

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

07-34189

54. TITULO

DERIVADOS HALOGENADOS DE BENZAMIDA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/426

A61P31/12

71. SOLICITANTE

ROMARK LABORATORIES, L.C.

DOMICILIO

TAMPA, FLORIDA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

04/04/2007

FE. 09-04-2007

Pdte. (versión)

SS

AS: 103.509



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-034189- -00000-0000
Fec: 2007-04-04 15:05:55 Dep. 2020 NUECREACIONES
E Tra: 11 PATENTE/VI
Ere: 376 FASENACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 59

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: ROMARK LABORATORIES, L.C.

Dirección: 3000 Bayport Drive, Suite 200, Tampa,
FL 33607-8416, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: Fax: E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Cra. 7 No. 71-21 Torre B – Piso 4

Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 80.410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Jean Francois Rossignol

Dirección: 510 Park Street, St. Petersburg, FL 33710, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/031868 Fecha 06-09-2005Publicación Internacional No. WO 2006/031566 A3 Fecha 23-03-20066 Título (54): DERIVADOS HALOGENADOS DE BENZAMIDA7 Clasificación Internacional (51) A61K31/426 // A61P31/12

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

09-09-2004

(31) Número de Solicitud

60/608,3549 Comprobante de pago No. 07-23,438Fecha 03-04-2007

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

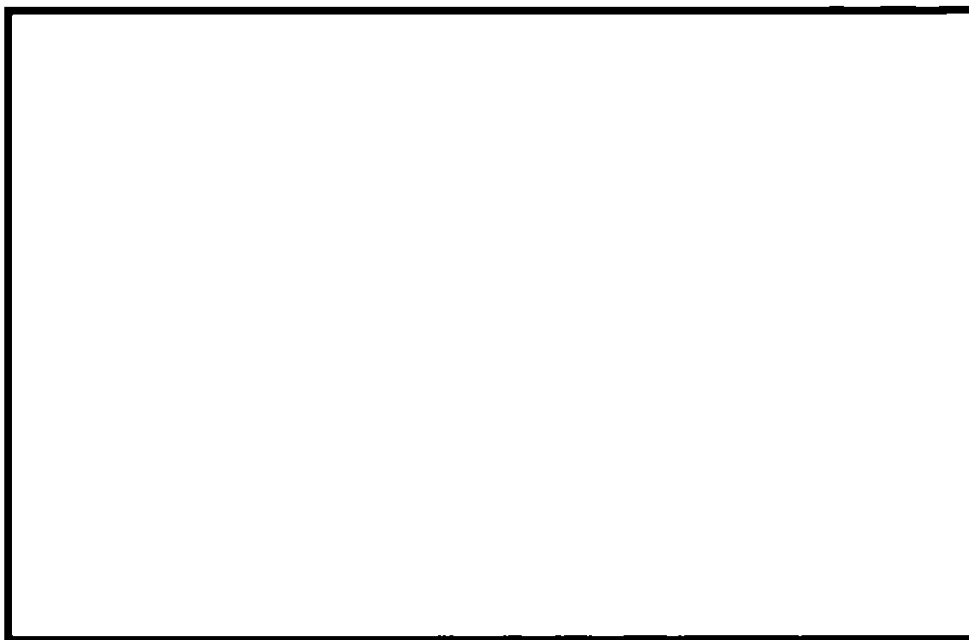
2020-F06 (01-11-15)

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$482.000
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia autenticada
- ☐ 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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 12x12.
- ☐ 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.
- ☒ Otros: Documentos PCT
Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:


C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

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

As 103.009
3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-034189- -00000-0000
Fec: 2007-04-04 15:05:56 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII
Evs: 375 FASENACIONALJ
Act 411 PRESENTACION Folios: 56

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 23.439
FECHA : MARZO 21 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	Nº. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	59310980	21/03/2007	16,740,000.00

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

CONT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE ☒ PCT/US2005/031868 MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

SOLICITANTES. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES ROMARK LABORATORIES, L.C.

DOMICILIO TAMPA, FLORIDA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TITULO DERIVADOS HALOGENADOS DE BENZAMIDA

CLASIFICACION _____

EXPEDIENTE No. _____ FECHA DE SOLICITUD _____ ROLLO MICROFILM _____

CERTIFICADO No. _____ FECHA DE CONCESION _____ VIGENCIA DESDE _____ HASTA _____

PRORROGA _____ CAMBIO DE NOMBRE _____

TRASPASO A _____

INVENTOR (ES) JEAB FRANCOIS ROSSIGNOL

OTROS _____

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
23 March 2006 (23.03.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/031566 A3(51) International Patent Classification:
A61K 31/426 (2006.01) C87D 277/44 (2006.01)

KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number:
PCT/US2005/031868(22) International Filing Date:
6 September 2005 (06.09.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/608,354 9 September 2004 (09.09.2004) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

Declarations under Rule 4.17:

- as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a
patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limits for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the international search report:
8 June 2006

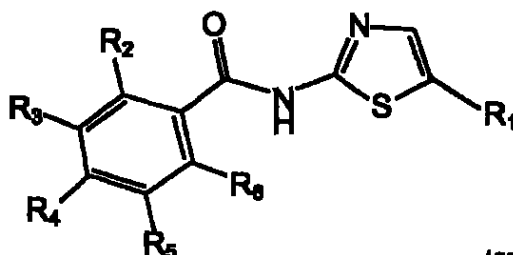
For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(71) Applicant (for all designated States except US): RO-
MARK LABORATORIES, L.C. [US/US]; 3000 Bayport
Drive, Suite 200, Tampa, FL 33607-8416 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): ROSSIGNOL, Jean,
Francois [US/US]; 510 Park Street, St. Petersburg, FL
33710 (US).(74) Agents: PENDORF, Stephan, A. et al.; Pendorf & Cutliff,
5111 Memorial Highway, Tampa, FL 33634-7356 (US).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AI, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,

(54) Title: HALOGENATED BENZAMIDE DERIVATIVES



(III)

(57) Abstract: A halogenated benzamide derivative characterized by greater specificity for viral pathogens and less disruptive to beneficial gut microflora, according to formula (III): in which R1 is a halogen atom, and R2-R6 are independently hydrogen, hydroxyl, C1-C4 alkyl, -C1-C4 alkoxy, acyloxy, nitro, halogen, -C(O)R7, where R7 is -C1-C4 alkyl, or aromatic including salts and hydrates of these compounds.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/31868

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(B) : C07D 277/44, A 61K 31/426

US CL : 514/371, 548/195

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. : 514/371, 548/195

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)
STN (HCAPLUS Online database), EAST (limited classification search)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2003/03665 A1 (Muto, et al.) 18 Dec. 2003 (18.12.2003), 96-164.	14
Y, P	(US 2004/0259877 A1) Muto, et al. 23 December 2004 (23.12.2004), pp. 60-69.	14
Y	GB 1 276663 (George, E.D.) 7 June 1972 (7.06.1972), p. 2, ll. 43-77.	14
Y	US 3,736,330 (Haken, et al.) 29 May 1973 (29.5.1973), col. 4, Ex. No. 37.	14
Y	Imtiaz, H., Search for potent anthelmintics. Part XIII, Journal of the Indian Chemical Society (1979), vol. 56(9), pp. 917-18.	14

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

Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"B" earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"A" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

31 January 2006 (31.01.2006)

Date of mailing of the international search report

29 MAR 2006

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (571) 273-8300

Authorized officer

Nysemah Grazier

Telephone No. (571) 272-8781

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/31868

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-13 and 15-21
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Please See Continuation Sheet
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
 4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
- Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/31868

Continuation of Box II Reason 2:

The numerous variables, for instance, R1, R2, R3, R4, R5, and R6 and their position on the ring and the definition within the variable (e.g. "aromatic") and their voluminous complex meanings and their virtually incomprehensible permutations and combinations make it impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. As presented the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and as such the abovementioned claims (1-13, 16-21) do not comply with the requirements of PCT Article 6. thus, it is impossible to carry out a meaningful written opinion on same. A search was conducted on the first discernable invention, Claim 14 which is selected from a group of species.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 March 2006 (23.03.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/031566 A2

- (51) International Patent Classification:
A61K 31/426 (2006.01) C07D 277/44 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2005/031868
- (22) International Filing Date:
6 September 2005 (06.09.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/608,354 9 September 2004 (09.09.2004) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): RO-MARK LABORATORIES, L.C. [US/US]; 3000 Bayport Drive, Suite 200, Tampa, FL 33607-8416 (US).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): ROSSIGNOL, Jean, Francois [US/US]; 510 Park Street, St. Petersburg, FL 33710 (US).
- (74) Agents: PENDORF, Stephen, A. et al.; Pendorf & Cutliff, 5111 Memorial Highway, Tampa, FL 33634-7356 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AI, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HD, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

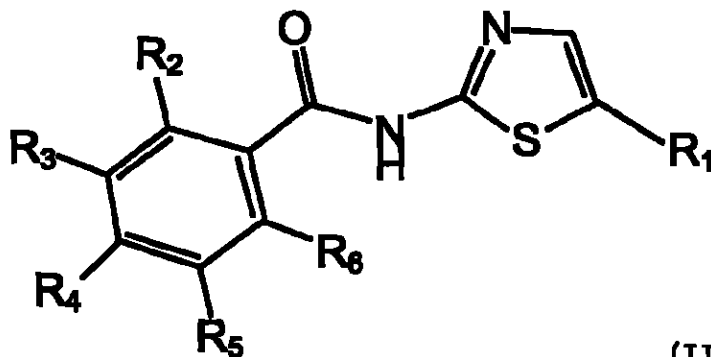
- as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i)) for all designations
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HD, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report

[Continued on next page]

(54) Title: HALOGENATED BENZAMIDE DERIVATIVES



(III)

(57) Abstract: A halogenated benzamide derivative characterized by greater specificity for viral pathogens and less disruptive to beneficial gut microflora, according to formula (III): in which R1 is a halogen atom, and R2-R6 are independently hydrogen, hydroxyl, C1-C4 alkyl, -C1-C4 alkoxy, acyloxy, nitro, halogen, -C(O)R7, where R7 is -C1-C4 alkyl, or aromatic including salts and hydrates of these compounds.

WO 2006/031566 A2



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.

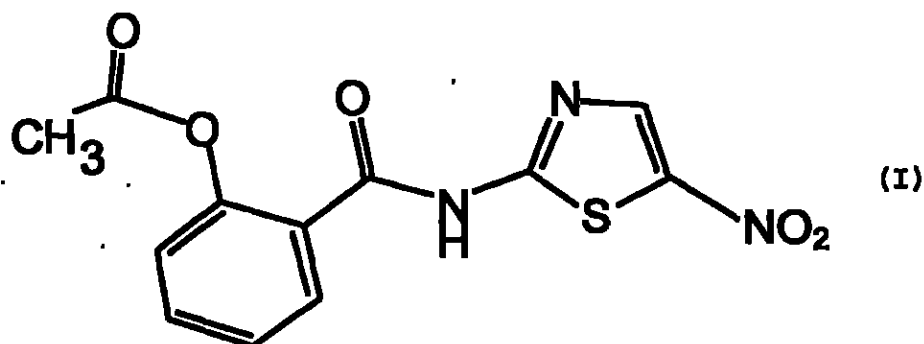
10

16
11**HALOGENATED BENZAMIDE DERIVATIVES****FIELD OF THE INVENTION**

The invention relates to halogenated benzamide derivatives, and more specifically, benzamide derivatives characterized by greater specificity for viral pathogens and less disruptive to beneficial gut microflora.

BACKGROUND TO THE INVENTION

(2-(acetolyloxy)-N-(5-nitro-2-thiazolyl) benzamide, the compound of formula (I), also referred to as nitrothiazole, nitazoxanide, or NTZ, is known for use in the treatment and prevention of parasitic infections, bacterial infections, fungal infections, diarrhea and other intestinal troubles (U.S. Patent Nos. 3,950,351, 4,315,018 and 5,578,621) including treatment of trematodes (U.S. Patent No. 5,856,348). The preparation of NTZ is disclosed in U.S. Patent No. 3,950,351. Improved pharmaceutical compositions for delivery of NTZ are disclosed in U.S. Patent Nos. 6,117,894 and 5,968,961.

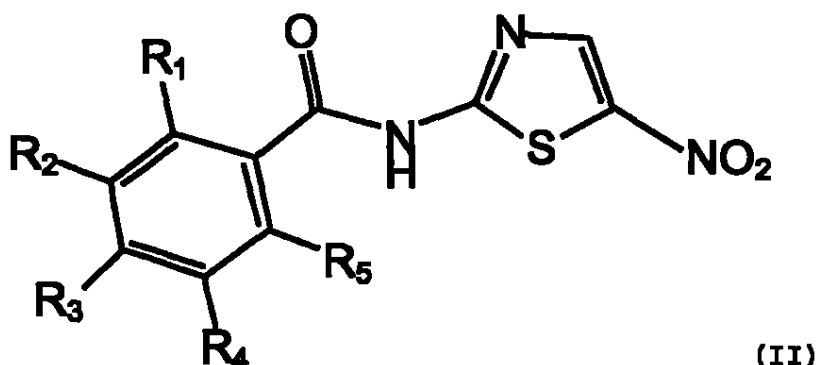


It has been postulated that, in anaerobic bacteria and protozoa, NTZ exhibits a mode of action based upon reduction of its nitro group by nitroreductases, and particularly pyruvate ferredoxin oxidoreductase (PFOR) dependent electron transfer reactions that are essential for anaerobic energy

12

metabolism. Nothing is currently known regarding the possible mode of action of NTZ for helminthes, however, the enzymes of anaerobic electron transport are considered as potential targets, with the 5-nitro group implicated in this mechanism.

