

CASTELLANOS & Co.
ABOGADOS
Calle 94 A No.7A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

207
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-077714- -00007-0000

Fecha: 2009-09-15 14:09:47 Dep. 2020 NUECREACION
1ra 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 12

Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y Turismo

E.

S.

D.

Re.: Expediente No. 03.077.714

Solicitud del examen de patentabilidad para: **DERIVADOS DE IMIDAZOLIDINA,
SU PREPARACION, SU USO Y PREPARACIONES FARMACEUTICAS QUE
LOS CONTIENEN**

Solicitante: **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

LUIS PATIÑO LEIVA, mayor de edad, identificado y domiciliado como aparece al pie de mi firma, en atención a su oficio No. **5149** notificado el 8 de mayo de 2009, para el cual solicité una prórroga con mi memorial del 31 de julio de 2009, atentamente me permito dar repuesta al mismo de la siguiente manera:

Claridad de las reivindicaciones

Con el fin de subsanar las objeciones en cuanto a claridad, me permito presentar nuevo capítulo reivindicatorio en donde se han borrado las reivindicaciones 10 y 12 a 16 por cuanto no se caracterizaron en términos permitidos. Adicionalmente, en la reivindicación 9 se ha corregido la fórmula II de acuerdo con la mostrada en la página 23 y con las modificaciones realizadas en la fase internacional que presenté ante su Despacho junto con la presente solicitud.

Así entonces, las objeciones plateadas por su despacho en cuanto a la claridad de las reivindicaciones se deben tener por superadas.

Novedad

Ese Despacho considera que el documento D1 (CA2254420) afecta la novedad de los compuestos aquí reivindicados, puesto que divulga compuestos de fórmula I que cubren los compuestos reclamados bajo la fórmula I de la solicitud. Adicionalmente, se considera que D1 afecta la reivindicación de proceso 9 por cuanto dicho proceso ya se había divulgado en el documento citado.

Pongo de presente a ese Despacho que los compuestos de la presente invención corresponden a una selección específica de la amplia y genérica definición que proporciona el documento citado D1. Dicha selección de compuestos no es anticipada por D1 pues éste documento no menciona explícita o implícitamente las posibilidades de sustitución que enseña la presente invención. Adicionalmente, como explicaré mas adelante, las diferencias que existen entre los documentos proporcionan a los compuestos reivindicados por el solicitante una actividad superior que no pudo haber sido inferida por un técnico medio en la materia.

Con el objeto de resaltar las diferencias estructurales de los compuestos de la invención y los de la anterioridad cabe señalar que los compuestos reivindicados se diferencian de los de la referencia por el reemplazo específico de un átomo de hidrógeno, el cual hace parte del grupo que une la molécula de urea al anillo de imidazolidina, por el sustituyente OR⁵ (en los compuestos de la referencia D1, el anillo de benceno es parte del grupo R³⁰). D1 no anticipa el reemplazo mencionado ni tampoco sugiere a una persona que desee mejorar los inhibidores del receptor VLA-4 o de migración o adhesión de leucocitos, introducir específicamente el sustituyente OR⁵ en los compuestos de D1 en la posición específica del anillo de benceno en el cual, según la presente invención, el sustituyente OR⁵ está presente. Así entonces, D1 no divulga explícita ni implícitamente el sustituyente OR⁵ y por tanto la persona versada en la materia no podría derivar directamente y sin ambigüedad el reemplazo mencionado.

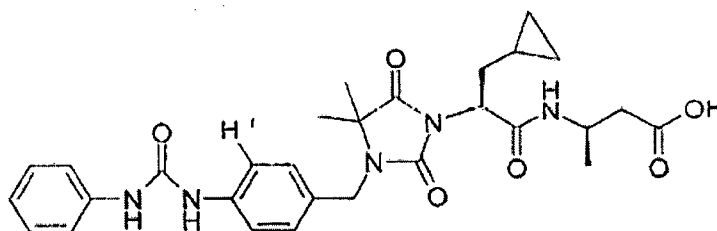
Más específicamente, en la anterioridad D1 se menciona que un grupo arileno, que entre muchos otros puede estar representado por el grupo R³⁰, puede estar sustituido por diferentes sustituyentes que incluyen hidroxilo y alcoxi, pero no existe una divulgación específica sobre la sustitución de un grupo arileno en la posición de la molécula contemplada por la presente invención y mucho menos sobre la posición específica del sustituyente en el grupo arileno. Adicionalmente, en D1 no existe un solo ejemplo de un compuesto en el cual el grupo arileno tenga un sustituyente en la posición contemplada, por el contrario, D1 sólo presenta ejemplos de compuestos en los cuales dicha posición no está sustituida.

