

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COM
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-048225.-00009-0000

Fecha: 2011-01-18 16:28:52

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALI

Act. 444 RESPUESTAREQUE

Folios: 20

Re: PI.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE QUINAZOLINONA AMIDA COMO INHIBIDORES DE ENFERMEDAD MEDIADA POR CITOCINA".-Clase C07D 239/91-Expediente número 06-048.225.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 10 de Septiembre de 2010 y a mi memorial solicitando plazo de 1 de Diciembre de 2010.

2. Con el propósito de responder a las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. **3020** bajo los acápites de Claridad del Capítulo Reivindicatorio y Nivel Inventivo de la solicitud en estudio, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

En primera instancia el Señor Examinador objeta la claridad del capítulo reivindicatorio actualmente presentado señalando que dentro de la reivindicación 1 no se definen los sustituyentes sobre la fórmula general I allí contenida.

A este respecto me permito resaltar que la reivindicación 1 actualmente presentada se refiere en particular a una serie de compuestos específicos, por lo que la mencionada fórmula general I no sería necesaria para definir dichos compuestos.

Tomando en consideración este hecho, con el fin de mejorar la claridad del capítulo reivindicatorio, se ha modificado la mencionada reivindicación 1 cambiando su preámbulo para que se lea "*Un compuesto seleccionado de*" y eliminando la fórmula general I.

Como consecuencia de lo anterior, la reivindicación 1 modificada está dirigida a una lista de compuestos particulares, que se constituyen en realizaciones preferidas de la invención, sin referirse de ninguna manera a una fórmula general.

En vista de lo anterior, el capítulo reivindicatorio modificado define de manera clara y concisa los compuestos derivados de quinazolinona que son objeto de la presente invención, y por lo tanto dicho capítulo cumple a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **NIVEL INVENTIVO.**

Por otro lado, el Señor Examinador objeta la altura inventiva de la solicitud en estudio a la luz de las enseñanzas de los documentos **WO03066603 (D1)**, **WO0055153 (D2)**.

Con respecto a estos documentos el Señor Examinador indica que *"tanto los elementos técnicos como el efecto biológico que originan los compuestos reivindicados fueron anticipados por las enseñanzas que en conjunto revelan las publicaciones D1 y D2, por lo que en virtud de las enseñanzas de los documentos del estado del arte una persona versada en ciencias farmacéuticas se encontraba en capacidad de derivar todos sus elementos técnicos característicos de índole estructural y funcional, así como sus propiedades farmacológicas"*.

A este respecto me permito señalar que a pesar de que las estructuras de los compuestos revelados en D1 y D2 poseen elementos que se encuentran incluidos dentro de los compuestos objeto de la solicitud en estudio, la persona versada en la materia no tendría ninguna motivación para seleccionar específicamente una serie de sustituyentes revelados en estos documentos y agruparlos de una manera particular para así obtener los compuestos reclamados por la presente solicitud, y mucho menos podría predecir que dichos compuestos de la invención tendrían sorprendentemente una actividad mejorada como inhibidores de la actividad de citocinas, especialmente una alta actividad en sangre humana entera, tal como se discute a continuación.

4.1. **El Documento WO03066603 (D1) revela compuestos que no tienen exactamente la misma actividad biológica que los reclamados por la solicitud en estudio.**

En el ya referenciado Concepto Técnico No. 3020 el Señor Examinador indica que el arte previo más cercano de la invención lo constituiría el documento WO03066603 (D1), toda vez que este revela derivados de quinazolinona que podrían ser útiles en el tratamiento del cáncer.

Sobre este particular me permito señalar que si bien tanto los compuestos de D1 como los de la presente solicitud poseen un anillo central de quinazolinona, la acción

biológica de los compuestos de D1 no es exactamente la misma que la exhibida por aquellos que son objeto de la invención.