Compounds according to formula (II), in which one of R_{1-5} is -OH and the remainder of R_{1-5} being H, are known to exhibit antiviral activity, and are known for treatment of human viral diseases such as those caused by human cytomegalovirus, varicella zoster, Epstein Barr virus, HSV-I and HSV-II (U.S. Patent Nos. 5,886,013 and 6,020,353).



While potent, these compounds are not selective for only viral pathogens. They are described as having excellent efficacy against parasites, bacteria and fungus. In practice, this is associated with a problem. Namely, in humans and many animals, the gut contains beneficial populations of microflora, principally comprised of anaerobic bacteria. Oral administration of broad spectrum compounds such as those of Formula (II) kills the bacterial gut flora, which may lead to secondary complications including diarrhea requiring further treatment.

Accordingly, there is a need for therapeutic compounds that are more selective for viral pathogens. Most preferably, these compounds should possess antiviral activity, but be substantially devoid of antibacterial and antiparasite activity, at least to the extent of avoiding deleterious

X2
B

effects upon the beneficial gut microflora when administered orally.

This need, and more, is achieved by the present invention, as will become clear to one of ordinary skill upon reading the following disclosure and examples.

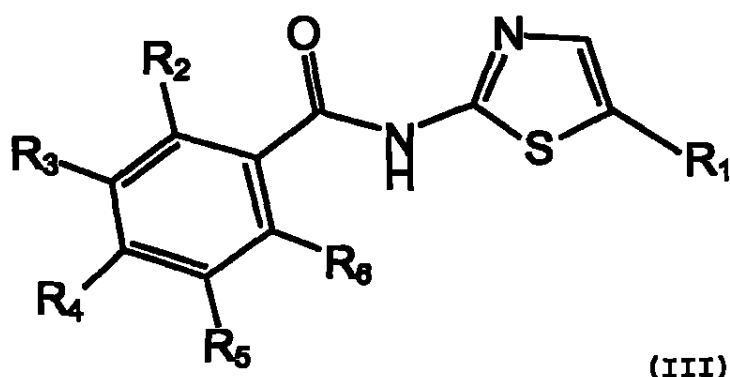
SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to antiviral benzamide derivatives that are more selective for viral pathogens, and accordingly cause reduced deleterious effects upon beneficial gut microflora when administered orally.

In a first aspect, the invention is surprisingly made by replacing the nitro substituent, which has until now been believed to be the key to the activity of NTZ, with a halogen atom. This substitution may be made in any of the known therapeutically effective 2-benzamido-5nitro-thiazoles (wherein the benzene ring may be variously substituted). Surprisingly, the novel halogenated compounds retain their antiviral properties, but they lack activity against the bacterial gut microflora when administered orally.

Examples of these known 2-benzamido-5nitro-thiazoles, which are analogues of the compounds of the present invention differing only in that in accordance with the present invention the nitro group is removed and replaced with a halogen atom, are extensively set forth in the above referenced U.S. Patents, and U.S. Patent Nos. 5,886,013 in particular, their disclosure being incorporated herein by reference.

The present invention further provides (5-halo-2-thiazolyl) benzamide compounds according to formula (III):



in which

R_1 is a halogen atom, preferably F, Cl, Br, or I, more preferably Br or Cl, most preferably Br, and

R_2 - R_6 are independently hydrogen, hydroxyl, C_1 - C_4 alkyl, - C_1 - C_4 alkoxy, acyloxy (preferably acetoxy or propionoxy), nitro, halogen, - $C(O)R_7$, where R_7 is - C_1 - C_4 alkyl, or aromatic (preferably unsubstituted or substituted phenyl or benzyl), including salts and hydrates of these compounds.

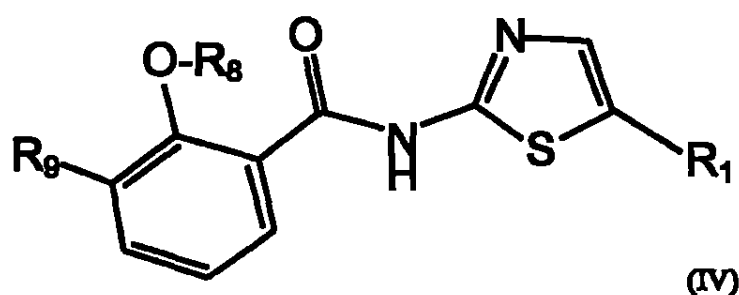
Preferably, one of R_2 - R_6 is hydroxyl.

Preferably at least one of R_2 - R_6 are other than hydrogen, and more preferably at least two of R_2 - R_6 are other than hydrogen.

Two adjacent R_2 - R_6 may together form a benzyl ring.

Preferably, R_2 - R_6 include no more than one acyloxy and no more than one halogen.

The present invention further provides antiviral compounds according to formula (IV):



15

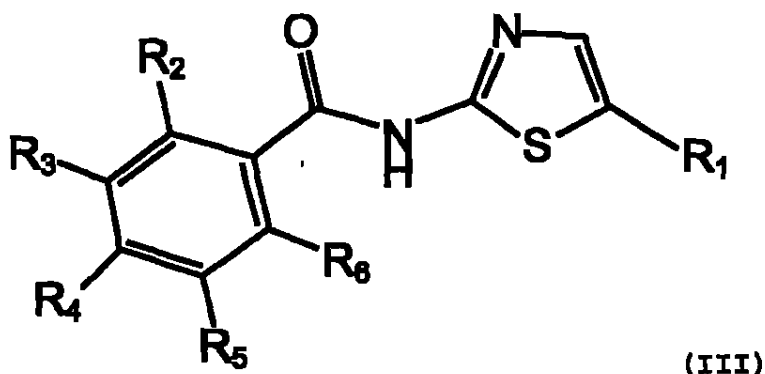
in which R_1 is a halogen atom, R_8 is $-C(O)R_{10}$, where R_{10} is $-C_1-C_4$ alkyl, and R_9 is $-C_1-C_4$ alkyl or $-C_1-C_4$ alkoxy, including salts and hydrates of these compounds.

The invention further provides antiviral pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula (III) or (IV) and a pharmaceutically acceptable carrier.

Finally, the invention provides a method of treating or preventing a viral infection in an animal or human subject, the method comprising administering to said subject at least one dose of the pharmaceutical composition comprising an effective amount of the antiviral compound according to Formula (III) or (IV) and a pharmaceutically acceptable carrier.

DETAILED DESCRIPTION

Compounds of the present invention include those according to formula (III):



in which

R_1 is a halogen atom, preferably F, Cl, Br, or I, more preferably Br or Cl, most preferably Br, and

R_2 - R_6 are independently hydrogen, hydroxyl, C_1-C_4 alkyl, $-C_1-C_4$ alkoxy, acyloxy (preferably acetoxy or propionoxy), nitro, halogen, $-C(O)R_7$, where R_7 is $-C_1-C_4$ alkyl, or aromatic

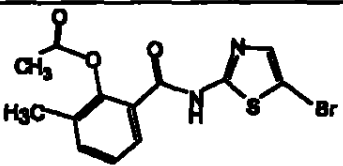
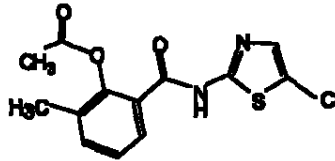
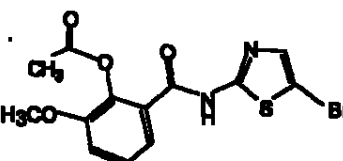
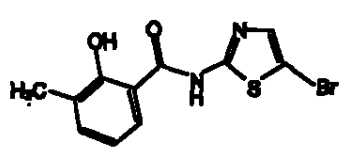
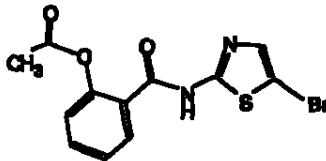
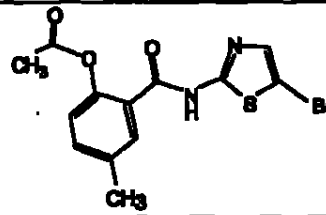
(preferably phenyl or benzyl, which may be further substituted), including salts and hydrates of these compounds.

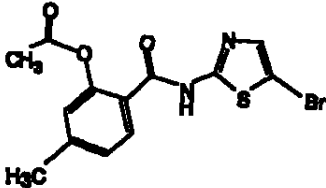
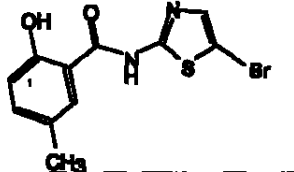
Preferably, one of R_2 - R_6 is hydroxyl.

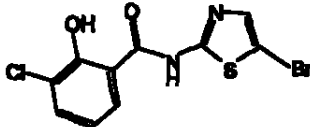
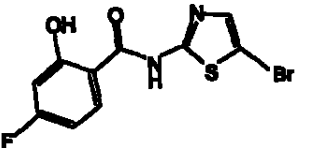
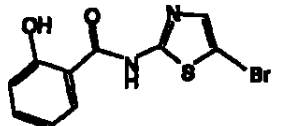
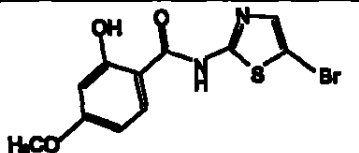
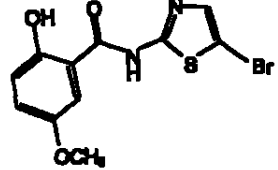
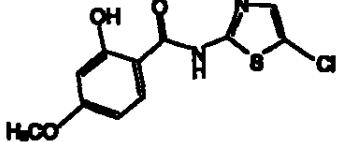
Preferably at least one of R_2 - R_6 are other than hydrogen, and more preferably at least two of R_2 - R_6 are other than hydrogen.

Two adjacent R_2 - R_6 may together form a benzyl ring.

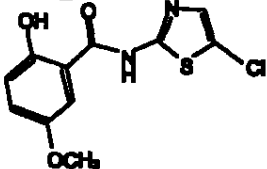
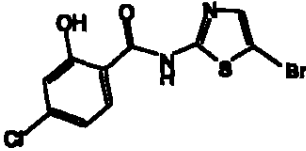
Preferably, R_2 - R_6 include no more than one acyloxy and no more than one halogen. Compounds according to the present invention are illustrated by the following non-limiting list:

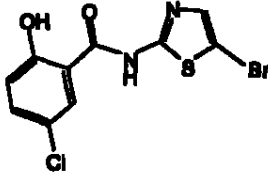
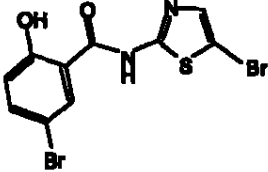
Code Number	Structure	Molecular Weight	Molecular Formula
RM-4803		355.21	$C_{13}H_{11}BrN_2O_3S$
RM-4804		310.75	$C_{13}H_{11}ClN_2O_3S$
RM-4806		371.21	$C_{13}H_{11}BrN_2O_4S$
RM-4819		313.17	$C_{11}H_9BrN_2O_3S$
RM-4820		341.18	$C_{12}H_9BrN_2O_3S$
RM-4821		355.21	$C_{13}H_{11}BrN_2O_3S$

RM-4822		355.21	$C_{13}H_{11}BrN_2O_3S$
RM-4826		313.17	$C_{11}H_9BrN_2O_2S$

Code Number	Structure	Molecular Weight	Molecular Formula
RM-4827		333.59	$C_{10}H_6BrClN_2O_2S$
RM-4831		317.13	$C_{10}H_6BrFN_2O_2S$
RM-4832		299.14	$C_{10}H_7BrN_2O_2S$
RM-4833		329.17	$C_{11}H_9BrN_2O_3S$
RM-4834		329.17	$C_{11}H_9BrN_2O_3S$
RM-4835		284.72	$C_{11}H_9ClN_2O_3S$

17
18

RM-4836		284.72	C ₁₁ H ₉ ClN ₂ O ₃ S
RM-4838		333.59	C ₁₀ H ₆ BrClN ₂ O ₃ S

Code Number	Structure	Molecular Weight	Molecular Formula
RM-4839		333.59	C ₁₀ H ₆ BrClN ₂ O ₃ S
RM-4840		378.04	C ₁₀ H ₆ Br ₂ N ₂ O ₃ S

Preferred examples of compounds within Formula (III) include:

2-(acetolyloxy)-3-methyl-N-(5-bromo-2-thiazolyl)benzamide (RM4803);

2-(hydroxy)-3-methyl-N-(5-bromo-2-thiazolyl)benzamide (RM4819);

2-(acetolyloxy)-N-(5-bromo-2-thiazolyl)benzamide (RM4820);

2-(acetolyloxy)-5-methoxy-N-(5-bromo-2-thiazolyl)benzamide (RM4821); and

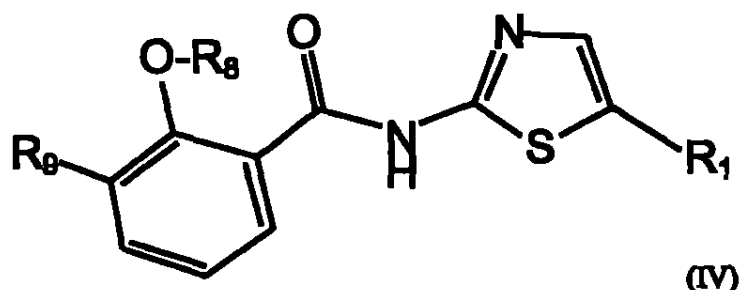
2-(acetolyloxy)-5-methoxy-N-(5-bromo-2-thiazolyl)benzamide (RM4822).