Pongo de presente que el hecho de introducir el sustituyente OR^5 en los compuestos de D1 lleva a una actividad inhibitoria de VLA-4 considerablemente superior que no pudo ser esperada por un técnico medio en el arte y que diferencia claramente los compuestos de la invención.

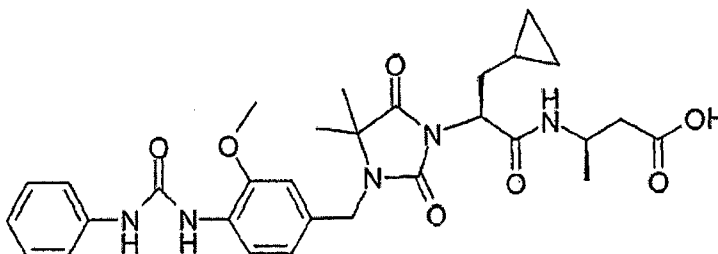
Si bien, el oficio No. 5149 no objetó la actividad inventiva de los compuestos reivindicados, resulta importante demostrar el efecto mejorado que tienen los compuestos de la invención gracias al patrón de sustitución que los diferencia del documento D1, con el fin de resaltar que la persona versada en la materia no pudo haber derivado de dicho documento directamente y sin ambigüedad los compuestos con la sustitución reivindicada por el solicitante.

Para resaltar la alta actividad ventajosa que tienen los compuestos de la presente invención presento la siguiente comparación de los datos biológicos de los compuestos de D1 y los reivindicados por la presente solicitud:

- El ácido carboxílico del ejemplo 92, página 131 de CA2254420, que tiene la siguiente fórmula,



en la prueba de adhesión celular U937/VCAM-1 que se describe tanto en D1 como en la presente solicitud, muestra una concentración inhibitoria IC_{50} de 40 nM (ver tabla 13, páginas 157 a 158 de D1). En contraste, el ácido carboxílico del ejemplo 7 de la presente solicitud el cual tiene la fórmula,

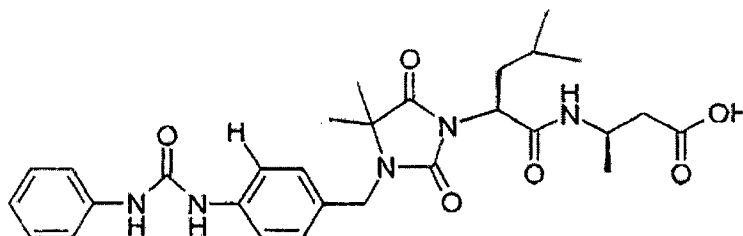


que difiere del compuesto de D1 en que el átomo de hidrógeno aromático de la primera fórmula se reemplaza por un grupo metoxi, exhibe en la prueba farmacológica mencionada un valor IC_{50} de 2.1nM (ver página 69 de la presente solicitud), esto es, es casi 20 veces más potente que el compuesto de D1. Este gran incremento en la

actividad biológica, que permite incluir una dosis considerablemente menor del ingrediente activo en un medicamento, no pudo haber sido esperado por el técnico medio en vista de las enseñanzas de D1.

La superioridad de los compuestos de la invención también se prueba mediante la siguiente comparación:

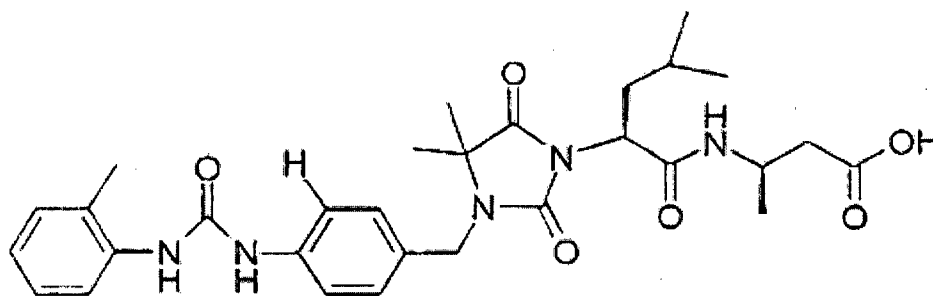
- El ácido carboxílico del ejemplo 6 de la página 111 de D1 y que tiene la siguiente fórmula,



