

Señor
Superintendente de Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-019203-00010-0000

Fecha: 2013-03-12 16:46:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 14

Referencia: Expediente No. 09.019.203

Solicitud de Patente de Invención titulada: "N-((1R, 2S, 5R)-5-ter-butilamino)-2-((S))-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil) acetamina y su forma cristalina como moduladores de la actividad del receptor de quimiocina".

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company

RECURSO DE REPOSICIÓN

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado según aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad Bristol-Myers Squibb Company, domiciliada en P.O. Box 4000, Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000, Estados Unidos de América, presento oportunamente el siguiente recurso de reposición en contra de la Resolución 1584 de fecha 28 de enero de 2013, notificado por listado único de notificación de propiedad industrial fijado el 5 de febrero de 2013, con el propósito de que se revoque la mencionada resolución.

1. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la Resolución 1584 de fecha 28 de enero de 2013, y en su lugar, se conceda el privilegio de patente de invención para la totalidad de las reivindicaciones (1 a 9).

2. ANTECEDENTES

2.1. La solicitud de patente tramitada en este expediente se presentó con 20 reivindicaciones, y de acuerdo a las modificaciones efectuadas durante el trámite quedaron 9 reivindicaciones (1 a 9). En la Resolución impugnada, el Despacho niega el derecho de patente para las reivindicaciones 1 a 9 con fundamento en falta de nivel inventivo.

2.2. Esta solicitud fue presentada ante ese Despacho el día 25 de febrero de 2009 y se le adjudicó el número de radicación 09.019.203.

2.3. El día 26 de marzo de 2009, el solicitante presentó un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 15 reivindicaciones.

2.4. Habiendo cumplido con los requisitos formales, la solicitud fue publicada el día 29 de mayo de 2009, en la Gaceta de la Propiedad Industrial No. 604, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros. Se solicitó el examen de patentabilidad el día 19 de noviembre de 2009.

2.5. Siguiendo con el trámite normal, ese Despacho emitió el **único** examen de fondo el día 27 de julio de 2012, en el cual manifestó que las reivindicaciones 10-12 no eran patentables, y objetó el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 8, con fundamento en las enseñanzas contenidas en los documentos WO2005021500 (**D1**) y WO2005054627 (**D2**). Este requerimiento fue oportunamente atendido el 5 de diciembre de 2012 por medio del radicado 09-019203-00007-0000, en el cual se allegó un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 9 reivindicaciones.

2.6. Por medio de la Resolución 1584 de fecha 28 de enero de 2013, notificado por listado único de notificación de propiedad industrial fijado el 5 de febrero de 2013, el Despacho niega las reivindicaciones 1 a 9 por cuanto considera que carecen de nivel inventivo a pesar de los argumentos presentados por la solicitante en la respuesta al examen de fondo.

2.7. Ese Despacho menciona que la falta de nivel inventivo se debe a las enseñanzas contenidas en el documento WO2005021500 (D1). Particularmente, el Examinador establece que:

“El documento WO2005021500 (D1) es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, el cual divulga moduladores de MCP-1 de la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, útiles para el tratamiento de la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple (...)

La diferencia entre el compuesto definido en la reivindicación 1, y el compuesto del documento D1 consiste en que en el compuesto de la invención el anillo está sustituido por acetamida y no por metilcarboxilato (...)

No se observa ningún efecto técnico sorprendente como consecuencia de la mencionada diferencia en la sustitución del anillo de ciclohexilo, ya que los resultados presentados en la presente solicitud en cuanto a la evaluación de las características farmacológicas no demuestran ninguna superioridad del compuesto reivindicado frente al compuesto más cercano divulgado en el documento D1 (Ejemplo 12 bd). Por el contrario, se muestra que los parámetros evaluados son muy cercanos, y en el caso del IC50 de enlace CCR2 (nM) el compuesto del documento D1 muestra aún mayor potencia.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar los compuestos conocidos en D1 para obtener compuestos alternativos que sean moduladores de MCP-1.

