

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-037018- -00007-0000

Fecha: 2013-04-25 16:54:31

Tra. 11 PATENTE I/II

Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASE NACIONAL I

Folios: 20

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-RESPIVERT LIMITED.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPUESTOS DERIVADOS DE PIRAZOL-5-ILÚREA INHIBIDORES DE LA CINASA MAP P38".-Clase C07D 401/12.-Expediente número 11-037.018.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 29 de Enero de 2013.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el Señor Examinador bajo los acápites de doble patentamiento, concisión y nivel inventivo, me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, por medio de lo cual se superan completamente dichas objeciones.

3. **Modificaciones en el capítulo reivindicatorio**

Inicialmente me permito manifestar que como parte de la respuesta a las objeciones realizadas por ese Despacho, el solicitante ha decidido modificar el capítulo reivindicatorio de la siguiente manera:

- Eliminando las reivindicaciones 2, 6, 7, 10 y 11 actualmente presentadas, y re-enumerando las reivindicaciones remanentes, razón por la cual el nuevo capítulo reivindicatorio está conformado por 10 reivindicaciones;

- Reemplazando en la reivindicación 1 las expresiones 'arilo', 'heteroarilo' y 'heterociclilo' por las nuevas expresiones 'fenilo', 'un grupo heteroarilo seleccionado entre tiofeno, oxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, oxadiazol,

1,2,3 triazol, 1,2,4 triazol, piridina, piridazina, pirimidina y pirazina' y 'un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros', respectivamente, lo cual encuentra pleno sustento en, por ejemplo, las páginas 12 y 13 de la descripción;

- Restringiendo en la reivindicación 1 los posibles significados de las variables R^3 (la cual ahora representa un átomo de hidrógeno), Ar (la cual ahora representa únicamente un anillo de naftilo no sustituido o sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino, mono o di-alquilamino C_{1-4}) y L (la cual ahora tan solo representa un grupo $-O(CH_2)_m-$, en donde m es 0, 1 ó 2), lo anterior de conformidad con lo establecido en las reivindicaciones 2, 6 y 7 actualmente presentadas y que han sido eliminadas;
- Estableciendo en la reivindicación 1 que la variable X de la fórmula (I) corresponde a un anillo de piridina, lo anterior de conformidad con lo establecido en la reivindicación 11 actualmente presentada, la cual ha sido eliminada;
- Exceptuando del alcance de la nueva reivindicación 1 el compuesto N-(4-((4-(3-(3-*terc*-Butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil) piridin-2-il)-2-metoxiacetamida; y
- Eliminando de la reivindicación 14 actualmente presentada (nueva reivindicación 9) los compuestos específicos allí mencionados originalmente y que caen dentro del alcance de la solicitud de patente colombiana CO 2011-037.006. Debido a lo anterior, dicha nueva reivindicación 10 comprende 17 compuestos químicos específicos.

Visto lo anterior, me permito manifestar que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión no amplían de manera alguna el alcance de la solicitud presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4. Título de la solicitud

De acuerdo con el señor Examinador, el título de la solicitud se considera muy general y no ilustra detalladamente el objeto de la invención.

Atendiendo a lo anterior, el solicitante ha decidido reemplazar el título presentado originalmente por el siguiente:

**"COMPUESTOS DERIVADOS DE PIRAZOL-5-IL ÚREA INHIBIDORES DE LA
CINASA MAP P38"**

con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

5. Doble patentamiento

De otro lado, el señor Examinador asevera en su Concepto Técnico que el objeto de la invención que se divulga en la solicitud de patente colombiana con número de expediente 2011-037.006 se encuentra plenamente contenido dentro de las características técnicas del objeto de la solicitud de patente en cuestión, sugiriendo entonces eliminar algunas de las solicitudes, eliminar la materia compartida o fusionarlas.

En respuesta a lo anterior y de conformidad con lo mencionado en el numeral 3 del presente memorial, atentamente me permito señalar que el solicitante ha modificado el capítulo reivindicatorio de la presente invención para excluir de su alcance la materia que se solapa con la solicitud de patente colombiana CO 2011-037.007, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

6. Concisión del capítulo reivindicatorio

El señor Examinador objeta la claridad del capítulo reivindicatorio aduciendo que la reivindicación 1 no es concisa debido a que comprende expresiones que abarcan un gran número de compuestos y que por lo tanto no permiten establecer de manera clara el alcance de la solicitud.

En respuesta a lo anterior y de conformidad con lo señalado en el numeral 3 del presente memorial, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio ha sido modificado de manera que ahora los posibles significados de las variables R3, Ar, L, X y Q han sido restringidas, y por lo tanto el alcance del nuevo capítulo reivindicatorio corresponde de manera inequívoca a una generalización razonable de los ejemplos revelados por el solicitante en la descripción de la invención.

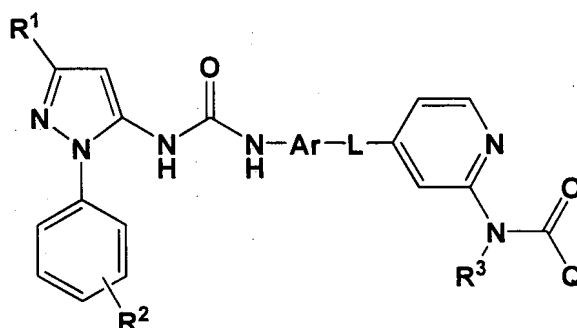
Visto lo anterior, me permito señalar que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que es claro, conciso y encuentra pleno sustento en la descripción de la solicitud.

7. Nivel inventivo de la solicitud

Finalmente, de acuerdo con el señor Examinador la solicitud de patente en cuestión carece de nivel inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos: **WO 03/072569 (D1)** y **WO 2004/100946 (D2)**.

En respuesta a lo anterior y con el ánimo de demostrar ante ese Despacho que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión es inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, atentamente me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas:

a) La solicitud de patente en cuestión se encuentra dirigida a proteger novedosos compuestos químicos que actúan como inhibidores de la enzima cinasa MAP p38, (en particular de las enzimas cinasa MAP p38 alfa y gama) y que presentan la siguiente estructura química general:



donde los posibles significados de las variables R^1 , R^2 , R^3 , Ar, L y Q se encuentran debidamente definidos en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud.

b) Ahora bien, tal y como lo señala el señor Examinador, la diferencia estructural entre los compuestos de la presente invención y aquellos divulgados en D1 es la inversión de la función amida en el sustituyente adjunto al anillo de piridina, es decir, la diferencia es el reemplazo del radical $-CO-NR^5R^6$ de los compuestos de D1 por el radical $-NHCOQ$ en los compuestos de la presente invención.

Sin embargo, el señor Examinador sugiere que dicho reemplazo sería obvio a la luz de las enseñanzas del documento D2 debido a que dicha anterioridad enseña compuestos caracterizados por la presencia de un grupo 4-piperidil que tiene un sustituyente $-X-A$ sobre el átomo de nitrógeno, donde X puede representar un grupo

-NHC(O)- y A preferiblemente representa un alquenilo opcionalmente sustituido (ver página 15, líneas 30 - 31, y página 19, líneas 10 - 11 de D2).

Con respecto a lo anterior me permito señalar que a partir de las enseñanzas del documento D2 la persona medianamente versada en la materia de ninguna manera habría podido estar motivada a modificar los compuestos enseñados en D1 para llegar a los compuestos revelados en la solicitud de patente en cuestión, toda vez que dicha anterioridad (D2) no sugiere la incorporación de una amida invertida sobre un anillo de piridina, y adicionalmente, el patrón de sustitución de los compuestos divulgados en D2 resulta ser incompatible con el de los compuestos del documento D1 debido a que la valencia del átomo de nitrógeno de la piridina lo hace incapaz de ser sustituido sin que se obtenga una sal de amonio cuaternaria.

Adicionalmente, las propiedades electrónicas de un grupo N-acilpiperidina y N-acilpiridina son muy diferentes, y por lo tanto la persona medianamente versada en la materia de ninguna manera pensaría que tales grupos pueden ser intercambiados dentro de la estructura química de un compuesto. En consecuencia, dicha persona medianamente versada en la materia de ninguna manera estaría motivada por las enseñanzas del documento D2 para incluir un radical -NHCOQ como un sustituyente en posición orto sobre un anillo de piridina, tal y como es característico de los compuestos revelados en la presente invención.

Sumado a lo anterior, también considero de gran importancia resaltar ante ese Despacho que los compuestos divulgados en el documento D2 se caracterizan porque tienen un grupo -CH₂- como enlazante (el cual correspondería por posición a la variable L de la fórmula general (I) de la presente invención). Sin embargo, de conformidad con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, es claro que la variable L de ninguna forma puede corresponder a un grupo -CH₂-, hecho que representa una diferencia adicional entre los compuestos enseñados en D2 y aquellos divulgados en la presente invención.

c) Sumado a lo anterior, me permito señalar que las ventajas técnicas de los compuestos revelados en la solicitud de patente en cuestión frente a aquellos divulgados en el documento D1 son evidentes a partir de los resultados experimentales obtenidos por el solicitante luego de comparar las propiedades de un compuesto específico revelado en la presente invención con las propiedades de dos de los compuestos estructuralmente más cercanos que son divulgados en el documento D1.

