

1

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMI
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-076760- -00010-0000

Fecha: 2010-12-10 16:50:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 15

Re: Expediente No. 04-076.760

Solicitud de Patente de Invención titulada: "PIRIDINONAS SUSTITUIDAS COMO
MODULADORES DE LA MAP QUINASA P38".

Solicitante: PHARMACIA CORPORATION

Ntra. Ref.: P2004/000103

RESPUESTA AL OFICIO No. 12052, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 322
DE FECHA 17 DE SEPTIEMBRE DE 2010
(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al primer examen de fondo el 12 de marzo de 2010.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se han eliminado las Reivindicaciones 2, 7 a 20 y 23;
- se han limitado los sustituyentes R₅, X₁, X₂, X_a, X_b, X_c, X_d, X_e, Y, Y₁, Y₂, Y₃ y Y₄ en las Reivindicaciones 1 a 5;
- se ha introducido la nueva Reivindicación 6, que reclama el compuesto del Ejemplo 489;
- se ha eliminado el sustituyente R de la Reivindicación 1.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, de hecho, es una franca limitación a la materia reivindicada.

2. a- i) El Examinador señala que los sustituyentes de la fórmula general (I) de la Reivindicación 1 incluyen una excesiva cantidad de significados, que generan un gran número de compuestos. Particularmente, el Examinador señala que los sustituyentes R_5 , X_1 , X_2 , X_a , X_b , X_c , X_d y X_e no están definidos específicamente, ya que los términos heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alquenilo, alquinilo y alcoxi corresponden a términos químicos genéricos que no limitan el alcance de la presente invención.

El Examinador sugiere definir los sustituyentes de forma específica, de tal forma que se logre una generalización razonable de los compuestos reivindicados.

ii) En respuesta a mis argumentos en respuesta al primer examen de fondo, el Examinador señala que a pesar de que en el memorial se establece que el radical R_5 no incluye el anillo pirazol, en la Reivindicación 1 R_5 se define como heteroarilo, y en la Reivindicación 7 se reclama el grupo pirazolilo.

b- i) Considero superada la anterior objeción en tanto que la Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado, adjunto al presente memorial, se ha limitado de la siguiente forma:

- R_5 se ha limitado exclusivamente a los grupos fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos;

- X_2 , X_a , X_b , X_c , X_d y X_e son seleccionados independientemente entre $-C(O)NR_6R_7$, $-NR_6R_7$, $-hidroxialquilo$ C_{1-4} , H , OH , $halógeno$, $haloalquilo$, $alquilo$, $haloalcoxi$, R_6R_7N - $alquilo$ C_{1-6} , $-CO_2$ - $alquilo$ C_{1-6} , o $-SO_2NR_6R_7$;

Adicionalmente, las reivindicaciones dependientes se han limitado de acuerdo con el alcance de la nueva Reivindicación 1. Por ejemplo, en la nueva Reivindicación 5, del significado de los sustituyentes X_2 , X_a , X_b , X_c , X_d y X_e se han eliminado los grupos piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, pirrolilo, cicloalquilo, $-NR_6R_7$, $-(CO)NR_6R_7N$ - $alquilo$ C_{1-6} .

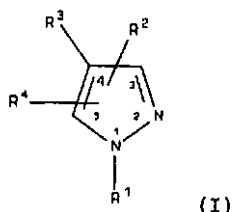
ii) En cuanto al radical R_5 , me permito señalar que ha sido limitado exclusivamente a los grupos fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos, y la Reivindicación 7 ha sido eliminada.

3. a- El Examinador señala que no se anexó la Hoja sustituta 897 en respuesta al primer examen de fondo.

b- Agradezco la observación del Examinador en cuanto a la ausencia de la Hoja Sustituta 897, que se anexa con el presente memorial.