En consecuencia, una persona normalmente versada en la materia, estaría en la capacidad de realizar diferentes sustituciones al anillo base que se da a conocer en D1 (...) esperando con certeza, el lograr compuestos moduladores de MCP-1 tales como los de la reivindicación 1 de la solicitud estudiada. Lo anterior teniendo en cuenta que la actividad se

debe al núcleo farmacofórico de la molécula, y la modificación realizada en la estructura, que es una modificación menor, no ocasiona una variación importante en su actividad, por lo que no resulta evidente el aporte técnico dado por la solicitud, y por lo tanto, la solución técnica propuesta carece de nivel inventivo (...)

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

3.1 Objeto de la invención

Antes de entrar a discutir la patentabilidad de la presente invención, considero importante señalar que el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, conformado por 9 reivindicaciones se encuentra dirigido a proteger un compuesto que es N-((1R,2S,5R)-5-(tert-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y su forma cristalina.

Tal como se demostró durante el trámite, el compuesto de la presente invención no solamente es novedoso con respecto al arte previo, tal como lo ha reconocido su Despacho, sino que también cumple con el requisito de nivel inventivo.

De esta manera, habiendo establecido qué es lo que se desea proteger con la presente solicitud, y me permito presentar los argumentos que sustentan mi solicitud de revocación de la mencionada Resolución:

3.2 El requisito de nivel inventivo

Su Despacho ha reconocido la novedad de la presente solicitud por lo tanto, el requisito a debatir es el nivel inventivo.

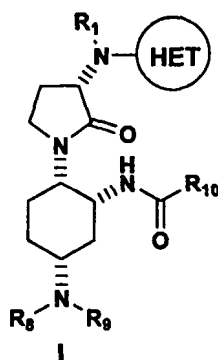
El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando “*si para una persona del oficio normalmente versada en la materia*

técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

Contrario a lo que plantea el Examinador, el documento del arte previo citado no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud, por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en el documento D1.

En primer lugar, es importante señalar que en las páginas 30, 31 y 32 de la memoria descriptiva originalmente presentada, claramente se muestra lo concerniente al nivel inventivo de la solicitud en estudio tal como se transcribe a continuación:

"La presente invención proporciona un antagonista o agonistas/antagonistas parciales novedosos de la actividad del receptor MCP-1: N-((1R,2S,5R)-5-(tert-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida, o un sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptables de los mismos, que tiene una combinación inesperada de características farmacológicas deseables. Las formas cristalinas de la presente invención también se proporcionan. Las composiciones farmacéuticas que contienen los mismos y los métodos de uso de los mismos como agentes para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, autoinmunes, metabólicas, cáncer y/o cardiovasculares también es un objetivo de esta invención. La presente descripción también proporciona un proceso para preparar los compuestos de la fórmula (I), incluyendo N-((1R,2S,5R)-5-(tert-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida:



en donde R1, R8, R9, R10 y  son como se describen en la presente. Los compuestos que son intermediarios útiles de los procesos también se proporcionan en la presente.

La N-((1R,2S,5R)-5-(tert-butilamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil)acetamida, demuestra inesperadamente una combinación deseable de características farmacológicas incluyendo un grado alto sorpresivamente de biodisponibilidad oral en combinación con indicaciones que es altamente eficaz y tiene criterios de seguridad excelentes.

Los moduladores conocidos de los receptores CCR2, tales como aquellos descritos en la publicación de Patente WO2005021500 A1 publicado el 10 de marzo de 2005 (Patente de EUA No. 7,163,937, presentada el 16 de Enero de 2007, asignado para la Solicitud actual) que demuestra un grado adecuado de permeabilidad de membrana (un factor crítico de biodisponibilidad oral), no son suficientemente eficaces, como se mide por su capacidad de enlazar a CCR2 (una medición de eficacia), y/o carecen de criterios apropiados para seguridad como se indica por la selectividad del canal de iones como se mide por hERG y estudios del canal de iones Na⁺.

En segundo lugar, mi representada no está de acuerdo con la afirmación del examinador en cuanto a que "el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar los compuestos conocidos en D1 para obtener compuestos alternativos que sean moduladores de MCP-1".

