour for 7 days) and placed in 35 the subcutaneous space. The vehicle used to administer the drug was 8% cyclodextrin for the high dose and 0.8% for the low dose. Eight percent cyclodextrin was used in

minipumps implanted into the control animals. Animal were sacrificed on day 7 for adhesion assessment.

- Oral administration study: Prior to surgery, the rabbits received two loading doses of COMPOUND 1 (60 mg/kg, 5 mg/ml in 0.1 N NaOH) orally 24 and 48 hours prior to surgery. Immediately before surgery, the rabbits received one additional 60 mg/kg dose. The animals then received 60 mg/kg COMPOUND 1 daily until necropsy on day 14 after uterine surgery. Controls rabbits received vehicle by the same schedule.

- Oral + local study: Two loading doses of COMPOUND 1 (60 mg/kg, po) were administered orally prior to surgery. Following surgery 12 ml of a viscous solution containing SB 267268 (1 or 0.1 mg/ml in 10% CMC) was introduced at the surgical site prior to closing the wound. The rabbits that received placebo at surgery received two doses of vehicle orally followed by 12 ml of placebo (10% CMC) at the surgical site. Surgical controls received no treatments before or after the surgical procedure. Animals were sacrificed at 7 day and 14 days

RESULTS:

SAMPLE DATA SET TAKEN FROM THE ORAL + GEL COMPOUND 1 STUDY.

- 20 Table 1. Data from Control Animals, 2 Week Necropsy Time

% Horn Involved								
Right Horn				Left Horn				Overall
Bowel	Bladder	Itself	Left	Bowel	Bladder	Itself	Right	
40(2)	10(1)	30(2)	30(2)	40(2)	10(1)	50(3)	30(2)	3.5
-	50(2)	40(2)	50(2)	-	50(2)	30(2)	50(2)	3.0
-	40(3)	50(2)	50(2)	-	40(3)	50(2)	50(2)	3.5
30(1)	70(1)	30(1)	30(1)	30(1)	70(1)	30(1)	30(1)	3.0
40(1)	-	50(2)	20(1)	40(1)	-	50(2)	20(1)	2.5
40(2)	-	30(1)	20(1)	40(2)	-	40(1)	20(1)	2.5
30(1)	40(1)	30(1)	30(2)	30(1)	40(1)	30(1)	30(2)	3.0
10(1)	30(1)	30(1)	40(2)	10(1)	30(1)	50(1)	40(2)	2.5
40(2)	30(1)	40(1)	50(1)	40(2)	30(1)	40(1)	50(1)	3.0
20(1)	30(1)	40(2)	50(2)	20(1)	30(1)	60(1)	50(2)	3.0
25.0±3.2	30.0±7.0	37.0±2.6	37.0±4.0	25.0±5.2	30.0±7.0	43.0±3.4	37.0±4.0	66.5±2.8

Table 2. Data from Placebo Control Animals, 2 Week Necropsy Time

% Horn Involved								
Right Horn				Left Horn				Overall
Bowel	Bladder	Itself	Left	Bowel	Bladder	Itself	Right	
30(2)	50(1)	40(2)	40(2)	30(2)	50(1)	40(3)	40(2)	3.5
30(1)	10(1)	40(2)	30(1)	30(1)	10(1)	20(1)	30(1)	2.0
-	30(1)	10(1)	30(1)	-	30(1)	-	30(1)	1.5
-	20(1)	-	10(1)	-	20(1)	20(1)	10(1)	1.5
40(1)	40(1)	-	40(2)	40(1)	40(1)	40(2)	40(2)	3.0
-	50(1)	10(1)	30(1)	-	50(1)	30(1)	30(1)	2.0
30(1)	20(1)	30(1)	40(2)	30(1)	20(1)	10(1)	40(2)	2.5
40(1)	10(1)	-	30(1)	40(1)	10(1)	10(1)	30(1)	2.0
-	-	30(1)	30(1)	-	-	40(1)	30(1)	1.5
-	40(1)	40(1)	40(1)	-	40(1)	-	40(1)	2.0
17.0±5.8	27.0±5.6	20.0±5.6	32.0±2.9	17.0±5.8	27.0±5.6	21.0±5.0	32.0±2.9	45.2±5.9

5

Table 3. Data from Treated Animals, 1 mg/ml COMPOUND 1, 2 Week Necropsy Time

% Horn Involved								
Right Horn				Left Horn				Overall
Bowel	Bladder	Itself	Left	Bowel	Bladder	Itself	Right	
10(1)	10(1)	-	-	-	-	-	-	0.5
30(1)	-	40(1)	-	30(1)	-	40(1)	-	2.0
-	-	30(1)	-	-	-	30(1)	-	1.0
10(1)	-	20(1)	-	-	-	20(1)	-	1.0
30(2)	-	30(2)	30(2)	30(2)	-	30(2)	30(2)	2.5
-	-	-	-	30(1)	-	10(1)	-	1.0
10(1)	10(1)	10(1)	-	10(1)	-	-	-	1.0
-	-	-	-	40(2)	20(2)	10(2)	-	1.5
10(1)	20(1)	-	-	-	20(1)	20(1)	-	1.0
30(1)	-	-	20(1)	30(1)	-	20(1)	20(1)	1.5
13.0±4.0	4.0±2.2	13.0±5.0	5.0±3.4	17.0±5.2	4.0±2.7	18.0±4.2	5.0±3.4	21.2±5.5

10

Table 4. Data from Treated Animals, 0.1 mg/ml COMPOUND 1, 2 Week Necropsy Time

% Horn Involved								
Right Horn				Left Horn				Overall
Bowel	Bladder	Itself	Left	Bowel	Bladder	Itself	Right	
20(1)	50(1)	30(2)	10(1)	20(1)	50(1)	30(2)	10(1)	2.5
-	-	-	40(1)	-	-	20(1)	40(1)	1.5
10(1)	-	30(1)	30(2)	10(1)	-	30(1)	30(2)	2.5
-	-	40(1)	30(1)	-	-	40(1)	30(1)	1.5
-	10(1)	30(2)	30(2)	10(1)	10(1)	30(2)	30(2)	2.0
10(1)	10(1)	10(1)	40(1)	-	10(1)	-	40(1)	2.0
20(1)	-	-	-	20(1)	-	20(1)	-	1.0
-	10(1)	-	-	-	-	10(1)	-	0.5
40(1)	-	-	20(1)	40(1)	-	20(1)	20(1)	1.5
-	10(1)	20(1)	10(1)	-	-	20(1)	10(1)	1.0
10.0±4.2	9.0±4.8	16.0±5.0	21.0±4.8	10.0±4.2	7.0±5.0	22.0±3.6	21.0±4.8	30.2±6.2

5

Table 5. Data from Control Animals, 1 Week Necropsy Time

% Horn Involved								
Right Horn				Left Horn				Overall
Bowel	Bladder	Itself	Left	Bowel	Bladder	Itself	Right	
50(1)	30(1)	30(1)	40(1)	50(1)	30(1)	30(1)	40(1)	3.0
50(1)	30(2)	60(1)	50(1)	50(1)	30(2)	60(1)	50(1)	3.5
40(1)	20(1)	40(1)	50(1)	40(1)	20(1)	40(1)	50(1)	3.0
50(2)	10(1)	40(1)	30(2)	50(2)	10(1)	30(2)	30(2)	3.5
20(1)	30(1)	30(1)	40(1)	20(1)	30(1)	40(2)	40(1)	3.0
30(1)	40(2)	40(1)	40(1)	30(1)	40(2)	40(1)	40(1)	3.0
30(1)	40(1)	40(1)	40(1)	30(1)	40(1)	30(1)	40(1)	2.5
50(2)	-	30(1)	40(2)	50(2)	-	50(1)	40(2)	3.0
-	40(1)	50(1)	40(2)	-	40(1)	50(1)	40(2)	3.0
30(2)	30(1)	50(2)	40(2)	30(2)	30(1)	50(2)	40(2)	3.0
35.0±5.2	27.0±4.2	41.0±3.1	41.0±1.8	35.0±5.2	27.0±4.2	42.0±3.3	41.0±1.8	69.1±2.1

10

Table 6. Data from Placebo Control Animals, 1 Week Necropsy Time

% Horn Involved								
Right Horn				Left Horn				Overall
Bowel	Bladder	Itself	Left	Bowel	Bladder	Itself	Right	
-	30(1)	40(1)	20(1)	-	30(1)	40(1)	20(1)	2.0
20(1)	30(1)	40(1)	30(1)	20(1)	30(1)	40(1)	30(1)	2.5
20(1)	30(1)	30(1)	40(1)	20(1)	30(1)	20(1)	40(1)	2.0
60(1)	-	30(1)	30(1)	60(1)	-	30(1)	30(1)	3.0
-	40(2)	30(1)	10(1)	-	40(2)	50(1)	10(1)	2.5
20(1)	10(1)	10(1)	20(1)	20(1)	10(1)	30(1)	20(1)	2.0
-	-	30(1)	30(1)	-	-	30(1)	30(1)	1.5
-	20(1)	40(2)	50(1)	-	20(1)	40(2)	50(1)	2.5
40(1)	20(1)	40(2)	30(2)	40(1)	20(1)	-	30(2)	2.5
30(1)	10(1)	30(1)	20(1)	30(1)	10(1)	30(1)	20(1)	2.0
19.0±6.4	19.0±4.3	32.0±2.9	28.0±3.6	19.0±6.4	19.0±4.3	31.0±4.3	28.0±3.6	48.7±3.9

5

Table 7. Data from Treated Animals, 1 mg/ml COMPOUND 1, 1 Week Necropsy Time

% Horn Involved								
Right Horn				Left Horn				Overall
Bowel	Bladder	Itself	Left	Bowel	Bladder	Itself	Right	
30(1)	-	40(1)	-	30(1)	-	40(1)	-	2.0
-	10(1)	10(1)	30(1)	20(1)	-	-	30(1)	1.5
30(1)	-	-	30(1)	30(1)	-	30(1)	30(1)	1.5
30(1)	-	-	-	30(1)	-	20(1)	-	1.0
-	-	20(1)	20(1)	-	-	20(1)	20(1)	1.0
10(1)	-	-	-	-	-	30(1)	-	0.5
20(1)	10(1)	-	10(1)	-	-	30(1)	10(1)	1.5
30(1)	-	20(1)	30(1)	30(1)	-	-	30(1)	1.5
20(1)	10(1)	-	20(2)	20(1)	-	10(1)	20(2)	1.5
20(1)	-	10(1)	10(1)	20(1)	-	-	10(1)	1.0
19.0±3.8	3.0±1.5	10.0±4.2	15.0±4.0	18.0±4.2	0.0±0.0	18.0±4.7	15.0±4.0	21.3±3.9

10

Table 8. Data from Treated Animals, 0.1 mg/ml COMPOUND 1, 2 Week Necropsy Time

% Horn Involved								
Right Horn				Left Horn				Overall
Bowel	Bladder	Itself	Left	Bowel	Bladder	Itself	Right	
-	-	10(1)	-	30(1)	-	40(1)	-	1.5
-	20(1)	-	20(1)	-	20(1)	30(1)	20(1)	1.5
10(1)	-	10(1)	30(1)	-	-	-	30(1)	1.0
40(1)	30(1)	30(1)	-	40(1)	30(1)	30(1)	-	2.0
30(1)	10(1)	-	10(1)	30(1)	10(1)	30(1)	10(1)	1.5
10(1)	10(1)	10(1)	40(1)	10(1)	10(1)	-	40(1)	1.5
30(1)	-	10(1)	30(1)	30(1)	-	50(1)	30(1)	2.0
-	-	30(1)	-	-	-	20(1)	-	1.0
-	-	10(1)	20(1)	-	-	-	20(1)	0.5
10(1)	-	-	-	10(1)	-	30(1)	-	0.5
13.0±4.7	7.0±3.4	11.0±3.5	15.0±4.8	15.0±5.0	7.0±3.4	23.0±5.6	15.0±4.8	22.0±4.8

5

Table 9. Summary of Adhesion Incidence Data

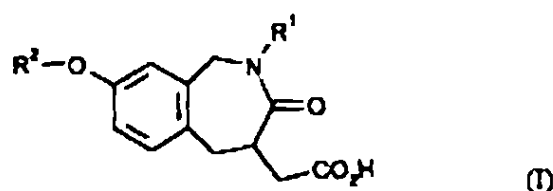
Group	# Sites Adhesion Free	% Sites Adhesion Free
10 Control 2 Weeks	8	10.0
Placebo 2 Weeks	17	21.25
1 mg/ml COMPOUND 1	45	56.25
0.1 mg/ml COMPOUND 1	31	38.75
15 Control 1 Week	4	5.0
Placebo 1 Week	13	16.25
1 mg/ml COMPOUND 1	36	45.0
0.1 mg/ml COMPOUND 1	34	42.5

20 It is to be understood that the invention is not limited to the embodiment illustrated hereinabove and the right is reserved to the illustrated embodiment and all modifications coming within the scope of the following claims.