En efecto, el Anexo II del presente memorial corresponde al reporte del análisis experimental comparativo entre la actividad biológica del compuesto revelado en el ejemplo 1 de la presente invención (mencionado en el reporte como 'Compuesto 1') y el penúltimo y último compuestos divulgados en la página 34 del documento D1 (mencionados en el reporte como 'Compuesto 2' y 'Compuesto 3', respectivamente), empleando los mismos ensayos experimentales divulgados en detalle en la descripción de la solicitud de patente en cuestión.

Ahora bien, las conclusiones de tales ensayos experimentales son claras cuando establecen lo siguiente:

"El compuesto 1 es más potente que el compuesto 2 y el compuesto 3 en ensayos para la actividad inhibitoria de la enzima cinasa MAPp38, de liberación de IL-8 inducida por HRV16, de liberación de IL-8 inducida por LPS en células U937 diferenciadas, y como un inhibidor de la acumulación de neutrófilos inducida por LPS en ratones (ver ensayos 1 y 2).

El compuesto 1 muestra una mayor duración de acción frente al compuesto 2 al momento de actuar como inhibidor de la acumulación de neutrófilos inducida por LPS en ratones, luego de su administración tópica en el pulmón (ver ensayo 3).

Los ensayos muestran claramente que el compuesto 1 parece ser un agente anti-inflamatorio superior frente al compuesto 2 y al compuesto 3, con un orden de clasificación de potencia: compuesto 1 > compuesto 2 > compuesto 3."

Adicionalmente, considero de gran importancia señalar que a partir de lo mencionado en la descripción de la solicitud, el objetivo técnico buscado por el solicitante fue el de desarrollar compuestos químicos con actividad anti-inflamatoria de mayor eficacia y duración a aquella obtenida con los compuestos conocidos en el estado de la técnica anterior, objetivo que se cumplió a cabalidad de acuerdo con los resultados mostrados en el Anexo II del presente memorial.

d) Finalmente, como Anexo III del presente memorial me permito presentar ante ese Despacho un reporte experimental de otros ensayos realizados por el solicitante con el objetivo de demostrar la actividad biológica de otros compuestos representativos de la presente invención.

Dichos ensayos experimentales incluyeron la realización de pruebas de apantallamiento in vitro (inhibición de las enzimas p38MAPKa y p38MAPKy, así como

inhibición de la liberación estimulada de TNF α en células U937 y THP-1) de 39 compuestos que caen dentro del alcance del nuevo capítulo reivindicatorio, luego de lo cual los realizadores llegaron a la siguiente conclusión:

"Los compuestos de la invención que fueron probados son inhibidores altamente efectivos de las enzimas p38MAPK α y p38MAPK γ , mostrando buena eficacia en ensayos celulares de actividad anti-inflamatoria. Hubo pocos casos en el ensayo MTT para los cuales los compuestos bajo estudio dieron un resultado positivo, los cuales, sin embargo, mostraron una potencia particular en los demás ensayos de apantallamiento in vitro. La concentración probada en el ensayo MTT es muy alta para un compuesto tendiente a ser empleado mediante administración tópica en el pulmón. Estos resultados indican que los compuestos de la invención muestran un adecuado índice terapéutico y por lo tanto deben tener un buen potencial terapéutico."

En consecuencia, con base en la evidencia experimental presentada por el solicitante en los Anexos II y III del presente memorial con respecto a las propiedades mejoradas de los compuestos revelados en la solicitud de patente en cuestión frente a aquellos divulgados en el estado de la técnica anterior, me permito manifestar ante ese Despacho que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

8. **Concesión de la patente por parte de la Oficina de Patentes de Estados Unidos**

Aparte de lo mencionado previamente, me permito resaltar ante ese Despacho que la solicitud de patente en cuestión ha sido aceptada por la Oficina de Patentes de Estados Unidos, razón por la cual se concedió la patente US 8,293,748 B2 (Anexo IV).

En este sentido, ante todo considero de imperiosa necesidad señalar que con la información mencionada anteriormente de ninguna manera pretendo desconocer la independencia de la que goza la Superintendencia de Industria y Comercio al momento de analizar los méritos de patentabilidad de una solicitud, de acuerdo con las disposiciones del Convenio de París para la protección de la propiedad industrial.

Sin embargo, también considero de gran importancia resaltar el hecho de que los Examinadores de la Oficina de Patentes de Estados Unidos han reconocido que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión es clara, concisa, novedosa, inventiva e industrialmente aplicable, hecho que evidentemente representa un claro indicio de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión Andina 486 de 2000.

9. **Conclusión**

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, y de conformidad con los argumentos técnicos presentados para demostrar la concisión y el nivel inventivo de dicho nuevo capítulo reivindicatorio, resulta completamente claro que se han superado las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, y por lo tanto dicha invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

10. Anexo al presente memorial me permito presentar:

- (i) Copia de las páginas **94 a 98** del nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está compuesto por **10** reivindicaciones y reemplaza al documento actualmente presentado;
- (ii) Copia traducida al castellano del Reporte de estudio comparativo realizado entre la actividad biológica del compuesto revelado en el ejemplo 1 de la presente invención y los dos últimos compuestos divulgados en la página 34 del documento D1;
- (iii) Copia traducida al castellano del Reporte de pruebas biológicas de los compuestos de la solicitud de patente en cuestión; y
- (iv) Copia de la carátula y el capítulo reivindicatorio de la patente estadounidense US 8,293,748 B2.

11. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



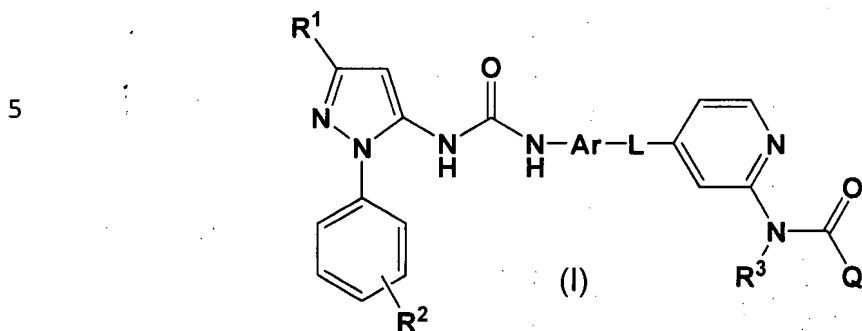
ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Dirección para Notificaciones: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde R^1 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo;

10 R^2 es H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo;

R^3 es H;

Ar es un anillo de naftilo, el cual puede estar no sustituido o sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino, mono o di-alquilamino C_{1-4} ;

15 L representa el grupo $-O(CH_2)_m-$, en el cual m es 0, 1 ó 2;

Q se selecciona entre:

- a) una cadena alquilo de C_{1-10} saturada o insaturada, ramificada o no ramificada, en donde por lo menos un carbono (por ejemplo 1, 2 ó 3 carbonos) se reemplaza con un heteroátomo seleccionado entre O, N, y
- 20 $S(O)_p$, en donde dicha cadena está opcionalmente sustituida con uno o más grupos independientemente seleccionados entre oxo, halógeno, fenilo, un grupo heteroarilo seleccionado entre tiofeno, oxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, oxadiazol, 1,2,3 triazol, 1,2,4 triazol, piridina, piridazina, pirimidina y pirazina o un grupo
- 25 heterociclilo de 5 o 6 miembros, y donde cada grupo fenilo, heteroarilo o heterociclilo tiene 0 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , amino, y mono o di-alquilamino C_{1-4} ,

con la condición de que el átomo enlazado directamente al carbonilo en -NR³C(O)- no sea un oxígeno o un átomo de azufre; y

- b) un alquilC₀₋₈ heterociclilo, dicho grupo heterociclilo comprende al menos un heteroátomo seleccionado de O, N y S y está opcionalmente sustituido por uno o dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, amino, mono y di-alquilaminoC₁₋₄;

p es 0, 1 o 2;

- o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los estereoisómeros y tautómeros de los mismos,

con la condición de que el compuesto no es el *N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida.