Como se mencionó anteriormente, el compuesto de la presente invención demuestra inesperadamente una combinación deseable de características farmacológicas incluyendo sorpresivamente un alto grado de biodisponibilidad oral en combinación con indicaciones que es altamente eficaz y tiene criterios de seguridad excelente.

Además, en la página 32 se describe el problema técnico a resolver que incluye que en el estado de la técnica se presenta la falta de criterios apropiados para seguridad, como se indica por la selectividad de canal de iones como se mide por estudios del canal de iones

Na⁺, y en la página 33 se resume la solución técnica proporcionada por la presente invención. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención demuestra sorprendentemente un grado alto de permeabilidad de membrana y mantiene aún la capacidad de enlazar a CCR2 potente junto con excelente selectividad del canal de iones.

La presente invención presenta un efecto sorprendente en comparación con el arte citado por su Despacho D1 tal como se muestra a continuación en la tabla 1:

Tabla. No. 1 Comparación entre el compuesto de la solicitud en estudio y el compuesto revelado en D1.

Compuesto	IC ₅₀ (nM)	Permeabilidad (nm/seg)	Selectividad contra el canal de enlace Na ⁺
Compuesto de la reivindicación 1	2.74	560	13% a 10,000 nM
Ejemplo bd del documento D1	1.15	392	54% a 10,000 nM

De los anteriores resultados es claro que el ejemplo 1 de la presente invención exhibe un valor comparable IC₅₀, logra además una permeabilidad mucho más alta y la selectividad contra el canal de enlace Na⁺ (inhibición del 13% vs. 54% a 10,000 nM). Tal como se menciona en la memoria descriptiva de la solicitud en estudio, una de las ventajas deseables de la presente invención es disminuir el potencial para efectos secundarios adversos mediante la mejora de selectividad del canal de ion.

Así mismo, tal como lo menciona la Guía¹ para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad expedida por la Superintendencia de Industria y Comercio en el numeral 2.13.6.2 de las páginas 125 y 126, el solicitante puede presentar información complementaria y ejemplos comparativos ante una objeción de nivel inventivo, y de esta forma demostrar la presencia de un efecto técnico sorprendente o una ventaja de la invención respecto al estado de la técnica.

¹ Guía expedida por la SIC en Diciembre de 2011.

De acuerdo con lo anterior, mi representada presenta los siguientes datos de PK en ratón para demostrar además la magnífica exposición lograda por el compuesto de la presente invención después de la dosis oral comparada con el compuesto 12bd del documento D1:

El compuesto de la presente invención dosificado a 10mg/kg obtiene un Cmax de 1840 nM y un AUC (0-3 h) de 2416 nM*h, mientras que el compuesto 12bd de D1 dosificado oralmente a 25 mg/kg obtiene un Cmax de 420 nM y un AUC (0-4h) de 1102 nM*h.

La combinación deseable de características farmacológicas logradas por el compuesto de la solicitud en estudio lo hace un candidato viable para medicamento, mientras que los datos de enlace de canal Na⁺ en sí mismos hacen que el compuesto 12bd del documento D1 no sea considerado como un candidato viable para medicamento.

Teniendo en cuenta lo anterior, rogamos a su Despacho analizar nuevamente el problema técnico de la presente invención así como la solución aportada por la presente invención.

Respetuosamente también solicitamos a su Despacho que analice la tabla comparativa No. 1 entre el compuesto de la presente invención y el ejemplo 12 bd del documento D1 mencionada anteriormente, así como los datos PK que ahora se presentan en éste escrito y que claramente demuestran el nivel inventivo de la solicitud en estudio.

3.3 Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

Aunque compartimos la opinión de su Despacho en cuanto a que el otorgamiento de una patente equivalente a la presente solicitud Colombiana por otras Oficinas no obliga a su Despacho a actuar de la misma forma, no debe desatenderse el hecho de que Oficinas de patentes como la Europea hayan reconocido la novedad y el nivel inventivo de la solicitud equivalente a la solicitud Colombiana No. 09.019.203, y haya otorgado patente a la misma invención que se tramita en Colombia con número de patente EP 2 046 779. Adjunto carátula de dicha patente para su información.