Así, los compuestos de D1 son activos frente al receptor cannabinoide: *"En particular los agentes de la invención exhiben actividad de unión al receptor cannabinoide (CB). Más particularmente los agentes de la invención son activos en los receptores CB1 y CB2 humanos"* (Página 7, 2do párrafo D1).

Por su parte, como se señala claramente a lo largo de la descripción de la solicitud en estudio, los compuestos de la presente invención son inhibidores de la producción de citocinas, tales como el factor de necrosis tumoral.

En relación con lo anterior me permito resaltar que si bien existen estudios que han demostrado una relación entre los cannabinoides y las citocinas, tal como el documento de Díaz-Laviada citado por el Señor Examinador, dichos estudios han demostrado **que los cannabinoides activan las citocinas y no las inhiben como es el efecto inducido por los compuestos de la invención:**

*"Por otro lado, los cannabinoides también **activan** las vías de estrés como la acumulación de ceramida y la cascada de p38 MAPK, a través de la cual inhiben el crecimiento celular".* (Documento Díaz-Laviada, página 19, 2do párrafo, resaltado fuera de texto).

Este hecho es igualmente señalado por ejemplo por Derkinderen, P, et al, en su documento *J. Neurochem*, 77, 957-960, 2001, titulado *"Cannabinoids activate p38 mitogen-activated protein kinases through CB1 receptors in hippocampus"*, cuyo resumen se anexa al presente memorial.

Dentro de este marco de ideas me permito llamar la atención a ese Despacho a que el documento D1 claramente indica que los compuestos allí revelados son **agonistas de los receptores cannabinoides:**

*"La actividad específicamente como **agonistas** de CB1 puede ser confirmada con métodos de prueba estándar, por ejemplo, como los descritos en la siguiente prueba."* (Página 9, 2do párrafo, D1, resaltado fuera de texto).

*"Los agentes de la invención son así en particular útiles como **agonistas del receptor cannabinoide**, por ejemplo, para el tratamiento del dolor de varios orígenes o etiologías como un agente anti-inflamatorio y/o anti-edémicos en el tratamiento de de reacciones inflamatorias, enfermedades o condiciones, así como*

para el tratamiento de respuestas alérgica". (Página 10, 3er párrafo, D1, resaltado fuera de texto).

Tomando en consideración lo anterior, es evidente los compuestos de D1 activan los receptores cannabinoides y por lo tanto generarían una respuesta similar a la obtenida con la presencia de cannabinoides dentro del hospedero, lo que implicaría una **activación de citocinas y no una inhibición como la que es obtenida gracias a los compuestos de la presente invención.**

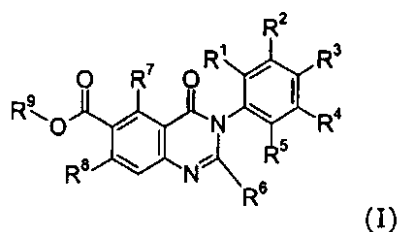
En vista de lo anterior, **dado que el efecto obtenido en el documento D1 sería la activación de la producción de citocinas, la persona versada en la materia no podría suponer a partir de las enseñanzas de D1 que compuestos que posean un anillo central de quinazolinona, y específicamente contengan las características estructurales de aquellos que son objeto de la presente invención tendría una actividad mejorada como inhibidores de la producción de citocinas, por ejemplo de TNF- α .**

Consecuentemente, el documento D1 no puede afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

4.2. Los compuestos revelados en D1 poseen características estructurales distintas a las que hacen parte de aquellos que son objeto de la presente solicitud.

Ahora bien, aún cuando la persona versada en la materia decidiera ignorar los hechos discutidos anteriormente y tomara como punto de partida los compuestos de D1 para obtener inhibidores de la producción de citocinas mejorados, dicha persona versada en la materia no obtendría de manera evidente los compuestos de la presente invención, toda vez que las moléculas reveladas en el documento D1 poseen características estructurales distintas a las incluidas en dichos compuestos de la invención.