The various references to journals, patents and other publications which are cited herein comprise the state of the art and are incorporated herein by reference as though fully set forth.

What is claimed is:

1. A method of inhibiting adhesion formation which comprises administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound of formula (I):



wherein:

10

R^1 is R^7 , or A- C_{0-4} alkyl, A- C_{2-4} alkenyl, A- C_{2-4} alkynyl, A- C_{3-4} oxoalkenyl, A- C_{3-4} oxoalkynyl, A- C_{1-4} aminoalkyl, A- C_{3-4} aminoalkenyl, A- C_{3-4} aminoalkynyl, optionally substituted by any accessible combination of one or more of R^{10} or R^7 ;

A is H, C_{3-6} cycloalkyl, Het or Ar;

15

R^2 is $-\text{COR}^8$, $-\text{COCR}^9_2$, $-\text{C(S)R}^8$, $-\text{S(O)}_m\text{OR}^1$, $-\text{S(O)}_m\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{PO(OR)}_2$, $-\text{PO(OR)}_2$, $-\text{NO}_2$, or tetrazolyl;

each R^8 independently is $-\text{OR}^1$, $-\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{NR}^1\text{SO}_2\text{R}^1$, $-\text{NR}^1\text{OR}^1$, or $-\text{OCR}^9_2\text{CO(O)R}^1$;

R^9 is $-\text{OR}^1$, $-\text{CN}$, $-\text{S(O)}_m\text{R}^1$, $-\text{S(O)}_m\text{NR}^1_2$, $-\text{C(O)R}^1$, C(O)NR^1_2 , or $-\text{CO}_2\text{R}^1$;

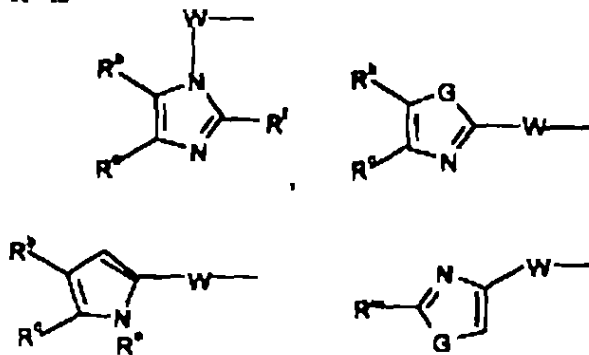
20

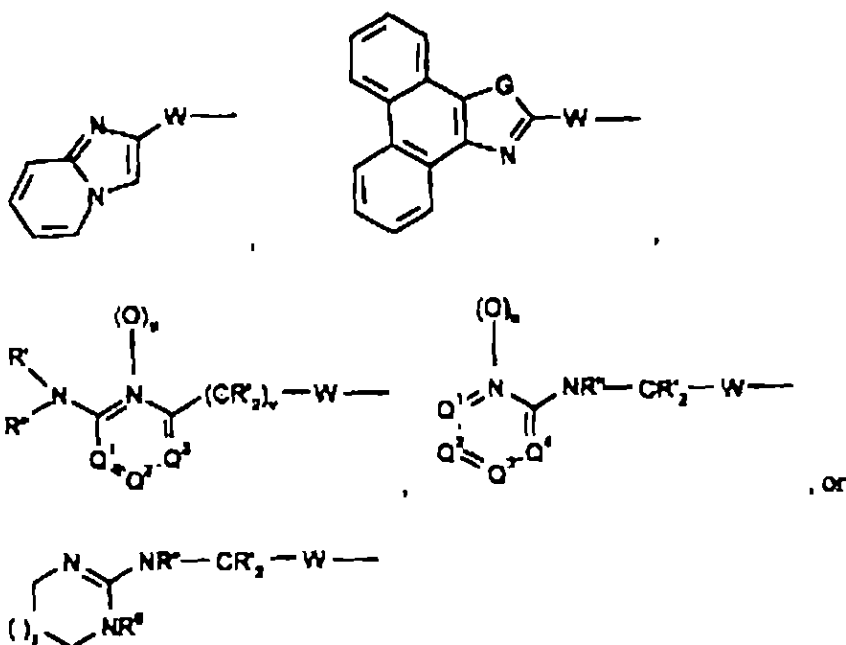
R^{10} is H, halo, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^1\text{R}^{11}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $\text{CF}_3\text{S(O)}_m$, $-\text{CO}_2\text{R}^1$, $-\text{CONR}^1_2$, A- C_{0-6} alkyl-, A- C_{1-6} oxoalkyl-, A- C_{2-6} alkenyl-, A- C_{2-6} alkynyl-, A- C_{0-6} alkyloxy-, A- C_{0-6} alkylamino- or A- C_{0-6} alkyl-S(O) $_m$;

R^{11} is R^1 , $-\text{C(O)R}^1$, $-\text{C(O)NR}^1_2$, $-\text{C(O)OR}^1$, $-\text{S(O)}_m\text{R}^1$, or $-\text{S(O)}_m\text{NR}^1_2$;

25

R^2 is





W is $-(CH_2)_n-U-(CH_2)_m-$:

U is absent or CO, CR_2 , $C(=CR_2)$, $S(O)_n$, O, NR , $CR(OR)$,

10 $CR(OR^1)CR_2$, $CR_2CR(OR^1)$, $C(O)CR_2$, $CR_2C(O)$, $CONR^1$, NR^1CO , $OC(O)$, $C(O)O$, $C(S)O$, $OC(S)$, $C(S)NR$, $NR^1C(S)$, $S(O)_2NR$, $NR^1S(O)_2$, $N=N$, NR^1NR^2 , NR^1CR_2 , CR_2NR , CR_2O , OCR_2 , $C\equiv C$ or $CR=CR$;

G is NR^6 , S or O;

R^2 is H, C_{1-6} alkyl, Het- C_{0-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl- C_{0-6} alkyl or Ar- C_{0-6} alkyl;

15 R^3 is R^2 , $-C(O)R^2$, or $-C(O)OR^f$;

R^1 is H, C_{1-6} alkyl, Het- C_{0-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl- C_{0-6} alkyl, Ar- C_{0-6} alkyl, or C_{1-6} alkyl substituted by one to three groups chosen from halogen, CN, NR_2 , OR, SR, CO_2R , and $CON(R)_2$;

R^f is H, C_{1-6} alkyl or Ar- C_{0-6} alkyl;

20 R^e is H, C_{1-6} alkyl, Ar- C_{0-6} alkyl, Het- C_{0-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl- C_{0-6} alkyl, or $(CH_2)_kCO_2R^e$;

R^b and R^c are independently selected from H, C_{1-6} alkyl, Ar- C_{0-6} alkyl, Het- C_{0-6} alkyl, or C_{3-6} cycloalkyl- C_{0-6} alkyl, halogen, CF_3 , OR^f , $S(O)_nR^f$, COR^f , NO_2 , $N(R^f)_2$, $CO(NR^f)_2$, $CH_2N(R^f)_2$, or R^b and R^c are joined together to form a five or six
25 membered aromatic or non-aromatic carbocyclic or heterocyclic ring, optionally substituted by up to three substituents chosen from halogen, CF_3 , C_{1-4} alkyl, OR^f ,

$S(O)_k R^f$, COR^f , $CO_2 R^f$, OH , NO_2 , $N(R^f)_2$, $CO(NR^f)_2$, and $CH_2 N(R^f)_2$; or methylenedioxy;

Q^1 , Q^2 , Q^3 and Q^4 are independently N or C- R^y , provided that no more than one of Q^1 , Q^2 , Q^3 and Q^4 is N;

5 R^f is H, C_{1-6} alkyl, Ar- C_{0-6} alkyl or C_{3-6} cycloalkyl- C_{0-6} alkyl;

R^g is R^f , $-C(O)R^f$ or $-C(O)OR^f$;

$R^{g'}$ is H, C_{1-6} alkyl, Ar- C_{0-6} alkyl, Het- C_{0-6} alkyl, or C_{3-6} cycloalkyl- C_{0-6} alkyl, halogen, CF_3 , OR^f , $S(O)_k R^f$, COR^f , NO_2 , $N(R^f)_2$, $CO(NR^f)_2$, $CH_2 N(R^f)_2$;

10 R^y is H, halo, $-OR^g$, $-SR^g$, $-CN$, $-NR^g R^k$, $-NO_2$, $-CF_3$, $CF_3 S(O)_r$, $-CO_2 R^g$, $-COR^g$ or $-CONR^g_2$, or C_{1-6} alkyl optionally substituted by halo, $-OR^g$, $-SR^g$, $-CN$, $-NR^g R^k$, $-NO_2$, $-CF_3$, $R^f S(O)_r$, $-CO_2 R^g$, $-COR^g$ or $-CONR^g_2$;

a is 0, 1 or 2;

b is 0, 1 or 2;

k is 0, 1 or 2;

15 m is 1 or 2;

r is 0, 1 or 2;

s is 0, 1 or 2;

u is 0 or 1; and

v is 0 or 1;

20 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The method of claim 1 wherein the compound is (S)-3-oxo-8-[3-(pyridin-2-ylamino)-1-propyloxy]-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine-4-acetic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25

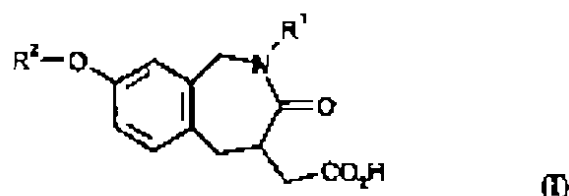
3. The method of claim 1 wherein the compound is (S)-8-[2-[6-(methylamino)pyridin-2-yl]-1-ethoxy]-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine-4-acetic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