4. a- El Examinador argumenta que las patentes WO0031063 (D1) y GB1289187 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

El Examinador señala que D1 revela compuestos derivados de pirazol de Fórmula I:



útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la MAP quinasa P^{38} . El Examinador señala que la única diferencia entre los compuestos de la presente invención y los compuestos divulgados en D1 es el radical R_5 (en la presente invención), que en la presente invención puede ser arilo o arilalquilo, y en D1 es un grupo pirazol (el cual se puede sustituir opcionalmente en R^4).

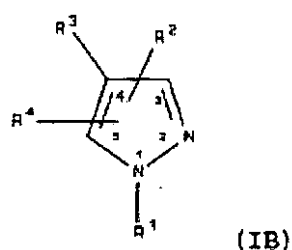
Adicionalmente, el Examinador resalta que la actividad de los compuestos de D1 se encuentra en el mismo rango de de la actividad que exhiben los compuestos de la presente invención ($0.001\mu\text{M}$ - $100\mu\text{M}$).

En cuanto a D2, el Examinador señala que dicho documento divulga compuestos, piridona sustituidos, que en R^1 contienen un radical arilo o arilalquilo y son útiles en estados inflamatorios, tal como los compuestos de la presente invención.

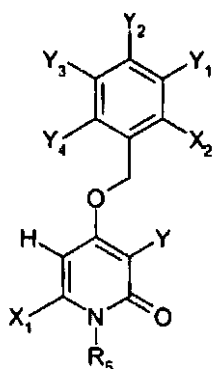
Por último, el Examinador concluye que la persona medianamente versada en la materia como respuesta al problema de cómo obtener compuestos piridinonas sustituidas con actividad

moduladora de la MAP quinasa P³⁸, habría incluido el radical aril o arilalquil enseñado en D2, en los compuestos divulgados en D1, llegando así a los compuestos objeto de la presente invención.

b- i) En primer lugar, es importante resaltar que los compuestos divulgados en D1 incluyen, necesariamente, el anillo pirazol como núcleo central entre uno o más anillos, de acuerdo con la siguiente fórmula:



Por el contrario, llamo respetuosamente la atención del Examinador al Capítulo Reivindicatorio Modificado, en donde la materia objeto de la presente invención se ha limitado a compuestos N-fenil sustituido/bencil sustituido-4-(benciloxi)piridin-2(1H)-onas, que de forma clara, no comprenden, de ninguna manera un anillo pirazol, en ninguno de sus sustituyentes:



Por lo anterior, es claro que las diferencias estructurales entre los compuestos divulgados en D1 y los compuestos de la presente invención son más relevantes que el significado del radical R₅. Dicho radical ahora se encuentra limitado exclusivamente a los grupos fenilo y bencilo opcionalmente sustituidos. Nada en D1 enseña o incluso sugiere a la persona medianamente versada en la materia que compuestos que no contienen el anillo pirazol en el núcleo, grupo que es esencial en dichos compuestos, podrían proporcionar actividad como moduladores de la MAP quinasa P³⁸. Es más, ninguna de las enseñanzas en D1 motivarían al técnico medio en el arte a modificar dichos compuestos, específicamente reemplazando el grupo pirazol, por un grupo estructuralmente diferente, como fenilo o bencilo, con alguna expectativa de éxito en la modulación de la MAP quinasa P³⁸.

ii) En cuanto a D2, es importante resaltar que dicho documento divulga, a lo sumo, 4-fenoxipiridin-2(1H)-onas, mientras que la presente invención reclama fenil sustituido/bencil sustituido-4-(benciloxi)piridin-2(1H)-onas. De acuerdo con lo divulgado en D2, no existe sugerencia o enseñanza alguna que llevara al técnico medio a incluir un átomo de carbono de más en el puente que une los dos ciclos principales del núcleo, como ocurre con los compuestos de la presente invención.