Muestra un valor de IC_{50} en la prueba antes mencionada de 30nM (ver página 157 de D1). El ácido carboxílico del ejemplo 7 de la presente invención, el cual difiere del compuesto anterior en que el átomo de hidrógeno aromático está reemplazado por un grupo metoxi, el grupo isobutilo es reemplazado por el grupo ciclopropilmetilo (estructuralmente relacionado) y, que muestra un valor de IC_{50} de 2.1nM (ver página 69 de la presente solicitud), es aproximadamente 15 veces más potente que el enseñado por el ejemplo 6 de D1.

En Negacion
Esto no
se puede
ver en
ej 17, 19 de D1
y ej 19 de solicitud

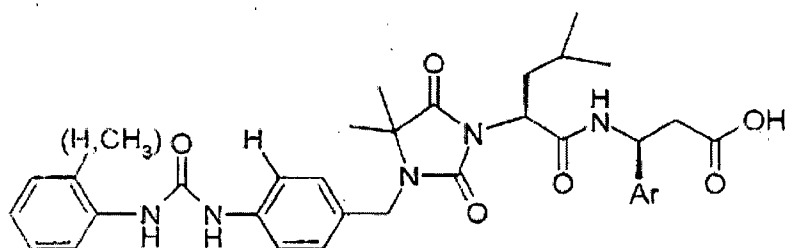
Un incremento similar en la potencia se puede apreciar cuando el ácido carboxílico del ejemplo 8 de las páginas 112 y 113 de D1 que tiene la siguiente fórmula,



y que muestra un valor de IC_{50} de 3.8nM (ver página 157 de D1), se compara con el ácido carboxílico del ejemplo 1 de la presente invención el cual difiere del compuesto de D1 en que el átomo de hidrógeno aromático se reemplaza por un grupo metoxi y en que un grupo isobutilo se reemplaza por un grupo ciclopropilmetilo relacionado estructuralmente. El compuesto del ejemplo 1 de la invención tiene un valor

excepcional de IC_{50} de 0.3nM (ver página 69 de la descripción), esto es, es 12 veces más potente que el compuesto de D1.

La superioridad y peculiaridad de los compuestos de la presente invención también se demuestra comparando los compuestos que comprenden una molécula de ácido 3-arilopropionico terminal en lugar de una molécula de ácido 3-metilpropionico, la cual está presente en los compuestos antes mencionados. Los ácidos carboxílicos de los ejemplos 5, 7, 17 y 19 de las páginas 111, 112, 117 y 118 de D1 tienen la siguiente fórmula,



en la cual el grupo aromático Ar es fenilo o 3, 4-metilendioxfenilo, exhiben un valor IC_{50} de 5nM, 2.5 nM, 1.5 nM y 3nM, respectivamente (ver página 157 de D1). Los ácidos carboxílicos de los ejemplos 10, 13 y 16 de la presente invención, que difieren de éstos compuestos de D1 en que el átomo de hidrógeno en el anillo de benceno, el cual es parte del grupo que une la molécula de urea con el anillo dioxoimidazolidina, se reemplaza por un grupo metoxi, el grupo isobutilo se reemplaza por el grupo ciclopropilmetilo y el grupo aromático Ar es 2-piridilo, 3 piridilo o 4-piridilo, presentan valores de IC_{50} de 0.6nM, 1.8nM y 0.9nM (ver página 69 de la descripción) y, en consecuencia los compuestos de la solicitud son varias veces más potentes o tienen al menos la misma actividad que los compuestos de la anterioridad.

No Veneniza -

De las comparaciones anteriores se desprende que los datos dados por la presente solicitud demuestran que los compuestos reivindicados son una selección específica de D1, los cuales se caracterizan por el grupo OR⁵ en la fórmula I y que tienen una actividad biológica considerablemente mayor que los compuestos del documento D1. Las comparaciones presentadas también demuestran que un técnico medio, partiendo de D1, no pudo haber derivado directamente y sin ambigüedad los compuestos reivindicados.

No cloró
x encompres
difer

Hago la anterior afirmación teniendo en cuenta que el Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención que en su página 64 enseña:

"Un documento del estado de la técnica puede contener información implícitamente, es decir, todo aquello que la persona versada en la materia puede derivar directamente y sin ambigüedad del documento..."