30

4. A method of inhibiting adhesion formation which comprises administering to a subject in need thereof an effective amount of (S)-10,11-dihydro-3-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)-1-ethoxy]-5H-dibenzo[a,d]cycloheptene-10-acetic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

35

5. The use of a compound of the formula (I):



5 wherein:

R^1 is R^7 , or A-C₀₋₄alkyl, A-C₁₋₄alkenyl, A-C₂₋₄alkynyl, A-C₃₋₄oxoalkenyl, A-C₃₋₄oxoalkynyl, A-C₁₋₄aminoalkyl, A-C₃₋₄aminoalkenyl, A-C₃₋₄aminoalkynyl, optionally substituted by any accessible combination of one or more of R^{10} or R^7 ;

10 A is H, C₃₋₆cycloalkyl, Het or Ar;

R^7 is -COR⁸, -COCR²R⁹, -C(S)R⁸, -S(O)_mOR¹, -S(O)_mNRR¹¹, -PO(OR¹), -PO(OR¹)₂, -NO₂, or tetrazolyl;

each R^8 independently is -OR¹, -NRR¹¹, -NRSO₂R¹, -NR¹OR¹, or -OCR²CO(O)R¹;

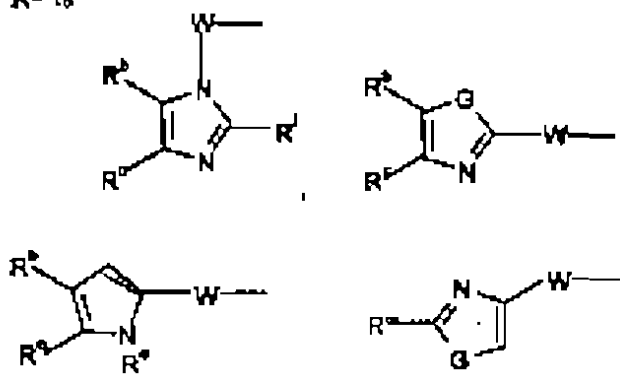
15 R^9 is -OR¹, -CN, -S(O)_nR¹, -S(O)_mNR², -C(O)R¹, C(O)NR², or -CO₂R¹;

R^{10} is H, halo, -OR¹¹, -CN, -NRR¹¹, -NO₂, -CF₃, CF₃S(O)_n, -CO₂R¹, -CONR², A-C₀₋₆alkyl-, A-C₁₋₆oxoalkyl-, A-C₂₋₆alkenyl-, A-C₂₋₆alkynyl-, A-C₀₋₆alkyloxy-, A-C₀₋₆alkylamino- or A-C₀₋₆alkyl-S(O)_n;

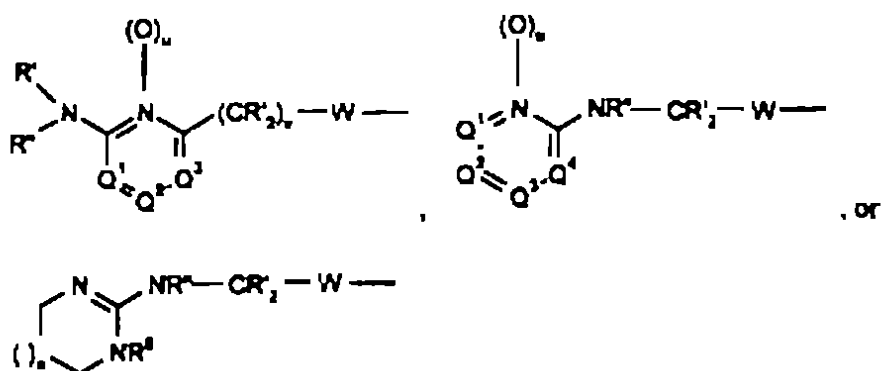
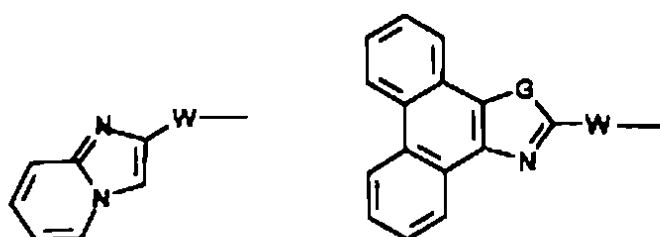
R^{11} is R¹, -C(O)R¹, -C(O)NR², -C(O)OR¹, -S(O)_nR¹, or -S(O)_mNR²;

20

R^2 is



25



5

W is $-(\text{CHR}^5)_n\text{-U-}(\text{CHR}^5)_m$;

U is absent or CO, CR², C(=CR²), S(O)₂, O, NR³, CR²OR³,

CR²(OR³)CR², CR²CR²(OR³), C(O)CR², CR²C(O), CONR¹, NR¹CO, OC(O),
10 C(O)O, C(S)O, OC(S), C(S)NR³, NR³C(S), S(O)₂NR³, NR³S(O)₂, N=N, NR³NR³,
NR³CR², CR²NR³, CR²O, OCR², C≡C or CR²=CR²;

G is NR³, S or O;

R³ is H, C₁₋₆alkyl, Het-C₀₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl-C₀₋₆alkyl or Ar-C₀₋₆alkyl;

R⁴ is R³, -C(O)R³, or -C(O)OR³;

15 R¹ is H, C₁₋₆alkyl, Het-C₀₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl-C₀₋₆alkyl, Ar-C₀₋₆alkyl,
or C₁₋₆alkyl substituted by one to three groups chosen from halogen, CN, NR²,
OR³, SR³, CO₂R³, and CON(R³)₂;

R² is H, C₁₋₆alkyl or Ar-C₀₋₆alkyl;

20 R⁶ is H, C₁₋₆alkyl, Ar-C₀₋₆alkyl, Het-C₀₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl-C₀₋₆alkyl,
or (CH₂)₄CO₂R³;

R^b and R^c are independently selected from H, C₁₋₆alkyl, Ar-C₀₋₆alkyl, Het-
C₀₋₆alkyl, or C₃₋₇cycloalkyl-C₀₋₆alkyl, halogen, CF₃, OR³, S(O)₂R³, COR³, NO₂,
N(R³)₂, CO(NR³)₂, CH₂N(R³)₂, or R^b and R^c are joined together to form a five or six
25 membered aromatic or non-aromatic carbocyclic or heterocyclic ring, optionally
substituted by up to three substituents chosen from halogen, CF₃, C₁₋₄alkyl, OR³,
S(O)₂R³, COR³, CO₂R³, OH, NO₂, N(R³)₂, CO(NR³)₂, and CH₂N(R³)₂; or
methylenedioxy;

Q^1 , Q^2 , Q^3 and Q^4 are independently N or C-RY, provided that no more than one of Q^1 , Q^2 , Q^3 and Q^4 is N;

R' is H, C₁₋₆alkyl, Ar-C₀₋₆alkyl or C₃₋₆cycloalkyl-C₀₋₆alkyl;

R'' is R', -C(O)R' or -C(O)OR';

- 5 R''' is H, C₁₋₆alkyl, Ar-C₀₋₆alkyl, Hal-C₀₋₆alkyl, or C₃₋₆cycloalkyl-C₀₋₆alkyl, halogen, CF₃, OR^f, S(O)_kR^f, COR^f, NO₂, N(R^f)₂, CO(NR^f)₂, CH₂N(R^f)₂;
 RY is H, halo, -OR^g, -SR^g, -CN, -NR^gR^g, -NO₂, -CF₃, CF₃S(O)₁₋₃, -CO₂R^g, -COR^g or -CONR^g₂, or C₁₋₆alkyl optionally substituted by halo, -OR^g, -SR^g, -CN, -NR^gR^g, -NO₂, -CF₃, RS(O)₁₋₃, -CO₂R^g, -COR^g or -CONR^g₂;

10 a is 0, 1 or 2;

b is 0, 1 or 2;

k is 0, 1 or 2;

m is 1 or 2;

r is 0, 1 or 2;

15 s is 0, 1 or 2;

u is 0 or 1; and

v is 0 or 1;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

in the manufacture of a medicament for the inhibition of adhesion formation.

20

6. The use according to claim 5 wherein the compound is (S)-3-oxo-8-[3-(pyridin-2-ylamino)-1-propyloxy]-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine-4-acetic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25

7. The use according to claim 5 wherein the compound is (S)-8-[2-[6-(methylamino)pyridin-2-yl]-1-ethoxy]-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine-4-acetic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

30

8. The use of (S)-10,11-dihydro-3-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)-1-ethoxy]-5H-dibenzo[a,d]cycloheptene-10-acetic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the inhibition of adhesion formation.

11/10/02

Método de Inhibir la Formación de Adherencia

5

Campo del Invento

Este invento se relaciona con el uso de antagonistas del receptor de la vitronectina para inhibir la formación de adherencia.

10

Antecedentes del Invento

Las integrinas son una superfamilia de receptores de adherencia celular que fijan elementos citoesqueléticos intracelulares con moléculas de matriz extracelular. Estos receptores de adherencia de superficie celular incluye el $\alpha_v\beta_3$ (el receptor de la vitronectina). El receptor de la vitronectina $\alpha_v\beta_3$ está expresado en varias células, incluyendo células endoteliales, de músculo liso, osteoclastos, y tumorales, y por lo tanto, tiene una variedad de funciones. El receptor $\alpha_v\beta_3$ expresado en la membrana de células osteoclastos media la adherencia de los osteoclastos con la matriz ósea, un paso clave en el proceso de resorción ósea, Roms, et al., *J. Biol. Chem.*, 1987, 262, 7703. El receptor $\alpha_v\beta_3$ expresado en células de músculo liso de aorta humana media su migración hacia la neointima, un proceso que puede conducir a una restenosis después de una angioplastia coronaria percutánea; Brown, et al., *Cardiovascular Res.*, 1994, 28, 1815. Adicionalmente, Okada, et al., *Am. J. Pathol.*, 1996, 149(1), 37 sugiere que el $\alpha_v\beta_3$ juega un papel en la integridad vascular y la remodelación luego de una isquemia focal dentro de una zona infartada.

25

De manera sorprendente, se ha encontrado que los antagonistas de receptores de la vitronectina serían útiles en inhibir la formación de la adherencia. Particularmente, los compuestos de este invento son útiles en el tratamiento de adherencias pos- quirúrgicas.

30

Resumen del Invento

El presente invento proporciona a nuevo método para inhibir la formación de adherencia en un mamífero, particularmente en un humano, el cual comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad efectiva de un antagonista de receptores de vitronectina.