It has further been discovered that compounds with a hydroxyl substituent in the ortho position of the benzene ring have good efficacy. Thus, from among the above illustrative compounds, the following compounds are preferred: RM-4819, RM-

59
19

4826, RM-4827, RM-4831, RM-4832, RM-4833, RM-4834, RM-4835, RM-4836, RM-4838, RM-4839, RM-4840.

Compounds according to the invention preferably include those of formula (IV):



wherein:

R₁ is halogen, preferably F, Cl, Br, or I, more preferably Br or Cl, most preferably Br,

R₈ is -C(O)R₁₀, in which R₁₀ is -C₁-C₄ alkyl. R₁₀ includes methyl, ethyl, propyl and butyl, including isomers thereof. Methyl is preferred, whereby the benzamide substituent is acetolyloxy, and

R₉ is -C₁-C₄ alkyl or -C₁-C₄ alkoxy. Methyl and methoxy are preferred. Methyl is most preferred.

Examples of compounds within Formula (IV) include:

2-(acetolyloxy)-3-methyl-N-(5-bromo-2-thiazolyl)benzamide
(RM4803);

2-(acetolyloxy)-3-methyl-N-(5-chloro-2-thiazolyl)benzamide
(RM4804); and

2-(acetolyloxy)-3-methoxy-N-(5-bromo-2-thiazolyl)benzamide
(RM4806).

The compositions of the present invention may be formulated as solid or liquid dosage forms, or as pastes or ointments, and may optionally contain further active ingredients.

1A
20

The pharmaceutical compositions of the present invention comprise a pharmaceutically acceptable carrier, which is not particularly limited, and includes a wide range of carriers known to those of ordinary skill in the art, and including wetting or dispersing agents (U.S. Patent 5,578,621), starch derivatives (U.S. Patent 5,578,621), excipients, and the like. Tablet embodiments may optionally comprise a coating of a substance that constitutes an enteric coating, i.e. a coating that substantially insoluble in gastric secretion but substantially soluble in intestinal fluids.

Pharmaceutical compositions comprising compounds according to Formula (III) or (IV) are preferably formulated for oral administration and are optionally in the form of a liquid, for example an emulsion or a solution or a suspension in water or oil such as arachis oil, or other liquid. Formulations of non-aqueous micellar solutions may be prepared according to the method disclosed in U.S. Patent 5,169,846. Alternatively, tablets can be manufactured, for example, by performing the following steps: wet granulation; drying; and compression. Film coating is generally performed with organic solvents.

The term "selective antiviral" as used herein means that, at dosages effective for the prevention or treatment of a viral disease, the activity is more antiviral than antibacterial, antifungal, or antiparasite, and gut flora of the subject is not disrupted to levels expected with broad spectrum antibiotics.

The preferred antiviral treatment or prophylactic dosages of the compounds of the present invention may depend upon the weight of the subject, and may be inferred by one of ordinary skill without undue experimentation by reference to the following examples, which are set forth for purposes of illustration and are not intended to be limiting.

20
21**EXAMPLE 1: TESTING AGAINST VIRUSES****METHODS****Non-hepatic viruses**

Cell cultures and Treatments. HEp-2 laryngeal carcinoma cells, monkey kidney 37RC, MA104 and VERO cells, canine Madin-Darby kidney (MDCK) and mammary adenocarcinoma (A72) cells, were grown at 37°C in a 5% CO₂ atmosphere in RPMI medium (Gibco-Invitrogen, Carlsbad, CA), supplemented with 10% fetal calf serum (FCS), 2 mM glutamine and antibiotics. Compounds dissolved in DMSO stock solution (50 mg/ml) were diluted in culture medium and added to infected cells immediately after the 1 hour adsorption period. Compounds were maintained in the medium for the duration of the experiment. Controls received equal amounts of DMSO diluent. Each concentration of each compound was tested in duplicate and each experiment was repeated twice.

Virus infection and titration. The following viruses were utilized: Influenza A: strain Puertorico (PR8); Paramyxovirus (Parainfluenza): Sendai virus (SV); Rhabdovirus: Vesicular Stomatitis Virus (VSV); Rotavirus: Simian Rotavirus SA-11 (SA-11); Herpes Simplex virus type 1: strain F1 (HSV-1); Coronavirus: canine coronavirus strain S-378 (CCoV). Confluent cell monolayers were infected with Influenza A virus (MDCK cells) or parainfluenza SV (37RC cells) for 1 h at 37°C at a multiplicity of infection (m.o.i.) of 5 HAU (Hemagglutinating Units)/10⁵ cells. Alternatively, confluent cell monolayers were infected with HSV-1 (HEp-2 cells), VSV (MA104 cells), CCoV (A72 cells) or Rotavirus SA-11 (MA104 cells) for 1 h at 37°C at a m.o.i. of 5 PFU (Plaque Forming Units)/10⁵ cells for HSV-1, VSV and CCoV and 1 PFU/10⁵ cells for SA-11. After the

adsorption period, the viral inoculum was removed and cell monolayers were washed three times with phosphate-buffer saline (PBS). Cells were maintained at 37°C in appropriate culture medium containing 2% FCS in the presence of the test compound or control diluent. Virus yield was determined 24 hours post infection (p.i.) by hemagglutinin titration (WSN, PR8, SV and SA-11) or CPE50% assay (VSV, HSV-1, and CCoV), according to standard procedures (Amici, C., Belardo, G., Rossi, A. & Santoro, M.G. Activation of I κ B kinase by Herpes Simplex virus type 1. A novel target for anti-herpetic therapy. *J. Biol. Chem.* 276, 28759-28766 (2001) and Bernasconi, D., Amici, C., La Frazia, S., Ianaro, A. & Santoro, M.G. The I κ B kinase is a key factor in triggering Influenza A virus -induced inflammatory cytokine production in airway epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 280, 24127-24134 (2005)).

Cell toxicity. Cell viability was determined by the 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) to MTT formazan conversion assay (Sigma-Aldrich, St Louis, MO). For MTT assay, reduced MTT (formazan) was extracted from cells by adding 100 μ l of acidic isopropanol containing 10% Triton X-100, and formazan absorbance was measured in an ELISA microplate reader at two different wavelengths (540 and 690 nm).

Hepatitis B virus

Anti-Hepatitis B Virus (HBV) analyses and an assessment of cytotoxicity were performed in a 9-day assay in the chronically-producing HBV human hepatoblastoma cell line, 2.2.15, as previously described (Korba, B.E. & Gerin, J.L. Use of a standardized cell culture assay to assess activities of nucleosides analogues against hepatitis B virus replication. *Antivir. Res.* 19, 55-70 (1992)).

22
13

Hepatitis C virus

Anti-Hepatitis C Virus (HCV) analyses and an assessment of cytotoxicity were performed in a 3-day assay in the HCV replicon-containing human hepatoblastoma cell line, AVA5 (Okuse, C., Rinaudo, J.A., Farrar, K., Wells, F. & Korba, B.E. Enhancement of antiviral activity against hepatitis C virus in vitro by interferon combination therapy. *Antivir. Res.* 65, 23-34 (2005)) as previously described (Blight, K.J., Kolykhalov, A.A. & Rice, C.M. Efficient initiation of HCV RNA replication in cell culture. *Science* 290, 1972-1974 (2000)).

RESULTS OF TESTING AGAINST VIRUSES

Table 1. Activity of RM-4803 and RM-4819 against viruses in cell culture.

Virus	EC ₅₀ (μM)/SI		Cell Culture
	RM4819	RM4803	
Rotavirus: Simian rotavirus SA-11	0.3/>500	0.06/>2500	MA104
Influenza A: PR8 strain	9.6/>17	2.8/>50	MDCK
Paramyxovirus: Sendai virus	1.3/>125	1.1/>125	37RC
Coronavirus: canine coronavirus strain S-378	4.9/>33	4.2/13	A72
Rhabdovirus: Vesicular stomatitis virus	1.6/>100	2.8/>50	MA104
Herpes Simplex type 1: strain F1	0.6/>250	5.6/3	HEp-2

EC₅₀ = drug concentration at which a 2-fold depression of viral DNA or RNA (relative to the average levels in untreated cultures) was observed. CC₅₀ = drug concentration at which a 2-fold depression of reduced MIT was observed relative to average levels in untreated cultures. SI (selectivity index) = CC₅₀/EC₅₀.

Table 2. Activity of other compounds against paramyxovirus: sendai virus in cell culture.

25
24

Compound	Paramyxovirus: Sendai virus	
	EC ₅₀ (μM)	SI
RM-4820	0.34	35
RM-4821	0.36	>50
RM-4822	0.36	7

EC₅₀ = drug concentration at which a 2-fold depression of viral RNA (relative to the average levels in untreated cultures) was observed. CC₅₀ = drug concentration at which a 2-fold depression of reduced MTT was observed relative to average levels in untreated cultures. SI (selectivity index) = CC₅₀/EC₅₀.

Table 3. Activity of compounds against HBV replication in 2.2.15 cell culture.

Compound	Extracellular Virion DNA		Intracellular HBV R.I.		CC ₅₀ (μM)	Selectivity Index	
	EC ₅₀ (μM)	EC ₉₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)	EC ₉₀ (μM)		Viri on	R. I.
Lamivudine	0.058±0.006	0.164±0.015	0.172±0.020	0.660±0.068	2229±76	12959	3377
RM4803	6.3 ± 0.7	15 ± 1.1	12 ± 1.5	50 ± 5.5	>1000 [§]	>67	>20
RM4819	3.5 ± 0.5	9.0 ± 0.8	7.6 ± 0.9	22 ± 2.6	>1000 [§]	>111	>46

Values presented (± standard deviations [S.D.]) were calculated by linear regression analysis using data combined from all treated cultures. S.D. were calculated using the standard error of regression generated from linear regression analyses (QuattroPro[™]). EC₅₀, EC₉₀ = drug concentration at which a 2-fold, or a 10-fold depression of HBV DNA (relative to the average levels in untreated cultures), respectively, was observed. CC₅₀ = drug concentration at which a 2-fold depression of neutral red dye uptake (relative to the average levels in untreated cultures) was observed. The EC₉₀ values were used for the calculation of the Selectivity Indexes [S.I.] since at least a 3-fold depression of HBV levels is typically required to achieve statistical significance in this assay system. HBV R.I. = intracellular HBV DNA replication intermediates.

[§] No significant cytotoxic effects were observed up to the highest indicated concentration.

24
B

Table 4. Activity of compounds against hepatitis C virus replication in AVA5 cell culture.

Compound	CC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)	EC ₉₀ (μM)	Selectivity Index
α -	>10,000 ^a	2.2 ±	8.5 ±	>4,545
Interferon		0.2*	0.6*	
Ribavirin	61 ± 2.9	94 ± 10	>100 ^b	0.6
RM4803	282 ± 21	37 ± 2.7	98 ± 9.3	7.6
RM4819	164 ± 18	8.9 ± 0.7	79 ± 8.2	18

Values presented (± standard deviations [S.D.]) were calculated by linear regression analysis using data combined from all treated cultures. S.D. were calculated using the standard error of regression generated from the linear regression analyses (QuattroPro™). EC₅₀, EC₉₀ = drug concentration at which a 2-fold, or a 10-fold depression of HCV RNA (relative to the average levels in untreated cultures), respectively, was observed. CC₅₀ = drug concentration at which a 2-fold depression of neutral red dye uptake was observed relative to the average levels in untreated cultures. Selectivity index = CC₅₀/EC₅₀.

* Values for interferon are expressed as "IU/ml."

^a No significant cytotoxic or antiviral effects were observed up to the highest indicated concentration.

EXAMPLE 2: TESTING AGAINST ANAEROBIC BACTERIA

Methods. Recent clinical anaerobic isolates (2000 to date) comprised 40 *B.fragilis* group, 26 *Prevotella/Porphyromonas*, 28 fusobacteria, 16 anaerobic Gram positive cocci, 14 anaerobic Gram-positive non-sporeforming rods and 18 clostridia. CLSI

agar dilution MIC methodology with enriched Brucella blood agar and inocula of 1×10^5 cfu/spot was used. Plates were incubated in an anaerobic glove box at 35°C for 48 h.

