

1

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-037006- -00005-0000

Fecha: 2013-04-23 16:09:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

Re: PI.-RESPIVERT LIMITED.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "N-[4-({4-[3-(3-TERT-BUTIL-1-p-TOLIL-1H-PIRAZOL-5-IL)UREIDO]NAFTALEN-1-ILOXI}METIL)PIRIDIN-2-IL]-2-METOXIACETAMIDA INHIBIDOR DE CINASA MAP P38".-Clase C07D 401/12.-Expediente número 11-037.006-

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

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. 1441, respecto a la concisión del título de la solicitud, la referencia a usos y materia exenta de patentabilidad dentro del capítulo reivindicatorio así como también con la claridad y concisión del mismo, el posible doble patentamiento pretendido por esta solicitud y otra del mismo solicitante y en cuanto al nivel inventivo de la solicitud en cuestión, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. TÍTULO DE LA SOLICITUD

El señor Examinador en su concepto técnico antes mencionado objeta el título de la presente solicitud, el cual es "Inhibidores de Cinasa MAP P38", señalando que este es muy general y no ilustra detalladamente el objeto de la invención que corresponde a un compuesto específico derivado de fenil pirazolil urea. Por lo tanto solicita su modificación.

Acatando este señalamiento, debidamente autorizado por mi representado, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante modificar el título actualmente presentado para la solicitud a fin de definir de manera más clara y concisa el objeto de la invención tal como ha sido sugerido por el señor Examinador.

Por lo tanto, el nuevo título de la solicitud en cuestión es el siguiente:

"N-[4-({4-[3-(3-TERT-BUTIL-1-p-TOLIL-1H-PIRAZOL-5-IL)UREIDO]NAFTALEN-1-ILOXI}METIL)PIRIDIN-2-IL]-2-METOXIACETAMIDA INHIBIDOR DE CINASA MAP P38"

En consecuencia, queda completamente superada la objeción que en este sentido presentó el señor Examinador.

4. **MODIFICACIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Ahora bien, tomando en consideración los diferentes señalamientos realizados por el señor Examinador en su Oficio antes referenciado, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio actualmente en estudio con el propósito de definir de manera más adecuada el objeto de la presente invención e identificar con mayor claridad y concisión sus características técnicas novedosas e inventivas.

Respecto a estas modificaciones, me permito resaltar que no implican de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se está limitando el alcance de la solicitud de conformidad con las realizaciones preferidas de la invención, como se presenta a continuación:

(i) **Reivindicaciones 1 y 2:** Corresponden a las reivindicaciones 1 y 2 actualmente presentadas las cuales no han sido modificadas.

(ii) **Reivindicación 3:** Corresponde a la reivindicación 7 actualmente presentada en donde se ha especificado que el grupo saliente LG₁ corresponde a Cloro.

Además, se ha especificado que el proceso reclamado se lleva a cabo en presencia de una base y en un disolvente aprótico o una mezcla de disolvente.

Sustento para estas modificaciones se encuentra en las líneas 19 a 22 de la página 8 de la descripción de la solicitud.

(iii) **Reivindicación 4:** Corresponde a la reivindicación 8 actualmente presentada en donde se ha especificado que los grupos salientes LG₄ y LG₅ corresponden ambos a imidazolilo.

Además, se ha especificado que el proceso reclamado se lleva a cabo en un disolvente polar aprótico.

Sustento para estas modificaciones se encuentra en las líneas 16 a 19 de la página 11 de la descripción de la solicitud.

(iv) **Reivindicación 5:** Corresponde a la reivindicación 9 actualmente presentada la cual no ha sido modificada.

(v) Por ultimo me permito señalar que las reivindicaciones 3 a 6 actualmente presentadas han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio ahora modificado.

En vista de lo anterior, el capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta a este memorial queda constituido por **5 reivindicaciones** que reclaman el objeto de la presente solicitud de manera clara y concisa a través de las características técnicas esenciales de sus realizaciones más preferidas las cuales cuentan con pleno sustento dentro del capítulo reivindicatorio actualmente presentado para la solicitud.

5. MATERIA EXENTA DE PATENTABILIDAD Y RELACIONADA CON USOS DENTRO DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Ese Despacho señala que el objeto de la reivindicación 6 no es patentable de conformidad con el artículo 20, literal d) de la Decisión Andina 486 de 2000.

De manera similar, manifiesta ese Despacho que el uso de las reivindicaciones 3 a 5 no son patentables de conformidad con el artículo 14 de la mencionada Decisión 486 de 2000.