35

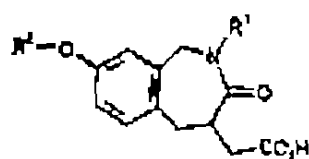
Descripción Detallada del Invento

El presente invento es un método terapéutico para inhibir la formación de la adherencia y un método para tratar adherencias pos- quirúrgicas. El método utiliza una clase de antagonistas que han sido preparados y evaluados como antagonistas de receptores de la vitronectina efectivos. Ejemplos de antagonistas de receptores de la vitronectina adecuados incluyen, pero no están limitados a los siguientes:

40

129
29

Éteres de benzazopina de la fórmula (I), descritos en la Solicitud PCT No. PCT/US97/18001, presentada el 1 de octubre de 1997, publicada como WO 98/14192 el 9 de abril de 1998:



(I)

en donde:

R¹ es R², o A- C0- 4alquilo, A- C2- 4alqueno, A- C2- 4alquino, A- C3- 4oxoalqueno, A- C3- 4oxoalquino, A- C1- 4aminoalquino, A- C3- 4aminoalqueno, A- C3- 4aminoalquino, opcionalmente sustituido por cualquier combinación accesible de uno o más R¹⁰ o R⁷;

A es H, C3- 6cicloalquilo, halo o Ar;

R⁷ es -COR⁸, -COCR¹²R⁹, -C(S)R⁸, -S(O)mOR⁸, -S(O)mNRR⁹, -PO(OR)₂, -PO(OR)₂, -NO₂, o tetrazolido;

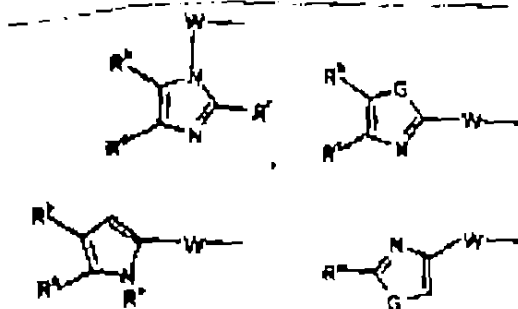
Cada R⁸ independientemente es -OR¹, -NR¹R⁹, -NR¹SO₂R¹, -NR¹OR⁹, o -OCOR¹²CO(OR)⁹;

R⁹ es OR¹, -CN, -S(O)_nR¹, -S(O)_nNR¹₂, -C(O)R¹, C(O)NR¹₂, o CO₂R¹;

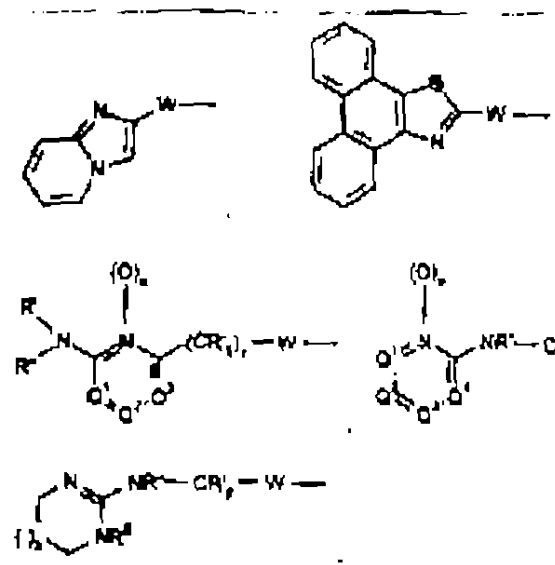
R¹⁰ es H, halo, OR¹¹, -CN, -NR¹R¹¹, -NO₂, -CF₃, CF₃S(O), -CO₂R¹, -CONR¹₂, A- C0- 6alquilo, A- C1- 6oxoalquilo, A- C2- 6alqueno, A- C2- 6alquino, A- C0- 6alquilo-S(O)-, A- C0- 6alquilamino, o A- C0- 6alquilo-S(O)-;

R¹¹ es R², -C(O)R¹, -C(O)NR¹, -C(O)NR¹₂, -C(O)OR¹, -S(O)_nNR¹₂;

R² es



5
10
15
20



- W es $-(CHR^6)_n$ o $-(CHR^6)_n$;
- U es CO , CR^6_2 , $C(=R^6_2)$, $S(O)_2$, O , NR^6 , OR^6 , $CR^6(OR^6)$, CR^6_2 , $CR^6_2(OR^6)$, $C(O)CR^6_2$, $CR^6_2C(O)$, $CONR^6$, NR^6CO , $OC(O)$, $C(O)O$, $C(S)O$, $OC(S)$, $C(S)NR^6$, $NR^6C(S)$, $S(O)_2NR^6$, $NR^6S(O)_2$, $N=N$, NR^6NR^6 , $NR^6CR^6_2$, $CR^6_2NR^6$, CR^6_2O , OCR^6_2 , $C=C$ o $CR^6=CR^6$;
- G es NR^6 , S u O;
- R⁶ es H, Cl- Galquilo, Het- CO- Galquilo, C3- 7cicloalquilo- CO- Galquilo o Ar- CO- Galquilo;
- R⁶ es R⁶, - C(O)R⁶, - C(O)OR⁶;
- R⁶ es H, C1- Galquilo, Het- CO- Galquilo, C3- 7cicloalquil- CO- Galquilo, Ar- CO- Galquilo, o C1- Galquilo substituido por entre uno y tres grupos elegidos de halógeno, CN, NR^6_2 , OR^6 , SR^6 , CO_2R^6 , y $CON(R^6)_2$;
- R⁶ es H, Cl- Galquilo o Ar- CO- Galquilo;
- R⁶ es H, C1- Galquilo, Ar- CO- Galquilo, Het- CO- Galquilo, C3- 7cicloalquilo- CO- Galquilo, o $(CH_2)_2CO_2R^6$;
- R⁶ y R⁶ son independientemente seleccionados de H, Cl- Galquilo, Ar- CO- Galquilo, Het- CO- Galquilo, o C3- 7cicloalquil- CO- Galquilo, halógeno, CF_3 , OR^6 , $S(O)_2R^6$, COR^6 , NO_2 , $N(R^6)_2$, $CO(NR^6)_2$, $CH_2N(R^6)_2$, o R⁶ y R⁶ están unidos juntos para formar un anillo aromático o no aromático carbocíclico o heterocíclico de cinco o seis miembros, opcionalmente substituido por hasta tres substituyentes elegidos de halógeno, CF_3 , Cl- Galquilo, OR^6 , $S(O)_2R^6$, COR^6 , CO_2R^6 , OH, NO_2 , $N(R^6)_2$, $CO(NR^6)_2$, y $CH_2N(R^6)_2$; o metilendioxi;
- Q¹, Q², Q³ y Q⁴ son independientemente N o C- R⁶, siempre y cuando no más de uno entre Q¹, Q², Q³ y Q⁴ es N;
- R⁶ es H, C1- Galquilo, Ar- CO- Galquilo o C3- 7cicloalquil- CO- Galquilo;

1131

R'' es R', - C(O)R' o -C(O)OR';

R''' es H, C1- 6alquilo, Ar- C0- 6alquilo, Hct- C0- 6alquilo, o C3- 6cicloalquilo- C0- 6alquilo, halógeno, CF₃, OR^f, COR^f, NO₂, - N(R^f)₂, CO(NR^f)₂, CH₂N(R^f)₂;

5 R^y es H, halo, - OR^g, - SR^g, - CN, - NR^gR^k, - NO₂, CF₃, CF₃S(O)_r, CO₂R^g, - COR^g o -CONR^g, o C1- 6alquilo opcionalmente substituido por halo, - OR^g, - SR^g, - CN, - NR^gR'', - NO₂, - CF₃, R'S(O)_r, - CO₂R^g, - COR^g o -CONR^g;

a es 0, 1 o 2;

b es 0, 1 o 2;

k es 0, 1 o 2;

10 m es 1 o 2;

r es 0, 1 o 2;

g es 0, 1 o 2;

u es 0 o 1; y

v es 0 o 1;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos preferidos de la fórmula (I) utilizados en el método de este invento son ácido (S)- 3- oxo- 8- [3- (piridin- 2- ilamino)- 1- propiloxi]- 2- (2,2,2- trifluoroetil)- 2,3,4,5- tetrahidro- 1H- 2- benzazepina- 4- acético y ácido (S)- 8- [2- [6- (metilamino)piridin- 2- il]- 1- etoxi]- 3- oxo- 2- (2,2,2- trifluoroetil)- 2, 3,4,5- tetrahidro-

20 1H- 2- benzazepina- 4- acético, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ejemplos adicionales de antagonistas de receptores de vitronectina utilizados en el método de este invento incluyen aquellos antagonistas descritos en: Solicitud PCT No. PCT/US95/08306, presentada en junio 29 de 1995, publicada como WO 96/00730 en Enero 11 de 1996; Solicitud PCT No. PCT/US95/08146, presentada en Junio 29 de 1995, publicada como WO 96/00574 en Enero 11 de 1996; Solicitud PCT No. PCT/US96/11108, presentada en Junio 28 de 1996, publicada como WO 97/01540 en Enero 16, de 1997; Solicitud PCT No. PCT/US96/20748, presentada en Diciembre 20 de 1996, publicada como WO 97/24119 en Julio 10 de 1997; Solicitud PCT No. PCT/US96/20744, presentada en Diciembre 20 de 1996, publicada como WO 97/24122 en Julio 10 de 1997; Solicitud PCT No. PCT/US96/20327, presentada en Diciembre 20 de 1996, publicada como WO 97/24124 en Julio 10 de 1997; Solicitud PCT No. PCT/US98/00490, presentada en Enero 8 de 1998, publicada como WO 98/30542 en julio 16 de 1998; Solicitud PCT No. PCT/US98/19466, presentada en Septiembre 18 de 1998, publicada como WO 99/15508 en Abril 1, de 1999; y Solicitud PCT No. PCT/US99/28662, presentada en Diciembre 3 de 1999, publicada como WO 00/33838 en Junio 15 de 2000. El compuesto preferido en la Solicitud PCT WO 00/33838 es el ácido (S)- 10, 11- dihidro- 3- [2- (5,6,7,8- tetrahidro- 1,8- naftiridin- 2- il)- 1- etoxi]- 5H- dibenzo[a,d]ciclohepteno- 10- acético. Este compuesto es útil en el método de este invento.

La anterior lista de antagonistas de receptores de vitronectina para utilizar en el método del presente invento fueron tomados de las solicitudes de patentes publicadas. Se debe hacer referencia a cada solicitud de patente para su total divulgación, incluyendo los métodos para preparar los compuestos divulgados, la divulgación completa de cada solicitud de patente es incorporada en la presente como referencia.

Según el presente invento, se ha encontrado que la administración de un antagonista de receptores de vitronectina a un paciente quirúrgico inhibe o alivia la formación de adherencias post- operativa.

172

La intervención quirúrgica involucra herir al paciente con el fin de efectuar una curación. Un resultado no deseado a partir de la cirugía es la formación de adherencias post-operativas. El término "adherencia" como se utiliza en la presente se refiere a la coagulación, el proceso de adhesión o unión de dos superficies o partes. Se ha reportado que el desarrollo de adherencias es una fuente principal de morbilidad y mortalidad post-operativa.

En el uso terapéutico para la inhibición de formación de adherencias, se incorpora el antagonista de receptores de vitronectina en las composiciones farmacéuticas. Esto se puede administrar de forma oral, parenteral, rectal, tópica o transalémica.

Las composiciones farmacéuticas del antagonista de receptores de vitronectina pueden ser formuladas como soluciones o polvos liofilizados para administración parenteral. Los polvos se pueden reconstituir mediante la adición de un diluyente apropiado u otro vehículo farmacéuticamente aceptable antes de utilizar. La formulación líquida puede ser una solución amortiguada, isotónica, acuosa. Ejemplos de diluyentes apropiados son solución salina isotónica normal, dextrosa estándar al 5% en agua o solución amortiguada de acetato de sodio o amoníaco. Tal formulación es especialmente apropiada para administración parenteral pero también se puede utilizar para administración oral o contenida en un inhalador o nebulizador de dosis regulada para insuflación. Puede ser deseable agregar excipientes tales como polivinilpirrolidona, gelatina, hidroxietilcelulosa, acacia, glicol de polietileno, metilol, cloruro de sodio, o citrato de sodio.