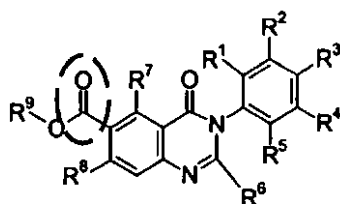
De esta forma, el documento D1 revela quinazolinonas de la fórmula general (I):



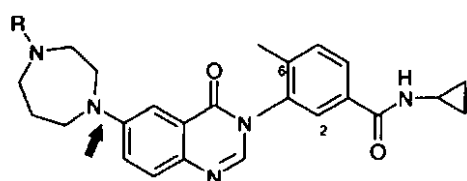
JOSE LLORED A CAMACHO & CO.
ABOGADOS

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

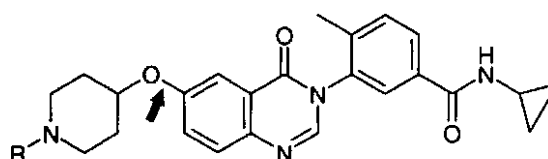
La primera diferencia significativa entre los compuestos de D1 y los de la presente invención es que en todos los compuestos revelados en dicho documento siempre existe un grupo carboxilo directamente unido a la posición 6 del anillo de quinazolinona, lo cual excluiría un gran número de los compuestos de la invención, que en esta posición poseen otros grupos como un puente éter o la unión directa a un anillo heterocíclico:



Compuestos de D1



Compuestos de la solicitud



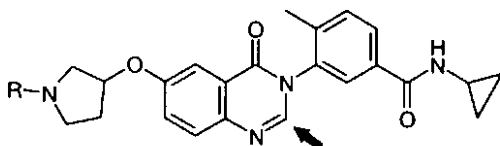
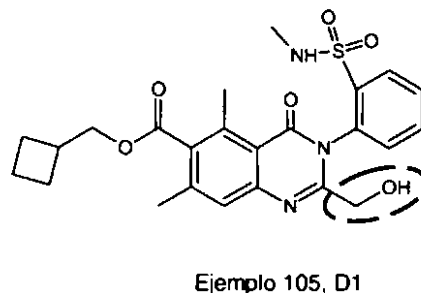
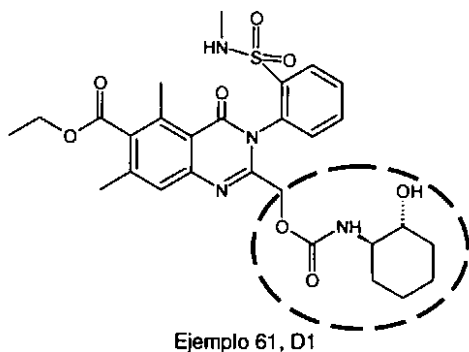
Compuestos de la solicitud

Por otro lado, la posición 2 del anillo de quinazolinona en la gran mayoría de los compuestos de la presente invención se encuentra sin sustituir, o en caso de estar sustituida posea un átomo de halógeno o un grupo alquilo de máximo 6 átomos de carbono. Contrario a esto, esta misma posición en los compuestos de D1 **siempre está sustituida** como es evidente de las definiciones dadas en D1 para el sustituyente R^6 : " R^6 es $-CH_2-O-C(O)-N(R^{12})R^{13}$, $-CH_2-X-C(O)-R^{14}$, alquilo C_1-C_4 o hidroxi alquilo C_1-C_4 ;" (Página 1, 4to párrafo, D1).