Adicionalmente, es importante resaltar que nada en D2 sugiere que los compuestos allí divulgados podrían ser útiles como moduladores de la MAP quinasa P³⁸. Lo anterior permite concluir que no existe ninguna invitación en D1 a buscar en D2 instrucciones de cómo desarrollar compuestos alternativos con dicha actividad específica, cuando los compuestos de D2 no la proporcionan.

iii) Teniendo en cuenta todo lo anterior, existen diferencias marcadas entre la presente invención y las referencias citadas. Dichas diferencias cobran importancia al tratarse de cambios estructurales tan relevantes que convierten a los compuestos de la presente invención en compuestos completamente diferentes a los compuestos divulgados en D1 y D2. De hecho, una persona medianamente versada en la materia tomando en cuenta cualquiera de los documentos citados como anterioridades, de manera individual o en combinación, se habría alejado necesariamente de la presente invención. No es lógico que un técnico medio en el arte, a la luz de lo divulgado en D1, buscara instrucciones en D2 de cómo modificar dichas estructuras, cuando los compuestos D2 no proporcionan actividad moduladora de la MAP quinasa P³⁸, y menos que, el mismo técnico medio elimine el anillo pirazol del núcleo central y espere conservar la actividad moduladora, para llegar coincidentalmente a la combinación de anillos y sustituyentes particular y actividad de los compuestos de la presente invención. En este punto, **solicito respetuosamente que el Examinador** indique exactamente cómo el experto medio en la materia habría encontrado motivación alguna para eliminar dichos elementos esenciales, por ejemplo, el anillo pirazol.

Determinado aquello que es diferente con respecto al arte previo, es muy importante que quién examine la materia de la solicitud de patente la analice como un todo. No es dable a quien examina una patente simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego empezar a buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. Para la SIC resulta simple argumentar que cualquier persona medianamente versada en la materia hubiera podido desarrollar los compuestos

moduladores de quinasas P38 objeto de la presente invención, sin considerar los aspectos descritos anteriormente.

El estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “análisis hindsight”. Para entender el análisis equivocado que realiza la SIC, podemos citar el Manual Andino de Patentes, que indica claramente: “...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención,...La SIC debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”¹ (mi subrayado). No es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará “obvio” todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

De otra parte, es importante resaltar que, como lo establecen las directrices del Manual Andino de Patentes (MAP), “la cuestión para el Examinador es si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia”². Adicionalmente, en el análisis de nivel inventivo el Examinador debe proporcionar argumentos claros e inequívocos que expliquen las motivaciones expresamente contenidas en el arte previo que necesariamente conduzcan a la persona medianamente versada en la materia a la invención reivindicada³, sin necesidad de experimentación adicional alguna, y con una expectativa de éxito indudable sobre los resultados a alcanzar. Por lo tanto, solicito respetuosamente a la SIC, indicar las enseñanzas específicas en D1 y D2 que motivarían específicamente a una persona medianamente versada en la materia a eliminar de los compuestos de D1 el anillo pirazol y a incluir en su lugar un grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido, con el fin específico de producir fenil sustituido/bencil sustituido-4-(benciloxi)piridin-2(1H)-onas, con actividad moduladora de la MAP quinasas P38.

¹ Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina (Manual Andino de Patentes). Documento preparado por la Oficina Internacional de la OMPI. ISBN 9978-43-855-6. 2004. Sección 10.2.1.

² Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. ISBN9978-43-855-6. Sección 10.1.

³ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. ISBN9978-43-855-6. Secciones 10.2.1. Página 77.

X

5. Finalmente, deseo poner en su conocimiento, como Anexo 1, la lista de países en los que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 3076 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad, en tanto no se desvirtuó ninguno de ellos, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

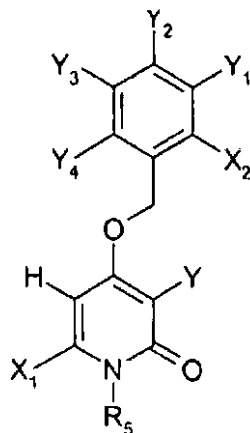
T.P. 74.295

Anexos:

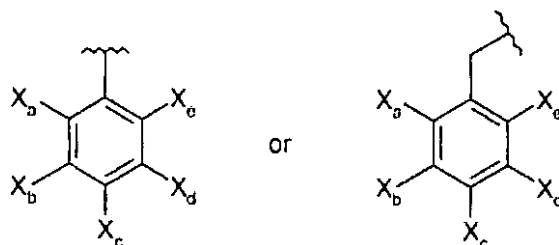
- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Página sustituta 892 del Capítulo Descriptivo.
- Anexo 1. Lista de Países donde se ha concedido la presente invención.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO **(Segundo Examen de Fondo)**

1. Un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde
R₅ es



X₁ es seleccionado independientemente entre hidroxialquilo C₁₋₄, alquilo y R₆R₇N-(alquilo C₁₋₆);

X₂, X_a, X_b, X_c, X_d y X_e son seleccionados independientemente entre -C(O)NR₆R₇, -NR₆R₇, -hidroxialquilo C₁₋₄, H, OH, halógeno, haloalquilo, alquilo, haloalcoxi, R₆R₇N-alquilo C₁₋₆, -CO₂-alquilo C₁₋₆, o -SO₂NR₆R₇;

Y, Y₁, Y₂, Y₃ y Y₄ son seleccionados independientemente entre H, halógeno y alquilo;

R⁶ y R⁷ cada vez que aparezcan son independientemente H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, OH, hidroxialquilo C₁₋₆, dihidroxialquilo C₁₋₄, tihidroxialquilo C₁₋₆, -alquil (C₁₋₄)-CO₂-alquilo, piridilalquilo C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆, bencilo, fenilalcoxi C₁₋₆, o fenilalcanoilo C₁₋₆, donde cada uno de los anteriores se encuentran no sustituidos o sustituidos por 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆, piperidinil alquilo C₁₋₆, morfolinil alquilo C₁₋₆, piperazinil alquilo C₁₋₆, OH, SH, NH₂, NH(alquilo), N(alquilo)(alquilo), -O-alcanoilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, CF₃, u OCF₃; o

R⁶, R⁷, y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, o piperazinilo que se encuentra opcionalmente

sustituido con 1 o 2 grupos que son independientemente alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₄, dihidroxialquilo C₁₋₄, o halógeno.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde

X_a es hidrógeno;

dos de X_b, X_c y X_d son hidrógeno y el otro es -C(O)NR₆R₇, -NR₆R₇, R₆R₇N-alquilo C₁₋₆ y -CO₂-alquilo C₁₋₆; en donde

R₆ y R₇ son de forma independiente en cada aparición H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, carbonilo C₁₋₆, OH, hidroxialquilo C₁₋₆, dihidroxialquilo C₁₋₆, -alquil (C₁₋₄)-CO₂-alquilo, piridilalquilo C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, bencilo, fenilalcoxi C₁₋₆, o fenilalcanilo C₁₋₆, donde cada uno de los anteriores se encuentran no sustituidos o sustituidos por 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆, piperidinil alquilo C₁₋₆, morfolinil alquilo C₁₋₆, piperazinil alquilo C₁₋₆, OH, NH₂, NH(alquilo), N(alquilo)(alquilo), -O-alcanilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, CF₃, u OCF₃; o

R₆, R₇, y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, o piperazinilo que se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos que son independientemente alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₄, dihidroxialquilo C₁₋₄, o halógeno; y

X_c es hidrógeno, metilo, o halógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde

X_b es -C(O)NR₆R₇, -NR₆R₇, R₆R₇N-alquilo C₁₋₆; donde

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁷ es OH, alquilo C₁₋₆ o alcanilo C₁₋₆, donde dichos grupos alquilo y alcanilo están sustituidos por 1, 2 o 3 grupos que son independientemente NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₆, OH o alcoxi C₁₋₄.