De hecho, la concesión de las solicitudes correspondientes en otros países del mundo, resulta de gran importancia ya que este hecho ha sido considerado dentro del Artículo 46 de la

Decisión 486, en el cual se establece que la Oficina Nacional competente podrá requerir informes de otras oficinas de propiedad industrial, para lo cual el solicitante podrá proporcionar copia de los resultados de exámenes de patentabilidad efectuados respecto de las solicitudes extranjeras correspondientes. En este sentido, de acuerdo con dicho Artículo 46, la Oficina Nacional competente podrá reconocer los resultados de los exámenes como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad de la invención, como es el caso de las solicitudes concedidas en el extranjero.

En este sentido, debe tenerse en cuenta que la independencia que posee la SIC para juzgar la patentabilidad de una invención, se refiere más a las excepciones de patentabilidad que lógicamente pueden variar o a las causales de nulidad o cancelación, respecto de las cuales cada país puede tener su propio criterio. Sin embargo, tratándose de la apreciación de nivel inventivo, como el discutido en este caso, el cual es requisito *sine qua non* de toda patente, es evidente que los criterios de apreciación no varían mucho de legislación a legislación, y que una apreciación positiva acerca de la existencia de nivel inventivo por parte de la Oficina Europea, sí constituye un indicio más que razonable de que la solicitud es patentable.

Al demostrarse que la Resolución No. 1584 del 28 de Enero de 2013 fue emitida con base en un análisis erróneo para el requisito de nivel inventivo, solicito de manera respetuosa que se revoque la Resolución No. 1584 y en su lugar se acepten los argumentos y datos comparativos entre la presente invención y D1 que demuestran el nivel inventivo de la presente invención, y por consiguiente se otorgue el título de patente a la invención titulada "N-((1R, 2S, 5R)-5-ter-butilamino)-2-((S))-2-oxo-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)ciclohexil) acetamina y su forma cristalina como moduladores de la actividad del receptor de quimiocina".

BAKER & M^CKENZIE

4. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Avenida 82 No. 10-62 Piso 6 de la ciudad de Bogotá, D.C.

Atentamente,



ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén
T.P. 20.281

Anexo: Copia de la carátula y reivindicaciones de la patente EP 2 046 779

BM_MGT/BOGDMS-#1420898-V1-P2009_000032-RECURSO_DE_REPOSICIÓN.DOC



(11) EP 2 046 779 B1

(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

- (45) Date of publication and mention of the grant of the patent:
18.05.2011 Bulletin 2011/20

(21) Application number: 07013363.4

(22) Date of filing: 26.07.2007
- (51) Int Cl:
C07D 403/12^(2006.01) C07D 207/273^(2008.01)
A61K 31/4025^(2006.01)

(86) International application number:
PCT/US2007/074377

(87) International publication number:
WO 2008/014360 (31.01.2008 Gazette 2008/05)

(54) MODULATORS OF CHEMOKINE RECEPTOR ACTIVITY, CRYSTALLINE FORMS AND PROCESS
MODULATEUREN DER CHEMOKINREZEPTORAKTIVITÄT, KRISTALLINE FORMEN UND VERFAHREN
MODULATEURS DE L'ACTIVITÉ DU RÉCEPTEUR DE CHIMIOKINE, FORMES CRISTALLINES ET PROCÉDÉ

(84) Designated Contracting States: AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL PL PT RO SE SI SK TR Designated Extension States: HR (30) Priority: 28.07.2006 US 834235 P 21.03.2007 US 896026 P 25.07.2007 US 782742 (43) Date of publication of application: 15.04.2009 Bulletin 2009/16 (60) Divisional application: 10001989.2 / 2 194 051 (73) Proprietor: Bristol-Myers Squibb Company Princeton NJ 08543-4000 (US) (72) Inventors: • CARTER, Percy, H. Princeton, NJ 08543 (US)	• DUNCIA, John, V. Princeton, NJ 08543 (US) • MUDRYK, Boguslaw, M. New Brunswick, NJ 08903 (US) • RANDAZZO, Michael, E. New Brunswick, NJ 08903 (US) • XIAO, Zili Princeton, NJ 08543 (US) • YANG, Michael, G. Princeton, NJ 08543 (US) • ZHAO, Rulin Princeton, NJ 08543 (US) (74) Representative: Beacham, Annabel Rose Dehns St Bride's House 10 Salisbury Square London EC4Y 8JD (GB) (56) References cited: WO-A-2005/021500 US-A1- 2005 054 627
--	---