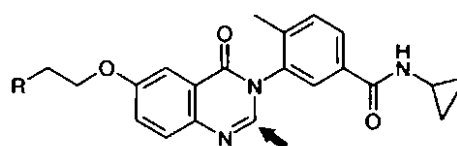
Consecuentemente, la gran mayoría de los 112 ejemplos específicos revelados en las páginas 17 a 36 de D1 poseen como sustituyente en esta posición del anillo de quinazolinona un grupo $-CH_2-O-C(O)-N(R^{12})R^{13}$, un grupo $-CH_2-X-C(O)-R^{14}$, o un grupo hidroxil alquilo, los cuales de ninguna manera hacen parte de los compuestos que son reclamados por la presente solicitud:

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
ABOGADOS

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



Compuestos de la invención



Compuestos de la invención

Sumado a lo anterior, el grupo fenilo que está unido a la posición 3 del anillo de quinazolinona en los compuestos de la invención siempre está sustituido por 2 grupos, uno de los cuales se encuentra en una posición "orto" con relación a la unión con la quinazolinona (un grupo alquilo de máximo 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo o un átomo de halógeno), y el otro, que siempre se localiza en una posición "meta" con relación a la unión con la quinazolinona, el cual es un grupo carboxamido.

De otra parte, ninguno de los compuestos de D1 posee este tipo particular de sustitución, y más aún, dentro de los posibles significados de los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 , no se incluye como opción un grupo $-C(O)NR-$.

Sobre este particular, el Señor Examinador señala que "Y en el caso del antecedente **D1** se presentan estructuras derivadas de quinazolinona y sustituidas por $-SO_2R^{10}-$ para el que R^{10} corresponde a un grupo cicloalquilo C_{3-7} a las que se atribuye actividad como moduladores del receptor canabinoide asociado directamente a la actividad de la quinasa p38 y al control de los procesos apoptóticos para el tratamiento del cáncer."

Con respecto a esta afirmación me permito señalar que aún cuando dicho sustituyente si hace parte de los compuestos de D1, existe un gran número de moléculas en las cuales el grupo sulfonamido no está unido a un cicloalquilo, sino que el grupo sulfonilo sirve de puente a un heterociclo nitrogenado. Sumado a lo anterior, la posición relativa de este sustituyente dentro de los ejemplos específicos revelados

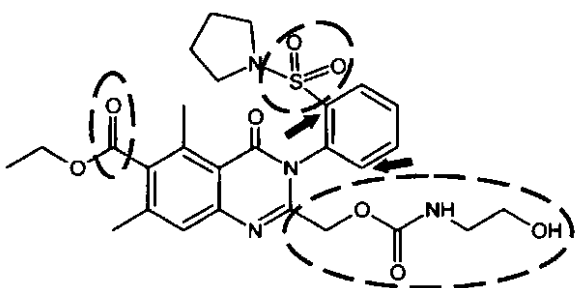
JOSE LLORED A CAMACHO & CO.
ABOGADOS

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

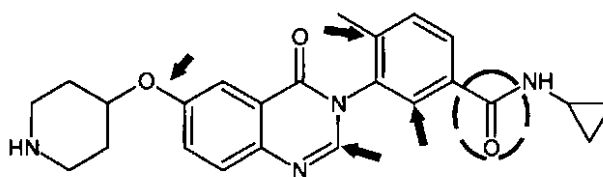
en las páginas 17 a 36 de la descripción es en "orto" con respecto a la unión al anillo de quinazolinona (sustituyente R¹ en la formula general de D1).

De esta forma, si la persona versada en la materia partiera de las enseñanzas de D1 para obtener los compuestos de la presente invención tendría que:

- (a) incluir dentro de los posibles sustituyentes en la posición 6 del anillo un grupo éter puente, o la unión directa a un grupo heterocíclico;
 - (b) no tomar en consideración los sustituyentes sobre la posición 2 del anillo de quinazolinona revelados en D1 y fijar que esta posición se encuentre sin sustituir o sustituida únicamente por un átomo de halógeno o un grupo alquilo de máximo 6 átomos de carbono;
 - (c) hacer que dentro del grupo fenilo unido al nitrógeno de la posición 3 del anillo de quinazolinona se encuentren dos sustituyentes, uno en posición "orto" relativa a la unión y otro en posición "meta" a dicha unión;
 - (d) fijar como sustituyente en la mencionada posición "orto" del grupo fenilo un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilo o alquilo de hasta 6 átomos de carbono;
 - (e) fijar como sustituyente en la mencionada posición "meta" del grupo fenilo un grupo -SO₂NR¹⁰- con R¹⁰ = grupo cicloalquilo C₃₋₇; y
- (d) sustituir el grupo sulfonilo por un grupo carbonilo.