Acatando estos señalamientos me permito manifestar que las reivindicaciones 3 a 6 actualmente presentadas han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio ahora modificado, tal como se expuso anteriormente, con lo cual se superan completamente las objeciones que en este sentido presentó el señor Examinador.

6. CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Por otra parte el señor Examinador manifiesta que las reivindicaciones 7 y 8 actualmente presentadas no son claras ni concisas y solicita mencionar los reactivos y las condiciones de reacción involucradas en la síntesis.

Adicionalmente solicita mencionar específicamente que sustituyentes son LG debido a que existen diferentes grupos químicos que pueden funcionar como grupos salientes.

Tomando en consideración estos señalamientos, en primer lugar me permito manifestar que, tal como se expuso anteriormente, en las nuevas reivindicaciones 3 y 4 (reivindicaciones 7 y 8 actuales) los grupos salientes LG han sido limitados a sus

realizaciones más preferidas. Particularmente, dentro de la nueva reivindicación 3 el grupo saliente LG₁ ha sido restringido a Cloro y para la nueva reivindicación 4 los grupos salientes LG₄ y LG₅ corresponden ambos a imidazolilo.

Aunado a lo anterior, para la reivindicación 3 se ha especificado que la reacción mencionada se lleva a cabo en presencia de una base.

Además, para las nuevas reivindicaciones 3 y 4 se ha especificado que el tipo de disolvente en el que se realiza el procedimiento.

En vista de lo anterior, la persona versada en la materia reconocerá que las reivindicaciones 3 y 4 del capítulo reivindicatorio ahora modificado revelan de manera clara y concisa los reactivos involucrados en las reacciones químicas de los procesos reclamados al igual que las condiciones de reacción involucradas en la síntesis como lo son los tipos de solventes preferentemente utilizados para llevar a cabo las reacciones en cuestión.

Sumado a lo anterior, me permito manifestar que limitar de manera más particular la base, disolventes utilizados y otros parámetros adicionales de reacción constituiría una limitación injusta al objeto de la presente solicitud toda vez que si las reivindicaciones 3 y 4 fueran limitadas de tal forma, un competidor podría cambiar las bases y disolventes particulares utilizados por otros del mismo tipo o podría variar ligeramente otras condiciones de reacción del procedimiento de manera que estuvieran fuera del alcance de la presente solicitud y podría usufructuar dicho procedimiento de síntesis que estaría fuera del alcance de la reclamación hecha por la solicitud (si se limitaran de manera más particular los reactivos y condiciones de síntesis), pero que seguiría proporcionando un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) a partir de la reacción de los compuestos de fórmulas (II) y (III) o compuestos de las fórmulas (X), (IV) y (XI), procedimiento que sería obtenido gracias al aporte revelado por esta solicitud.

En vista de lo anterior, es a todas luces evidente que las reivindicaciones 3 y 4 del capítulo reivindicatorio ahora modificado son suficientemente claras y concisas.

Consecuentemente, las reivindicaciones 1 a 5 del capítulo reivindicatorio ahora modificado se encuentran de conformidad con las disposiciones legales del artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

7. DOBLE PATENTABILIDAD

A este respecto el señor Examinador señala que el objeto de esta invención se encuentra plenamente contenido en la solicitud CO2011/037018 y por lo tanto

sugiere eliminar alguna de las dos solicitud, eliminar la materia compartida o en su defecto, fusionarlas.

En respuesta a este señalamiento me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho que mediante las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio de la presente solicitud como se expusieron en este memorial y mediante las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio de la solicitud CO2011/037018 en respuesta al Concepto Técnico correspondiente al Oficio **No. 1440**, las dos solicitudes en cuestión ya no comparten materia toda vez que la materia objeto de la presente solicitud ha sido eliminada de la reclamación de la solicitud CO2011/037018.

Por lo tanto, queda completamente superada la objeción que en este sentido fue presentada por el señor Examinador.

8. **NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD**

Finalmente, el señor Examinador sostiene que la materia objeto de la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio carecería de altura inventiva a la luz de las enseñanzas de los documentos **WO 03072569 (D1)** y **WO 2004100946 (D2)**.