Results. MIC₅₀ /MIC₉₀ values (µg/ml) were as follows:

Drug	B.fra gil- is gp (40)	Prev/Prop hy (26)	Fusoba ct- eria (28)	Gram + cocci (16)	Gram + rods (14)	Clost rid- ia (18)	All (142)
Nitazox -anide	2/4	4/8	1/4	0.5/2	16/>3 2	0.5/4	2/4
Tizoxan ide	2/4	2/16	0.5/2	0.5/1	8/>32	0.25/ 2	2/4
RM 4803	>32/> 32	>32/>32	>32/>3 2	>32/> 32	>32/> 32	>32/> 32	>32/> 32
RM 4819	>32/> 32	>32/>32	>32/>3 2	>32/> 32	>32/> 32	>32/> 32	>32/> 32
Amoxici llin- clavula nic acid	1/ 4	0.06/0.5	0.5/4	0.125 /0.5	0.25/ 1.0	0.125 /1.0	0.5/2 .0
Clinda- mycin	2/>32	≤0.015/≤0 .015	0.06/0 .125	0.125 /0.5	0.125 /4	1/>32	0.125 /8.0
Metroni d-azole	1/ 2	0.5/2	0.25/0 .25	0.5/1 .0	>16/> 16	0.25/ 2	1.0/2 .0

Results showed that nitazoxanide, tizoxanide, potent against all anaerobic bacteria groups except for Gram-positive anaerobic rods including lactobacilli (which are in reality mostly microaerophiles). By contrast, RM 4803 and RM 4819 were without significant activity.

EXAMPLE 3 - ANTIVIRAL ACTIVITY

Compounds within Formula (IV) of the present invention exhibit potent antiviral activity, as shown in Table 5.

EC₅₀ (μg/mL) values for 2-(acetolyloxy)-3-methyl-N-(5-bromo-2-thiazolyl)benzamide (RM4803), 2-(acetolyloxy)-3-methyl-N-(5-chloro-2-thiazolyl)benzamide (RM4804), and 2-(acetolyloxy)-3-methoxy-N-(5-bromo-2-thiazolyl)benzamide (RM4806), on Human Rhinovirus Type 39 (HRV-39), and H3N2 influenza virus, type A, using a multiple cycle CPE inhibition assay on OH-I Hela and Madin Darby Canine Kidney (MDCK) cell monolayers, respectively, were measured by microscopic and spectrophotometric methods. Pirodavir and Oseltamivir were included as positive controls.

Table 5. Activity of RM-4803, RM-4804 and RM-4806 against viruses in cell monolayer

Compound	Human Rhinovirus Type 39 OH-Hela 2% McCoys + Hepes Buffer Microscopic Spectrophotometer		Influenza A Virus MDCK 0% EMEM + Hepes + Trypsin Microscopic Spectrophotometer	
R ₁ = Br R ₄ = methyl R ₃ = methyl (RM 4803)	0.06	0.03	0.45	0.18
R ₁ = Cl R ₄ = methyl R ₃ = methyl (RM 4804)	0.57	0.32	0.93	0.57
R ₁ = Br R ₄ = methyl R ₃ =	5.0	4.0	0.46	0.57

methoxy (RM 4806)				
Pirodavir	0.007	0.004	NA	NA
Oseltamivir	NA	NA	0.13-0.17	0.08-0.36

EXAMPLE 4 - SELECTIVE ANTI-VIRAL ACTIVITY

The above identified compounds according to Formula (IV) were tested by conventional means against *Trichomonis vaginalis*, *Giardia Intestinalis*, and *Trypanosoma brucei*. 2-(acetolyloxy)-3-methyl-N-(5-bromo-2-thiazolyl)benzamide (RM4803), 2-(acetolyloxy)-3-methyl-N-(5-chloro-2-thiazolyl)benzamide (RM4804), and 2-(acetolyloxy)-3-methoxy-N-(5-bromo-2-thiazolyl)benzamide (RM4806) each failed to exhibit antiparasite activity against *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*, or *Trypanosoma brucei* at concentrations of at least 50 µg/mL.

Accordingly, it has been demonstrated that in accordance with the present invention, novel compounds can be provided which are generally characterized by selective antiviral activity.

As an additional benefit, it has been discovered that the above halogen-substituted benzamide compounds are effective against intracellular protozoa including *Cryptosporidium* spp., *Neospora* spp. and *Sarcocystis neurona* (RM-4820, RM-4821 and RM-4822).

With respect to the above description, it is to be realized that the optimum formulations and methods of the invention are deemed readily apparent and obvious to one skilled in the art, and all equivalent relationships to those described in the specification are intended to be encompassed by the present invention.

Therefore, the foregoing is considered as illustrative only of the principles of the invention. Further, since

28
29

numerous modifications and changes will readily occur to those skilled in the art, it is not desired to limit the invention to the exact construction and operation shown and described, and accordingly, all suitable modifications and equivalents may be resorted to, falling within the scope of the invention.

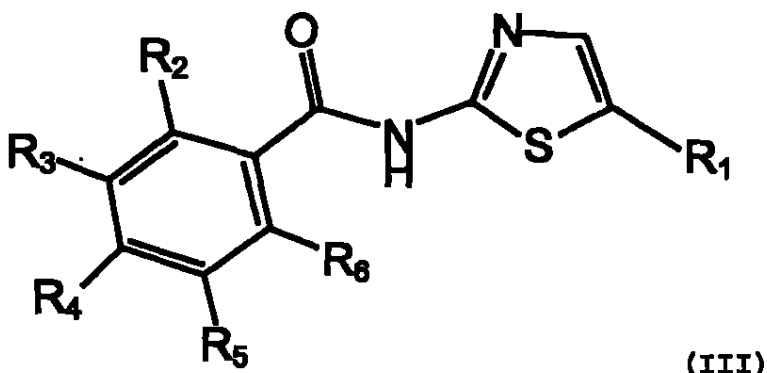
Certain references, patents and other printed publications have been referred to herein: the teachings and scope of each of said publications are hereby incorporated in their respect entirety by reference.

Now that the invention has been described:

7/1
30

What is claimed is:

1. A compound according to formula (III):



in which

R₁ is a halogen atom, and

R₂ -R₆ are independently hydrogen, hydroxyl, C₁-C₄ alkyl, -C₁-C₄ alkoxy, acyloxy, nitro, halogen, -C(O)R₇, where R₇ is -C₁-C₄ alkyl, or aromatic including salts and hydrates of these compounds.

2. A compound as in claim 1, wherein at least one of R₂ -R₆ is other than hydrogen.
3. A compound as in claim 1, wherein at least one of R₂ -R₆ is hydroxyl.
4. A compound as in claim 3, wherein said at least one hydroxyl is in the ortho position.
5. A compound as in claim 3, wherein the remainder of R₂ -R₆ are hydrogen.
6. A compound as in claim 1, wherein at least two of R₂ -R₆ are other than hydrogen.

86
31

7. A compound as in claim 1, wherein one of R_2 - R_6 is hydroxyl, and the remainder of R_2 - R_6 are independently hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, - C_1 - C_4 alkoxy, acyloxy (preferably acetoxy or propionoxy), nitro, halogen, - $C(O)R_7$, where R_7 is - C_1 - C_4 alkyl, or aromatic, including salts and hydrates of these compounds.
8. A compound as in claim 1, wherein one of R_2 - R_6 is hydroxyl, and at least one of R_2 - R_6 is C_1 - C_4 alkyl, - C_1 - C_4 alkoxy, acyloxy, nitro, halogen, - $C(O)R_7$, where R_7 is - C_1 - C_4 alkyl, or aromatic, including salts and hydrates of these compounds.
9. A compound as in claim 1, wherein said acyloxy is acetoxy or propionoxy, and wherein said aromatic is phenyl or benzyl, which may be further substituted.
10. A compound as in claim 1, wherein R_1 is Br or Cl.
11. A compound as in claim 1, wherein R_2 - R_6 include no more than one acyloxy and no more than one halogen.
12. A compound as in claim 1, wherein two adjacent R_2 - R_6 together form a benzyl ring.
13. A compound as in claim 1, wherein one of R_2 - R_6 is hydroxyl, and the remainder of R_2 - R_6 are independently hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, - C_1 - C_4 alkoxy, acyloxy, or - $C(O)R_7$, where R_7 is - C_1 - C_4 alkyl, including salts and hydrates of these compounds.
14. A compound as in claim 1, selected from the group consisting of

32

2-(acetolyloxy)-3-methyl-N-(5-bromo-2-thiazolyl)benzamide (RM4803);

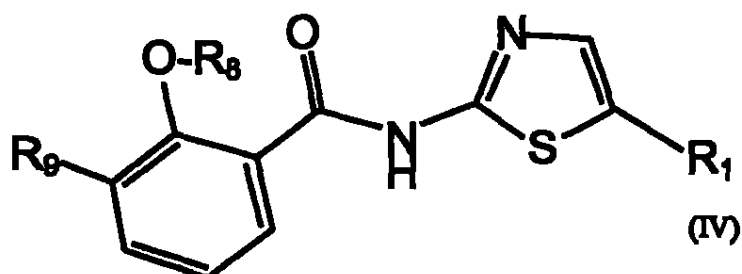
2-(hydroxy)-3-methyl-N-(5-bromo-2-thiazolyl)benzamide (RM4819);

2-(acetolyloxy)-N-(5-bromo-2-thiazolyl)benzamide (RM4820);

2-(acetolyloxy)-5-methoxy-N-(5-bromo-2-thiazolyl)benzamide (RM4821); and

2-(acetolyloxy)-5-methoxy-N-(5-bromo-2-thiazolyl)benzamide (RM4822).

15. A compound according to formula (IV):



wherein:

R₁ is halogen,

R₈ is -C(O)R₁₀, in which R₁₀ is -C₁-C₄ alkyl, and

R₉ is -C₁-C₄ alkyl or -C₁-C₄ alkoxy.

16. A compound as in claim 14, wherein R₁ is Cl or Br.

17. A compound as in claim 14, wherein R₈ is -C(O)R₁₀, in which R₁₀ is methyl, ethyl, propyl or butyl, including isomers thereof.

18. A compound as in claim 14, wherein R₉ is methyl or methoxy.

32
33

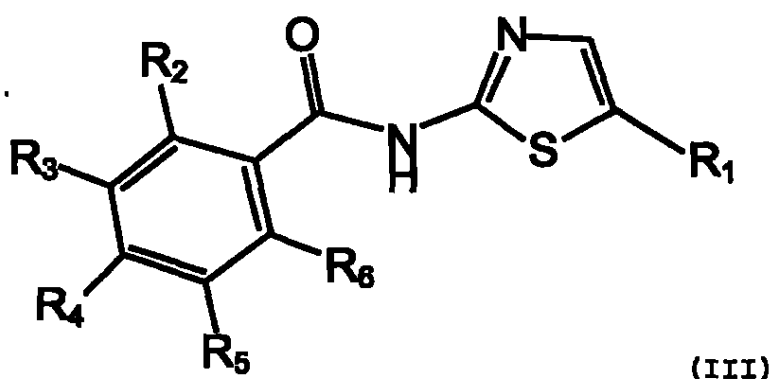
19. A compound as in claim 14, selected from the group consisting of:

2-(acetolyloxy)-3-methyl-N-(5-bromo-2-thiazolyl)benzamide (RM4803);

2-(acetolyloxy)-3-methyl-N-(5-chloro-2-thiazolyl)benzamide (RM4804); and

2-(acetolyloxy)-3-methoxy-N-(5-bromo-2-thiazolyl)benzamide (RM4806).

20. A pharmaceutical composition comprising as active agent a compound according to formula (III):



(III)

in which

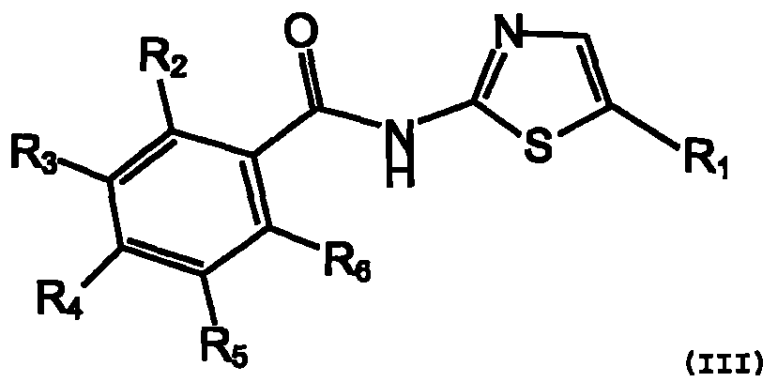
R₁ is a halogen atom, and

R₂ -R₆ are independently hydrogen, hydroxyl, C₁-C₄ alkyl, -C₁-C₄ alkoxy, acyloxy, nitro, halogen, -C(O)R₇, where R₇ is -C₁-C₄ alkyl, or aromatic including salts and hydrates of these compounds.

21. A method for treating viral infections, comprising administering to a subject in need of treatment an

35
34

effective amount of a pharmaceutical composition comprising as active agent a compound according to formula (III):



in which

R₁ is a halogen atom, and

R₂ -R₆ are independently hydrogen, hydroxyl, C₁-C₄ alkyl, -C₁-C₄ alkoxy, acyloxy, nitro, halogen, -C(O)R₇, where R₇ is -C₁-C₄ alkyl, or aromatic including salts and hydrates of these compounds.