2. Un compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R¹ es *terc*-butilo.

3. Un compuesto de fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado además porque R² es metilo.

4. Un compuesto de fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque R² está en la posición para.

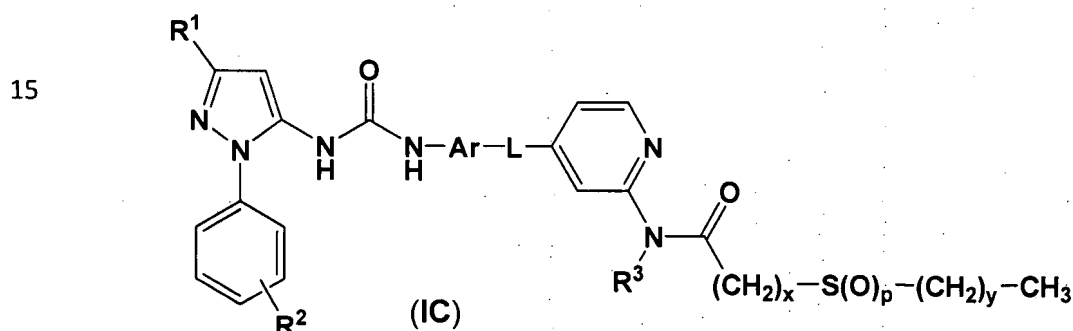
5. Un compuesto de fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado además porque Q se selecciona de:

NR ³ C(O)CH ₂ O-alquiloC ₁₋₆ ,	-NR ³ C(O)CH ₂ O(CH ₂) ₂ OCH ₃ ,	-
NR ³ C(O)CH(CH ₃)OCH ₃ ,	-NR ³ C(O)CH ₂ NHCH ₃ ,	-

$\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -alquilo C_{1-7} , $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquiloC}_{1-4})\text{alquiloC}_{1-5}$, y $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{CHN}[(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3]_2$.

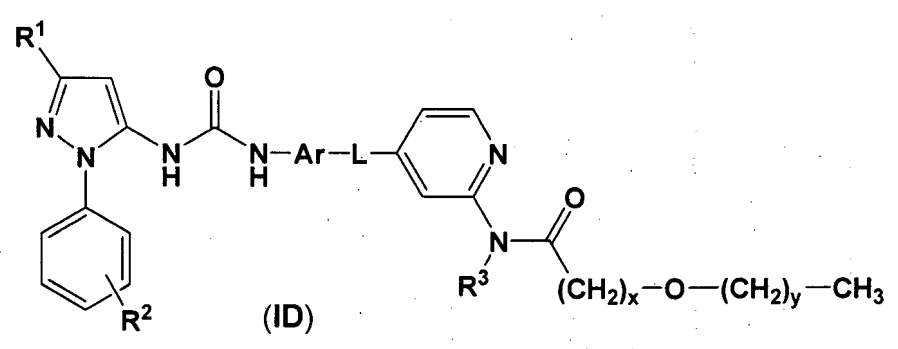
- 5 6. Un compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque Q se selecciona entre: $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$; $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$; $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$; $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$; $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SCH}_3$; $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$; $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$; $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$; $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$; y $-\text{NHC}(\text{O})\text{CHN}[(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3]_2$.
- 10

7. Un compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto es de la fórmula (IC):



- 20 en donde x es un entero de 1 a 6 e y es cero o un entero de 1 a 5, con la condición de que $x + y$ sea un entero de 1 a 6, por ejemplo, x sea e y sea 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los estereoisómeros y tautómeros de los mismos.

- 25 8.- Un compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto es de la fórmula (ID):



5

en donde x es un entero de 1 a 6 e y es cero o un entero de 1 a 5, con la condición de que x + y sea un entero de 1 a 6, por ejemplo, x sea 1 e y sea 0, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los estereoisómeros y tautómeros de los mismos.

10

9. Un compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto se selecciona de:

1-(3-(tert-butil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)-3-(4-((2-(3-metilureido)piridin-4-il)metoxi)naftalen-1-il)urea;

15

N-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxamida;

(*S*)-*N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxipropanamida;

(*R*)-*N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxipropanamida;

20

N-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(metiltio)acetamida;

N-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-morfolinoacetamida;

25

N-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida;

N-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida;

- N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamida;
- N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(2-metoxietilamino)acetamida;
- 5 *N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(dimetilamino)acetamida;
- N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-(metilamino)acetamida;
- N*-(4-((4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-((4-metoxibencil)(metil)amino)acetamida;
- 10 *N*-(4-(2-(4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-il)-2-metoxiacetamida;
- N*-(4-(2-(4-(3-(3-*terc*-butil-1-*p*-tolil-1*H*-pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)piridin-2-il)-2-(2-metoxietoxi)acetamida;
- 15 1-(3-(*terc*-butil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-(4-(2-(2-(3-metilureido)piridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il)urea; y
- 1-(3-(*terc*-butil)-1-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-(4-(2-(2-ureidopiridin-4-il)etoxi)naftalen-1-il)urea,
- o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos,
- 20 incluyendo todos los estereoisómeros y tautómeros de los mismos.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de reivindicaciones 1 a 9, en combinación con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

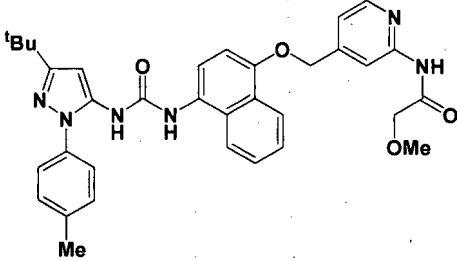
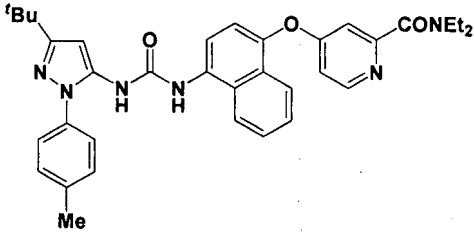
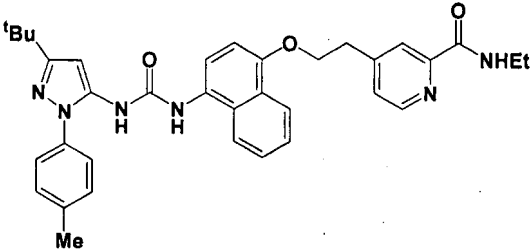
Solicitud de Patente Colombiana No. 11-037.018
a nombre de Respivert Ltd

ANEXO II – Informe de Estudio Comparativo

Objetivo

Los datos aquí presentados han sido obtenidos a través de estudios comparativos de las propiedades del compuesto del Ejemplo 1 de la presente invención, **Compuesto 1**, y los compuestos 2 y 3 divulgados en el documento WO 03/072569 (D1) que hace parte del arte previo (**Figura 1**).

Figura 1

Compuesto	Estructura	Nombre
1 (De la presente solicitud)		N-(4-((4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1- <i>p</i> -tolil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)metil)piridin-2-il)-2-metoxi acetamide
2 (D1)		4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1- <i>p</i> -tolil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)- <i>N,N</i> -diethylpicolinamide ¹
3 (D1)		4-(2-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butil-1- <i>p</i> -tolil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)ureido)naftalen-1-iloxi)etil)- <i>N</i> -ethylpicolinamide ¹

1. Cirillo P.F. *et al.*, WO 03/072569 (D1)

Experimentos and Métodos

Los compuestos se probaron en los siguientes ensayos:

- 1) Comparación de la actividad inhibitoria de cinasa MAPp38 y la inhibición de la liberación de TNF alfa inducida por LPS de macrófagos (**Tabla 1**).
- 2) La actividad anti-inflamatoria fue determinada por medición de la inhibición de (i) liberación de IL-8 inducida por HRV y (ii) liberación de IL-8 inducida por LPS (**Tabla 2**).

3). Acumulación de neutrófilos inducida por LPS en ratones (los resultados se muestran en las **Tablas 3 y 4**).

Resultados y Conclusiones

Los resultados que se obtuvieron fueron los siguientes:

Ensayo 1: Comparativo de la actividad inhibitoria de cinasa MAPp38 y la inhibición de la liberación de TNF alfa inducida por LPS de macrófagos

Tabla 1: Comparativo de la actividad inhibitoria de cinasa MAPp38 y la inhibición de la liberación de TNF alfa inducida por LPS de monocitos

Compuesto Ejemplo	Valores para IC ₅₀ (nM)			
	Inhibición de Enzimas		Liberación de TNFα inducido por LPS	
	Subtipo Alfa ¹	Subtipo Gamma	Células d-U937 ¹	Células THP1
1	5.3	402	0.88	2.3
2	18.0	1468	4.9	1.1
3	37.9	>16920	6.8	4.6

1. Células diferenciadas U937.

Los resultados obtenidos en el Ensayo 1 demuestran que el **Compuesto 1** es más potente que cualquiera de los compuestos 2 o 3 como inhibidores de la actividad de la enzima cinasa MAPp38. El orden de rango de potencia de los 3 compuestos es: **Compuesto 1 > Compuesto 2 > Compuesto 3**. El efecto en la liberación de TNFα inducida por LPS es tal que el **Compuesto 1** es más potente que cualquiera de los compuestos 2 o 3 en células U937 diferenciadas (**Compuesto 1 > Compuesto 2 > Compuesto 3**) sin embargo, la potencia de los tres compuestos es similar en las células THP1.