Alternativamente, el antagonista de receptores de vitronectina puede ser encapsulado, entabletado o preparado en una emulsión o jarabe para administración oral. Se pueden agregar vehículos sólidos o líquidos farmacéuticamente aceptables para mejorar o estabilizar la composición, o para facilitar la preparación de la composición. Vehículos sólidos incluyen almidón, lactosa, dihidrato de sulfato cálcico, yeso, estearato de magnesio o ácido estearico, talco, pectina, acacia, agar o gelatina. Los vehículos líquidos incluyen jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, salina y agua. El vehículo también puede incluir un material de liberación sostenida tal como monostearato de glicerilo o distearato de glicerilo, solo o con una cera. La cantidad de vehículo sólido varía pero, preferiblemente, está entre 20 mg y 1 g aproximadamente por unidad de dosis. Las preparaciones farmacéuticas son hechas siguiendo las técnicas convencionales de farmacia que involucran trituración, mezclado, granulación y compresión, cuando es necesario, para formas de tabletas; o trituración, mezclado y relleno para formas de cápsulas de gelatina dura. Cuando se utiliza un vehículo líquido, la preparación está en forma de un jarabe, elixir, emulsión o una suspensión acuosa o no acuosa. Tal formulación líquida puede ser administrada directamente por vía oral o llevada en una cápsula de gelatina dura.

Para administración rectal, los compuestos de este invento también pueden ser combinados con excipientes tales como manteca de cacao, glicerina, gelatina o glicoles de polietileno y moldeados en un supositorio.

El compuesto es administrado de manera oral o parenteral al paciente, en una forma tal que la concentración del fármaco sea suficiente para ser efectiva. La composición farmacéutica que contiene el compuesto es administrada en una dosis oral entre 0.1 y 50 mg/kg aproximadamente en una forma consistente con la condición del paciente. Preferiblemente la dosis oral estará entre 0.5 y 20 mg/kg aproximadamente. Para terapia aguda, se prefiere administración parenteral. Una infusión intravenosa del péptido en dextrosa al 5% en agua o salina normal, o una formulación similar con excipientes apropiados, es más efectiva, aunque una inyección de bolo intramuscular también es útil.

Tipicamente, la dosis parenteral estará entre 0.01 y 100 mg/kg; preferiblemente entre 0.1 y 20 mg/kg. Los compuestos son administrados entre una y cuatro veces al día a un nivel para lograr una dosis diaria entre 0.4 y 400 mg/kg/día aproximadamente. El nivel preciso y método mediante el cual los compuestos son administrados es fácilmente determinado por alguien con experiencia en el estado de la técnica al comparar el nivel sanguíneo de los

agentes con la concentración requerida para obtener un efecto terapéutico.
No se esperan efectos toxicológicos inaceptables cuando se administra eprusarian según el presente invento.

10 Materiales y Métodos

Los compuestos del presente invento son probados en los modelos conocidos de formación de adherencias. Estos sistemas de prueba incluyen un modelo de pared lateral de conejo de formación de adherencias tal como se describió en Rogers, J. Invest. Surg., 9:388- 391 (1996) y Rodgers, Fertility and Surgery, 69(3):403- 408 (1998); un modelo de ratas para la formación de adherencias como se describió en Harria, Surgery, 117:663- 669 (1995); y un modelo animal de conejo utilizado para examinar la prevención de adhesión laparoscópica. El modelo de cuerno uterino de conejo también se puede utilizar para probar el uso de los presentes compuestos inhibidores de vitronectina como inhibidores de formación de adherencias. Los detalles y resultados experimentales que utilizan este modelo son descritos en detalle a continuación.

PROTOCOLO

Animales: Conejos New Zealand White, 2.4- 2.7 kg, fueron comprados y sometidos a cuarentena durante al menos 2 días antes de utilizar. Los conejos fueron aleatoriamente asignados a grupos de control y tratamiento apropiados (ver diseños experimentales a continuación). Los conejos fueron mantenidos en un ciclo 12:12 luz:oscuridad con alimento y agua disponibles a discreción. Cada grupo de tratamiento en todos los estudios tuvo 8- 10 animales.

Materiales: Las suturas que fueron utilizadas para cerrar el peritoneo y la piel fueron suturas 4- 0 Vicryl (Ethicon, Somerville, NJ). El COMPUESTO 1 es ácido (S)- 3- oxo- 8- [3- (piridin- 2- ilamino)- 1- propiloxi]- 2- (2,2,2- trifluoroetil)- 2,3,4,5- tetrahidro- 1H- 2- benzazepina- 4- acético.

Modelo de Adherencia: Los animales que recibieron el compuesto 1 o vehículo según el diseño experimental (a continuación). Los conejos que recibieron placebo en la cirugía recibieron dos dosis de vehículo oral. Los conejos fueron anestesiados con una mezcla de 55 mg/kg de hidrocloreto de quetamina y 5 mg/kg de Rompum de manera intramuscular. Después de la preparación para la cirugía estéril, se realizó una laparotomía de línea media. Los cuernos uterinos fueron exteriorizados y traumatizados mediante abrasión de la superficie serosa con gasa hasta que se desarrollo sangrado punteado. Se indujo isquemia de ambos cuernos uterinos mediante la remoción del suministro sanguíneo colateral. El restante suministro sanguíneo hacia los cuernos uterinos fue las ramas ascendentes del suministro útero- vaginal arterial del miometrio. El músculo de línea media y la incisión de la piel fueron cerrados.

Después de 7 o 14 días, los conejos fueron sacrificados y las adherencias fueron clasificadas sobre una base de sitio y conejo. Específicamente, se determinó el porcentaje del área de los cuernos adheridos a varios órganos. Además, la tenacidad de las adherencias fue registrada utilizando el siguiente sistema:

1131

0= ninguna adherencia

1= adherencias suaves, fácilmente disocables

2= adherencias moderadas; no desgarran el órgano

3= adherencias densas; no disocables, desgarran el órgano al removerse.

5 Un resultado general el cual tomo en cuenta todos los datos anteriores fue dado para cada conejo. Se utilizó el siguiente sistema de puntaje:

0= no adherencias

0.5+ adherencias pélvicas tenues, leves que involucran solamente un órgano, típicamente solo 1 o 2 adherencias pequeñas.

10 1.0+ adherencias tenues, leves, no extensas aunque levemente más extensas que 0.5

1.5 adherencias levemente más fuertes y más extensas que un puntaje de 1.

2.0+ Adherencias más fuertes, un poco más extensas, los cuernos uterinos usualmente tienen adherencias tanto a intestino como a vejiga.

15 2.5+ Igual que 2, excepto que las adhesiones usualmente no son tenues en ningún sitio y son más extensas.

3.0+ Adherencias más fuertes que 2, más extensas, ambos cuernos están unidos a intestino y a vejiga, algún movimiento del útero posible

3.5+ Igual que 3, pero las adherencias levemente más extensas y fuertes.

20 4.0+ Adherencias severas, ambos cuernos unidos al intestino y vejiga, no se puede mover el útero sin rasgar las adherencias.

25 Los conejos fueron clasificados por dos observadores independientes que no conocían el tratamiento anterior del animal. Si hubo desacuerdo en cuanto al puntaje a ser asignado a un animal individual, se otorgó el mayor puntaje.

Análisis Estadístico: La tenacidad y resultados generales fueron analizados mediante análisis de orden o rango y análisis de varianza de los rangos. El área porcentual de los cuernos involucrados con los diferentes órganos fue comparada mediante la prueba t de Student.

30 Diseños Experimentales:

35 Pos- operativamente recibieron dos dosis de carga de 60 mg/kg del COMPUESTO 1 oralmente antes de la cirugía. Al final del procedimiento, los animales recibieron uno u otro nada (control quirúrgico), o 12 ml de placebo (CMC al 10%) o una de dos dosis (1 mg/ml o 0.1 mg/ml) del COMPUESTO 1 en el sitio de la lesión quirúrgica.

40 Estudio de Liberación Local: vía minibomba osmótica – estudio de validación inicial. Dosis: 0.1 y 1.0 mM (10 μ l/hr durante 7 días). El COMPUESTO 1 fue administrado localmente en el sitio de la lesión uterina mediante una bomba miniosmótica Alzet. Se introdujo un catéter de polietileno (tubo de polietileno Clay Adams PE- 60 diámetro interno 0.76 mm, diámetro externo 1.22 mm en la cavidad peritoneal y se suturó a la pared lateral con 5.0 Ethilon inmediatamente después de la lesión uterina. El catéter luego fue fijado a la homba y la incisión del músculo medio fue cerrada alrededor del catéter. La bomba se llenó con 0.1 o 1 mM del COMPUESTO 1 (liberado a 10 μ l/hora durante 7 días) y colocado en el espacio subcutáneo. El vehículo utilizado para administrar el fármaco fue ciclodextrina al 8% para la dosis alta y 0.8% para la dosis baja. Se utilizó ciclodextrina al 8% en 45 minibombas implantadas en los animales de control. Los animales fueron sacrificados el día 7 para evaluación de adherencia.

5 Estudio de administración oral: Antes de la cirugía, los conejos recibieron dos dosis de carga del COMPUESTO I (60 mg/kg, 5 mg/ml en 0.1 N NaOH) de forma oral 24 y 48 horas antes de la cirugía. Inmediatamente antes de la cirugía, los conejos recibieron una dosis adicional de 60 mg/kg. Luego los animales recibieron 60 mg/kg del COMPUESTO I diariamente hasta la necropsia en el día 14 después de la cirugía uterina. Los conejos de control recibieron vehículo en el mismo horario.

10 Estudio oral + local: Se administraron dos dosis de carga del COMPUESTO I (60 mg/kg) de manera oral antes de la cirugía. Después de la cirugía se introdujo 12 ml de una solución viscosa conteniendo SB 267268 (1 o 0.1 mg/ml en CMC al 10%) en el sitio quirúrgico antes de cerrar la herida. Los conejos que recibieron el placebo en la cirugía recibieron dos dosis de vehículo de forma oral seguido por 12 ml de placebo (CMC al 10%) en el sitio quirúrgico. Los controles quirúrgicos no recibieron tratamiento antes o después del procedimiento quirúrgico. Los animales fueron sacrificados el día 7 y el día 14.