Con relación al documento D1 el señor Examinador sostiene que *"la diferencia entre la invención y D1, consiste en que para la invención el sustituyente en posición 2 de la piridina es una $\text{NHCOCH}_2\text{OCH}_3$, mientras que para D1, el sustituyente en posición 2 de la piridina es un $\text{CONHCH}_2\text{OCH}_3$."*

A lo anterior ese Despacho añade que *"Esta diferencia no parece conceder ningún efecto técnico inesperado o ventajoso a los compuestos de la invención con respecto a lo divulgado en D1, porque la permutación de un grupo CONH y un grupo NHCO entre un grupo heteroarilo y un alquilo no afecta notoriamente la actividad, dada la similitud estructural entre NHCO y CONH y porque no hay cambios del ángulo de enlace entre ambos grupos, lo que implica que la interacción entre dicho compuesto y el respectivo receptor sería prácticamente el mismo."*

Sumado a lo anterior, con relación al documento D2 el señor Examinador señala que esta referencia *"divulga en la página 4, línea 13 que existe un sustituyente X que corresponde a un grupo NHCO, donde X se encuentra entre un heterociclo de piperidina y el sustituyente A que puede ser alcóxialquilo, de acuerdo a lo divulgado en la estructura de la fórmula I."*

Finalmente, el señor Examinador afirma que *"una persona versada en la materia y conocedora de los conceptos divulgados en D1 y D2, lograría sin ningún*

esfuerzo puede reemplazar con el grupo NHCO (que se une a un heterociclo y un alcoxialquilo), al grupo CONH divulgado en D1 (el cual se une a un heterociclo y a un alcoxialquilo, alcoxialquilo), para obtener de esta forma los compuestos propuestos en esta invención de manera obvia o evidente." (sic).

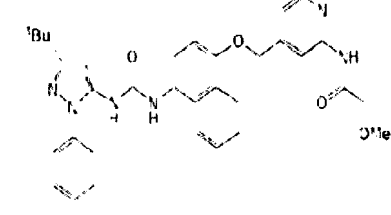
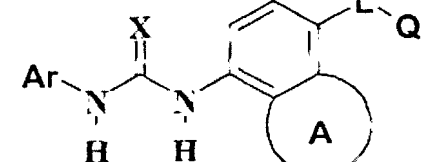
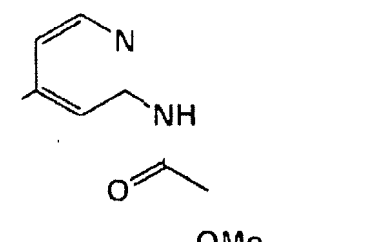
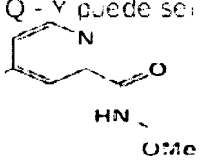
Así el señor Examinador concluye que "En consecuencia, la reivindicación 1, de acuerdo a lo divulgado en D1 y D2, carece de Nivel Inventivo."

Por último el señor Examinador sostiene que las reivindicaciones 2 y 7 a 9 no divulgan características inventivas adicionales para los compuestos de la reivindicación 1 y por lo tanto tampoco se consideran inventivas.

Visto lo anterior y con el ánimo de demostrar que el compuesto de la reivindicación 1 de la solicitud en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, atentamente me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas:

▪ En primer lugar, me permito manifestar que el señor Examinador no ha interpretado de manera correcta las revelaciones del documento D1, lo que puede verse a partir de la tabla comparativa de las características técnicas esenciales del compuesto de la presente solicitud frente a las de los compuestos del estado de la técnica.

En este sentido, el señor Examinador ha hecho referencia específica a que la única diferencia entre el compuesto de la reivindicación 1 y los compuestos de D1 es que para la presente solicitud el anillo de anillo de piridina está sustituido por -NH-C(O)-CH₂-OMe mientras que en D1 el sustituyente presente en dicho anillo es -C(O)-NH-CH₂-OMe, tal como lo muestra el siguiente aparte de la mencionada tabla de dicho Concepto Técnico:

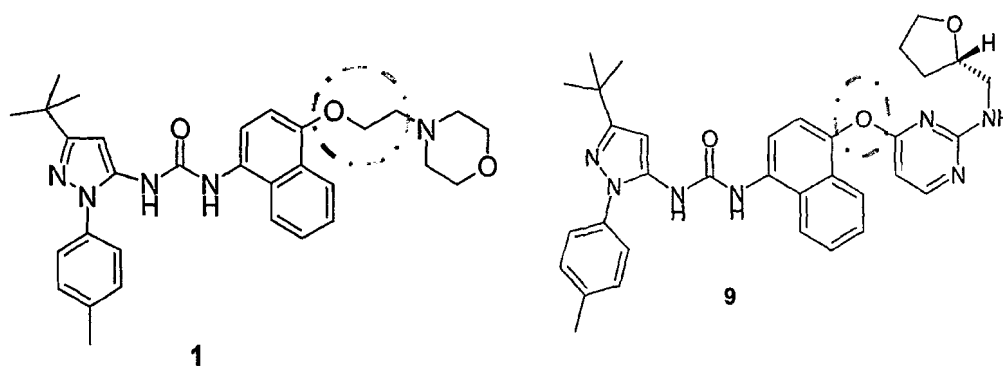
Solicitud	D1
Compuesto de la fórmula I 	Compuesto de la fórmula I 
	Q puede ser piridina, sustituido por Y donde Y es Z - NR ² R ³ , Z es CO, R ² puede ser H y R ³ es alquilo C ₁₋₄ , aril alquilo, heterociclo alquilo o C ₁₋₄ alquilsulfonilo. Q - Y puede ser 