Ensayo 2: Actividad Anti-inflamatoria medida en términos de la inhibición de (i) la liberación de IL-8 inducida por HRV y (ii) la liberación de IL-8 inducida por LPS

Tabla 2

Compuesto Ejemplo	Valores para IC ₅₀ (nM)	
	Liberación de IL-8 inducida por HRV16	Células Diferenciadas U937 Liberación de IL-8 inducida por LPS
1	1.0	92.5
2	29	151.6
3	2634	>1692

Los resultados del Ensayo 2 demostraron que el **Compuesto 1** es más potente que cualquiera de los compuestos 2 o 3 como inhibidor de la liberación de IL-8 inducida por HRV16 y como inhibidor de la liberación de IL-8 inducida por LPS en células diferenciadas U937. La ventaja del **Compuesto 1** sobre el **Compuesto 3** resulta especialmente notable. Como se mostró anteriormente, el orden de rango de potencia de los 3 compuestos es: **Compuesto 1 > Compuesto 2 > Compuesto 3**.

Ensayo 3: Acumulación de neutrófilos inducidos por LPS en ratones

Table 3:

Compuesto Tratamiento	Número de Neutrófilos en BAL (x10 ⁵ /mL) 2 horas antes de la dosis en la concentración especificada (mg/mL)		
	(0.05)	(0.2)	(1.0)
	1	9.2 ± 1.8 [40%]	3.9 ± 0.7 [75%]
2	13.7 ± 1.9 [11%]	8.9 ± 1.9 [42%]	4.8 ± 0.8 [69%]
3	14.9 ± 2.0 [3%]	11.6 ± 1.7 [25%]	6.6 ± 1.1 [57%]
Vehículo Control: 15.4 ± 2.1			

Los resultados se presentan como el promedio ± SEM, n = 8. Las cifras entre paréntesis son los porcentajes de inhibición de la acumulación de neutrófilos en comparación con los controles tratados con vehículo.

Los resultados del ensayo 3 mostraron que el **Compuesto 1** es más potente como inhibidor de la acumulación de neutrófilos inducida por LPS que los compuestos 2 o 3. Como se mostró anteriormente, el orden de rango de potencia de los 3 compuestos es: **Compuesto 1 > Compuesto 2 > Compuesto 3**.

Tabla 4

Compuesto (mg/mL)	Número de Neutrófilos en BAL (x10 ⁵ /mL) antes de la dosis especificada		
	2 hr	12 hr	18 hr
1 (0.2)	4.1 ± 0.7 [75%]	8.8 ± 1.6 [47%]	13.4 ± 1.9 [19%]
2 (1.0)	6.0 ± 1.2 [64%]	10.7 ± 1.8 [36%]	15.9 ± 2.0 [4%]
Vehículo Control: 16.6 ± 2.0			

Los resultados se presentan como el promedio ± SEM, n = 8. Las cifras entre paréntesis son los porcentajes de inhibición de la acumulación de neutrófilos en comparación con los controles tratados con vehículo.

Estos resultados demuestran que el **Compuesto 1** es más potente que el **Compuesto 2**, ya que una dosis 5 veces menor del **Compuesto 1** mostró efectos más marcados que el **Compuesto 2** en comparación con la acumulación de neutrófilos cuando los compuestos se administraron 2 horas antes de la exposición a LPS. Este estudio también demostró que el **Compuesto 1** muestra una mayor duración de la acción después de la administración tópica en el pulmón en comparación con la acumulación de neutrófilos inducida por LPS que logra el **Compuesto 2**.

Los datos para el **Compuesto 3** no se muestran porque este compuesto no fue probado en este modelo.

Resumen

El compuesto 1 es más potente que el compuesto 2 y el compuesto 3 en ensayos para la actividad inhibitoria de la enzima cinasa MAPp38, de liberación de IL-8 inducida por HRV16, de liberación de IL-8 inducida por LPS en células U937 diferenciadas, y como un inhibidor de la acumulación de neutrófilos inducida por LPS en ratones (ver ensayos 1 y 2).

El compuesto 1 muestra una mayor duración de acción frente al compuesto 2 al momento de actuar como inhibidor de la acumulación de neutrófilos inducida por LPS en ratones, luego de su administración tópica en el pulmón (ver ensayo 3).

Los ensayos muestran claramente que el compuesto 1 parece ser un agente anti-inflamatorio superior frente al compuesto 2 y al compuesto 3, con un orden de clasificación de potencia: compuesto 1 > compuesto 2 > compuesto 3.

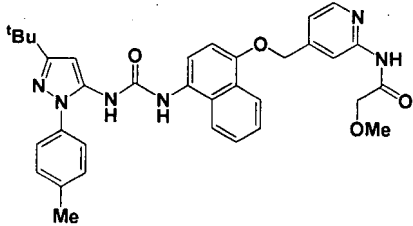
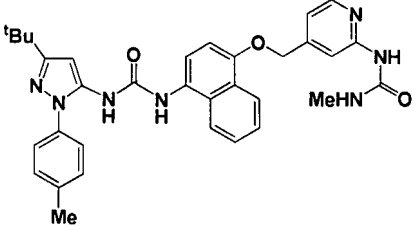
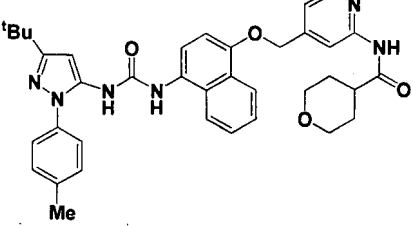
Solicitud de patente colombiana No. 11-037.018
a nombre de Respivert Ltd

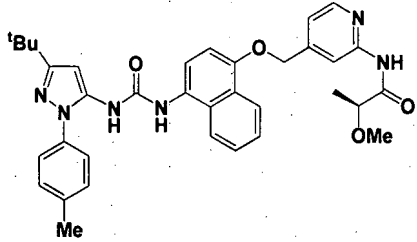
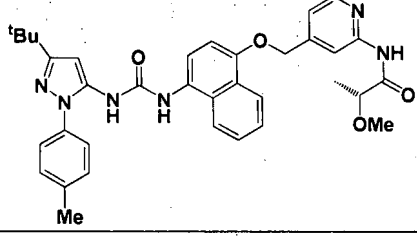
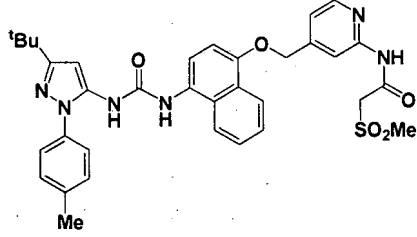
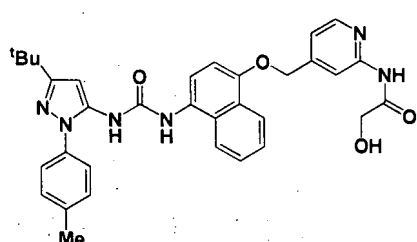
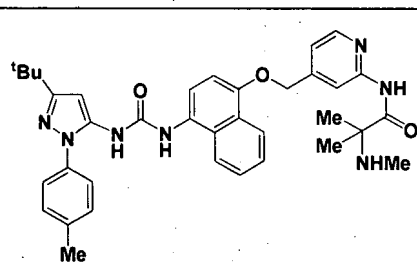
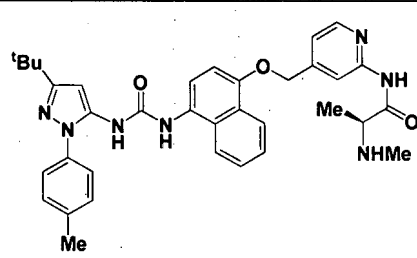
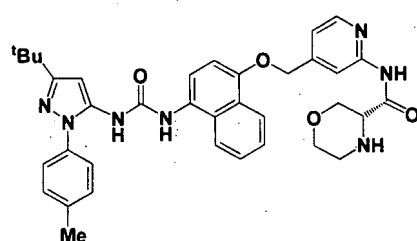
ANNEXO III - Prueba biológica de los compuestos de la invención

Objetivo

Los compuestos de la invención fueron probados para determinar su actividad inhibitoria de las enzimas p38MAPK α y p38MAPK γ y su habilidad para inhibir la liberación estimulada de TNF α a partir de células d-U937 y THP-1. Los compuestos también fueron probados en un ensayo MTT para determinar los niveles de toxicidad celular a una concentración de prueba alta luego de ser incubados durante 4 horas y entonces durante 24 horas. Los ensayos utilizados para determinar los perfiles in vitro resumidos a continuación son aquellos descritos en la solicitud de patente (ver las páginas 56-57).