4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde

X_a es halógeno o metilo;

X_b es H, -NR₆R₇, R₆R₇N-alquilo C₁₋₆, C(O)NR₆R₇, o -CO₂-alquilo C₁₋₆;

X_c es NR₆R₇, R₆R₇N-alquilo C₁₋₆, C(O)NR₆R₇, halógeno, -CO₂-alquilo C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -SO₂N(alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), o piperazinilo, en donde el grupo piperazinilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos que son independientemente alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₄, dihidroxialquilo C₁₋₄, o halógeno;

X_d es hidrógeno; y

X_e es H, metilo, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) o N(alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆).

10

5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde X_1 es alquilo, y X_2, X_a, X_b, X_c, X_d y X_e son seleccionados independientemente entre H, OH, halógeno, CF_3 , alquilo, OCF_3 , piperidinilo y piperazinilo, donde cada uno de los anteriores grupos heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-6} , o halógeno.
6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es 3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1-(2H)-il]-N,4-dimetilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es (-)-3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1-(2H)-il]-N,4-dimetilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que es (+)-3-[3-bromo-4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-6-metil-2-oxopiridin-1-(2H)-il]-N,4-dimetilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 0,09 µg de GST-p38 quinasa alfa humana purificada, activada. La activación se llevó a cabo usando GST-MKK6 (5:1, p38:MKK6) durante una hora a 30 °C en presencia de ATP 50 µM. Después de la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de 150 µl de AG 1 proporción x 8 de resina en tampón formato de sodio 900 mM, pH 3,0 (1 volumen de resina a 2 volúmenes de tampón). La mezcla se mezcló tres veces con pipeta y la resina se dejó asentar. Un total de 50 µl del volumen principal de solución clarificada se transfirió desde los pozos de reacción a 2 placas de microtitulación. Luego se agregaron 150 µl de Microscint 40 a cada pozo de la placa de microtitulación, y la placa se selló, se mezcló y se contó.

Los compuestos representativos que exhiben valores IC₅₀ de entre 1 y 25 µM (ensayo de p38 quinasa alfa) son: Ejemplos N° 20, 22, 23, 39, 43, 44, 48, 50, 52, 53, 55, 57, 58, 62, 92, 115, 118, 136, 139, 141, 142, 149, 156, 157, 169, 174, 244, 245, 387, 288, 289, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 297, 300, 301, 302 304, 305, 309, 310, 311, 323, 360, 394, 403, 414, 415, 416, 418, 420, 444, 447, 449, 451, 452, 471, 485, 486, 496, 498, 499, 503, 506, 561, 569, 574, 575 y 576.

Los compuestos representativos que exhiben valores IC₅₀ de entre 25 y 100 µM (ensayo de p38 quinasa alfa) son: Ejemplos N° 1, 25, 33, 35, 37, 42, 45, 47, 49, 119, 204, 308, 558, 560, 564, 565, 566, 568 y 577.

Los compuestos representativos que exhiben valores IC₅₀ menores que 1 µM (ensayo de p38 quinasa alfa) son: Ejemplos N° 6, 14, 8, 17, 10, 15, 4, 117, 161, 162, 165, 170, 171, 172, 173 176, 179, 217, 218, 219, 220, 221, 223, 225, 230, 231, 234, 235, 272, 273, 275, 276, 278, 280, 282,



Patent Family Report

Family #	027327	Operating Unit	Allergy & Respiratory
FormerDkt	PHA-00934	Business Unit	
Attorney	Andrew J. Rudge	2nd Operating Unit	Pain
Resp Site	Sandwich	Assignee	Pharmacia Corporation
Title	Diaryl Substituted Pyridinones	First Filed Date	02/14/2002

Inventors	Alvira Edgardo	Blevis-Bal Radhika M	Boehm Terri L	Devadas Balekudru	Devraj Rajesh	Durley Richard C	Hickory Brian S	Hitchcock Jeff
	Jerome Kevin D	Liu Shuang	Madsen Heather M	Marrufo Laura D	Mogee Kevin F	Naing Win	Owen Thomas J	Promo Michele Ann
	Rucker Paul V	Sambandam Aruna	Scott Ian Leslie	Selness Shaun R	Shieh Huey S	Walker J M	Xing Li	