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
23 de marzo de 2006 (23.03.2006)

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/031566 A3

(51) Clasificación Internacional de Patente:
A61K 31/426 (2006.01), C07D 277/44 (2006.01)

(21) Numero de Solicitud Internacional:
PCT/US2005/031868

(22) Fecha de Presentación Internacional:
6 de septiembre de 2005 (06.09.2005)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:
60/608,354 9 de septiembre de 2004 (09.09.2004) USA

(71) Solicitante (Para todos los estados designados salvo USA): ROMARK LABORATORIES, L.C. [USA/USA]; 3000 Bayport Drive, Suite 200, Tampa, FL 33607-8416 (USA).

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (únicamente para USA): ROSSIGNOL, Jean, Francois [USA/USA]; 510 Park Street, St. Petersburg, FL 33710 (USA)

(74) Agentes: PENDORF, Stephen, A.; Pendorf & Culliff, 5111 Memorial Highway, Tampa, FL 33634-7356 (USA).

(84) Estados designados (salvo si se indica en contrario, para todas las protecciones regionales disponibles): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

- En cuanto a la identidad del inventor (Regla 4.17(i))
- En cuanto al derecho del solicitante de solicitar y recibir una patente (Regla 4.17(ii))
- En cuanto al derecho del solicitante de reclamar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17(iii))

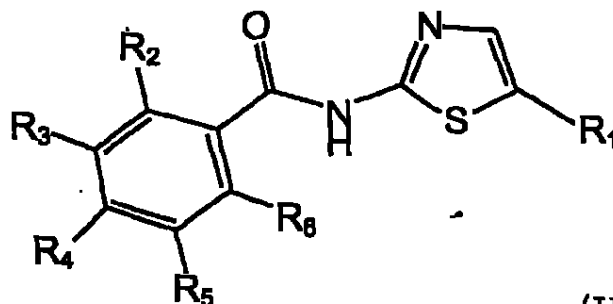
Publicada:

- con informe de búsqueda internacional
- antes del vencimiento del plazo para modificar las reivindicaciones y para su nueva publicación, en el evento que se reciban las modificaciones

(88) Fecha de publicación del Informe Internacional de búsqueda: Junio 8, 2006

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, consulte las "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al principio de cada ejemplar regular de la Gaceta de PCT

(54) Título: DERIVADOS HALOGENADOS DE BENZAMIDA



(III)

(57) Extracto: Un derivado halogenado de benzamida, caracterizado por una mayor especificidad para los patógenos virales y menos destructores para la microflora intestinal beneficiosa, de acuerdo con la fórmula (III): en la cual R₁ es un átomo halógeno y R₂-R₆ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₄ alcoxi, aciloxi, nitro, halógeno, -C(O)R₇ donde R₇ es -C₁-C₄ alquilo o aromático incluyendo sales e hidratos de estos compuestos.

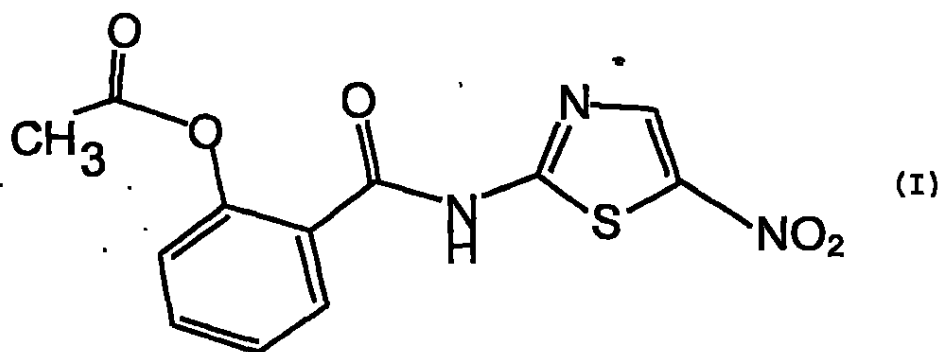
DERIVADOS HALOGENADOS DE BENZAMIDA

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se relaciona con derivados halogenados de benzamida y más específicamente, con derivados de benzamida caracterizados por una mayor especificidad para los patógenos virales y menos destructores para la flora intestinal beneficiosa.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

(2-(acetoliloxi)-N-(5-nitro-2-tiazolilo) benzamida, el compuesto de fórmula (I), al cual también se hace referencia como nitrotiazol, nitazoxanida, o NTZ, se conoce por el uso en el tratamiento y la prevención de enfermedades parasitarias, infecciones bacterianas, infecciones micóticas, diarrea y otros problemas intestinales (Patentes de Estados Unidos No. 3,950,351, 4,315,018 y 5,578,621) incluyendo el tratamiento de tremátodos (Patente de Estados Unidos No. 5,856,348). La preparación de NTZ se divulga en la Patente de Estados Unidos No. 3,950,351. Las composiciones farmacéuticas mejoradas para la administración de NTZ se divulgan en las Patentes de Estados Unidos Nos. 6,117,894 y 5,968,961.

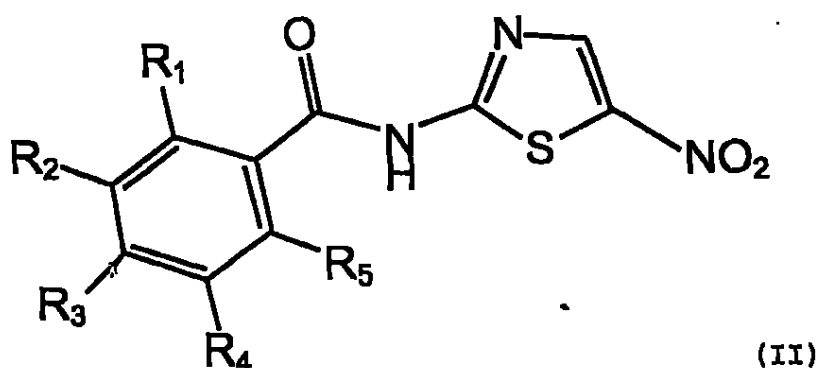


Se ha postulado que en las bacterias y los protozoarios anaeróbicos, el NTZ exhibe un modo de acción basado en su grupo nitro por nitrorreductasas y particularmente en piruvato-ferrodoxina oxidorreductasa (PFOR), dependiente de la reacción de transferencia de electrones que son indispensables para la energía del metabolismo anaeróbico. En la

36
37

actualidad no se sabe nada con respecto a la posible forma de acción del NTZ para helmintos, sin embargo, las enzimas del transporte anaeróbico de electrones se consideran blancos potenciales y el grupo 5-nitro está comprometido en este mecanismo.

Se conoce que los compuestos de acuerdo con la fórmula (II), en la cual uno de R_{1-5} es -OH y el resto de R_{1-5} siendo H, exhiben una actividad antiviral y se conocen por el tratamiento de enfermedades virales humanas como aquellas causadas por citomegalovirus humano, varicela zoster, virus de Epstein Barr, HSV-I y HSV-II (Patentes de Estados Unidos No. 5,886,013 y 6,020,353).



Aunque potentes, estos compuestos no son selectivos únicamente para patógenos virales. Se describen como que tienen una excelente eficacia contra parásitos, bacterias y hongos. En la práctica, esto se asocia a un problema. A saber, en humanos y muchos animales, el intestino contiene poblaciones de microflora beneficiosa, principalmente compuestas por bacterias anaeróbicas. La administración oral de compuestos de amplio espectro como aquellos de la Fórmula (II) mata la flora bacteriana del intestino y puede generar complicaciones secundarias, incluyendo diarrea, requiriendo un tratamiento posterior.

Por consiguiente existe la necesidad de compuestos terapéuticos que sean más selectivos para los patógenos virales. Más preferiblemente, estos compuestos deben poseer una actividad antiviral, pero deben estar sustancialmente desprovistos de actividad antibacteriana y antiparasitaria, por lo menos en cuanto que eviten efectos nocivos sobre la microflora beneficiosa del intestino cuando se administran de forma oral.

32
36

La presente invención satisface esta necesidad y más, como será aparente para una persona con destrezas ordinarias, cuando lea la siguiente divulgación y los ejemplos.

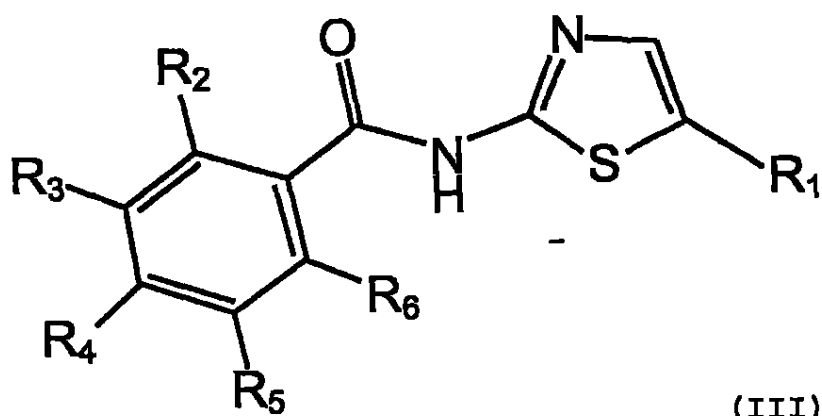
RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con derivados antivirales de benzamida que son más selectivos para los patógenos virales y por consiguiente causan unos efectos nocivos reducidos sobre la microflora beneficiosa del intestino cuando se administran de forma oral.

En un primer aspecto, la invención se hace en forma sorprendente al reemplazar el radical nitro, que hasta la fecha se creía era la clave para la actividad del NTZ, con un átomo halógeno. Esta sustitución se puede realizar en cualquiera de los 2-benzamido-5nitro-tizaoles que se conoce que son terapéuticamente efectivos (donde el anillo de benceno se puede sustituir de forma variada). Sorprendentemente, los compuestos halogenados novedosos conservan sus propiedades antivirales, pero carecen de una actividad contra la microflora bacteriana del intestino cuando se administran de forma oral.

Ejemplos de estos 2-benzamido-5nitro-tizaoles conocidos, que son análogos de los compuestos de la presente invención, únicamente difieren en que de conformidad con la presente invención, el grupo nitro se extrae y se reemplaza con un átomo halógeno, se describen de forma extensa en las Patentes de Estados Unidos citadas arriba y en la Patente de Estados Unidos No. 5,886,013 en particular, cuya divulgación se incorpora a la presente por referencia.

La presente invención dispone además compuestos (5-halo-2-tiazolilo) benzamida de acuerdo con la fórmula (III):

78
39

(III)

en la cual

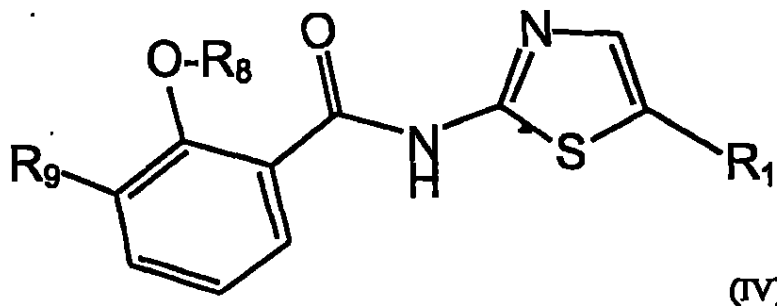
R₁ es un átomo halógeno, preferiblemente F, Cl, Br, o I, más preferiblemente Br o Cl, más preferiblemente Br y

R₂ - R₆ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₄ alcoxi, aciloxi (preferiblemente acetoxi o propionoxi), nitro, halógeno, -C(O)R₇ donde R₇ es -C₁-C₄ alquilo, o aromático (preferiblemente fenilo o bencilo sin sustituir o sustituido), incluyendo sales e hidratos de estos compuestos.

Preferiblemente, uno de R₂ - R₆ es hidroxilo.

Preferiblemente por lo menos uno de R₂ - R₆ es diferente de hidrógeno y más preferiblemente por lo menos dos de R₂ - R₆ son diferentes de hidrógeno.

Dos R₂ - R₆ adyacentes conjuntamente pueden formar un anillo bencilo. Preferiblemente, R₂ - R₆ incluyen no más de un aciloxi y no más de un halógeno. La presente invención dispone además compuestos antivirales de acuerdo con la fórmula (IV):



(IV)

34
40

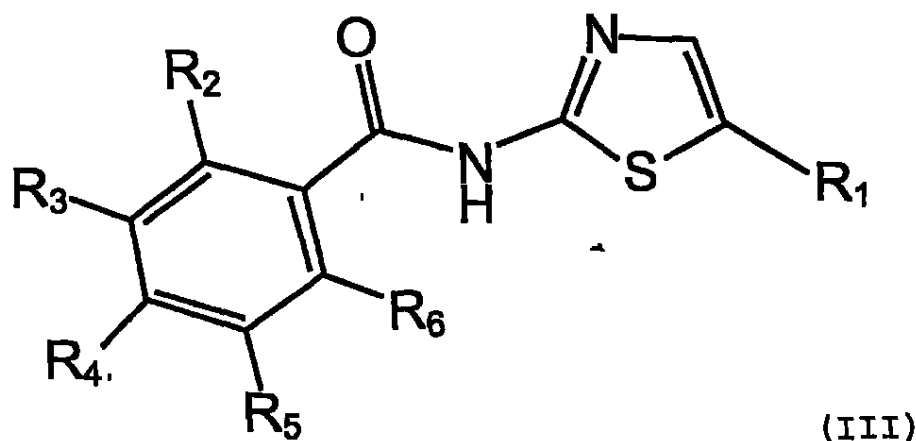
en la cual R_1 es un átomo halógeno, R_8 es $-C(O)R_{10}$, donde R_{10} es $-C_1-C_4$ alquilo y R_9 es $-C_1-C_4$ alquilo o $-C_1-C_4$ alcoxi, incluyendo sales e hidratos de estos compuestos.