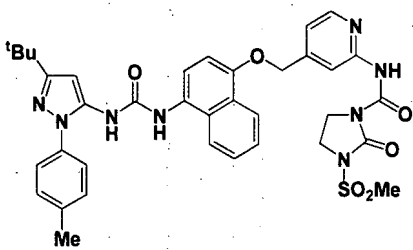
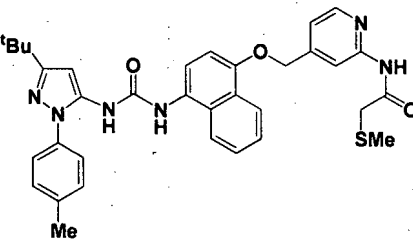
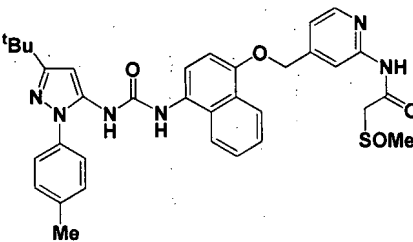
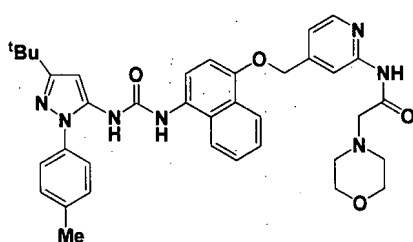
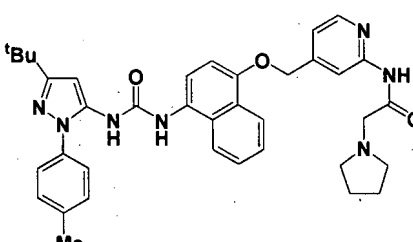
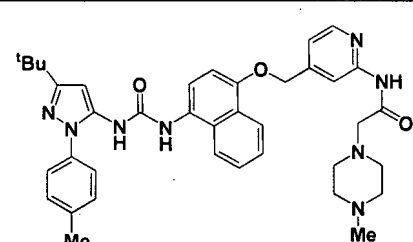
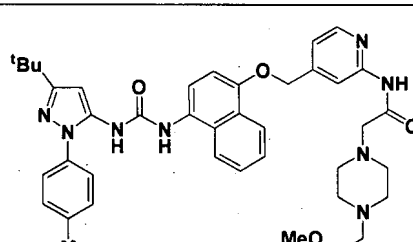
Resultados de apantallamiento

Comp. No. [Ej. No.]	Estructura	p38 MAPK Rangos IC ₅₀		Rango R-EC ₅₀ ^a	Rango IC ₅₀ ^a	Ensayo MTT ^c	
		enzima α^a	enzima γ^b	Células d-U937	Célula s THP- 1	4 hr	24hr
1 [1]		++	++	++	++	-	-
2 [2]		++	++	+	+	-	-
3 [3]		++	++	++	++	-	+

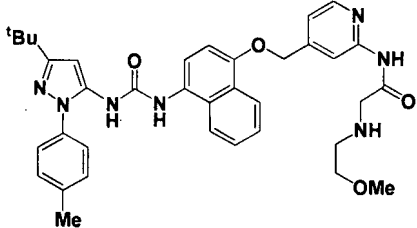
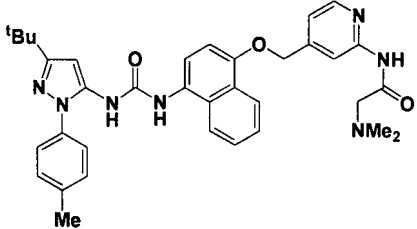
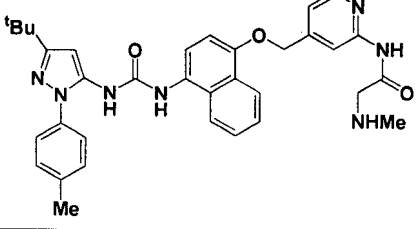
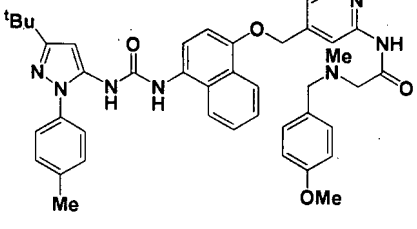
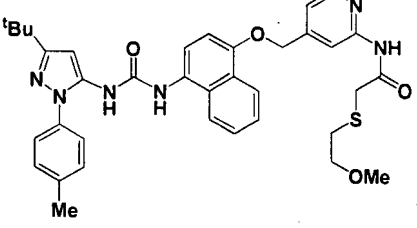
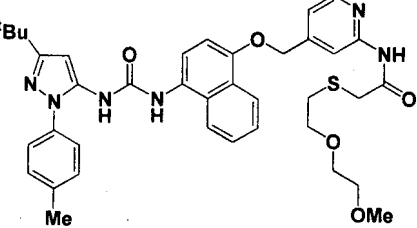
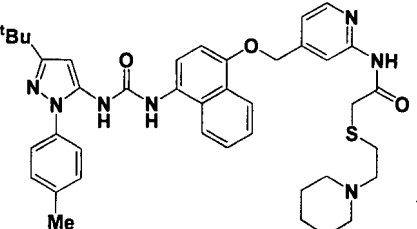
4 [4]		+	++	++	++	-	-
5 [5]		++	+	++	++	-	+
6		++	++	++	+	-	+
7		++	++	++	++	-	+
8		+	+	++	++	-	+
9		++	++	++	++	-	-
10		+	+	++	++	-	-

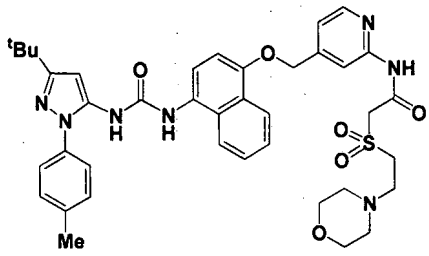
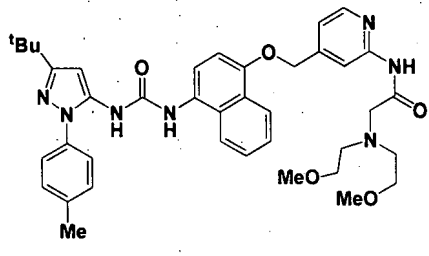
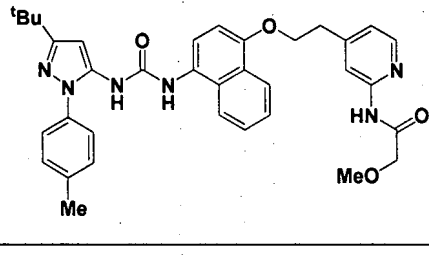
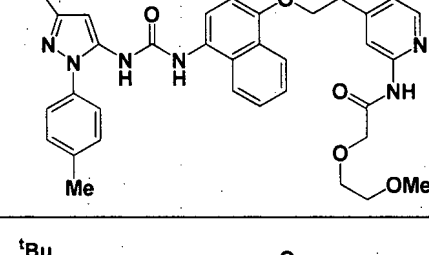
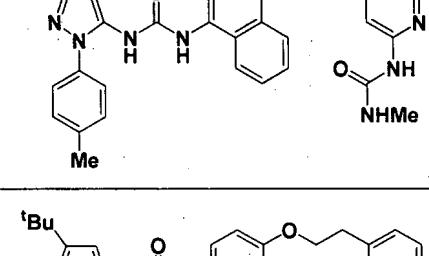
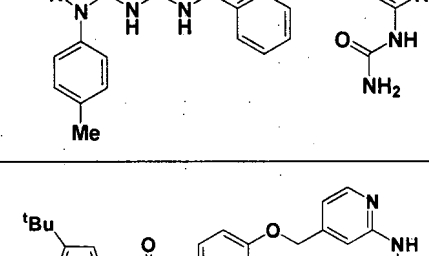
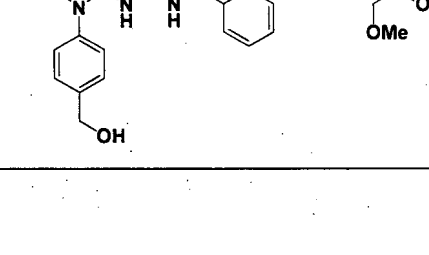
RES-P904CO

11		++	+	++	++	-	-
12		++	++	++	++	-	-
13		++	++	++	+	-	-
14		++	++	++	++	-	-
15		+	++	+	++	-	-
16		+	++	++	++	+	+
17		++	++	++	++	-	-