15 **RESULTADOS:**
GRUPO DE DATOS DE MUESTRA TOMADOS DEL ESTUDIO DE COMPUESTO GEL ORAL I

20 **Tabla 1. Datos de Animales de Control. Tiempo de Necropsia 2 semanas**
% de cuerno involucrado

cuerno derecho				cuerno izquierdo				General
Intestino	Vejiga	Por sí solo	Izquierdo	Intestino	Vejiga	Por sí solo	Derecho	
40(2)	10(1)	30(2)	30(2)	40(2)	10(1)	50(3)	30(2)	3.5
-	50(2)	40(2)	50(2)	-	50(2)	30(2)	50(2)	3.0
-	40(3)	50(2)	50(2)	-	40(3)	30(2)	50(2)	3.5
30(1)	70(1)	30(1)	30(1)	30(1)	70(1)	30(1)	30(1)	3.0
40(1)	-	30(2)	20(1)	40(1)	-	50(2)	20(1)	2.5
40(2)	-	30(1)	20(1)	40(1)	-	40(1)	20(1)	2.5
30(1)	40(1)	30(1)	30(2)	30(1)	40(1)	30(1)	30(2)	3.0
10(1)	30(1)	30(1)	40(2)	10(1)	30(1)	50(1)	40(2)	2.5
40(2)	30(1)	40(1)	50(2)	20(1)	30(1)	60(1)	50(2)	3.0
25.0±5.2	30.0±7.0	37.0±2.6	37.0±4.0	25.0±5.2	30.0±7.0	43.0±3.4	37.0±4.0	66.5±2.8

25 **Tabla 2. Datos de Animales de Control Placebo. Tiempo de Necropsia 2 Semanas**
% de cuerno involucrado

cuerno derecho				cuerno izquierdo				General
Intestino	Vejiga	Por sí solo	Izquierdo	Intestino	Vejiga	Por sí solo	Derecho	
30(2)	50(1)	40(2)	40(2)	30(2)	50(1)	40(3)	40(2)	3.5
30(1)	10(1)	40(2)	30(1)	30(1)	10(1)	20(1)	30(1)	2.0
-	30(1)	10(1)	30(1)	-	30(1)	-	30(1)	1.5
-	20(1)	-	10(1)	-	20(1)	20(1)	10(1)	1.5
40(1)	40(1)	-	40(2)	40(1)	40(1)	40(2)	40(2)	3.0

1/26

-	50(1)	10(1)	30(1)	-	50(1)	30(1)	30(1)	2.0
30(1)	20(1)	30(1)	40(2)	30(1)	20(1)	10(1)	40(2)	2.5
40(1)	10(1)	-	30(1)	40(1)	10(1)	10(1)	30(1)	2.0
-	-	30(1)	30(1)	-	-	40(1)	30(1)	1.5
-	40(1)	40(1)	40(1)	-	40(1)	-	40(1)	2.0
17.0±5. 8	27.0±5. 6	20.0±5. 6	32.0±2. 9	17.0±5. 8	27.0±5. 6	21.0±5. 0	32.0±2. 9	45.2±5. 9

13

Tabla 3. Datos de Animales tratados, 1 mg/ml COMPUESTO 1, Tiempo de Necropsia 2 Semanas

% de cuerno involucrado								
cuerno derecho				cuerno izquierdo				
Intestino	Vejiga	Por si solo	Izquierdo	Intestino	Vejiga	Por si solo	Derecho	General
10(1)	10(1)	-	-	-	-	-	-	0.5
30(1)	-	40(1)	-	30(1)	-	40(1)	-	2.0
-	-	30(1)	-	-	-	30(1)	-	1.0
10(1)	-	20(1)	-	-	-	20(1)	-	1.0
30(2)	-	30(2)	30(2)	30(2)	-	30(2)	30(2)	2.5
-	-	-	-	30(1)	-	10(1)	-	1.0
10(1)	10(1)	10(1)	-	10(1)	-	-	-	1.0
-	-	-	-	40(2)	20(2)	10(2)	-	1.5
10(1)	20(1)	-	-	-	20(1)	20(1)	-	1.0
30(1)	-	-	20(1)	30(1)	-	20(1)	20(1)	1.5
13.0±4.0	4.0±2.2	13.±5.0	5.0±3.4	17.0±5.2	4.0±2.7	13.0±4.2	5.0±3.4	21.2±5.5

Tabla 4. Datos de Animales tratados, 0.1 mg/ml COMPUESTO 1, Tiempo de Necropsia 2 Semanas

% de cuerno involucrado								
cuerno derecho				cuerno izquierdo				
Intestino	Vejiga	Por si solo	Izquierdo	Intestino	Vejiga	Por si solo	Derecho	general
20(1)	50(1)	30(2)	10(1)	20(1)	50(1)	30(2)	10(1)	2.5
-	-	-	40(1)	-	-	20(1)	40(1)	1.5
10(1)	-	30(1)	30(2)	10(1)	-	30(1)	30(2)	2.5
-	-	40(1)	30(1)	-	-	40(1)	30(1)	1.5
-	10(1)	30(2)	30(2)	10(1)	10(1)	30(2)	30(2)	2.0
10(1)	10(1)	10(1)	40(1)	-	10(1)	-	40(1)	2.0
20(1)	-	-	-	20(1)	-	20(1)	-	1.0
-	10(1)	-	-	-	-	10(1)	-	0.5
40(1)	-	-	20(1)	40(1)	-	20(1)	20(1)	1.5
-	10(1)	20(1)	10(1)	-	-	20(1)	10(1)	1.0
10.0±4.2	9.0±4.8	16.0±5.0	21.0±4.8	10.0±4.2	7.0±5.0	22.0±3.6	21.0±4.8	30.2±6.2

1/36

Tabla 5. Datos de Animales de Control, Tiempo de Necropsia 1 Semana
% de cuerno involucrado

cuerno derecho				cuerno izquierdo				General
Intestino	Vejiga	por si solo	Izquierdo	Intestino	Vejiga	por si solo	Derecho	
50(1)	30(1)	30(1)	40(1)	50(1)	30(1)	30(1)	40(1)	3.0
50(1)	30(1)	60(1)	50(1)	50(1)	30(2)	60(1)	50(1)	3.5
40(1)	20(1)	40(1)	50(1)	40(1)	20(1)	40(1)	50(1)	3.0
60(2)	10(1)	40(1)	30(2)	50(2)	10(1)	30(2)	30(2)	3.5
20(1)	30(1)	30(1)	40(1)	20(1)	30(1)	40(2)	40(1)	3.0
30(1)	40(2)	40(1)	40(1)	30(1)	40(2)	40(1)	40(1)	3.0
30(1)	40(1)	40(1)	40(1)	30(1)	40(1)	30(1)	40(1)	2.6
50(2)	-	30(1)	40(2)	50(2)	-	50(1)	40(2)	3.0
-	40(1)	50(1)	40(2)	-	40(1)	50(1)	40(2)	3.0
30(2)	30(1)	50(2)	40(2)	30(2)	30(1)	50(2)	40(2)	3.0
35.0±5.	27.0±4.	41.0±3.	41.0±1.	35.0±5.	27.0±4.	42.0±3.	41.0±1.	69.1±21
2	2	1	8	2	2	3	8	

5

Tabla 6. Datos de Animales de Control Placebo, Tiempo de Necropsia 1 Semana
% de cuerno involucrado

cuerno derecho				cuerno izquierdo				General
Intestino	Vejiga	Por si solo	Izquierdo	Intestino	Vejiga	Por si solo	Derecho	
-	30(1)	40(1)	20(1)	-	30(1)	40(1)	20(1)	2.0
20(1)	30(1)	40(1)	30(1)	20(1)	30(1)	40(1)	30(1)	2.5
20(1)	30(1)	30(1)	40(1)	20(1)	30(1)	20(1)	40(1)	2.0
60(1)	-	30(1)	30(1)	60(1)	-	30(1)	30(1)	3.0
-	40(2)	30(1)	10(1)	-	40(2)	50(1)	10(1)	2.5
20(19)	10(1)	10(1)	20(1)	20(1)	10(1)	30(1)	20(1)	2.0
-	-	30(1)	30(1)	-	-	30(1)	30(1)	1.5
-	20(1)	40(2)	50(1)	-	20(1)	40(2)	50(1)	2.5
40(1)	20(1)	40(1)	30(2)	40(1)	20(1)	-	30(2)	2.5
30(1)	10(1)	30(1)	20(1)	30(1)	10(1)	30(1)	20(1)	2.0
19.0±6.	19.0±4.	32.0±2.	28.0±3.	19.0±6.	19.0±4.	31.0±3.	28.0±3.	48.7±3.
4	3	9	6	4	3		6	9

10

1139

Tabla 7. Datos de Animales Tratados, 1 mg/ml COMPUESTO 1, Tiempo de Necropsia 1 Semana

5

% de cuerno involucrado								
cuerno derecho				cuerno izquierdo				
Intestino	Vejiga	Por si solo	Izquierda	Intestino	Vejiga	Por si solo	Derecha	General
30(1)	-	40(1)	-	30(1)	-	40(1)	-	2.0
-	10(1)	10(1)	30(1)	20(1)	-	-	30(1)	1.5
30(1)	-	-	90(1)	30(1)	-	30(1)	30(1)	1.6
30(1)	-	-	-	30(1)	-	20(1)	-	1.0
-	-	20(1)	20(1)	-	-	20(1)	20(1)	1.0
10(1)	-	-	-	-	-	30(1)	-	1.5
20(1)	10(1)	-	10(1)	-	-	30(1)	10(1)	1.5
30(1)	-	20(1)	30(1)	30(1)	-	-	30(1)	1.5
20(1)	10(1)	-	20(2)	20(1)	-	10(1)	20(2)	1.5
20(1)	-	20(1)	10(1)	20(1)	-	-	10(1)	1.0
19.0±3.6	3.0±1.5	10.0±4.2	15.0±4.0	18.0±4.2	0.0±0.0	18.0±4.7	15.0±4.0	21.3±3.9

Tabla 8. Datos de Animales Tratados, 0.1 mg/ml de COMPUESTO 1, Tiempo de Necropsia 1 Semana

10

% de cuerno involucrado								
cuerno derecho				cuerno izquierdo				
Intestino	Vejiga	Por si solo	Izquierda	Intestino	Vejiga	Por si solo	Derecha	General
-	-	10(1)	-	30(1)	-	40(1)	-	1.5
-	20(1)	-	20(1)	-	20(1)	30(1)	20(1)	1.5
10(1)	-	10(1)	30(1)	-	-	-	30(1)	1.0
40(1)	30(1)	30(1)	-	40(1)	30(1)	30(1)	-	2.0
30(1)	10(1)	-	10(1)	30(1)	10(1)	30(1)	10(1)	1.5
10(1)	10(1)	10(1)	40(1)	10(1)	10(1)	-	40(1)	1.5
30(1)	-	10(1)	30(1)	30(1)	-	50(1)	30(1)	2.0
-	-	30(1)	-	-	-	20(1)	-	1.0
-	-	10(1)	20(1)	-	-	-	20(1)	0.5
10(1)	-	-	-	10(1)	-	30(1)	-	0.5
13.0±4.7	7.0±3.4	11.0±3.5	15.0±4.8	15.0±5.0	7.0±3.4	23.0±5.6	15.0±4.8	22.0±4.8

11/40

Tabla 9. Resumen de Datos de Incidencia de Adherencias

Grupo	# de Sitios libres de Adherencia	% de Sitios libres de Adherencia
Control 2 semanas	8	10.0
Placebo 2 semanas	17	21.25
1 mg/ml COMPUESTO 1	45	56.25
0.1 MG/ML COMPUESTO 1	31	38.75
Control 1 Semana	4	5.0
Placebo 1 semana	13	16.25
1 mg/ml COMPUESTO 1	36	45.0
0.1 MG/ML COMPUESTO 1	34	42.5

5

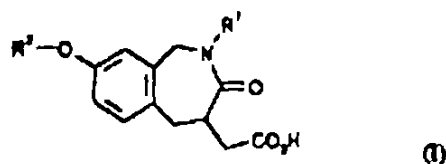
Se debe entender que el invento no está limitado a la realización ilustrada anteriormente y el derecho está reservado a la realización ilustrada y todas las modificaciones que están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

10

Las diferentes referencias a diarios, patentes y otras publicaciones las cuales están citadas en la presente comprenden el estado de la técnica y son incorporadas en la presente como referencia en su totalidad.