La invención dispone además composiciones farmacéuticas antivirales comprendiendo un compuesto de Fórmula (III) o (IV) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Finalmente, la invención dispone un método para tratar o prevenir una infección viral en un individuo animal o humano, el método comprendiendo administrar al citado individuo por lo menos una dosis de la composición farmacéutica comprendiendo una cantidad efectiva del compuesto antiviral de acuerdo con la fórmula (III) o (IV) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los compuestos de la presente invención incluyen aquellos de acuerdo con la fórmula (III):



en la cual

R_1 es un átomo halógeno, preferiblemente F, Cl, Br, o I, más preferiblemente Br o Cl, más preferiblemente Br y

R_2-R_6 son independientemente hidrógeno, hidroxilo, C_1-C_4 alquilo, $-C_1-C_4$ alcoxi, aciloxi (preferiblemente acetoxi o propionoxi), nitro, halógeno, $-C(O)R_7$ donde R_7 es $-C_1-C_4$ alquilo, o aromático

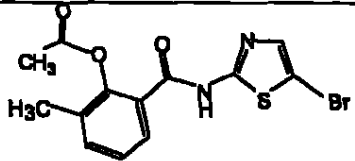
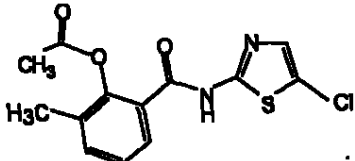
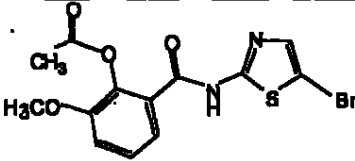
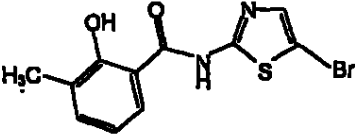
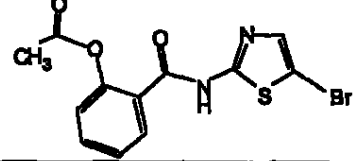
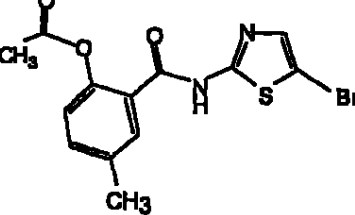
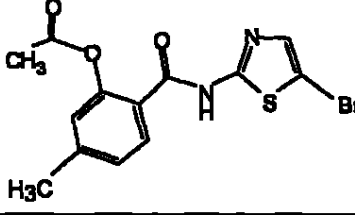
40
41

(preferiblemente fenilo o bencilo, que se pueden sustituir de nuevo), incluyendo sales e hidratos de estos compuestos.

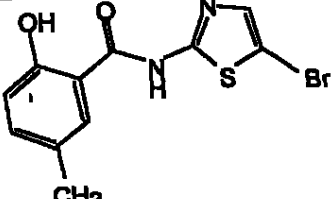
Preferiblemente, uno de R₂-R₆ es hidroxilo.

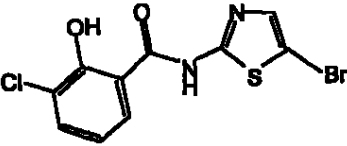
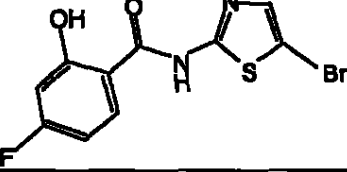
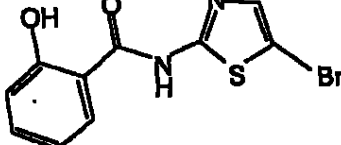
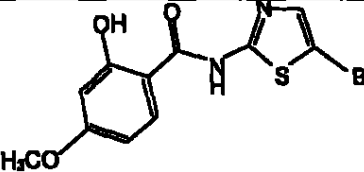
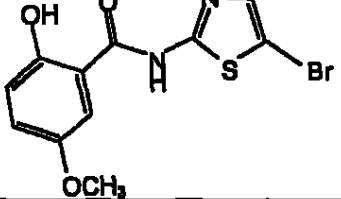
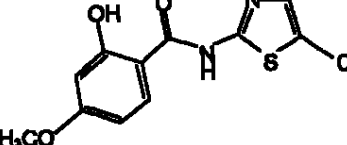
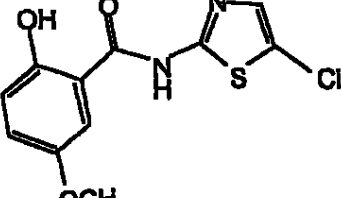
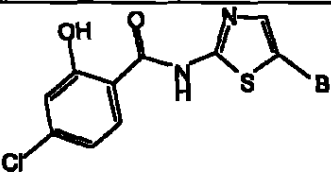
Preferiblemente por lo menos uno de R₂-R₆ es diferente de hidrógeno y más preferiblemente por lo menos dos de R₂-R₆ son diferentes de hidrógeno.

Dos R₂-R₆ adyacentes conjuntamente pueden formar un anillo bencilo. Preferiblemente, R₂-R₆ incluyen no más de un aciloxi y no más de un halógeno. Los compuestos de acuerdo con la presente invención se ilustran en la siguiente lista no limitante:

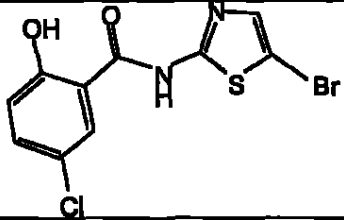
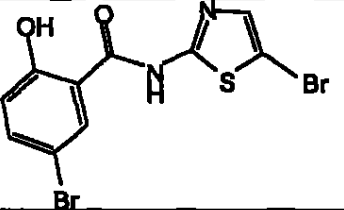
Número de Código	Estructura	Peso Molecular	Fórmula Molecular
RM-4803		355.21	C ₁₃ H ₁₁ BrN ₂ O ₃ S
RM-4804		310.75	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ O ₃ S
RM-4806		371.21	C ₁₃ H ₁₁ BrN ₂ O ₄ S
RM-4819		313.17	C ₁₁ H ₉ BrN ₂ O ₂ S
RM-4820		341.18	C ₁₂ H ₉ BrN ₂ O ₃ S
RM-4821		355.21	C ₁₃ H ₁₁ BrN ₂ O ₃ S
RM-4822		355.21	C ₁₃ H ₁₁ BrN ₂ O ₃ S

41
42

RM-4826		313.17	$C_{11}H_9BrN_2O_2S$
---------	---	--------	----------------------

Número de Código	Estructura	Peso Molecular	Fórmula Molecular
RM-4827		333.59	$C_{10}H_6BrClN_2O_2S$
RM-4831		317.13	$C_{10}H_6BrFN_2O_2S$
RM-4832		299.14	$C_{10}H_7BrN_2O_2S$
RM-4833		329.17	$C_{11}H_9BrN_2O_3S$
RM-4834		329.17	$C_{11}H_9BrN_2O_3S$
RM-4835		284.72	$C_{11}H_9ClN_2O_3S$
RM-4836		284.72	$C_{11}H_9ClN_2O_3S$
RM-4838		333.59	$C_{10}H_6BrClN_2O_2S$

42
43

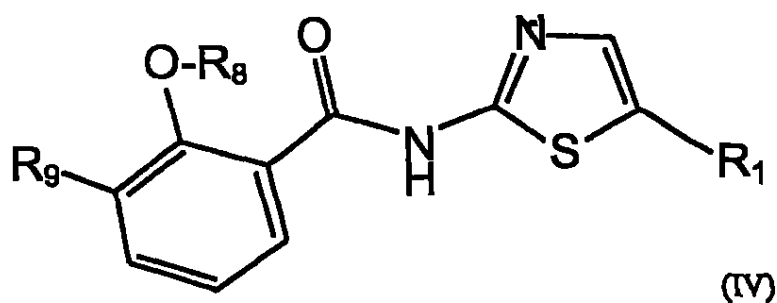
Número de Código	Estructura	Peso Molecular	Fórmula Molecular
RM-4839		333.39	C ₁₀ H ₆ BrClN ₂ O ₂ S
RM-4840		378.04	C ₁₀ H ₆ Br ₂ N ₂ O ₂ S

Los ejemplos preferidos de compuestos en la Fórmula (III) incluyen:

2-(acetoliloxi)-3-metil-N-(5-bromo-2-tiazolilo)benzamida (RM4803);
 2-(hidroxi)-3-metil-N-(5-bromo-2-tiazolilo)benzamida (RM4819);
 2-(acetoliloxi)-N-(5-bromo-2-tiazolilo)benzamida (RM4820);
 2-(acetoliloxi)-5-metoxi-N-(5-bromo-2-tiazolilo)benzamida (RM4821); y
 2-(acetoliloxi)-5-metoxi-N-(5-bromo-2-tiazolilo)benzamida (RM4822).

Además se descubrió que los compuestos con un radical hidroxilo en la posición orto del anillo de benceno tienen una buena eficacia. De este modo, entre los anteriores compuestos ilustrativos, se prefieren los siguientes compuestos: RM-4819, RM-4826, RM-4827, RM-4831, RM-4832, RM-4833, RM-4834, RM-4835, RM-4836, RM-4838, RM-4839, RM-4840.

Los compuestos de acuerdo con la invención preferiblemente incluyen aquellos de fórmula (IV):



donde:

48
44

R_1 es halógeno, preferiblemente F, Cl, Br, o I, más preferiblemente Br o Cl, más preferiblemente Br,

R_8 es $-C(O)R_{10}$, en la cual R_{10} es $-C_1-C_4$ alquilo. R_{10} incluye metilo, etilo, propilo y butilo, incluyendo isómeros del mismo. Se prefiere metilo, donde el radical de benzamida es acetoliloxi, y

R_9 es $-C_1-C_4$ alquilo o $-C_1-C_4$ alcoxi. Se prefieren metilo y metoxi. Metilo es el más preferido.

Los ejemplos de compuestos en la Fórmula (IV) incluyen:

2-(acetoliloxi)-3-metil-N-(5-bromo-2-tiazolilo)benzamida (RM4803);
2-(acetoliloxi)-3-metil-N-(5-cloro-2-tiazolilo)benzamida (RM4804) y
2-(acetoliloxi)-3-metoxi-N-(5-bromo-2-tiazolilo)benzamida (RM4806).

Las composiciones de la presente invención se pueden formular como formas de dosis sólidas o líquidas, o como pastas o ungüentos, y opcionalmente pueden contener otros ingredientes activos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable, el cual no se limita de forma particular, e incluyen un amplio rango de excipientes conocidos por aquellos con destrezas ordinarias en el arte, e incluyendo agentes hidratantes o dispersantes (Patente de Estados Unidos 5,578,621), derivados de almidón (Patente de Estados Unidos 5,578,621), excipientes y similares. Opcionalmente las incorporaciones en forma de tableta pueden comprender un recubrimiento de una sustancia que constituye una cubierta entérica, es decir, una cubierta que sustancialmente es insoluble en las secreciones gástricas pero sustancialmente soluble en los fluidos intestinales.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de acuerdo con la fórmula (III) o (IV) se formulan preferiblemente para una administración oral y opcionalmente vienen en forma de un líquido, por ejemplo una emulsión o una solución o una suspensión en agua o en aceite como aceite de arachis u otro líquido. Se pueden preparar unas formulaciones micelares no acuosas de acuerdo con el método divulgado en la Patente de Estados Unidos 5,169,846. Alternativamente, se pueden fabricar tabletas, por ejemplo, de acuerdo con los siguientes pasos:

44
45

granulación húmeda, secado y compresión. Normalmente la película de la cubierta está compuesta por solventes orgánicos.

El término "antiviral selectivo" como se utiliza en la presente significa que a unas dosis efectivas para la prevención o el tratamiento de una enfermedad viral, la actividad es más antiviral que antibacteriana, antimicótica, antiparasitaria y la flora intestinal del individuo no se altera a los niveles esperados con antibióticos de amplio espectro.

El tratamiento antiviral preferido o las dosis profilácticas de los compuestos de la presente invención pueden depender del peso del individuo y una persona con destreza en el arte las puede deducir sin indebida experimentación por referencia a los siguientes ejemplos, los cuales se establecen con fines de ilustración y su intención no es limitante.

EJEMPLO 1: PRUEBAS CONTRA LOS VIRUS

MÉTODOS

Virus no hepáticos

Cultivos Celulares y Tratamientos. Se cultivaron células de carcinoma laríngeo HEp-2, riñón de mono 37RC, MA104 y células VERO, Madin-Darby riñón canino (MDCK) y adenocarcinoma mamario (A72) a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5% en medio RPMI (Gibco-Invitrogen, Carlsbad, CA), complementado con suero fetal de ternero al 10% (FCS), 2 mM de glutamina y antibióticos. Los compuestos disueltos en solución matriz DMSO (50 mg/ml) se diluyeron en medio de cultivo y se agregaron a las células infectadas inmediatamente 1 hora después del periodo de absorción. Los compuestos se mantuvieron en el medio durante el experimento. Los controles recibieron cantidades iguales de diluyente DMSO. Cada concentración de cada compuesto se probó en duplicado y cada experimento se repitió dos veces.