Note: Within nine months of the publication of the mention of the grant of the European patent in the European Patent Bulletin, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to that patent, in accordance with the Implementing Regulations. Notice of opposition shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

EP 2 046 779 B1

12

TABLE 13

Determination of in vivo receptor occupancy of Example 1 in blood of hCCR2 KI mice in the 48-hour TG peritonitis model						
Dose (mg/kg)	Concentration of Mouse MCP-1 in plasma (nM)	Concentration of free Examples 1 in plasma (nM) (fold IC90 CCR2 binding)	% mouse MCP-1 bound CCR2	% of Example 1-bound CCR2	% free CCR2	% inhibition of monocyte/macrophage infiltration ^a
100	0.015	53 (1.8)	0.04	97.6	2.4	78
25	0.017	14 (0.5)	0.16	91.2	8.6	74
1	0.005	1.4 (0.05)	0.26	51.4	48.3	24
0 (vehicle)	0	0	0	0	100	0

Section 3. Chronic Efficacy Studies

Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) Methods

[0302] To assess the effect of Example 1 on chronic models of disease, we used the EAE model of multiple sclerosis in hCCR2 KI mice. To study the effect of Example 1 on EAE model, 10 mice per group were used. On day 0, hCCR2 KI mice were immunized subcutaneously with a total of 200 µl of 300 µg myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 35-55 (Genemed Synthesis) mixed 1:1 with 300 µg Mycobacterium tuberculosis (H37Ra) (Becton-Dickinson) in incomplete Freund's adjuvant (IFA) (Sigma-Aldrich). On day 0 (two hours post-immunization) and day 2, mice were injected intraperitoneally with 100 µl of 400 ng pertussis toxin. Clinical scoring began on day 10, continued three times per week throughout the study, and was based on a scale of 0-5: 0, no signs of disease; 0.5, partial tail weakness; 1, limp tail or waddling gait with tail tonic; 1.5, waddling gait with partial tail weakness; 2, waddling gait with limp tail (ataxia); 2.5 (ataxia with partial limb paralysis; 3, full paralysis of one limb; 3.5, full paralysis of one limb with partial paralysis of a second limb; 4, full paralysis of two limbs; 4.5, moribund; 5, death. Oral dosing of Example 1 at 25 mg/kg and 55 mg/kg (BID) was initiated on day 1.

Results

[0303] Example 1 at both doses reduced the area under curve (AUC) of the clinical score by 49% (p < 0.05) (Figure 22). The IC50 is 3.7 nM for Example 1 in ¹²⁵I-mouse MCP-1 binding to hCCR2-expressing cells, hPBMCs (mimicking hCCR2 KI setting). Based on this IC50 value, the 25 and 55 mg/kg doses resulted in a free plasma trough concentration of 1- and 3-fold the binding IC90. Histological evaluation of the spinal cord on Day 22 did not demonstrate a significant difference in total inflammatory cellular infiltrate between mice treated with Example 1 versus vehicle. A marked neutrophil infiltrate was observed in mice treated with compound.

Claims

1. A compound that is N-((1R,2S,5R)-5-(*tert*-butylamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluoromethyl)quinazolin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)cyclohexyl)acetamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
2. A compound of claim 1 that is a crystalline form of N-((1R,2S,5R)-5-(*tert*-butylamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-(trifluoromethyl)quinazolin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)cyclohexyl)acetamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
3. The crystalline form of claims 1-2 characterized by unit cell parameters substantially equal to the following:

EP 2 046 779 B1

Cell dimensions:

- a = 18.7240(4)
- b = 8.0171(2)
- c = 19.6568(5)
- $\alpha = 90$
- $\beta = 114.935(2)$
- $\gamma = 90$
- $V(\text{\AA}^3) = 2675.7(1)$
- Space group $P2_12_12_1$
- Molecules/unit cell 2

wherein said crystal is at a temperature of about +22°C (RT).