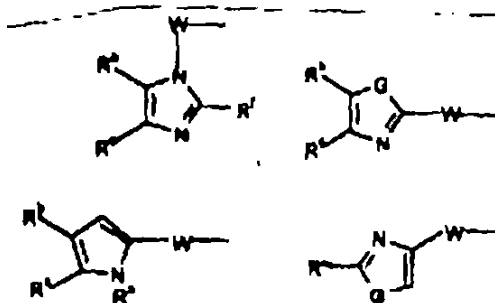
REIVINDICACIONES:

1. Un método de inhibir la formación de adherencia el cual comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I):



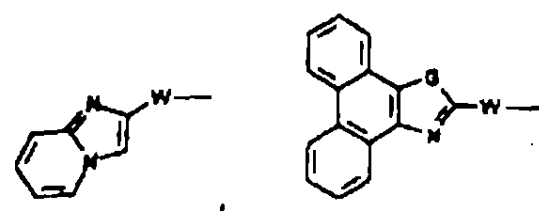
en donde:

- R^1 es R^7 , o A- C0- 4alquilo, A- C2- 4alqueno, A- C2- 4alquinilo, A- C3- 4oxoalqueno, A- C3- 4oxoalquinilo, A- C1- 4aminoalquino, A- C3- 4aminoalqueno, A- C3- 4aminoalquinilo, opcionalmente substituido por cualquier combinación accesible de uno o más R^{10} o R^7 ;
- A es H, C3- 6cicloalquilo, Het o Ar;
- R^7 es $-COR^8$, $-COCR^2R^9$, $-C(S)R^8$, $-S(O)_mOR^8$, $-S(O)_mNRR^{11}$, $-PO(OR)_2$, $-PO(OR)_2$, $-NO_2$, o tetrazolilo;
- Cada R^8 independientemente es $-OR^8$, $-NR^8R^{11}$, $-NR^8SO_2R^8$, $-NR^8OR^8$, o $-OOCR^2CO(O)R^8$;
- R^9 es OR^8 , $-CN$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_mNR^8_2$, $-C(O)R^8$, $C(O)NR^8_2$, o CO_2R^8 ;
- R^{10} es H, halo, OR^{11} , $-CN$, $-NR^8R^{11}$, $-NO_2$, $-CF_3$, $CF_3S(O)$, $-CO_2R^8$, $-CONR^8_2$, A- C0- 6alquilo, A- C1- 6oxoalquilo, A- C2- 6alqueno, A- C2- 6alquinilo, A- C0- 6alquiloxilo, A- C0- 6alquilamino, o A- C0- 6alquilo- $S(O)_2$;
- R^{11} es R^8 , $-C(O)R^8$, $-C(O)NR^8$, $-C(O)NR^8_2$, $-C(O)OR^8$, $-S(O)_mNR^8_2$;
- R^2 es

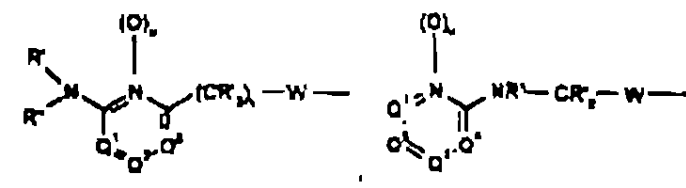


11/12

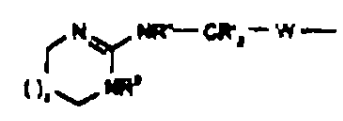
5



10



15



20

W es $-(CHR^b)_2-U-(CHR^b)_2-$;
 U está ausente o CO , CR^b_2 , $C(=R^b_2)$, $S(O)_k$, O , NR^b , CR^bOR^b , $CR^b(OR^b)CR^b_2$,
 $CR^b_2CR^b(OR^b)$, $C(O)CR^b_2$, $CR^b_2C(O)$, $CONR^b$, NR^bCO , $OC(O)$, $C(O)O$, $C(S)O$, $OC(S)$,
 $C(S)NR^b$, $NR^bC(S)$, $S(O)_2NR^b$, $NR^bS(O)_2$, $N=N$, NR^bNR^b , $NR^bCR^b_2$, $CR^b_2NR^b$, CR^b_2O ,
 OCR^b_2 , $C=C$ o $CR^b=CR^b$;
 G es NR^b , S u O ;
 R^b es H , $C1$ - 6alquilo, Het - $C0$ - 6alquilo, $c3$ - 7cicloalquilo- $C0$ - 6alquilo o Ar - $C0$ -
 6alquilo;
 R^k es R^b , $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^k$;
 R^l es H , $C1$ - 6alquilo, Het - $C0$ - 6alquilo, $C3$ - 7cicloalquil- $C0$ - 6alquilo, Ar - $C0$ -
 6alquilo, o $C1$ - 6alquilo substituido por entre uno y tres grupos elegidos de halógeno, CN ,
 NR^b_2 , OR^b , SR^b , CO_2R^b , y $CON(R^b)_2$;
 R^f es H , $C1$ - 6alquilo o Ar - $C0$ - 6alquilo;
 R^g es H , $C1$ - 6alquilo, Ar - $C0$ - 6alquilo, Het - $C0$ - 6alquilo, $C3$ - 7cicloalquilo- $C0$ -
 6alquilo, o $(CH_2)_kCO_2R^b$;
 R^b y R^e son independientemente seleccionados de H , $C1$ - 6alquilo, Ar - $C0$ - 6alquilo,
 Het - $C0$ - 6alquilo, o $C3$ - 6cicloalquil- $C0$ - 6alquilo, halógeno, CF_3 , OR^f , $S(O)_kR^f$, COR^f ,
 NO_2 , $N(R^f)_2$, $CO(NR^f)_2$, $CH_2N(R^f)_2$, o R^b y R^e están unidos juntos para formar un anillo
 aromático o no aromático carbocíclico o heterocíclico de cinco o seis miembros,
 opcionalmente substituido por hasta tres substituyentes elegidos de halógeno, CF_3 , $C1$ -
 4alquilo, OR^f , $S(O)_kR^f$, COR^f , CO_2R^f , OH , NO_2 , $N(R^f)_2$, $CO(NR^f)_2$, y $CH_2N(R^f)_2$; o
 metilendioxi;
 Q^1 , Q^2 , Q^3 y Q^4 son independientemente N o C - R^g , siempre y cuando no más de
 uno entre Q^1 , Q^2 , Q^3 y Q^4 es N ;
 R^g es H , $C1$ - 6alquilo, Ar - $C0$ - 6alquilo o $C3$ - 6cicloalquil- $C0$ - 6alquilo;

113

R'' es R', -C(O)R' o -C(O)OR';
 R''' es H, C1-6alquilo, Ar, C0-6alquilo, Het, C0-6alquilo, o C3-6cicloalquilo-
 C0-6alquilo, halógeno, CF₃, OR^f, COR^f, NO₂, -NR^f, CO(NR^f)₂, CH₂N(R^f)₂;
 R^g es H, halo, -OR^g, -SR^g, -CN, -NR^gR^h, -NO₂, CF₃, CF₃S(O)₂, CO₂R^g, -COR^g
 o -CONR^g, o C1-6alquilo opcionalmente substituido por halo, -OR^g, -SR^g, -CN, -
 NR^gR^h, -NO₂, -CF₃, RⁱS(O)₂, -CO₂R^g, -COR^g o -CONR^g;
 a es 0, 1 o 2;
 b es 0, 1 o 2;
 k es 0, 1 o 2;
 m es 1 o 2;
 r es 0, 1 o 2;
 g es 0, 1 o 2;
 u es 0 o 1; y
 v es 0 o 1;

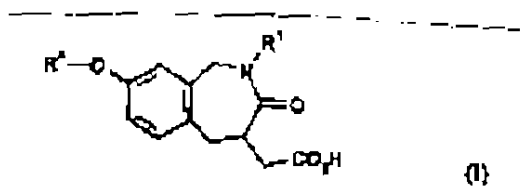
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El método de la reivindicación 1 en donde el compuesto es el ácido (S)- 3-oxo-8-[3-(piridin-2-ilamino)-1-propiloxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepina-4-acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El método de la reivindicación 1 en donde el compuesto es el ácido (S)- 8-[2-[6-(metilamino)piridin-2-il]-1-etoxi]-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepina-4-acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un método para inhibir la formación de adherencia el cual comprende administrar a un sujeto en necesidad de mismo, una cantidad efectiva de ácido (S)- 10,11-dihidro-3-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)-1-etoxi]-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno-10-acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El uso de un compuesto de la fórmula (I):



en donde:

R¹ es R⁷, o A- C0-4alquilo, A- C2-4alqueno, A- C2-4alquino, A- C3-4oxoalqueno, A- C3-4oxoalquino, A- C1-4aminoalquino, A- C3-4aminoalqueno, A- C3-4aminoalquino, opcionalmente substituido por cualquier combinación accesible de uno o más R^{1a} o R⁷;
 A es H, C3-6cicloalquilo, Het o Ar;

144

R^7 es $-\text{COR}^8$, $-\text{COCR}^9\text{R}^9$, $-\text{C(S)R}^8$, $-\text{S(O)mOR}^8$, $-\text{S(O)mNRR}^{10}$, $-\text{PO(OR)}_2$, $-\text{PO(OR)}_2$, $-\text{NO}_2$, o tetrazolillo;

Cada R^8 independientemente es $-\text{OR}^1$, $-\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{NR}^1\text{SO}_2\text{R}^1$, $-\text{NR}^1\text{OR}^2$, o $-\text{OCR}^1\text{C(O)R}^1$;

5 R^9 es OR^1 , $-\text{CN}$, $-\text{S(O)}_m\text{R}^1$, $-\text{S(O)}_m\text{NR}^1_2$, $-\text{C(O)R}^1$, C(O)NR^1_2 , o CO_2R^1 ;

R^{10} es H , halo, OR^{11} , $-\text{CN}$, $-\text{NR}^1\text{R}^{11}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $\text{CF}_3\text{S(O)}$, $-\text{CO}_2\text{R}^1$, $-\text{CONR}^1_2$, A-CO-6alquilo, AC1-6oxoalquilo-, A-C2-6alquenoilo, A-C2-6alquenoilo-, A-CO-6alquitoloxilo, A-CO-6alquilamino, o A-CO-6alquilo- S(O)_m ;

10 R^{11} es R^1 , $-\text{C(O)R}^1$, $-\text{C(O)NR}^1$, $-\text{C(O)NR}^1_2$, $-\text{C(O)OR}^1$, $-\text{S(O)}_m\text{NR}^1_2$;