Esto es, el señor examinador podría objetar la novedad de la presente solicitud únicamente si el documento citado D1 proporcionara información implícita sobre el reemplazo del átomo de hidrógeno por el sustituyente OR⁵ y de las propiedades mejoradas que se consiguen mediante dicha sustitución, que como expliqué, no es el caso del documento D1.

Así entonces, se debe reconocer el carácter novedoso de los compuestos reivindicados por el solicitante, teniendo en cuenta que el documento D1 no muestra explícita ni implícitamente dichos compuestos y que, en consecuencia, las reivindicaciones que los definen si cumplen con el artículo 16 de la Decisión 486.

Aclaro entonces a su Despacho que la presente solicitud reclama una invención de selección que es nueva y tiene actividad inventiva como argumenté anteriormente. Teniendo en cuenta que el Manual Andino de Patentes no es un marco legal pero si una guía para la evaluación de las solicitudes de patente, que tiene como base legal la Decisión 486, solicito a su Despacho considerar los parámetros dados por dicho manual en cuanto a las invenciones de selección¹:

"Supongamos que un documento del estado de la técnica describe una serie de compuestos de fórmula general A-R, en la cual A es la parte mayor de la molécula y R es un grupo alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. El solicitante ahora reivindica un grupo más reducido dentro de este grupo conocido con R igual a 3-5 átomos de carbono. Supongamos que este grupo específico no está explícitamente descrito en ningún antecedente del estado de la técnica, ni por nombre químico o por su fórmula química y que además, los ejemplos están fuera del grupo reducido reivindicado (ej. C16-C17). Además, los miembros del grupo reducido reivindicado exhiben unos efectos técnicos sorprendentes no descritos en el estado de la técnica. En este caso, el grupo reducido reivindicado es nuevo (selección) y posee altura inventiva si el efecto técnico es sorprendente frente a las indicaciones del estado de la técnica".

y reconocer la novedad de los compuestos reivindicados por cuanto D1 no describe explícitamente los compuestos reivindicados y además los compuestos ejemplificados por D1 están por fuera de los compuestos de la invención que tienen el sustituyente OR⁵ y, además los compuestos reivindicados exhiben un efecto técnico sorprendente en la actividad inhibitoria que no habían sido descritos en el estado de la técnica.

¹ MAP.10.8 Nivel Inventivo en áreas específicas de la tecnología. Invenciones de selección

Por otra parte, teniendo en cuenta la autonomía con la cuenta su Despacho en la Evaluación de solicitudes de patente, solicito se tengan como referencia en el estudio de la presente invención las conclusiones del Reporte del Examen Preliminar Internacional en donde se establece que la invención corresponde a una invención de selección novedosa por cuanto enseña que el grupo OR⁵ no puede ser hidrógeno. Adicionalmente, informo a ese Despacho que la solicitud equivalente ha obtenido la patente europea No. EP 1373249B1, la patente estadounidense No. US 6680333 B2 y la patente australiana No. AU 2002233358 B2 las cuales dan cuenta del carácter novedoso e inventivo.

Teniendo en cuenta los argumentos expresados arriba, respetuosamente solicito, se conceda el título de patente a la presente invención.

Por último, en caso que el pliego reivindicatorio que presento todavía no cumpla con los requisitos de su Despacho, respetuosamente solicito que se emita un segundo oficio de fondo al cual el solicitante pueda presentar como respuesta modificaciones a las reivindicaciones.