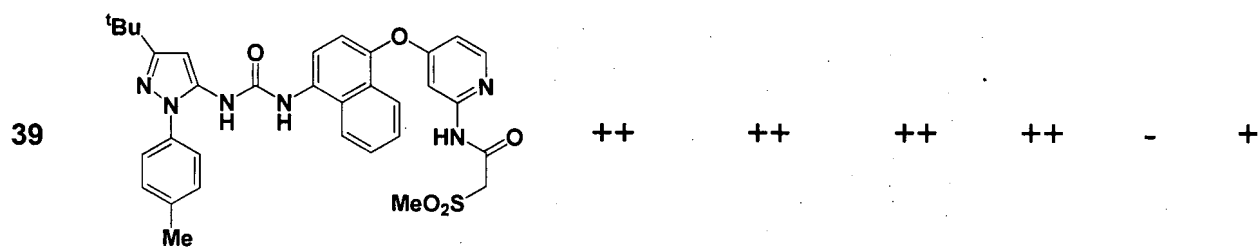
18		+	-	+	++	-	-
19 [6]		++	++	++	++	-	-
20		++	++	++	++	-	+
21 [7]		++	++	++	++	-	-
22 [8]		++	++	++	++	-	-
23 [9]		++	++	++	++	+	+
24 [10]		++	++	++	++	-	-

RES-P904CO

25 [11]		++	++	++	++	-	-
26 [12]		++	++	++	+	-	-
27 [13]		+	++	++	++	-	-
28 [14]		+	+	++	++	-	-
29		+	++	++	++	-	-
30		+	++	++	++	-	-
31		+	++	++	++	-	+

32		++	++	++	+	-	-
33		++	+	++	++	-	-
34 [18]		+	-	+	+	-	-
35		+	-	++	+	-	-
36		+	-	+	+	-	-
37		++	+	+	+	-	-
38		++	++	++	+	-	+

RES-P904CO



a) ++ indica un valor $EC_{50}/IC_{50} < 10$ nM y + representa un valor $EC_{50}/IC_{50} < 500$ nM; b) ++ indica un valor $IC_{50} < 500$ nM, + representa un valor $IC_{50} < 5000$ nM y - indica un valor IC_{50} value > 5000 nM; c) - $< 30\%$; + $> 30\%$ a una concentración de prueba de $10 \mu\text{g/mL}$;

Conclusión

Los compuestos de la invención que fueron probados son inhibidores altamente efectivos de las enzimas p38MAPK α y p38MAPK γ , mostrando buena eficacia en ensayos celulares de actividad anti-inflamatoria. Hubo pocos casos en el ensayo MTT para los cuales los compuestos bajo estudio dieron un resultado positivo, los cuales, sin embargo, mostraron una potencia particular en los demás ensayos de apantallamiento in vitro. La concentración probada en el ensayo MTT es muy alta para un compuesto tendiente a ser empleado mediante administración tópica en el pulmón. Estos resultados indican que los compuestos de la invención muestran un adecuado índice terapéutico y por lo tanto deben tener un buen potencial terapéutico.



US008293748B2

(12) **United States Patent**
Ito et al.

(10) **Patent No.:** **US 8,293,748 B2**
(45) **Date of Patent:** ***Oct. 23, 2012**

(54) **P38 MAP KINASE INHIBITORS**

(75) **Inventors:** **Kazuhiro Ito**, London (GB); **Peter Strong**, London (GB); **William Garth Rapeport**, London (GB); **Peter John Murray**, London (GB); **John King-Underwood**, Pendock (GB); **Jonathan Gareth Williams**, Nottingham (GB); **Stuart Thomas Onions**, Nottingham (GB); **Simon Christopher Hirst**, Nottingham (GB); **David Michel Adrien Taddei**, Nottingham (GB); **Catherine Elisabeth Charron**, London (GB)

(73) **Assignee:** **Respivert Ltd.** (GB)

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

This patent is subject to a terminal disclaimer.

(21) **Appl. No.:** **13/121,999**

(22) **PCT Filed:** **Oct. 2, 2009**

(86) **PCT No.:** **PCT/GB2009/051304**

§ 371 (c)(1),
(2), (4) **Date:** **Mar. 31, 2011**

(87) **PCT Pub. No.:** **WO2010/038086**

PCT Pub. Date: **Apr. 8, 2010**

(65) **Prior Publication Data**

US 2011/0212962 A1 Sep. 1, 2011

(30) **Foreign Application Priority Data**

Oct. 2, 2008 (GB) 0818033.3
Dec. 11, 2008 (GB) 0822609.4

(51) **Int. Cl.**

A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
C07D 403/02 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 401/02 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.** **514/253.09**; 514/269; 514/340;
544/333; 544/364; 546/275.4

(58) **Field of Classification Search** 514/253.09,
514/269, 340; 544/333, 364; 546/274.5
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

6,525,046 B1 2/2003 Cirillo et al.
6,916,814 B2 7/2005 Moss et al.
7,329,670 B1 2/2008 Dumas et al.

7,625,915 B2 12/2009 Dumas et al.
2004/0180906 A1 9/2004 Flynn et al.
2004/0192653 A1 9/2004 Munson et al.
2007/0010529 A1 1/2007 Takahashi et al.
2008/0113967 A1 5/2008 Flynn et al.
2008/0207699 A1 8/2008 Hoelzemann et al.
2008/0300281 A1 12/2008 Dumas et al.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

DE 102005015253 10/2006
WO WO 99-23091 5/1999
WO WO 99/32110 7/1999
WO WO 99/32111 7/1999
WO WO 99/32455 7/1999
WO WO 99/47529 9/1999
WO WO 00/43384 7/2000
WO WO 01/04115 1/2001
WO WO 02/066442 8/2002
WO WO 02/092576 11/2002
WO WO 03/005999 1/2003
WO WO 03/068228 8/2003
WO WO 03/072569 9/2003
WO WO 03/084503 10/2003
WO WO 2004/014387 2/2004
WO WO 2004/021988 3/2004
WO WO 2004/060306 7/2004
WO WO 2004/078746 9/2004
WO WO 2004/089929 10/2004

(Continued)

OTHER PUBLICATIONS

Friedenreich, Christine M. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *European Journal of Cancer*, 46, (2010), 2593-2604.*
U.S. Appl. No. 13/121,445, filed Mar. 29, 2011, Ito et al.
U.S. Appl. No. 13/133,998, filed Aug. 9, 2011, Ito et al.
U.S. Appl. No. 13/139,010, filed Aug. 9, 2011, Ito et al.
U.S. Appl. No. 13/262,266, filed Sep. 30, 2011, Ito et al.
Dumas et al., "Synthesis and Pharmacological Characterization of a Potent, Orally Active p38 Kinase Inhibitor". *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12 (2002) 1559-1562.
International Search Report, PCT/GB2009/051304, Apr. 15, 2010.

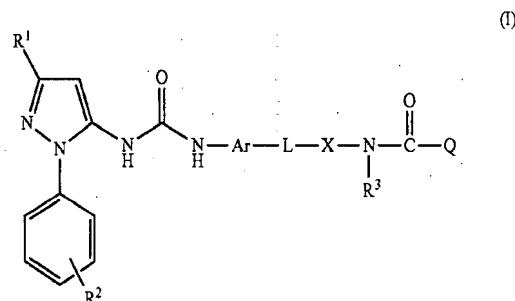
Primary Examiner — Joseph K. McKane

Assistant Examiner — Samantha Shterengarts

(74) *Attorney, Agent, or Firm* — Mary A. Appollina

(57) **ABSTRACT**

There are provided inter alia compounds of formula (I)



wherein R¹, Ar, L, X, R³ and Q are as defined in the specification for use in therapy, especially in the treatment of inflammatory diseases.

19 Claims, 1 Drawing Sheet

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

WO	WO 2004/100946	11/2004
WO	WO 2005/018624	3/2005
WO	WO 2005/048948	6/2005
WO	WO 2005/110994	11/2005
WO	WO 2005/113511	12/2005
WO	WO 2006/009741	1/2006
WO	WO 2006/014290	2/2006
WO	WO 2006/015775	2/2006
WO	WO 2006/028524	3/2006
WO	WO 2006/043090	4/2006

WO	WO 2006/062984	6/2006
WO	WO 2006/068591	6/2006
WO	WO 2006/072589	7/2006
WO	WO 2006/081034	8/2006
WO	WO 2007/002635	1/2007
WO	WO 2007/017083	2/2007
WO	WO 2007/038425	4/2007
WO	WO 2007/059202	5/2007
WO	WO 2007/064872	6/2007
WO	WO 2008/016192	2/2008

* cited by examiner

tion and low ratios, low phosphorylation levels. The percentage inhibition of each reaction was calculated relative to non-inhibited control, and the 50% inhibitory concentration (IC₅₀ value) then calculated from the concentration-response curve.