Sin embargo, me permito resaltar que el sustituyente $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{OMe}$ no es cubierto ni siquiera de manera general por la definición dada para Y en D1, toda vez que cuando Y es $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$ ninguno de R^5 o R^6 puede representar un sustituyente $-\text{CH}_2-\text{OMe}$ (véanse las definiciones de R^5 y R^6 en las líneas 18 a 31 de la página 15 de D1).

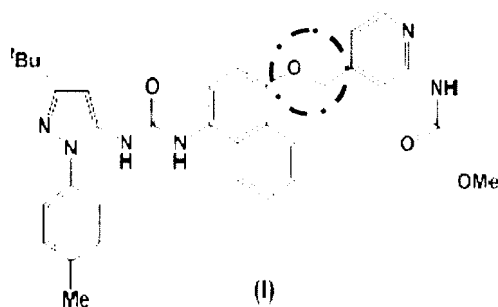
▪ Sumado a lo anterior, con relación al documento D2 vale la pena llamar la atención sobre el hecho que mientras este documento puede cubrir de manera general el sustituyente $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{OMe}$, dicho documento no revela este sustituyente de manera específica y el mismo tampoco hace parte de las realizaciones más preferidas de D2; véanse por ejemplo las líneas 30-31 de la página 15 y las líneas 10-11 de la página 19 de D2 que revelan que para X-A, cuando X es $-\text{NHC}(\text{O})-$ entonces A es preferiblemente alquenilo opcionalmente sustituido.

▪ Adicionalmente, vale la pena llamar la atención de esa Oficina sobre el hecho que las revelaciones específicas de D1 y D2 tampoco le enseñarían de manera obvia a la persona versada en la materia la selección de todos los demás sustituyentes del compuesto reclamado toda vez que:

- El compuesto reclamado por la presente solicitud tiene un sustituyente enlazante $-\text{O}-\text{CH}_2-$ mientras que todos los ejemplos de D1 tienen un sustituyente enlazante $-\text{O}-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ o $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ (véanse los ejemplos específicos de las páginas 24 a 37 y 47 a 67 de D1).



Compuestos 1 y 9 de D1



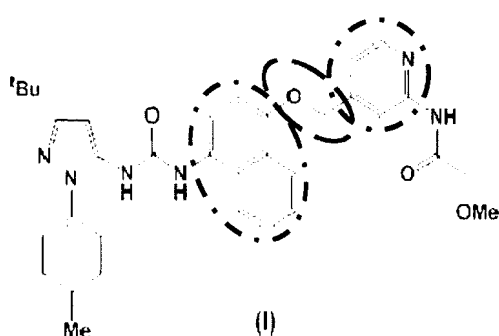
Compuesto de la solicitud

- Por su parte, en el documento D2 el único enlazante que se revela es -CH₂-.

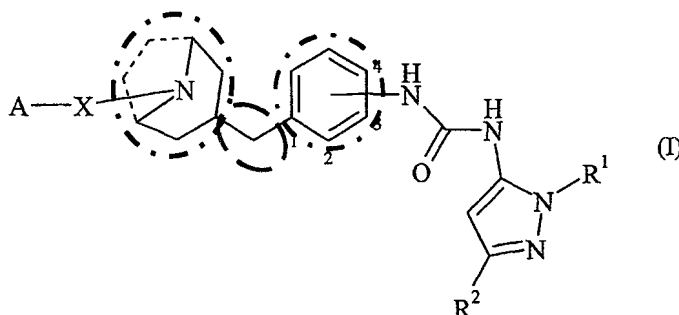
Además los compuestos de D2 tienen un anillo heterocíclico de nitrógeno saturado que puede ser piperidinilo mientras que en la misma posición el compuesto objeto de la presente solicitud tiene un anillo de piridina.

Sumado a esto los compuestos de D2 tienen un fenilo en la misma posición en donde el compuesto objeto de la presente solicitud tiene un naftalenilo.