Docket#	Country	App. No.	App. Dt.	Pat. No.	Grant Dt.	Exp. Dt.	Natl. Fil. Dt.	Status	Sub Status	Case Type	Relation Type	Filing Type	Filing #
027327	Albania	03713478.0	2/14/2003	1490064	11/18/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/EPC Application	
027327	Algeria	040199	2/14/2003	4230	8/27/2007	2/14/2023	7/16/2004	Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	A.R.I.P.O.	AP/P/2004/003105	2/14/2003	AP1822	1/30/2008	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/Aripo	00
027327	Armenia	200400953	2/14/2003	008008	11/3/2006	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	Eurasian Patent Convention	00
027327	Australia	2003217433	2/14/2003	2003217433	6/21/2007	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	Austria	03713478.0	2/14/2003	E448784	11/18/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/EPC Application	
027327	Azerbaijan	200400953	2/14/2003	008008	11/3/2006	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	Eurasian Patent Convention	00
027327	Belarus	200400953	2/14/2003	008008	11/3/2006	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	Eurasian Patent Convention	00
027327	Belgium	03713478.0	2/14/2003	1490064	11/18/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/EPC Application	
027327	Benin	1200400210	2/14/2003	12771	3/24/2005	2/14/2023	8/11/2004	Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	Bulgaria	03713478.0	2/14/2003	4702	11/18/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/EPC Application	
027327	Burkina Faso	1200400210	2/14/2003	12771	3/24/2005	2/14/2023	8/11/2004	Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	Cameroon	1200400210	2/14/2003	12771	3/24/2005	2/14/2023	8/11/2004	Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	Central African Republic	1200400210	2/14/2003	12771	3/24/2005	2/14/2023	8/11/2004	Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	Chad	1200400210	2/14/2003	12771	3/24/2005	2/14/2023	8/11/2004	Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	China P.R.	038080427	2/14/2003	ZL03808042.7	5/13/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	Congo	1200400210	2/14/2003	12771	3/24/2005	2/14/2023	8/11/2004	Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	Cuba	1772004	2/14/2003	23368	3/2/2009	2/14/2018		Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	Cyprus	03713478.0	2/14/2003	CY20091101348	11/18/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/EPC Application	
027327	Czech Republic	03713478.0	2/14/2003	1490064	11/18/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/EPC Application	
027327	Denmark	03713478.0	2/14/2003	1490064	11/18/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/EPC Application	



Patent Family Report

Family #	027327	Operating Unit	Allergy & Respiratory
FormerDkt	PHA-00934	Business Unit	
Attorney	Andrew J. Rudge	2nd Operating Unit	Pain
Resp Site	Sandwich	Assignee	Pharmacia Corporation
Title	Diaryl Substituted Pyridinones	First Filed Date	02/14/2002