Anexos

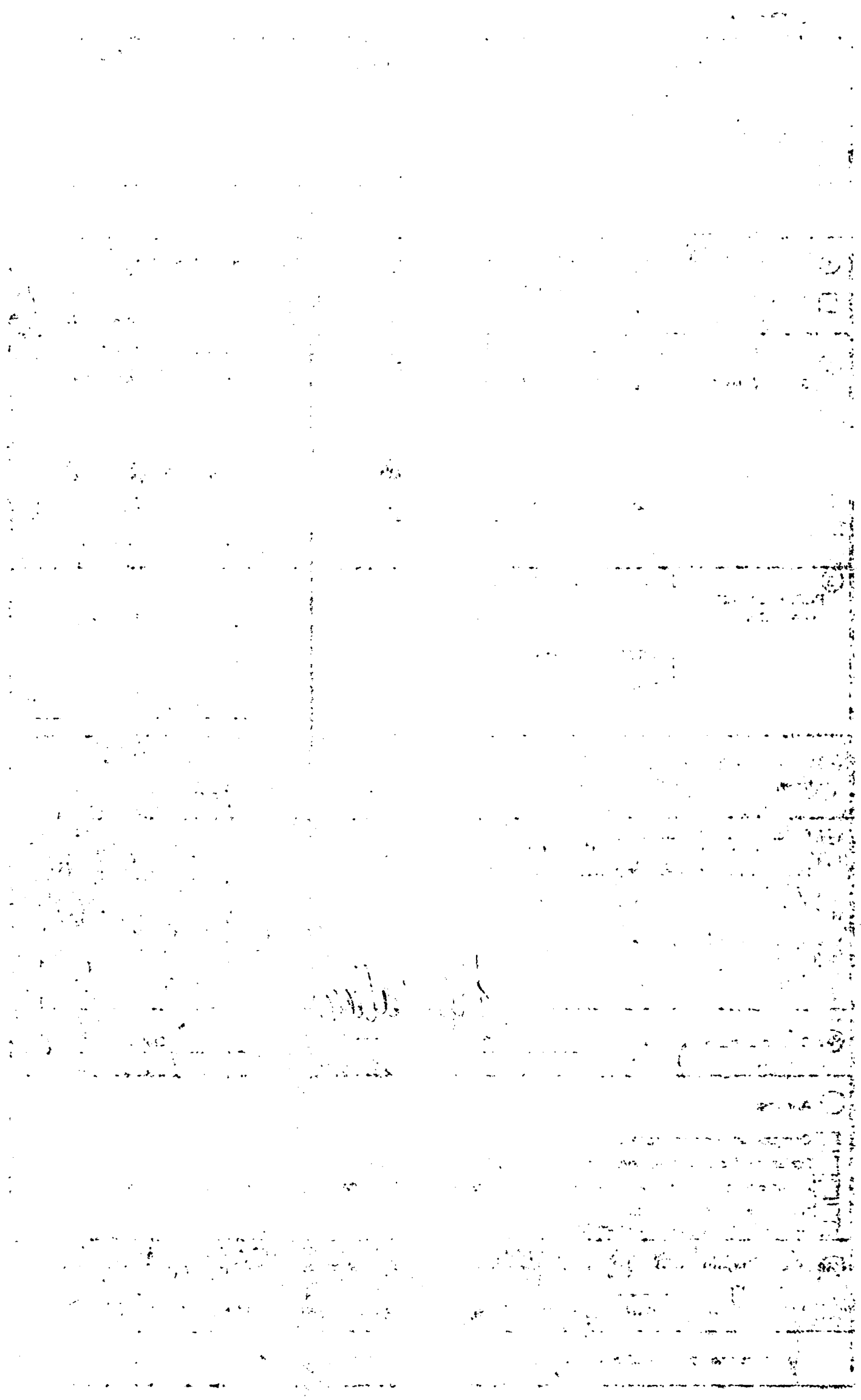
Formulario de modificaciones
Nuevo capítulo reivindicatorio

De la Señora Jefe,



Luis Patiño Leyva
C.C. No. 2.930.616 de Bogotá
T.P.A. No. 2698 del C. Sup. de la Judicatura
Calle 94A No. 7A-09 Bogotá D.C.
Teléfonos: 7560770

Bogotá D.C. **15 SET. 2009**





Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:

☐

Corrección de Error Material

☒

Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND
GMBH

Dirección: Frankfurt 65926
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt Alemania

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA

Dirección: Calle 94A No. 7A-09

Teléfono: 756 07 70 Fax: 756 01 58

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

2.930.616

TPA

2698

4

Número de Expediente:

03.077.714

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo pliego reivindicatorio.

6

Comprobante de pago No.