Las diferencias estructurales anteriormente señaladas se muestran enseguida:



Compuesto de la solicitud



Compuesto de Fórmula (I) de D2

A la luz de lo anterior, salta a la vista que, contrario a lo manifestado por ese Despacho, no es correcto afirmar que la única diferencia entre el compuesto de la presente solicitud y las revelaciones de D1 sea que el grupo -C(O)-NH-CH₂-OMe de D1 ha sido remplazado por -NH-C(O)-CH₂-OMe, pues como ha quedado expuesto existen varias diferencias estructurales entre los compuestos de la presente solicitud y aquellos de los documentos D1 y D2 que de ninguna manera le permitirían a la persona medianamente versada en la materia haber obtenido de manera obvia los compuestos de la presente solicitud, máxime si se tiene en cuenta el hecho que D1 ni siquiera abarca el sustituyente -CH₂-OMe enlazado a -C(O)-NH- por lo que el alcance de D1 no comprende tal grupo -C(O)-NH-CH₂-OMe mencionado por ese Despacho para los compuestos de dicha referencia.

En consecuencia, resultará claro para la persona versada en la materia que el compuesto objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud goza de altura frente a la combinación de enseñanzas de D1 y D2 toda vez que existen múltiples diferencias estructurales entre los compuestos de estos documentos del estado del arte y aquel compuesto revelado en la presente solicitud por lo que la persona medianamente versada en la materia no habría podido determinar de manera obvia cuales de todos los remplazos

estructurales particulares posibles le habrían permitido obtener otro compuesto, el de la presente solicitud, que tuviera actividad inhibitoria de la cinasa MAP P38; más aún cuando algunas de las sustituciones estructurales necesarias no son reveladas ni sugeridas por ninguno de tales documentos D1 y D2 como lo es el sustituyente enlazante -O-CH₂- que se une al anillo naftalenilo y al anillo piridinilo; y esto dejando de un lado el hecho que el compuesto objeto de la presente solicitud muestra resultados de actividad sorprendentes en comparación con los compuestos del estado de la técnica como se mostrará a continuación.

▪ Finalmente, frente al señalamiento del señor Examinador en cuanto a que las diferencias estructurales entre el compuesto objeto de la presente solicitud y los compuestos de D1 *"no parece conceder ningún efecto técnico inesperado o ventajoso a los compuestos de la invención con respecto a lo divulgado en D1, porque la permutación de un grupo CONH y un grupo NHCO entre un grupo heteroarilo y un alquilo no afecta notoriamente la actividad, dada la similitud estructural entre NHCO y CONH y porque no hay cambios del ángulo de enlace entre ambos grupos, lo que implica que la interacción entre dicho compuesto y el respectivo receptor sería prácticamente el mismo."*, me permito dirigir la atención del señor Examinador al reporte de resultados de actividad que se adjunta al presente memorial en el que se comparan tres compuestos, a saber:

- Compuesto 1 (Compuesto de la presente solicitud)
- Compuesto 2 (El ultimo compuesto mostrado en la página 34 de D1)
- Compuesto 3 (El penúltimo compuesto mostrado en la página 34 de D1).

Tales compuestos fueron probados en:

(1) un ensayo comparativo de actividad inhibitoria de la enzima cinasa MAP p38 e inhibición de la liberación de TNF-α inducida por LPS de macrófagos (véase la Tabla 1 de dicho reporte adjunto que también se muestra a continuación),

Table 1: Comparative p38 MAP kinase inhibitory activity and inhibition of LPS-induced TNF-α release from monocytes

Compound Example	IC ₅₀ Values (nM)			
	Enzyme Inhibition		LPS-Induced TNFα Release	
	Alpha Subtype ¹	Gamma Subtype	d-U937 Cells ¹	THP1 Cells
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. Differentiated U937 cells

(2) un ensayo de actividad antiinflamatoria medido por inhibición de (i) liberación de IL-8 inducida por HVR y (ii) liberación de IL-8 inducida por LPS (véase la Tabla 2 del reporte, la cual también se muestra enseguida), y

Assay 2: Anti-inflammatory activity as measured in terms of inhibition of (i) HRV-induced IL-8 release and (ii) LPS-induced IL-8 release

Table 2

Compound Example	IC ₅₀ Values (nM)	
	HRV16-induced IL-8 Release	Differentiated U937 cells LPS-induced IL-8 Release
1	10	92.5
2	29	151.6
3	2634	>1692

(3) un ensayo de acumulación de neutrófilos inducida por LPD en ratones (véanse los resultado de las Tablas 3 y 4 del reporte, mostradas también enseguida).

Assay 3: LPS-induced neutrophil accumulation in mice

Table 3:

Compound Treatment	Neutrophil numbers in BAL (x10 ⁵ /mL)		
	2 hr pre-dose at concentration specified (mg/mL)		
	(0.05)	(0.2)	(1.0)
1	9.2 ± 1.8 [40%]	3.9 ± 0.7 [75%]	2.0 ± 0.4 [87%]
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%]
Vehicle Control: 15.4 ± 2.1			

Results are presented as the mean ± SEM, n = 8. Figures in brackets are the % inhibition of neutrophil accumulation versus vehicle-treated controls.