Docket#	Country	App. No.	App. Dt	Pat. No.	Grant Dt.	Exp. Dt	Natl.Fil.Dt.	Status	Sub Status	Case Type	Relation Type	Filing Type	Filing #
027327	Equatorial Guinea	1200400210	2/14/2003	12771	3/24/2005	2/14/2023	8/11/2004	Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	Estonia	03713478.0	2/14/2003	E003942	11/18/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/EPC Application	
027327	Eurasian Patent Convention	200400953	2/14/2003	008008	11/3/2006	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/Eurasian Patent Convention	00
027327	European Patent Convention	03713478.0	2/14/2003	1490064	11/18/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/EPC Application	
027327	Finland	03713478.0	2/14/2003	1490064	11/18/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/EPC Application	
027327	France	03713478.0	2/14/2003	1490064	11/18/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/EPC Application	
027327	Gabon	1200400210	2/14/2003	12771	3/24/2005	2/14/2023	8/11/2004	Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	Gambia	AP/P/2004/003105	2/14/2003	AP1822	1/30/2008	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/Aripo	00
027327	Georgia	AP2003008358	2/14/2003	3937	10/10/2006	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	Germany	03713478.0	2/14/2003	60330126.6-08	11/18/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/EPC Application	
027327	Ghana	AP/P/2004/003105	2/14/2003	AP1822	1/30/2008	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/Aripo	00
027327	Great Britain	03713478.0	2/14/2003	1490064	11/18/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/EPC Application	
027327	Greece	03713478.0	2/14/2003	3070725	11/18/2009	2/15/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/EPC Application	
027327	Guinea	1200400210	2/14/2003	12771	3/24/2005	2/14/2023	8/11/2004	Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	Guinea-Bissau	1200400210	2/14/2003	12771	3/24/2005	2/14/2023	8/11/2004	Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	Hong Kong	05107238.2	8/19/2005	HK1074992	10/30/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Confirmation	No Relationship	National	00
027327	Hungary	03713478.0	2/14/2003	E006999	11/18/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/EPC Application	
027327	Ireland	03713478.0	2/14/2003	1490064	11/18/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/EPC Application	
027327	Israel	163162	2/14/2003	163162	7/16/2010	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	Italy	03713478.0	2/14/2003	1490064	11/18/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/EPC Application	
027327	Ivory Coast	1200400210	2/14/2003	12771	3/24/2005	2/14/2023	8/11/2004	Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	Japan	2003-567412	2/14/2003	4164031	8/1/2008	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	Kazakhstan	200400953	2/14/2003	008008	11/3/2006	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	Eurasian Patent Convention	00
027327	Kenya	AP/P/2004/003105	2/14/2003	AP1822	1/30/2008	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/Aripo	00
027327	Korea South	10-2004-7012622	2/14/2003	705519	4/3/2007	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00



Patent Family Report

Family #	027327	Operating Unit	Allergy & Respiratory
FormerDkt	PHA-00934	Business Unit	
Attorney	Andrew J. Rudge	2nd Operating Unit	Pain
Resp Site	Sandwich	Assignee	Pharmacia Corporation
Title	Diaryl Substituted Pyrrolidones	First Filed Date	02/14/2002

Docket#	Country	App. No.	App. Dt	Pat. No.	Grant Dt.	Exp. Dt	Natl.Fil.Dt.	Status	Sub Status	Case Type	Relation Type	Filing Type	Filing #
027327	Kyrgyzstan	200400953	2/14/2003	008008	11/3/2006	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	Eurasian Patent Convention	00
027327	Latvia	03713478.0	2/14/2003	1490064	11/18/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/EPC Application	
027327	Lesotho	AP/P/2004/003105	2/14/2003	AP1822	1/30/2008	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/Aripo	00
027327	Lithuania	03713478.0	2/14/2003	1490064	11/18/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/EPC Application	
027327	Luxembourg	03713478.0	2/14/2003	1490064	11/18/2009	2/15/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/EPC Application	
027327	Macedonia	03713478.0	2/14/2003	P/EP-2009/362	11/18/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/EPC Application	
027327	Malawi	AP/P/2004/003105	2/14/2003	AP1822	1/30/2008	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/Aripo	00
027327	Mali	1200400210	2/14/2003	12771	3/24/2005	2/14/2023	8/11/2004	Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	Mauritania	1200400210	2/14/2003	12771	3/24/2005	2/14/2023	8/11/2004	Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	Mexico	2004-007470	2/14/2003	269773	9/3/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	Moldova	200400953	2/14/2003	008008	11/3/2006	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	Eurasian Patent Convention	00
027327	Mongolia	3431	2/14/2003	2536	6/9/2005	6/9/2025		Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	Morocco	27818	2/14/2003	27268	4/1/2005	2/14/2023	8/9/2005	Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	Mozambique	AP/P/2004/003105	2/14/2003	AP1822	1/30/2008	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/Aripo	00
027327	Netherlands	03713478.0	2/14/2003	1490064	11/18/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/EPC Application	
027327	New Zealand	534395	2/14/2003	534395	2/8/2007	2/14/2023	7/29/2004	Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	Niger	1200400210	2/14/2003	12771	3/24/2005	2/14/2023	8/11/2004	Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	Norway	20043820	2/14/2003	327984	11/2/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	O.A.P.I.	1200400210	2/14/2003	12771	3/24/2005	2/14/2023	8/11/2004	Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	Portugal	03713478.0	2/14/2003	1490064	11/18/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/EPC Application	
027327	Romania	03713478.0	2/14/2003	1490064	11/18/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/EPC Application	
027327	Russian Federation	200400953	2/14/2003	008008	11/3/2006	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	Eurasian Patent Convention	00
027327	Senegal	1200400210	2/14/2003	12771	3/24/2005	2/14/2023	8/11/2004	Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	Sierra Leone	AP/P/2004/003105	2/14/2003	AP1822	1/30/2008	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/Aripo	00
027327	Slovak Republic	03713478.0	2/14/2003	1490064	11/18/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/EPC Application	