Ejemplo 26, D1



Ejemplo 16, presente solicitud

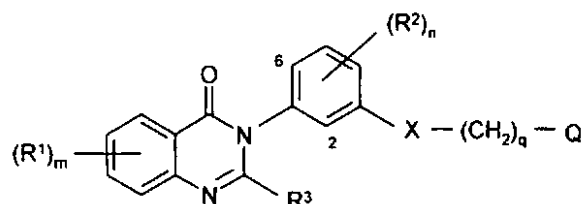
En conexión con lo anterior me permito señalar que ninguno de estos pasos sería evidente a partir de las revelaciones de D1, máxime cuando dicho documento es totalmente silencioso con respecto a la posible utilidad de la selección particular de ciertos sustituyentes y la modificación de algunos de ellos para la actividad de los compuestos como **inhibidores** de citocinas.

En vista de estos hechos es claro que la persona versada en la materia no podría obtener de forma evidente la materia reclamada por la solicitud en estudio a partir de las enseñanzas de D1 y por lo tanto dicho documento no puede afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

Adicionalmente, me permito señalar que un hecho que brinda una indicación clara sobre la falta de relevancia del documento D1 en la patentabilidad de la presente solicitud lo constituye el hecho que dentro del Reporte de Búsqueda Internacional de la correspondiente solicitud internacional WO2005/042502 este documento fue citado y clasificado como categoría "A", es decir que hace parte del estado del arte pero que no afecta la patentabilidad de la solicitud.

4.3. **El Documento WO0055153 (D2), no sugiere específicamente la estructura de los compuestos que son objeto de la presente invención y por lo tanto su combinación con D1 no conduciría indefectiblemente a la materia reclamada por la solicitud en estudio.**

Ahora bien, el documento D2 revela compuestos con unas características estructurales más cercanas a los compuestos de la invención, los cuales son también útiles en el tratamiento de enfermedades o condiciones médicas mediadas por citocinas, dichos compuestos se agrupan en la fórmula general:



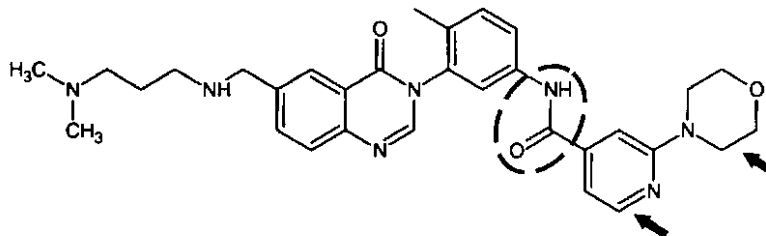
Sin embargo, aún cuando los compuestos de D2 comparten el anillo central de quinazolinona y un patrón de sustitución similar a aquellos que son reclamados por la presente solicitud, la selección específica de sustituyentes y las modificaciones necesarias para obtener dichos compuestos de la solicitud en estudio no son de ninguna manera evidentes a partir de las enseñanzas de D2.

En primer lugar, aún cuando dentro de la fórmula general de los compuestos de D2 el grupo X puede ser tanto un grupo amida $(-NHCO-)$, como un grupo amida reversa $(-CONH-)$, la mayoría de los ejemplos específicos revelados en las páginas 65 a 116 de D2 poseen un grupo $-NHCO-$ de forma contraria al grupo existente en aquellos que son parte de la presente invención (véase por ejemplo la tabla I de la página 67, la tabla II de la página 75, la tabla III de la página 83, la tabla IV de la página 35, la tabla V de la página 88 y la tabla VI de la página 97 de D2).