For p38 MAPK alpha (MAPK14: Invitrogen), enzyme activity was evaluated indirectly by determining activation/phosphorylation of the down-stream molecule, MAPKAP-K2. The p38 MAPK α protein was mixed with its inactive target MAPKAP-K2 (Invitrogen) and compound for two hours at room temperature. The FRET peptide (2 μ M), which is a phosphorylation target for MAPKAP-K2, and ATP (10 μ M) were then added to the enzymes/compound mixture and incubated for one hour. Development reagent was then added and the mixture incubated for one hour before detection by fluorescence completed the assay protocol.

LPS-Induced TNF Alpha Release in U937 Cells: Potency

U937 cells, human monocytic cell line, were differentiated to macrophage-type cells by incubation with phorbol myristate acetate (PMA; 100 ng/ml) for 48 to 72 hours. Where appropriate, cells were pre-incubated with final concentrations of compound for 2 hrs. Cells were then stimulated with 0.1 μ g/ml of LPS (from *E. Coli*: O111:B4, Sigma) for 4 hrs, and the supernatant collected for determination of TNF α concentration by sandwich ELISA (Duo-set, R&D systems). THP-1, human monocytic cell line, was also used for this assay. THP-1 cells were stimulated with 1 μ g/ml of LPS (from *E. Coli*: O111:B4, Sigma) for 4 hrs, and the supernatant collected for determination of TNF α concentration. The inhibition of TNF α production was calculated as a percentage of that achieved by 10 μ g/ml of BIRB796 at each concentration of test compound by comparison with vehicle control. The 50% effective concentration (EC₅₀) was determined from the resultant concentration-response curve.

LPS-Induced TNF Alpha Release in THP-1 Cells: Potency

THP-1 cells, a human monocytic cell line, were stimulated with 1 μ g/ml of LPS (from *E. Coli*: O111:B4, Sigma) for 4 hr and the supernatant collected for determination of TNF α concentration by sandwich ELISA (Duo-set, R&D systems). The inhibition of TNF α production was calculated at each concentration by comparison with vehicle control. The 50% inhibitory concentration (IC₅₀) was determined from the resultant concentration-response curve.

MTT Assay

Differentiated U937 cells were pre-incubated with compound for 4 hrs in 5% FCS or 10% FCS for 24 hrs and 72 hr. The supernatant was replaced with 200 μ l of new media and 10 μ l of MTT stock solution (5 mg/ml) added to each well. After 1 hr incubation, the media were removed, 200 μ l of DMSO added to each well and the plates were shaken lightly for 1 h prior to reading the absorbance at 550 nm.

The percentage loss of cell viability was calculated for each well relative to vehicle (0.5% DMSO)-treatment. Consequently an apparent increase in cell viability for drug treatment relative to vehicle is tabulated as a negative percentage.

In Vivo Testing for Example 1

LPS-Induced Neutrophilia in the Mouse: Duration of Action

Non-fasted mice were dosed by the intra tracheal route with either vehicle, or the test substance at the time points ("pre-dose") indicated with respect to the start of LPS treatment. At T=0, mice were placed into an exposure chamber and exposed to LPS. Eight hours after LPS challenge, animals were under anesthetized, the trachea cannulated and BALF extracted by infusing and withdrawing 1 ml of PBS into the lungs via a tracheal catheter. Total and differential white cell counts in the BALF samples were measured using a Neubaur haemocytometer. Cytospin smears of the BALF samples were prepared by centrifugation at 200 rpm for 5 min at room

temperature and stained using a DiffQuik stain system (Dade Behring). Cells were counted using oil immersion microscopy.

The results are shown in FIGS. 1 and 2. Data for neutrophil numbers is reported as total and differential number (test substance relative to vehicle) of cells per mL of BALF, mean $\pm$ S.E.M. (n=8).

SUMMARY

The biological studies in vitro show that the compound of Example 1 is a potent inhibitor of p38 MAP kinase subtypes alpha and gamma with good efficacy in an in vitro model of anti-inflammatory activity (LPS-induced TNF α release from differentiated U937 cells and THP-1 cells). From the MTT results it may be concluded that the compound does not exhibit overt cellular toxicity at the concentrations used.

The biological studies in vivo show that the compound of Example 1 is effective in inhibiting LPS-induced neutrophil accumulation in an animal model, with a long duration of effect as shown by the significant inhibition even at 12 or more hours of pre-dosing.

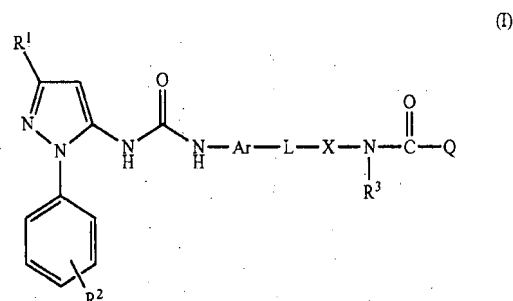
Throughout the specification and the claims which follow, unless the context requires otherwise, the word 'comprise', and variations such as 'comprises' and 'comprising', will be understood to imply the inclusion of a stated integer, step, group of integers or group of steps but not to the exclusion of any other integer, step, group of integers or group of steps.

All patents and patent applications referred to herein are incorporated by reference in their entirety.

The application of which this description and claims forms part may be used as a basis for priority in respect of any subsequent application. The claims of such subsequent application may be directed to any feature or combination of features described herein. They may take the form of product, composition, process, or use claims and may include, by way of example and without limitation, the claims.

The invention claimed is:

1. A compound of formula (I)



wherein R¹ is C₁₋₆ alkyl optionally substituted by a hydroxyl group;

R² is H or C₁₋₆ alkyl optionally substituted by a hydroxyl group;

R³ is H, C₁₋₆ alkyl or C₀₋₃ alkylC₃₋₆ cycloalkyl,

Ar is a naphthyl or a phenyl ring either of which may be optionally substituted by one or more groups independently selected from C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, amino, C₁₋₄ mono or di-alkyl amino;

L is a saturated or unsaturated branched or unbranched C₁₋₈ alkylene chain, wherein one or more carbons are optionally replaced by —O— and the chain is optionally substituted by one or more halogen atoms,

X is 5 or 6 membered heteroaryl group containing at least one nitrogen atom and optionally including 1 or 2 further heteroatoms selected from O, S and N;

81

Q is selected from:

- a) a saturated or unsaturated, branched or unbranched C_{1-10} alkyl chain, wherein at least one carbon (for example 1, 2 or 3 carbons) is replaced by a heteroatom selected from O, N, S(O)_p, wherein said chain is optionally, substituted by one or more groups selected from oxo, halogen, an aryl group, a heteroaryl group or an heterocyclyl group, each aryl, heteroaryl or heterocyclyl group bearing 0 to 3 substituents selected from halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, amino, C_{1-4} mono or di-alkyl amino, with the proviso that the atom linked directly to the carbonyl in $-NR^3C(O)-$ is not an oxygen or a sulfur atom; and
- b) a C_{0-8} alkyl, C_{5-6} heterocyclyl said heterocyclyl group comprising at least one heteroatom selected from O, N and S, and optionally substituted by one or two or three groups independently selected from halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, amino, C_{1-4} mono and di-alkyl amino; and
- p is 0, 1 or 2;
- or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, including all stereoisomers and tautomers thereof.

2. A compound of formula (I) according to claim 1, wherein Ar is naphthyl.

3. A compound of formula (I) according to claim 1, wherein R^1 is tert-butyl.

4. A compound of formula (I) according to claim 1, wherein R^2 is methyl.

5. A compound of formula (I) according to claim 1, wherein R^2 is in the para position.

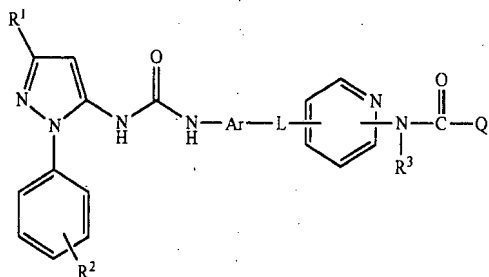
6. A compound of formula (I) according to claim 1, wherein L represents $-(CH_2)_n-O(CH_2)_m-$ wherein n and m are independently 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 or 7, with the proviso that n+m is zero or an integer from 1 to 7.

7. A compound of formula (I) according to claim 1, wherein R^3 is H.

8. A compound of formula (I) according to claim 1, wherein Q is selected from: $-NR^3C(O)CH_2OC_{1-6}$ alkyl, $-NR^3C(O)CH_2O(CH_2)_2OCH_3$, $-NR^3C(O)CH(CH_3)OCH_3$, $-NR^3C(O)CH_2NHCH_3$, $-NR^3C(O)CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$, $-NR^3C(O)CH_2SCH_3$, $-NR^3C(O)NH_2$, $-NR^3C(O)CH_2S(O)_2CH_3$, $-NR^3C(O)NHC_{1-7}$ alkyl, $-NR^3C(O)N(C_{1-4}$ alkyl) C_{1-5} alkyl, and $-NR^3C(O)CHN[(CH_2)_2OCH_3]_2$.