Family #	027327	Operating Unit	Allergy & Respiratory
FormerDkt	PHA-00934	Business Unit	
Attorney	Andrew J. Rudge	2nd Operating Unit	Pain
Resp Site	Sandwich	Assignee	Pharmacia Corporation
Title	Diaryl Substituted Pyridinones	First Filed Date	02/14/2002

Docket#	Country	App. No.	App. Dt	Pat. No.	Grant Dt.	Exp. Dt	Natl.Fil.Dt.	Status	Sub Status	Case Type	Relation Type	Filing Type	Filing #
027327	Slovenia	03713478.0	2/14/2003	P-200331709	11/18/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/EPC Application	
027327	South Africa	2004/6275	2/14/2003	2004/6275	12/28/2005	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	Spain	03713478.0	2/14/2003	2334990	11/18/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/EPC Application	
027327	Sudan	AP/P/2004/003105	2/14/2003	AP1822	1/30/2008	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/Aripo	00
027327	Swaziland	AP/P/2004/003105	2/14/2003	AP1822	1/30/2008	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/Aripo	00
027327	Sweden	03713478.0	2/14/2003	1490064	11/18/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/EPC Application	
027327	Switzerland	03713478.0	2/14/2003	1490064	11/18/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/EPC Application	
027327	Tajikistan	200400953	2/14/2003	008008	11/3/2006	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	Eurasian Patent Convention	00
027327	Tanzania	AP/P/2004/003105	2/14/2003	AP1822	1/30/2008	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/Aripo	00
027327	Togo	1200400210	2/14/2003	12771	3/24/2005	2/14/2023	8/11/2004	Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	Tunisia	SN04156	2/14/2003	18806	5/14/2007	2/14/2023		Granted	Issued	Black Box Filing	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	Turkey	03713478.0	2/14/2003	TR201000337T4	11/18/2009	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/EPC Application	
027327	Turkmenistan	200400953	2/14/2003	008008	11/3/2006	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	Eurasian Patent Convention	00
027327	Uganda	AP/P/2004/003105	2/14/2003	AP1822	1/30/2008	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/Aripo	00
027327	Ukraine	20040806790/M	2/14/2003	81405	1/10/2008	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	United States	10/367987	2/14/2003	7067540	6/27/2006	12/25/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	National	00
027327	United States	11/226556	9/14/2005	7629363	12/8/2009	10/24/2023		Granted	Issued	Regular	Continuation	National	2
027327	Uzbekistan	IAP20040314	2/14/2003	IAP03595	2/14/2008	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	Patent Coop Treaty	00
027327	Zimbabwe	AP/P/2004/003105	2/14/2003	AP1822	1/30/2008	2/14/2023		Granted	Issued	Regular	No Relationship	PCT/Aripo	00
027327A	Korea South	10-2007-7001895	1/25/2007	10-0901931	6/2/2009	2/14/2023	1/25/2007	Granted	Issued	Regular	Division	National	00
027327B	Australia	2007202607	2/14/2003	2007202607	4/2/2009	2/14/2023	6/7/2007	Granted	Issued	Regular	Division	National	00

5