R^2 es

15

20

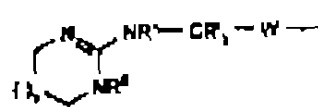
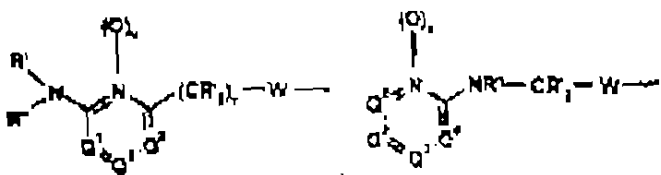
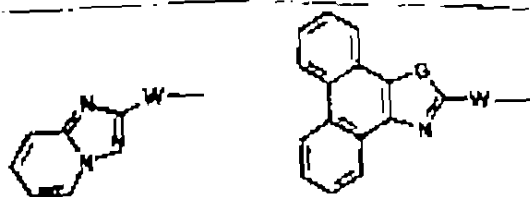
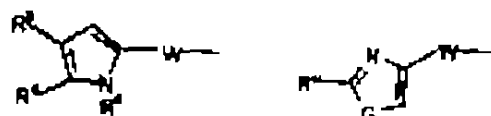
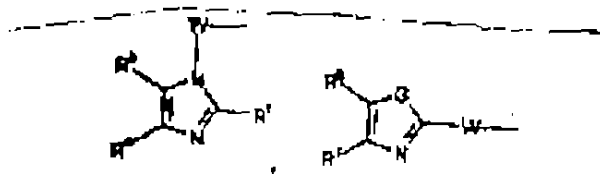
25

30

35

40

45



145

- W es $-(CHR^5)_n$ o $-(CHR^5)_n-$;
- 5 U está ausente o $C(O)$, CR^5_2 , $C(=R^5_2)$, $S(O)_2$, O, NR^5 , CR^5OR^5 , $CR^5(OR^5)CR^5_2$, $CR^5_2CR^5(OR^5)$, $C(O)CR^5_2$, $CR^5_2C(O)$, $CONR^5$, NR^5CO , $OC(O)$, $C(O)O$, $C(S)O$, $OC(S)$, $C(S)NR^5$, $NR^5C(S)$, $S(O)_2NR^5$, $NR^5S(O)_2$, $N=N$, NR^5NR^5 , $NR^5CR^5_2$, $CR^5_2NR^5$, CR^5_2O , OCR^5_2 , $C=C$ o $CR^5=CR^5$;
- G es NR^5 , S u O;
- 10 R^6 es H, Cl- Galquilo, Het- CO- Galquilo, C3- 7cicloalquilo- CO- Galquilo o Ar- CO- Galquilo;
- R^7 es R^5 , - $C(O)R^5$, - $C(O)OR^5$;
- R^1 es H, Cl- Galquilo, Het- CO- Galquilo, C3- 7cicloalquilo- CO- Galquilo, Ar- CO- Galquilo, o Cl- Galquilo substituido por entre uno y tres grupos elegidos de halógeno, CN, NR^5_2 , OR^5 , SR^5 , CO_2R^5 y $CONR^5_2$;
- 15 R^2 es H, Cl- Galquilo o Ar- CO- Galquilo;
- R^3 es H, Cl- Galquilo, Ar- CO- Galquilo, Het- CO- Galquilo, C3- 7cicloalquilo- CO- Galquilo, o $(CH_2)_nCO_2R^5$;
- R^3 y R^4 son independientemente seleccionados de H, Cl- Galquilo, Ar- CO- Galquilo, Het- CO- Galquilo, o C3- 7cicloalquilo- CO- Galquilo, halógeno, CF_3 , OR^5 , $S(O)_2R^5$, COR^5 , NO_2 , $N(R^5)_2$, $CO(NR^5)_2$, $CH_2N(R^5)_2$, o R^6 y R^5 están unidos juntos para formar un anillo aromático o no aromático carbocíclico o heterocíclico de cinco o seis miembros, opcionalmente substituido por hasta tres substituyentes elegidos de halógeno, CF_3 , Cl- Galquilo, OR^5 , $S(O)_2R^5$, COR^5 , CO_2R^5 , OH, NO_2 , $N(R^5)_2$, $CO(NR^5)_2$, y $CH_2N(R^5)_2$; o
- 25 metilendioxiolo;
- Q^1 , Q^2 , Q^3 y Q^4 son independientemente N o C- R^9 , siempre y cuando no más de uno entre Q^1 , Q^2 , Q^3 y Q^4 es N;
- R^7 es H, Cl- Galquilo, Ar- CO- Galquilo o C3- 7cicloalquilo- CO- Galquilo;
- R^{10} es R^5 , - $C(O)R^5$ o - $C(O)OR^5$;
- 30 R^{11} es H, Cl- Galquilo, Ar- CO- Galquilo, Het- CO- Galquilo, o C3- 7cicloalquilo- CO- Galquilo, halógeno, CF_3 , OR^5 , COR^5 , NO_2 , - $N(R^5)_2$, $CO(NR^5)_2$, $CH_2N(R^5)_2$;
- R^8 es H, halo, - OR^5 , - SR^5 , - CN, - NR^5R^5 , - NO_2 , CF_3 , $CF_3S(O)_2$, CO_2R^5 , - COR^5 o - $CONR^5_2$, o Cl- Galquilo opcionalmente substituido por halo, - OR^5 , - SR^5 , - CN, - NR^5R^{11} , - NO_2 , - CF_3 , $R^5S(O)_2$, - CO_2R^5 , - COR^5 o - $CONR^5_2$;
- 35 a es 0, 1 o 2;
- b es 0, 1 o 2;
- k es 0, 1 o 2;
- m es 1 o 2;
- r es 0, 1 o 2;
- 40 g es 0, 1 o 2;
- u es 0 o 1; y
- v es 0 o 1;
- o una sul farmacéuticamente aceptable de los mismos,
- 45 en la manufactura de un medicamento para inhibir la formación de adherencia.

21/46

6. El uso según la reivindicación 5 en donde el compuesto es el ácido (S)- 3-oxo- 8- [3- (piridin- 2- ilamino)- 1- propiloxi]- 2- (2,2,2- trifluorometil)- 2,3,4,5- tetrahydro- 1H- 2- benzazepina- 4- acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 7. El uso según la reivindicación 5 en donde el compuesto es el ácido (S)- 8- [2- [6- (metilamino)piridin- 2- il]- 1- etoxi]- 3- oxo- 2- (2,2,2- trifluoroetil)- 2,3,4,5- tetrahydro- 1H- 2- benzazepina- 4- acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 8. El uso del ácido (S)- 10,11- dihidro- 3- [2- (5,6,7,8- tetrahydro- 1,8- naftiridin- 2- il)- 1- etoxi]- 5H- dibenzo[a,d]ciclohepteno- 10- acético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la manufactura de un medicamento para la inhibición de la formación de adherencia.

PATENT COOPERATION TREATY

47

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

To: MARY E. MCCARTHY
GLAXOSMITHKLINE
CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY,
LW1280
508 SWEDLAND ROAD, P.O. BOX 1880
KING OF PRUSSIA, PENNSYLVANIA 19406-0880

Date of Mailing
(day/month/year)

06 FEB 2003

Applicant's or agent's file reference

P51087

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US00/11885

International filing date (day/month/year)

10 APRIL 2001

Priority Date (day/month/year)

10 APRIL 2001

Applicant

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

14 2 01 03 10 02

Name and mailing address of the IPEA/US

Commissioner of Patents and Trademarks
Box PCT
Washington, DC 20531

Facsimile No. (703) 303-8880

Form PCT/IPEA/41A (July 1999)*

Authorized officer

GLAXOSMITHKLINE
RECEIVED
JAN 1 11 2003

Telephone No. (703) 304-1225

James Bridgers

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P51087	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US00/11000	International filing date (day/month/year) 10 APRIL 2000	Priority date (day/month/year) 10 APRIL 2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC(Y) A61K 31/48 and US CL: 516/518.07		
Applicant SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 38.

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority. (see Rule 70.18 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of — sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of report with regard to novelty, inventive step or industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 36(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 31 OCTOBER 2000	Date of completion of this report 23 JANUARY 2001
Name and mailing address of the IPEA/US Comptroller of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20501	Authorized Officer RAYMOND J. HENLEY III
Facsimile No. (703) 305-3250	Telephone No. (703) 305-1844

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/US02/11285

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:

☒ the international application as originally filed

☒ the description:

pages 1-14, as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of

☒ the claims:

pages 15-20, as originally filed
pages NONE, as amended (together with any statement) under Article 19
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of

☒ the drawings:

pages NONE, as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of

☒ the sequence listing part of the description:

pages NONE, as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 53.2 and 53.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in printed form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☒ the description, pages NONE
☒ the claims, Nos. NONE
☒ the drawings, sheets/fig. NONE

5. ☐ This report has been drawn as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(e)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 15 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet comprising such amendments may be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/US89/11886

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

1. statement

Novelty (N)	Claims 1-8	YES
	Claims NONE	NO
Inventive Step (IS)	Claims 1-8	YES
	Claims NONE	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims 1-8	YES
	Claims NONE	NO

2. citations and explanations (Rule 70.7)

Claims 1-8 meet the criteria under PCT Article 35(a) for novelty because the prior art fails to teach the presently claimed method of inhibiting adhesion formation or use of the presently claimed compounds in the manufacture of a medicament useful for inhibiting adhesion formation.

Claims 1-8 meet the criteria under PCT Article 35(b) for inventive step because the prior art fails to teach or suggest the presently claimed method of inhibiting adhesion formation or use of the presently claimed compounds in the manufacture of a medicament useful for inhibiting adhesion formation.

Claims 1-8 meet the criteria under PCT Article 35(c) because the presently claimed method of inhibiting adhesion formation and use of the presently claimed compounds in the manufacture of a medicament useful for inhibiting adhesion formation would have applicability in the medical industry.

NEW CITATIONS
NONE

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/US99/11885

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Claims 8-9 are objected to under PCT Rule 68.2(a)(v) as lacking clarity under PCT Article 6 because the claims are indefinite for the following reason: no step is set forth for accomplishing the stated objective of manufacturing a medicament.

Applicant's letter dated 18 December 2001 has been received and entered into the file. Insofar as no arguments have been presented, the Authorized Officer's position is deemed to remain proper.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US99/11286

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) A61K 31/43
US CL 516/519.07

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. : 514/519.07

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevance to claim No.
A	WO 98/14192 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 09 April 1998 (09.04.98), see the entire document.	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family matrix.

* Special categories of cited documents	* Documents 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
* "A" documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	* "X" documents of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step unless the document is taken alone
* "T" earlier documents published on or after the international filing date	* "Y" documents 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
* "L" documents which may (have doubts on priority claims) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (to specified)	* "Z" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
* "O" documents relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
* "P" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

31 MAY 2002

Date of mailing of the international search report

21 JUN 2002

Name and mailing address of the ISA/US
Commissioner of Patents and Trademarks
Box PCT
Washington, D.C. 20531

Telephone No. (703) 305-5280

Authorized officer

RAYMOND J. HENLEY III

Telephone No. (703) 305-1226

Form PCT/ISA/810 (second sheet) (July 1998)

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
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 se 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 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 ()	()	()

Firma Responsable:

Andrés Rosse

Fecha:



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
CARLOS R. OLARTE
Apoderado
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

Oficio N° 10891

ASUNTO:	Radicación N°	03-90376
	Solicitud internacional	PCT/US2002/11285
	Fecha inicio fase nacional	10/11/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	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, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 28-k) Decisión 486).
- ☐ El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.8).
- ☐ La fecha de solicitud internacional relacionada en el petitorio de la solicitud nacional es incorrecta.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos 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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


AUX GARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

72 DEC 2003

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, _____.