09 - 65,144

Fecha

02/09/2009

7

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Poderes si fuere el caso, junto con la sustitución de los mismos a mi favor.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas

☐

Nuevo capítulo reivindicatorio

☒

Cesión de los inventores Matthew Jones y Samuel Ghazaros a la sociedad solicitante

8

NOMBRE

LUIS PATINO LEYVA

FIRMA

CC 2.930.616 de Bogotá - TPA 2698 CSJ

20129 215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-077714- -00007-0000

Fecha: 2009-09-15 14:09:47 Dep. 2020 NUECREACIONE
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
 Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 12

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 65,144
 FECHA : SEPTIEMBRE 2 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANDS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105824806	02/09/2009	5,934,100.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	111,000.00
		TOTAL :	\$ 111,000.00

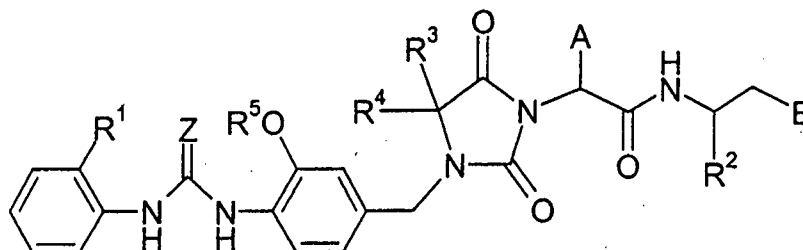
SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto de fórmula I,



5

en la que

A es ciclopropilmetilo o isobutilo;

E es -CO-R⁶, -CO-H o -CH₂-O-R⁷;

10

Z es oxígeno o azufre;

R¹ es hidrógeno o metilo;

R² es fenilo, piridilo o alquilo (C₁-C₄), donde el resto alquilo puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, y el resto fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes del grupo que consta de alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), metilendioxi, etilendioxi, halógeno, trifluorometilo y trifluorometoxi;

15

R³ y R⁴ son metilo o trifluorometilo;

R⁵ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), donde el resto alquilo puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor;

20

R⁶ es hidroxilo, alcoxi (C₁-C₁₀), fenil-alcoxi(C₁-C₈), feniloxi, alquil(C₁-C₈)-carboniloxi-alcoxi(C₁-C₆), fenilcarboniloxi-alcoxi(C₁-C₆), fenil-alquil(C₁-C₆)-carboniloxi-alcoxi(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₈)-carboniloxi-alcoxi(C₁-C₆), feniloxi-carboniloxi-alcoxi(C₁-C₆), fenil-alcoxi(C₁-C₆)-carboniloxi-alcoxi(C₁-C₆), amino, mono(alquil(C₁-C₁₀))-amino o di(alquil(C₁-C₁₀))-amino;

25

R⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);

en todas sus formas estereoisómeras y sus mezclas en todas las proporciones, o sus sales fisiológicamente tolerables.

30

2. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en la que R³ y R⁴ son ambos metilo o son ambos trifluorometilo, en todas sus formas estereoisómeras y sus mezclas en todas las proporciones, o sus sales fisiológicamente tolerables.

35

3. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o 2, en la que Z es oxígeno, en todas sus formas estereoisómeras y sus mezclas en todas las proporciones, o sus sales fisiológicamente tolerables.

4. Un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en la que R^1 es metilo y R^5 es metilo, en todas sus formas estereoisómeras y sus mezclas en todas las proporciones, o sus sales fisiológicamente tolerables.

5

5. Un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en la que R^2 es piridilo, fenilo no sustituido, fenilo que está sustituido con un resto metilendioxi o un resto etilendioxi, fenilo que está sustituido con uno o dos grupos alcoxi (C_1-C_4), o alquilo (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, en todas sus formas estereoisómeras y sus mezclas en todas las proporciones, o sus sales fisiológicamente tolerables.

10

6. Un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en la que E es $-CO-R^6$ o $-CH_2-OH$ y R^6 es hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), en todas sus formas estereoisómeras y sus mezclas en todas las proporciones, o sus sales fisiológicamente tolerables.

15

7. Un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en la que

20

A es ciclopropilmetilo o isobutilo;

E es $-COOH$, $-COOC_2H_5$, $-COOiC_3H_7$ o $-CH_2-OH$;

Z es oxígeno;

R^1 es metilo;

R^2 es fenilo no sustituido, piridilo o metilo;

25

R^3 y R^4 es metilo;

R^5 es metilo;

en todas sus formas estereoisómeras y sus mezclas en todas las proporciones, o sus sales fisiológicamente tolerables.

30

8. Un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en la que

A es ciclopropilmetilo o isobutilo;

E es $-COOH$, $-COOC_2H_5$, $-COOiC_3H_7$ o $-CH_2OH$;

Z es oxígeno;

35

R^1 es metilo;

R^2 es fenilo no sustituido, piridilo o metilo;

R^3 y R^4 son trifluorometilo;

R^5 es metilo;

40 en todas sus formas estereoisómeras y sus mezclas en todas las proporciones, o sus sales fisiológicamente tolerables.