Virus de Infección y Títulos. Se utilizaron los siguientes virus: Influenza A: cepa Puertorico (PR₈); Paramixovirus (Parainfluenza): virus Sendai (SV); Rhabdovirus: Virus de Estomatitis Vescicular (VSV); Rotavirus:

45
46

Rotavirus SA-11 de Simio (SA-11); Herpes Simplex virus tipo 1: cepa F1 (HSV-1); Coronavirus: coronavirus canino cepa S-378 (CCoV). Unas monocapas de células confluyentes se infectaron con el virus Influenza A (células MDCK) o parainfluenza SV (células 37RC) durante 1 h a 37°C a una multiplicidad de infección (m.o.i.) de 5 HAU (Unidades Hemaglutinantes) /10⁵ células. Alternativamente, unas monocapas de células confluyentes se infectaron con HSV-1 (células HEp-2), VSV (células MA104), CCoV (células A72) o Rotavirus SA-11 (células MA104) durante 1 h a 37°C a una m.o.i. de 5 PFU (Unidades Formadoras de Placa) /10⁵ células para HSV-1, células VSV y CCoV y 1 PFU/105 para SA-11. Después del periodo de absorción, se retiró el inóculo viral y las monocapas de las células se lavaron tres veces con solución amortiguadora de fosfato salina (PBS). Las células se mantuvieron a 37°C en un medio de cultivo apropiado conteniendo PCS al 2% en presencia del compuesto de prueba o el diluyente de control. El rendimiento del virus se determinó 24 horas post infección (p.i.) mediante titulación de hemaglutinina (WSN, PR8, SV y SA-11) o análisis de CPE al 50% (VSV, HSV-1 y CCoV), de acuerdo con los procedimientos estándar (Amici, C, Belardo, G., Rossi, A. & Santoro, M.G. *Activation of IκB kinase by Herpes Simplex virus tipo 1. A novel target for anti-herpetic therapy. J. Biol. Chem.* 276, 28759-28766 (2001) y Bernasconi, D., Amici, C, La Frazia, S., Ianaro, A. & Santoro, M.G. *The IκB kinase es a key factor in triggering Influenza A virus -induced inflammatory cytokine production in airway epithelial cells. J. Biol. Chem.* 280, 24127-24134 (2005)).

Toxicidad Celular. La viabilidad celular se determina mediante el análisis de conversión 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2, 5-bromuro difeniltetrazolio (MTT) a MTT formazano (Sigma-Aldrich, St Louis, MO). Para el análisis MTT, se extrajo MTT (formazano) reducido de las células al agregar 100 µl de isopropanol ácido conteniendo Triton X-100 al 10%, y se midió la absorción de formazano en una lectora de microplaca ELISA a dos longitudes de onda diferentes (540 y 690 nm).

46
47

Virus Hepatitis B

Se efectuaron unos análisis de Virus Anti-Hepatitis B (HBV) y una evaluación de citotoxicidad en un análisis de 9 días en la estirpe celular que produce el hepatoblastoma humano en forma crónica, 2.2.15, como se describió anteriormente (Korba, B.E. & Gerin, J.L. *Use of a standardized cell culture assay to assess activities of nucleosides analogues against hepatitis B virus replication. Antivir. Res.* 19, 55-70 (1992)).

Virus Hepatitis C

Se efectuaron unos análisis de Virus Anti-Hepatitis C (HCV) y una evaluación de citotoxicidad en un análisis de 3 días en el replicón HCV conteniendo la estirpe celular del hepatoblastoma humano, AVA5 (Okuse, C, Rinaudo, J.A., Parrar, K., Wells, F. & Korba, B.E. Enhancement of antiviral activity against hepatitis C virus *in vitro* by interferon combination therapy. *Antivir. Res.* 65, 23-34 (2005)) como se describió anteriormente (Blight, K.J., Kolykhalov, A.A. & Rice, CM. Efficient initiation of HCV RNA replication in cell culture. *Science* 290, 1972-1974 (2000)).

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS CONTRA LOS VIRUS

Tabla 1. Actividad de RM-4803 y RM-4819 contra los virus en un cultivo celular.

Virus	EC ₅₀ (µM) /SI		
	RM4819	RM4803	Cultivo Celular
Rotavirus: Rotavirus SA-11 de simio	0.3/>500	0.06/>2500	MA104
Influenza A: cepa PR8	9.6/>17	2.8/>50	MDCK
Paramixovirus: virus Sendai	1.3/>125	1.1/>125	37RC

48

Coronavirus:	canino	4.9/>33	4.2/13	A72
coronavirus cepa S-378				
Rhabdovirus:	Virus de	1.6/>100	2.8/>50	MA104
Estomatitis Vesicular				
Herpes Simplex tipo 1:		0.6/>250	5.6/3	HEp-2
cepa F1				

EC₅₀ = concentración de fármaco a la cual se observó una depresión de dos plegamientos de ADN o ARN viral (relativo a los niveles promedio en los cultivos sin tratar). CC₅₀ = concentración de fármaco a la cual se observó una depresión de dos plegamientos de MTT reducido relativo a los niveles promedio en los cultivos sin tratar. SI (índice de selectividad) = CC₅₀ / EC₅₀.

Tabla 2. Actividad de otros compuestos contra paramixovirus: virus Sendai en un Cultivo Celular

Compuesto	Paramixovirus:	Virus Sendai
	EC ₅₀ (μM)	SI
RM-4820	0.34	35
RM-4821	0.36	>50
RM-4822	0.36	7

EC₅₀ = concentración de fármaco a la cual se observó una depresión de dos plegamientos de ARN viral (relativo a los niveles promedio en los cultivos sin tratar). CC₅₀ = concentración de fármaco a la cual se observó una depresión de dos plegamientos de MTT reducido relativo a los niveles promedio en los cultivos sin tratar. SI (índice de selectividad) = CC₅₀ / EC₅₀

Tabla 3. Actividad de compuestos contra la replicación HBV en Cultivo Celular 2.2.15.

~~48~~
49

Compuesto	ADN Virión		HBV R.I.		CC ₅₀	Índice de	
	Extracelular		Intracelular			Selectividad	
	EC ₅₀ (μ M)	EC ₉₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)	EC ₉₀ (μ M)		Virión	R. I.
Lamivu-	0.058 $\pm$ 0	0.164 $\pm$ 0	0.172 $\pm$ 0	0.660 $\pm$ 0	2229 $\pm$ 7	1295	33
dina	.006	.015	.020	.068	6	9	77
RM4803	6.3 $\pm$	15	12 $\pm$	50 $\pm$		>67	>2
	0.7	$\pm$ 1.1	1.5	5.5	>1000 [§]		0
RM4819	3.5 $\pm$	9.0	7.6 $\pm$	22 $\pm$			>4
	0.5	$\pm$ 0.8	0.9	2.6	>1000 [§]	>111	6

Los valores presentados ($\pm$ desviaciones estándar [S.D.]) se calcularon mediante el análisis de regresión lineal utilizando datos combinados de todos los cultivos tratados. Las S.D. se calcularon empleando el error estándar de regresión generado por los análisis de regresión lineal (QuattroPro™). EC₅₀, EC₉₀ = concentración de fármaco a la cual se observó una depresión de 2 plegamientos o de 10 plegamientos del ADN de HBV (relativo a los niveles promedio en cultivos sin tratar), respectivamente. CC₅₀ = concentración de fármaco a la cual se observó una depresión de 2 plegamientos de absorción de tinte rojo neutro (relativo a los niveles promedio en cultivos sin tratar). Se emplearon los valores EC₉₀ para calcular los Índices de Selectividad [S. I.] puesto que se requiere por lo menos una depresión de 3 plegamientos de niveles de HBV para alcanzar un significado estadístico en este sistema de análisis. HBV R.I. = intermedios de replicación intracelular de ADN de HBV.

[§] No se observaron efectos citotóxicos significativos hasta en la concentración más alta indicada.

44
50

Tabla 4. Actividad de compuestos contra la replicación del virus de hepatitis C en Cultivo Celular AVA5.

Compuesto	CC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)	EC ₉₀ (μM)	Índice de Selectividad
α -	> 10,000* [§]	2.2 ±	8.5 ±	>4,545
Interferón		0.2*	0.6*	
Ribavirin	61 ± 2.9	94 ± 10	>100 [§]	0.6
RM4803	282 ± 21	37 ± 2.7	98 ± 9.3	7.6
RM4819	164 ± 18	8.9 ± 0.7	79 ± 8.2	18

Los valores presentados (± desviaciones estándar [S.D.]) se calcularon mediante el análisis de regresión lineal utilizando datos combinados de todos los cultivos tratados. Las S.D. se calcularon empleando el error estándar de regresión generado por los análisis de regresión lineal (QuattroPro™). EC₅₀, EC₉₀ = concentración de fármaco a la cual se observó una depresión de 2 plegamientos o de 10 plegamientos del ARN de HBV (relativo a los niveles promedio en cultivos sin tratar), respectivamente. CC₅₀ = concentración de fármaco a la cual se observó una depresión de 2 plegamientos de absorción de tinte rojo neutro relativo a los niveles promedio en cultivos sin tratar. Índice de Selectividad = CC₅₀/EC₅₀.

* Los valores de interferón se expresan como "IU/ml".

§ No se observaron efectos citotóxicos significativos hasta en la concentración más alta indicada.

EJEMPLO 2: PRUEBAS CONTRA BACTERIAS ANAERÓBICAS

Métodos. Recientes aislados anaeróbicos clínicos (2000 a la fecha) comprendían el grupo de 40 *B.fragilis*, 26 *Prevotella/Porphyromonas*, 28 fusobacteria, 16 cocci anaeróbicos gram-positivos, 14 bacilos gram-

positivos anaeróbicos no formadores de esporas y 18 Clostridia. Se empleó una dilución en agar CLSI metodología MIC con agar sangre enriquecida Brucella e inóculos de 1×10^5 cfu/mancha. Las placas se incubaron en una caja de guantes anaeróbica a 35°C durante 48 h.

Resultados. Los valores MIC₅₀/MIC₉₀ (µg/ml) fueron los siguientes:

Fármaco	B.fragil-is gp (40)	Prev/Porp hy (26)	Fuso- bacteria (28)	Gram + cocci (16)	Gram + bacilos (14)	Clost rid-ia (18)	Todos (142)
Nitazo- xanida	2/4	4/8	1/4	0.5/2	16/>32	0.5/4	2/4
Tizoxa- nida	2/4	2/16	0.5/2	0.5/1	8/>32	0.25/2	2/4
RM 4803	>32/>32	>32/>32	>32/>32	>32/>32	>32/>3 2	>32/>32	>32/>32
RM 4819	>32/>32	>32/>32	>32/>32	>32/>32	>32/>3 2	>32/>32	>32/>32
Amoxi- cilina- ácido clavu- lánico	1/4	0.06/0.5	0.5/4	0.125/0. 5	0.25/1. 0	0.125/1. 0	0.5/2.0
Clinda- micina	2/>32	0.015/<0.0 15	0.06/0.12 5	0.125/0. 5	0.125/4	1/>32	0.125/8. 0
Metronida- zol	1/2	0.5/2	0.25/0.25	0.5/1.0	>16/>1 6	0.25/2	1.0/2.0

Los resultados mostraron que la nitazoxanida, tizoxanida, potente contra todos los grupos de bacterias anaeróbicas excepto para los bacilos gram-positivos anaeróbicos incluyendo lactobacilli (los cuales en realidad son en

81
52

su mayoría microaerófilos). En contraste, RM 4803 y RM 4819 mostraron una actividad poco significativa

EJEMPLO 3 - ACTIVIDAD ANTIVIRAL

Los compuestos de la Fórmula (IV) de la presente invención exhiben una potente actividad antiviral, como se muestra en la Tabla 5.

Los valores EC₅₀ (µg/ml) para 2-(acetoliloxi)-3-metil-N-(5-bromo-2-tiazolilo)benzamida (RM4803), 2-(acetoliloxi)-3-metil-N-(5-cloro-2-tiazolilo)benzamida (RM4804) y 2-(acetoliloxi)-3-metoxi-N-(5-bromo-2-tiazolilo)benzamida (RM4806), en Rhinovirus Humano Tipo 39 (HRV-39), y virus influenza H3N2, tipo A, utilizando un análisis de inhibición de múltiples ciclos CPE en OH-I Hela y en monocapas celulares Madin Darby riñón canino (MDCK), respectivamente, se midieron mediante métodos microscópicos y espectrofotométricos. Se incluyó Pirodavisir y Oseltamivir como controles positivos.