9. A compound of formula (I) according to claim 8, wherein Q is selected from: $-NHC(O)CH_2OCH_3$; $-NHC(O)CH_2O(CH_2)_2OCH_3$; $-NHC(O)CH(CH_3)OCH_3$; $-NHC(O)CH_2NHCH_3$; $-NHC(O)CH_2NH(CH_2)_2OCH_3$; $-NHC(O)CH_2SCH_3$; $-NHC(O)NH_2$; $-NHC(O)CH_2S(O)_2CH_3$; $-NHC(O)NHCH_3$; $-NHC(O)N(CH_3)_2$; and $-NHC(O)CHN[(CH_2)_2OCH_3]_2$.

10. A compound of formula (I) according to claim 1, wherein the compound is of formula (IA)

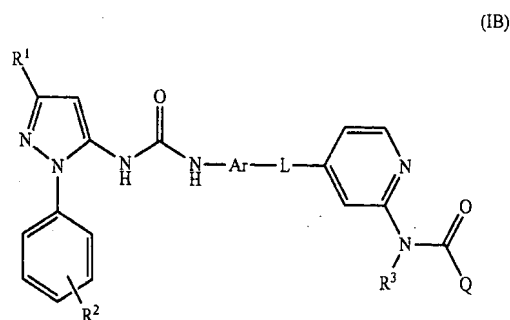


(IA)

82

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, including all stereoisomers and tautomers thereof.

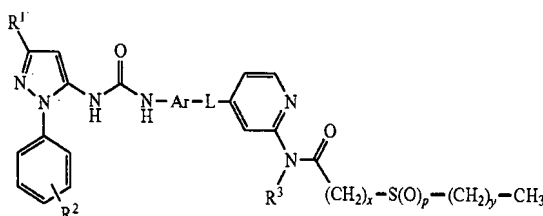
11. A compound of formula (I) according to claim 10, wherein the compound is of formula (IB)



(IB)

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, including all stereoisomers and tautomers thereof.

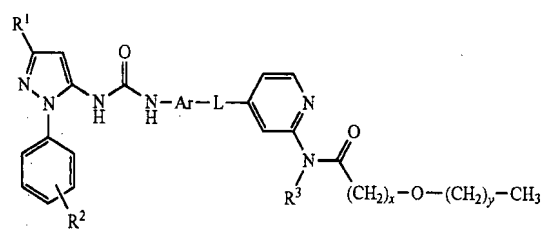
12. A compound of formula (I) according to claim 1, wherein the compound is of formula (IC)



(IC)

wherein x is an integer from 1 to 6 and y is zero or an integer from 1 to 5 with proviso that x+y is an integer from 1 to 6, for example x is 1 and y is 1 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, including all stereoisomers and tautomers thereof.

13. A compound of formula (I) according to claim 1, wherein the compound is of formula (ID)



(ID)

wherein x is an integer from 1 to 6 and y is zero or an integer from 1 to 5, with the proviso that x+y is an integer from 1 to 6, for example x is 1 and y is 0 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, including all stereoisomers and tautomers thereof.

14. A compound of formula (I) according to claim 1, wherein the compound is selected from:

N-((4-((4-(3-(3-tert-butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl)ureido)naphthalen-1-yloxy)methyl)pyridin-2-yl)-2-methoxyacetamide;

Methyl 4-((4-(3-(3-tert-butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl)ureido)naphthalen-1-yloxy)methyl)pyridin-2-ylurea;

N-4-((4-(3-(3-tert-Butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl)ureido)naphthalen-1-yloxy)methyl)pyridin-2-yl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide;
(S)—N-4-((4-(3-(3-tert-Butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl)ureido)naphthalen-1-yloxy)methyl)pyridin-2-yl)-2-methoxypropanamide;
(R)—N-4-((4-(3-(3-tert-Butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl)ureido)naphthalen-1-yloxy)methyl)pyridin-2-yl)-2-methoxypropanamide;
N-4-((4-(3-(3-tert-Butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl)ureido)naphthalen-1-yloxy)methyl)pyridin-2-yl)-2-(methylthio)acetamide;
N-4-((4-(3-(3-tert-Butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl)ureido)naphthalen-1-yloxy)methyl)pyridin-2-yl)-2-morpholinoacetamide;
N-4-((4-(3-(3-tert-Butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl)ureido)naphthalen-1-yloxy)methyl)pyridin-2-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)acetamide;
N-4-((4-(3-(3-tert-Butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl)ureido)naphthalen-1-yloxy)methyl)pyridin-2-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamide;
N-4-((4-(3-(3-tert-Butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl)ureido)naphthalen-1-yloxy)methyl)pyridin-2-yl)-2-(4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl)acetamide;
N-4-((4-(3-(3-tert-Butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl)ureido)naphthalen-1-yloxy)methyl)pyridin-2-yl)-2-(2-methoxyethylamino)acetamide;
N-4-((4-(3-(3-tert-Butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl)ureido)naphthalen-1-yloxy)methyl)pyridin-2-yl)-2-(dimethylamino)acetamide;
N-4-((4-(3-(3-tert-Butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl)ureido)naphthalen-1-yloxy)methyl)pyridin-2-yl)-2-(methylamino)acetamide;
N-4-((4-(3-(3-tert-Butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl)ureido)naphthalen-1-yloxy)methyl)pyridin-2-yl)-2-((4-methoxybenzyl)(methyl)amino)acetamide;
1-(4-((3-Methylureidopyridin-4-yl)methoxy)naphthalen-1-yl)-3-(3-tert-butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl)urea;
N-4-((4-(3-(3-tert-Butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl)ureido)naphthalen-1-yloxy)methyl)pyridin-3-yl)-2-methoxyacetamide;
N-4-((4-(3-(3-tert-Butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl)ureido)naphthalen-1-yloxy)methyl)pyridin-3-yl)-2-(2-methoxyethoxy)acetamide;
N-4-(2-(4-(3-(3-tert-Butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl)ureido)naphthalen-1-yloxy)ethyl)pyridin-2-yl)-2-methoxyacetamide;
N-4-(2-(4-(3-(3-tert-Butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl)ureido)naphthalen-1-yloxy)ethyl)pyridin-2-yl)-2-(2-methoxyethoxy)acetamide;

4-(2-(4-(3-(3-tert-Butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl)ureido)naphthalen-1-yloxy)ethyl)-1-methyl-3-(pyridin-2-yl)urea;
4-(2-(4-(3-(3-tert-Butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl)ureido)naphthalen-1-yloxy)ethyl)-3-(pyridin-2-yl)urea;
N-4-(2-(4-(3-(3-tert-Butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl)ureido)naphthalen-1-yloxy)ethyl)pyridin-3-yl)-2-(2-methoxyethoxy)acetamide;
N-4-((4-(3-(3-tert-Butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl)ureido)naphthalen-1-yloxy)methyl)pyrimidin-2-yl)-2-methoxyacetamide; or
N-1-(2-(4-(3-(3-tert-butyl-1-p-tolyl-1H-pyrazol-5-yl)ureido)naphthalen-1-yloxy)ethyl)-1H-imidazol-4-yl)-2-methoxyacetamide.
15 15. A pharmaceutical composition comprising a compound according to claim 1 in combination with one or more pharmaceutically acceptable diluents or carriers.
16. A method of treatment of a condition selected from the group consisting of COPD, asthma, paediatric asthma, cystic fibrosis, sarcoidosis, idiopathic pulmonary fibrosis, allergic rhinitis, rhinitis, sinusitis, allergic conjunctivitis, conjunctivitis, allergic dermatitis, contact dermatitis, psoriasis, ulcerative colitis, inflamed joints secondary to rheumatoid arthritis or osteoarthritis, rheumatoid arthritis, pancreatitis, and cachexia,
25 which comprises administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound of formula (I) according to claim 1.
17. A method of treatment of a condition selected from the group consisting of COPD, asthma, paediatric asthma, cystic fibrosis, sarcoidosis, idiopathic pulmonary fibrosis, allergic rhinitis, rhinitis, sinusitis, allergic conjunctivitis, conjunctivitis, allergic dermatitis, contact dermatitis, psoriasis, ulcerative colitis, inflamed joints secondary to rheumatoid arthritis or osteoarthritis, rheumatoid arthritis, pancreatitis, and cachexia,
30 which comprises administering to a subject in need thereof an effective amount of a pharmaceutical composition according to claim 15.
18. A method according to claim 16, wherein the condition is selected from the group consisting of COPD, asthma, paediatric asthma, cystic fibrosis and allergic rhinitis.
19. A method according to claim 17, wherein the condition is selected from the group amended) consisting of COPD, asthma, paediatric asthma, cystic fibrosis and allergic rhinitis.
45

* * * * *