5



15

20

where in the case of the arylenealkyl radical, of the cycloalkylenealkyl radical and of the heteroarylenealkyl radical the alkyl group is bonded to the nitrogen atom in the imidazolidine ring in the formula I;

- 5 R^{32} is hydrogen, (C_1-C_6) -alkyl which can optionally be substituted by 1 to 6 fluorine atoms, (C_2-C_6) -alkenyl, (C_2-C_6) -alkynyl, (C_5-C_6) -cycloalkyl, (C_5-C_6) -cycloalkyl- (C_1-C_4) -alkyl, optionally substituted (C_6-C_{10}) -aryl, (C_6-C_{10}) -aryl- (C_1-C_4) -alkyl optionally substituted in the aryl radical, optionally substituted heteroaryl or heteroaryl- (C_1-C_4) -alkyl optionally substituted in the heteroaryl radical;
- 10 Het is a radical of a monocyclic or polycyclic, 5-membered to 10-membered, aromatic or nonaromatic ring which contains 1 or 2 identical or different heteroatoms from the group consisting of N and O as ring members and which can optionally be substituted by one or more, identical or different substituents;
- 15 e and h independently of one another are 0 or 1;
in all their stereoisomeric forms and mixtures thereof in all ratios, and their physiologically tolerable salts.

- 20 A series of especially preferred compounds includes those compounds of the formula I in which B is unsubstituted methylene or methylene which is substituted by a (C_1-C_8) -alkyl radical, in all their stereoisomeric forms and mixtures thereof in all ratios, and their physiologically tolerable salts. Particularly especially preferred in this series are compounds of the formula I in which B is methylene which is substituted by a (C_1-C_8) -alkyl radical, in all their stereoisomeric forms and mixtures thereof in all ratios, and their physiologically tolerable salts.
- 25

- 30 A further series of especially preferred compounds includes those compounds of the formula I in which R^{30} is a radical from the group consisting of $R^{32}(R)N-CO-N(R)-R^{31}$ and $R^{32}(R)N-CS-N(R)-R^{31}$ and R^{31} is a divalent radical from the group consisting of (C_1-C_6) -alkylene and (C_6-C_{10}) -arylene- (C_1-C_4) -alkyl optionally substituted in the arylene radical, where in the case of the arylenealkyl radical the alkyl group is

wavelength: 360 nm, emission wavelength: 460 nm).

The intensity of the light emitted by the stained U937 cells is a measure of the number of the U937 cells adherent to the hVCAM-1(1-3)-IgG remaining on the plate and thus a measure of the ability of the added test substance to inhibit this adhesion. From the inhibition of the adhesion at various concentrations of the test substance, the concentration IC_{50} which leads to a 50% inhibition of adhesion was calculated.

3. Results

Test results which were obtained with compounds of the formula I are listed in Table 13.

Table 13: Results of the U937/VCAM-1 cell adhesion test

Example No.	IC_{50} (nM)	Example No.	IC_{50} (nM)
1	4	5	5
6	30	7	2.5
8	3.8	9	20
10	600	11	10
15	30	16	55
17	1.5	19	3
20	160	21	520
22	4	23	16
24	6	25	6
26	2900	27	27
28	110	29	890
30	580	34	490

	Example No.	IC ₅₀ (nM)	Example No.	IC ₅₀ (nM)
	38	400	41	1470
	42	470	43	740
	47	0.85	49	13
	58	450	61	24.5
5	62	5	67	2.3
	68	300	90	82
	91	210	92	40
	93	7	94	22
	133	1.5	184	4
10	185	11	186	2.9
	187	2.5 ✓	188	1.6 ✓
	189	50	190	8
	191	122	192	50
	193	15	194	450
15	195	23	196	25 ✓
	201	25	205	95
	214	17	216	50
	217	40	219	175

20

B) Leucocyte adhesion in the rat

25 In the leucocyte adhesion model, the effect on adhesion of leucocytes by the compounds of the formula I in venules of the rat is investigated. The leucocyte adhesion in the endothelium of postcapillary venules is regarded as an important step in inflammatory reactions (J. M. Harlan, Blood 1985, 65, 513 - 525). In the recruitment of leucocytes from the blood in inflamed areas, a well-coordinated dynamic sequence of events takes place, in which chemotactic cytokines and