- 4. The crystalline form of claims 1-3 characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising three or more of 20 values ($\text{CuK}\alpha \lambda = 1.5418 \text{\AA}$) selected from 5.5, 9.1, 12.1, 14.0 and 19.2, at a temperature of about 22°C.
- 5. The crystalline form of claims 1-4 further characterized by a powder x-ray diffraction pattern comprising four or more of 29 values ($\text{CuK}\alpha \lambda = 1.5418 \text{\AA}$) selected from 5.5, 9.1, 12.1, 14.0 and 19.2 at a temperature of about 22°C.
- 6. The crystalline form of claims 1-5 characterized by fractional atomic coordinates substantially as listed in Table 3.
- 7. The crystalline form of claims 1-6 having a power x ray diffraction pattern substantially according to Figure 2.
- 8. A pharmaceutical composition comprising a compound of claims 1-7, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.
- 9. A compound according to claims 1-8 for use in treating a disease in a mammal, wherein the disease is selected from diabetes, obesity, metabolic syndrome, stroke, neuropathic pain, ischemic cardiomyopathy, psoriasis, hypertension, scleroderma, osteoarthritis, aneurism, fever, cardiovascular disease, Crohn's disease, congestive heart failure, autoimmune diseases, HIV-infection, HIV-associated dementia, psoriasis, idiopathic pulmonary fibrosis, transplant arteriosclerosis, physically- or chemically-induced brain trauma, inflammatory bowel disease, alveolitis, colitis, systemic lupus erythematosus, nephrotoxic serum nephritis, glomerulonephritis, asthma, multiple sclerosis, atherosclerosis, vasculitis, vulnerable plaques, rheumatoid arthritis, restenosis, venous neointimal hyperplasia, dialysis-graft neointimal hyperplasia, arterio-venous shunt intimal hyperplasia, organ transplantation, chronic allograft nephropathy, and cancer.
- 10. A compound of claim 9 wherein the disease is selected from diabetes, obesity, Crohn's disease, systemic lupus erythematosus, glomerulonephritis, multiple sclerosis, atherosclerosis, restenosis, and organ transplantation.
- 11. A compound of claims 9-10 wherein the disease is selected from multiple sclerosis, atherosclerosis, Crohn's disease, and diabetes.
- 12. A pharmaceutical composition of claim 8, further comprising one or more other active ingredients.

Patentansprüche

- 1. Verbindung, die N-((1R, 2S, 5R)-5-(tert-Butylamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-trifluormethyl)chinazolin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)cyclohexyl)acetamid ist, oder ein pharmazeutisch akzeptierbares Salz davon.
- 2. Verbindung nach Anspruch 1, die eine kristalline Form von N-((1R, 2S, 5R)-5-(tert-Butylamino)-2-((S)-2-oxo-3-(6-trifluormethyl)chinazolin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)cyclohexyl)acetamid ist, oder ein pharmazeutisch akzeptierbares Salz davon.
- 3. Kristalline Form nach den Ansprüchen 1-2, gekennzeichnet durch Parameter der Einheitszelle, die im Wesentlichen gleich den folgenden sind:

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference 11079 PCT	FOR FURTHER ACTION	See item 4 below
International application No. PCT/US2007/074377	International filing date (day/month/year) 26 July 2007 (26.07.2007)	Priority date (day/month/year) 28 July 2006 (28.07.2006)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 9 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

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

☒ Box No. I	Basis of the report
☐ Box No. II	Priority
☐ Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☒ Box No. IV	Lack of unity of invention
☒ Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☐ Box No. VI	Certain documents cited
☐ Box No. VII	Certain defects in the international application
☒ Box No. VIII	Certain observations on the international application

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

	Date of issuance of this report 03 February 2009 (03.02.2009)
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Nora Lindner
Facsimile No. +41 22 338 82 70	e-mail: pt11.pct@wipo.int