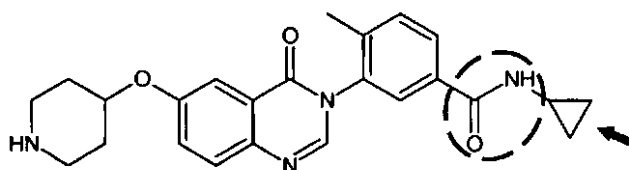
JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
ABOGADOS

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

Así mismo, todos los compuestos reclamados por la presente solicitud siempre poseen un grupo cicloalquilo, específicamente un grupo ciclopropilo o ciclobutilo unido al átomo de nitrógeno del grupo benzamida, sin embargo, los mencionados ejemplos específicos revelados en D2 poseen en esta parte de la molécula siempre un grupo aromático o heteroaromático:



Ejemplo 3-1, D2



Ejemplo 16, presente solicitud

A este respecto me permito resaltar que un análisis detallado de las revelaciones de D2 permite observar cómo en la gran mayoría de los compuestos allí revelados el grupo -NHCO- (o en los pocos ejemplos en los que está presente el grupo -CONH-) se encuentra unido a un anillo aromático o heteroaromático que a su vez está sustituido, y en muchos casos esta sustitución es por un grupo heterocíclico.

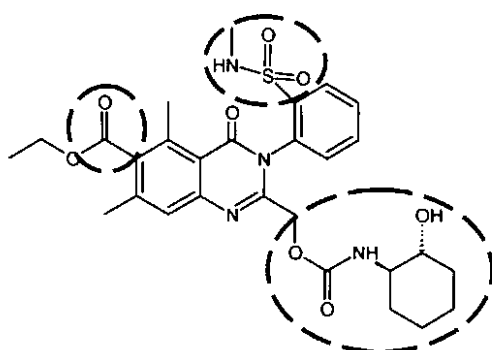
Tomando en consideración lo anterior, **¿qué llevaría a la persona versada en la materia a escoger que en esta sección de la molécula siempre exista un grupo carbocíclico pequeño?, ¿por qué eliminar un grupo significativo para el peso molecular del compuesto y cambiarlo por uno de mucho menor tamaño?**

Ahora bien, si la persona versada en la materia decidiera combinar las enseñanzas de D1 con las de D2, esto de ninguna manera la conduciría a los compuestos reclamados por la presente invención.

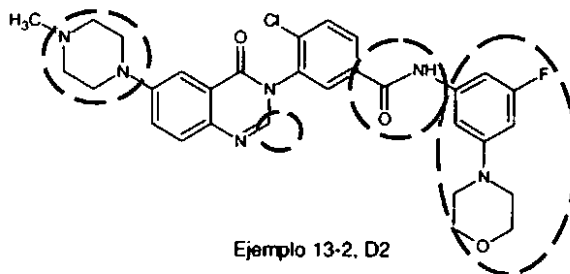
Como se expuso anteriormente, el documento D1 posee el mismo núcleo central de la estructura de los compuestos de la invención, pero los sustituyentes sobre este núcleo son distintos a los incluidos en las moléculas reclamadas por la solicitud en estudio.

Consecuentemente, al combinar las enseñanzas de D1 con D2 sería necesario hacer una selección específica de características estructurales de las moléculas de ambos documentos, y aún así no se obtendrían los compuestos de la presente invención.