Table 4

Compound Treatment (mg/mL)	Neutrophil numbers in BAL (x10 ⁵ /mL) at pre-dose time specified		
	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%]
Vehicle control: 16.6 ± 2.0			

Results are presented as the mean ± SEM, n = 8. Figures in brackets are the % inhibition of neutrophil accumulation versus vehicle-treated controls.

De la lectura detallada del reporte de resultados experimentales y de los resultados que se resumen en las tablas anteriores la persona versada en la materia reconocerá que el Compuesto 1 (compuesto de la presente invención) es más potente que el Compuesto 2 y el Compuesto 3 (compuestos de D1) en los ensayos de actividad inhibitoria de la enzima cinasa MAP p38, liberación de IL-8 inducida por HRV16 y liberación de IL18 inducida por LPS en células U937 diferenciadas, y como un inhibidor de acumulación de neutrófilos en ratones inducida por LPS (véanse los ensayos 1 y 2).

Igualmente, el Compuesto 1 mostró una duración más prolongada de la acción como inhibidor de acumulación de neutrófilos en ratones inducida por LPS, seguida de administración tópica al pulmón, que el compuesto 2 (véase el ensayo 3).

Y por último los ensayos claramente muestran que se espera que el Compuesto 1 sea superior como agente antiinflamatorio que los Compuestos 2 y 3 en el siguiente orden de potencia: Compuesto 1 > Compuesto 2 > Compuesto 3.

En relación con lo anterior, me permito dirigir la atención de esa Oficina a las líneas 5 a 11 de la página 6 de la descripción de la solicitud en donde se resalta que los compuestos pretendidos por la presente solicitud son aquellos que tienen mayor eficacia y que tienen acción más prolongada, especialmente compuestos con buen potencial antiinflamatorio.

Así las cosas, dado que a partir de las enseñanzas de los documentos del estado del arte la persona versada en la materia no habría podido derivar de manera evidente que el compuesto con las características estructurales particulares del compuesto objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud tendría resultados sorprendentes en cuanto a una mayor eficacia para la inhibición de la cinasa MAP p38 y una acción más prolongada que aquellos compuestos revelados en el estado del arte, es claro que el compuesto objeto de la reivindicación 1 de la presente invención goza de altura inventiva frente a los documentos del estado de la técnica referenciados por ese Despacho.

Visto lo anterior, me permito manifestar ante ese Despacho que el compuesto de la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta a este memorial presentan un inequívoco carácter inventivo frente a 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.

Del mismo modo, las reivindicaciones 2 a 5 del capítulo reivindicatorio modificado también son inventivas frente a las enseñanzas de D1 y D2 por cuanto se relacionan con el mismo concepto inventivo de la reivindicación 1.

9. Anexo al presente memorial me permito presentar:

(a) Copia de las páginas **30** a **32** del capítulo reivindicatorio modificado constituido por **5** reivindicaciones; y

(b) Copia de las páginas 1 a 4 del reporte comparativo de resultados de actividad.

10. 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,

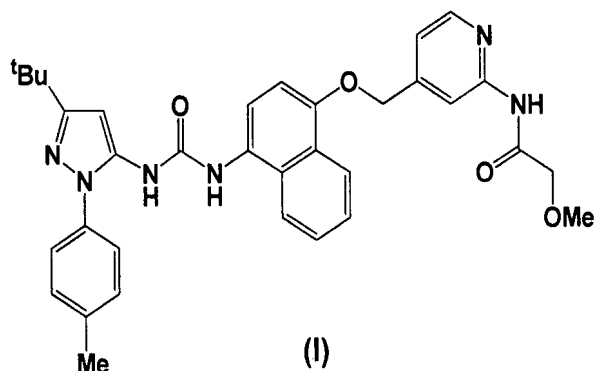


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

REIVINDICACIONES

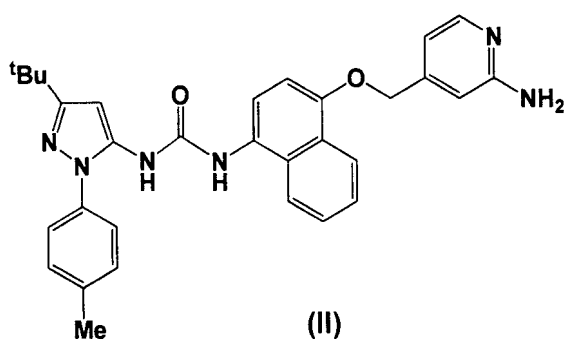
1.- Un compuesto de fórmula (I):



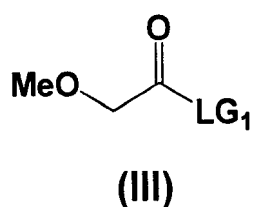
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los tautómeros de los mismos.