Tabla 5. Actividad de RM-4803, RM-4804 y RM-4806 con los virus en monocapa celular

Compuesto	Rhinovirus Humano Tipo 39 OH-Hela 2% McCoys + Hepes Solución Amortiguadora Microscópico Espectrofotómetro		Virus Influenza A MDCK 0% EMEM + Hepes + Tripsina Microscópico Espectrofotómetro	
R ₁ = Br R ₄ - metilo R ₃ = metilo (RM 4803)	0.06	0.03	0.45	0.18
R ₁ = Cl R ₄ - metilo R ₃ = metilo (RM 4804)	0.57	0.32	0.93	0.57
R ₁ = Br				

R ₄ = metilo R ₃ =	5.0	4.0	0.46	0.57
metoxi (RM 4806)				
Pirodavisir	0.007	0.004	NA	NA
Oseltamivir	NA	NA	0.13-0.17	0.08-0.36

EJEMPLO 4 - ACTIVIDAD ANTI-VIRAL SELECTIVA

Los compuestos identificados arriba de acuerdo con la fórmula (IV) se probaron mediante medios convencionales contra *Trichomonas vaginalis*, *Giardia Intestinales* y *Trypanosoma brucei*. 2-(acetoliloxi)-3-metil-N-(5-bromo-2-tiazolilo)benzamida (RM4803), 2-(acetoliloxi)-3-metil-N-(5-cloro-2-tiazolilo)benzamida (RM4804) y 2-(acetoliloxi)-3-metoxi-N-(5-bromo-2-tiazolilo) benzamida (RM4806) no lograron exhibir una actividad antiparasitaria contra *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*, o *Trypanosoma brucei* a concentraciones de por lo menos 50 µg/mL.

Por consiguiente, se ha demostrado que de conformidad con la presente invención, se pueden disponer compuestos novedosos que por lo general se caracterizan por una actividad antiviral selectiva.

Como un beneficio adicional, se descubrió que los compuestos de benzamida con sustitución halógena de arriba son efectivos contra los protozoarios intracelulares incluyendo *Cryptosporidium* spp., *Neospora* spp. y *Sarcocystis neurona* (RM-4820, RM-4821 y RM-4822).

Con respecto a la anterior descripción se deberá entender que las formulaciones y los métodos óptimos de la invención se consideran fácilmente aparentes y obvios para una persona con destreza en el arte y todas las relaciones equivalentes a aquellas descritas en la especificación se entienden como comprendidas dentro de la presente invención.

Por lo tanto se considera que lo anterior es únicamente ilustrativo en cuanto a los principios de la invención. Además, puesto que a las personas con destreza en el arte fácilmente se les podrán ocurrir numerosas modificaciones y cambios, no se desea limitar la invención a la

SC:
S4

construcción exacta y a la operación mostrada y descrita, y por consiguiente, se podrá recurrir a todas las modificaciones y sus equivalentes que se encuentren en el ámbito de la invención.

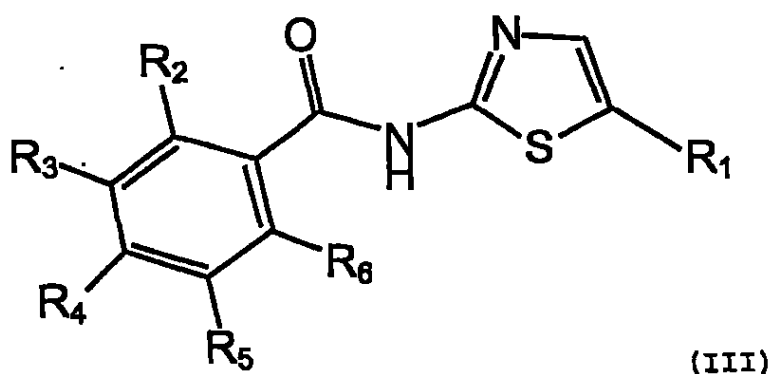
En la presente se han citado ciertas referencias, patentes y otras publicaciones escritas: las enseñanzas y el ámbito de cada una de las citadas publicaciones se incorporan en la presente, en su totalidad según sea pertinente por referencia.

Ahora que se ha descrito la invención:

83
55

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (III):



en la cual

R₁ es un átomo halógeno y

R₂-R₆ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₄ alcoxi, aciloxi, nitro, halógeno, -C(O)R₇ donde R₇ es -C₁-C₄ alquilo, o aromático incluyendo sales e hidratos de estos compuestos.

2. Un compuesto como en la reivindicación 1, donde por lo menos uno de R₂-R₆ es diferente de hidrógeno.
3. Un compuesto como en la reivindicación 1, donde por lo menos uno de R₂-R₆ es hidroxilo.
4. Un compuesto como en la reivindicación 3, donde por lo menos uno del citado hidroxilo está en la posición orto.
5. Un compuesto como en la reivindicación 3, donde el resto de R₂-R₆ son hidrógeno.
6. Un compuesto como en la reivindicación 1, donde por lo menos dos de R₂-R₆ son diferentes de hidrógeno.

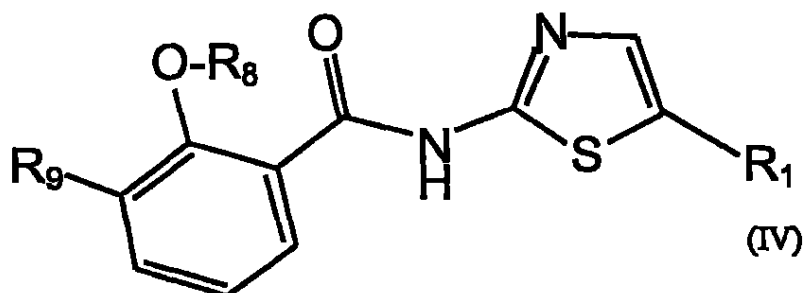
SA
56

7. Un compuesto como en la reivindicación 1, donde uno de R_2 - R_6 es hidroxilo y el resto de R_2 - R_6 son independientemente hidrógeno, C_1 - C_4 alquilo, $-C_1$ - C_4 alcoxi, aciloxi (preferiblemente acetoxi o propionoxi), nitro, halógeno, $-C(O)R_7$ donde R_7 es $-C_1$ - C_4 alquilo, o aromático, incluyendo sales e hidratos de estos compuestos.
8. Un compuesto como en la reivindicación 1, donde uno de R_2 - R_6 es hidroxilo y por lo menos uno de R_2 - R_6 es C_1 - C_4 alquilo, $-C_1$ - C_4 alcoxi, aciloxi, nitro, halógeno, $-C(O)R_7$ donde R_7 es $-C_1$ - C_4 alquilo, o aromático, incluyendo sales e hidratos de estos compuestos.
9. Un compuesto como en la reivindicación 1, donde el citado aciloxi es acetoxi o propionoxi y donde el citado aromático es fenilo o bencilo, que se puede sustituir de nuevo.
10. Un compuesto como en la reivindicación 1, donde R_1 es Br o Cl.
11. Un compuesto como en la reivindicación 1, donde R_2 - R_6 incluyen no más de un aciloxi y no más de un halógeno.
12. Un compuesto como en la reivindicación 1, donde dos R_2 - R_5 adyacentes conjuntamente forman un anillo bencilo.
13. Un compuesto como en la reivindicación 1, donde uno de R_2 - R_6 es hidroxilo y el resto de R_2 - R_6 son independientemente hidrógeno, C_1 - C_4 alquilo, $-C_1$ - C_4 alcoxi, aciloxi, o $-C(O)R_7$ donde R_7 es $-C_1$ - C_4 alquilo, incluyendo sales e hidratos de estos compuestos.
14. Un compuesto como en la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo conformado por
2-(acetoliloxi)-3-metil-N-(5-bromo-2-tiazolilo)benzamida (RM4803);
2-(hidroxi)-3-metil-N-(5-bromo-2-tiazolilo)benzamida (RM4819);

SS
ST

2-(acetoliloxi)-N-(5-bromo-2-tiazolilo)benzamida (RM4820);
2-(acetoliloxi)-5-metoxi-N-(5-bromo-2-tiazolilo)benzamida
(RM4821) y
2-(acetoliloxi)-5-metoxi-N-(5-bromo-2-tiazolilo)benzamida
(RM4822).

15. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (IV):



donde:

R₁ es halógeno,

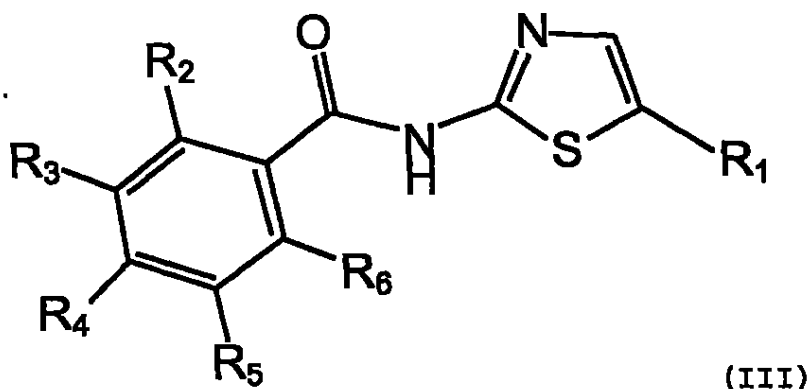
R₈ es -C(O)R₁₀, en la cual R₁₀ es -C₁-C₄ alquilo y R₉ es -C₁-C₄ alquilo o -C₁-C₄ alcoxi.

16. Un compuesto como en la reivindicación 14, donde R₁ es Cl o Br.
17. Un compuesto como en la reivindicación 14, donde R₈ es -C(O)R₁₀, en la cual R₁₀ es metilo, etilo, propilo o butilo, incluyendo isómeros de los mismos.
18. Un compuesto como en la reivindicación 14, donde R₉ es metilo o metoxi.
19. Un compuesto como en la reivindicación 14, seleccionado entre el grupo conformado por
2-(acetoliloxi)-3-metil-N-(5-bromo-2-tiazolilo)benzamida (RM4803);
2-(acetoliloxi)-3-metil-N-(5-cloro-2-tiazolilo)benzamida (RM4804) y

58
58

2-(acetoliloxi)-3-metoxi-N-(5-bromo-2-tiazolilo)benzamida
(RM4806).

20. Una composición farmacéutica comprendiendo como agente activo un compuesto de acuerdo con la fórmula (III):

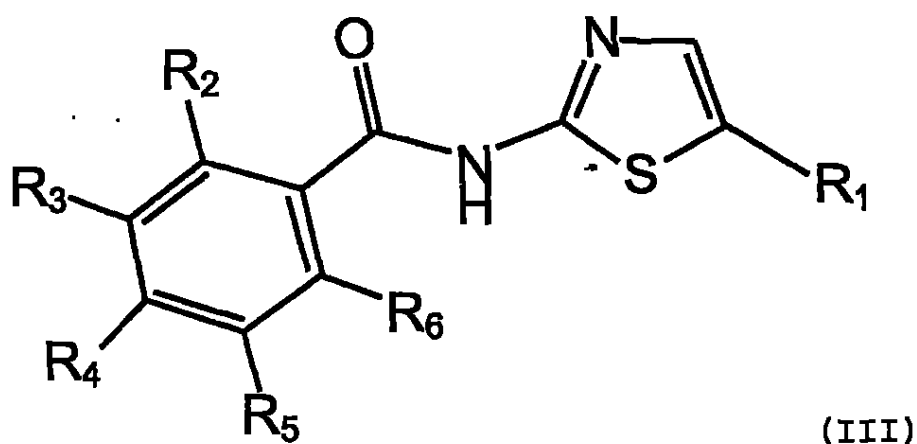


en la cual

R₁ es un átomo halógeno y

R₂-R₆ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, C₁-C₄ alquilo, -C₁-C₄ alcoxi, aciloxi, nitro, halógeno, -C(O)R₇ donde R₇ es -C₁-C₄ alquilo, o aromático incluyendo sales e hidratos de estos compuestos.

21. Un método para tratar infecciones virales comprendiendo administrar a un individuo que requiera el tratamiento, una cantidad efectiva de una composición farmacéutica comprendiendo como agente activo un compuesto de acuerdo con la fórmula (III):



en la cual

~~59~~
59

R_1 es un átomo halógeno y R_2 - R_6 son independientemente hidrógeno, hidroxilo, C_1 - C_4 alquilo, $-C_1$ - C_4 alcoxi, aciloxi, nitro, halógeno, $-C(O)R_7$ donde R_7 es $-C_1$ - C_4 alquilo, o aromático incluyendo sales e hidratos de estos compuestos.

RECEIVED
DEC 16 2005

PATENT COOPERATION TREA.

PCT/US2005/031888

BY:

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 02 December 2005 (02.12.2005)	To: PENDORF, Stephen, A. Pendorf & Culliff 5111 Memorial Highway Tampa, FL 33634-7358 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
Applicant's or agent's file reference 3765.174	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2005/031888	International filing date (day/month/year) 06 September 2005 (06.09.2005)
International publication date (day/month/year)	Priority date (day/month/year) 09 September 2004 (09.09.2004)
Applicant ROMARK LABORATORIES, L.C. et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR". In the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
06 September 2004 (06.09.2004)	80/606,354	US	16 November 2005 (16.11.2005)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Ana MENA VALENCIA

Facsimile No. (41 22) 319 97 40

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Eduar Navarro

Firma Responsable

Fecha 04-04-07

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

62

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO

REFERENCIA	Radicación No.	07 34189
	Solicitud internacional	PCT/US2005/031868
	Fecha inicio fase nacional	09/04/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

07933

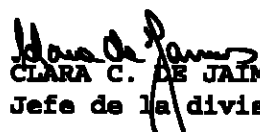
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. 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. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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 Unica No.10 de 2001.


CLARA C. DE JAIMES
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 6 JUL 2007
adpall