2.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, en combinación con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

3.- Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los tautómeros del mismo, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II):

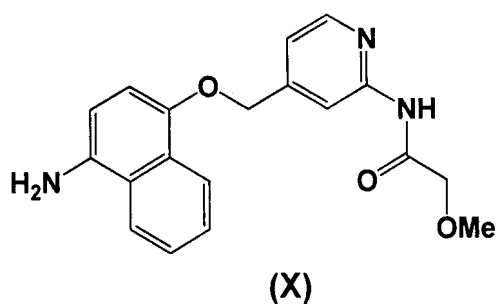


con un compuesto de fórmula (III):

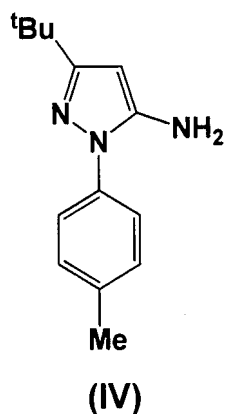


en donde LG₁ representa cloro, en presencia de una base y en un disolvente aprótico o mezcla de disolvente.

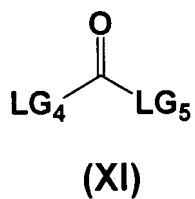
4.- Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo todos los tautómeros del mismo, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (X):



con un compuesto de fórmula (IV):

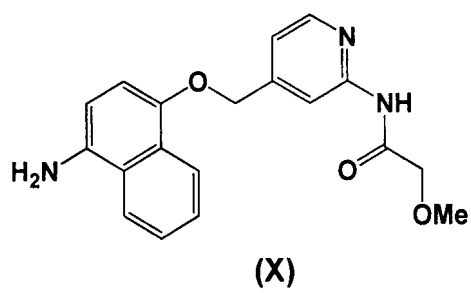


y un compuesto de fórmula (XI).



en donde LG₄ y LG₅ representan imidazolilo, en un disolvente polar aprótico.

5.- Un compuesto de fórmula (X):



o un derivado protegido del mismo, o una sal del mismo.

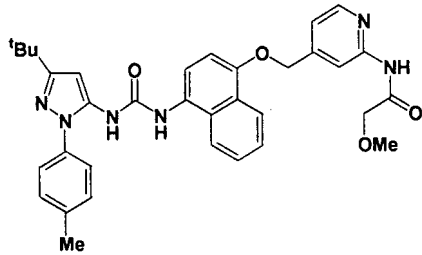
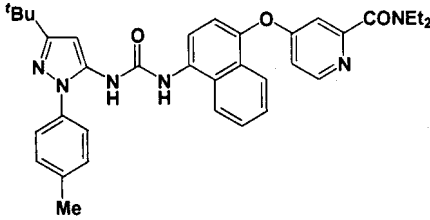
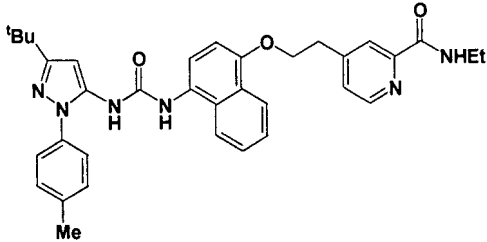
Colombian Patent Application No. 11-037.006
in the name of Respivert Ltd

Comparative Study Report

Objective

Data has been obtained from comparative studies of the properties of compound Example 1 of the present invention, **Compound 1**, and the prior art compounds **Compound 2** and **Compound 3** disclosed in WO 03/072569 (D1) (**Figure 1**).

Figure 1

Compound	Structure	Name
1 (patent application)		<i>N</i> -(4-((4-(3-(3- <i>tert</i> -butyl-1- <i>p</i> -tolyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)ureido)naphthalen-1-yloxy)methyl)pyridin-2-yl)-2-methoxyacetamide
2 (D1)		4-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butyl-1- <i>p</i> -tolyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)ureido)naphthalen-1-yloxy)- <i>N,N</i> -diethylpicolinamide ¹
3 (D1)		4-(2-(4-(3-(3- <i>tert</i> -butyl-1- <i>p</i> -tolyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)ureido)naphthalen-1-yloxy)ethyl)- <i>N</i> -ethylpicolinamide ¹

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

Experiments and Methods

The compounds were tested in the following assays:

- 1) Comparative p38 MAP kinase inhibitory activity and inhibition of LPS-induced TNF- α release from macrophages (**Table 1**).
- 2) Anti-inflammatory activity was determined by measuring the inhibition of (i) HRV-induced IL-8 release and (ii) LPS-induced IL-8 release (**Table 2**).
- 3) LPS-induced neutrophil accumulation in mice (results shown in **Tables 3 and 4**).

Results and Conclusions

The results obtained were as follows:

Assay 1: Comparative p38 MAP kinase inhibitory activity and inhibition of LPS-induced TNF-α release from macrophages

Table 1: Comparative p38 MAP kinase inhibitory activity and inhibition of LPS-induced TNF-α release from monocytes

Compound Example	IC ₅₀ Values (nM)			
	Enzyme Inhibition		LPS-Induced TNFα Release	
	Alpha Subtype ¹	Gamma Subtype	d-U937 Cells ¹	THP1 Cells
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. Differentiated U937 cells.

The results of Assay 1 demonstrate that **Compound 1** is more potent than either **Compound 2** or **Compound 3** as an inhibitor of p38 MAP kinase enzyme activity. The rank order of potency of the 3 compounds is: **Compound 1 > Compound 2 > Compound 3**. The effect of LPS-induced TNFα release is such that **Compound 1** is more potent than either **Compound 2** or **Compound 3** in differentiated U937 cells (**Compound 1 > Compound 2 > Compound 3**) however the potencies of the three compounds are similar in THP1 cells.

Assay 2: Anti-inflammatory activity as measured in terms of inhibition of (i) HRV-induced IL-8 release and (ii) LPS-induced IL-8 release

Table 2

Compound Example	IC ₅₀ Values (nM)	
	HRV16-induced IL-8 Release	Differentiated U937 cells LPS-induced IL-8 Release
1	1.0	92.5
2	29	151.6
3	2634	>1692

The results of Assay 2 demonstrate that **Compound 1** is more potent than either **Compound 2** or **Compound 3** as an inhibitor of HRV16-induced IL-18 release and as an inhibitor of LPS-induced IL-8 release in differentiated U937 cells. The advantage of Compound 1 over Compound 3 is especially marked. As above, the rank order of potency of

the 3 compounds is: **Compound 1 > Compound 2 > Compound 3.**

Assay 3: LPS-induced neutrophil accumulation in mice

Table 3:

Compound Treatment	Neutrophil numbers in BAL (x10 ⁵ /mL) 2 hr pre-dose at concentration specified (mg/mL)		
	(0.05)	(0.2)	(1.0)
1	9.2 ± 1.8 [40%]	3.9 ± 0.7 [75%]	2.0 ± 0.4 [87%]
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%]
Vehicle Control: 15.4 ± 2.1			

Results are presented as the mean ± SEM, n = 8. Figures in brackets are the % inhibition of neutrophil accumulation versus vehicle-treated controls.

The results of Assay 3 demonstrate that **Compound 1** is a more potent inhibitor of LPS-induced neutrophil accumulation than either **Compound 2** or **Compound 3**. As above, the rank order of potency of the 3 compounds is: **Compound 1 > Compound 2 > Compound 3.**

Table 4

Compound Treatment (mg/mL)	Neutrophil numbers in BAL (x10 ⁵ /mL) at pre-dose time specified		
	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%]
Vehicle control: 16.6 ± 2.0			

Results are presented as the mean ± SEM, n = 8. Figures in brackets are the % inhibition of neutrophil accumulation versus vehicle-treated controls.

These results demonstrate that **Compound 1** is more potent than **Compound 2** since a 5-fold lower dose of **Compound 1** showed more marked effects than **Compound 2** versus neutrophil accumulation when compounds were treated 2 hours prior to LPS challenge. This study also demonstrated that **Compound 1** shows a longer duration of action after topical administration to the lung versus LPS-induced neutrophil accumulation than does **Compound 2**.

Data for **Compound 3** is not shown because it was not tested in this model.

Summary

Compound 1 is more potent than **Compound 2** and **Compound 3** in assays for p38 MAP kinase enzyme inhibition activity, HRV16 induced IL-8 release and LPS-induced IL-18 release in differentiated U937 cells, and as an inhibitor of LPS-induced neutrophil accumulation in mice (see Assays 1 and 2).

Compound 1 shows a longer duration of action than **Compound 2** as an inhibitor of LPS-induced neutrophil accumulation in mice following topical administration to the lung (see Assay 3).

The assays clearly show that **Compound 1** is expected to be a superior anti-inflammatory agent to both **Compound 2** and **Compound 3** with rank order of potency **Compound 1** > **Compound 2** > **Compound 3**.