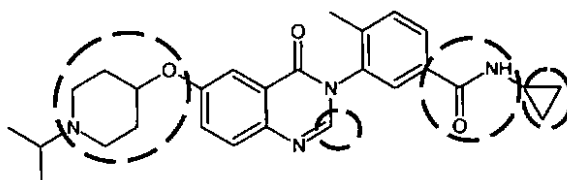
De esta forma, la persona versada en la materia debería seleccionar de D2 posibles sustituyentes sobre las posiciones 6 y 2 del anillo de quinazolinona, así como escoger únicamente como sustituyente sobre el grupo fenilo en "meta" a la unión con el nitrógeno de la posición 3 de la quinazolinona un grupo $-C(O)NH-$, finalmente debería ignorar que todos los compuestos ejemplificados en D2 poseen unido al conector X (que es generalmente $-NHC(O)-$) un grupo aromático, heteroaromático o heterocíclico voluminoso y se debería concentrar únicamente en la opción de que en esta posición de la molécula exista un grupo cicloalquilo como lo señala D1 (una entre 11 posibles equivalencias de R^{10}).



Ejemplo 61, D1



Ejemplo 13-2, D2



Ejemplo 16 b, presente solicitud

En este sentido me permito señalar que tanto D1 como D2 incluyen un gran número de posibles significados para cada uno de los sustituyentes que hacen parte de las fórmulas generales allí contenidas, por lo que es claro que existirían un número también elevado de posibles combinaciones de estos dos documentos.

Así mismo, es evidente que dado el gran número de posibilidades que revelan tanto D1 como D2 para cada uno de los sustituyentes sobre sus fórmulas generales, esta selección particular de posibles significados sería totalmente arbitraria, toda vez

que ninguno de estos documentos sugiere una posible utilidad de moléculas con estas características estructurales particulares.

Es decir, ¿por qué no seleccionar de D1 los sustituyentes sobre la posición 2 de la quinazolinona?, ¿por qué no mantener siempre el grupo carbonilo unido a la posición 6 de este anillo como ocurre en D1?, ¿por qué únicamente considerar grupos cicloalquilo para unirse al amino de la benzamida si tanto D1 como D2 se refieren a un gran número de posibilidades?

Si sumado a todo lo anterior se tiene en consideración que el documento D1 no se refiere de manera particular a la actividad de los compuestos allí revelados como inhibidores de citocinas, y que D2 no sugiere que estas características estructurales particulares podrían brindar una actividad mejorada en los compuestos, claramente la persona versada en la materia no podría tener ninguna motivación para realizar esta selección particular de características estructurales, y los documentos D1 y D2 no pueden afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

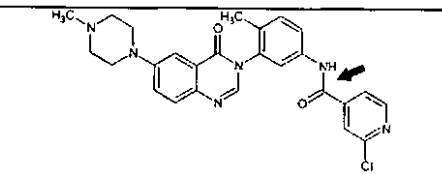
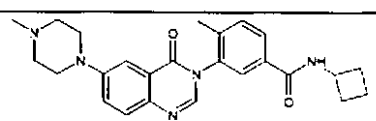
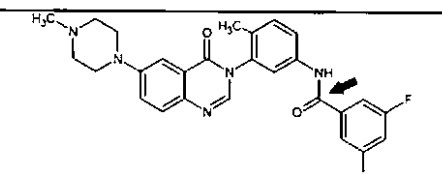
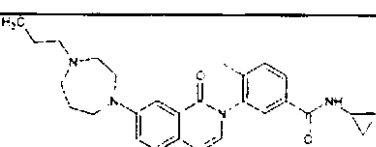
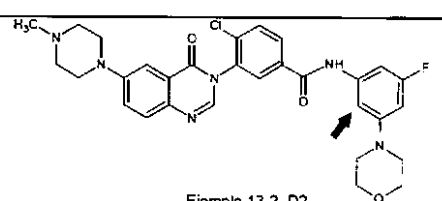
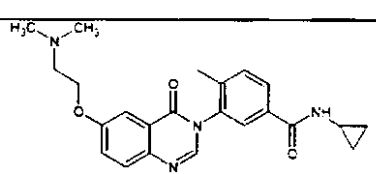
4.4. Los compuestos de la invención sí poseen una actividad superior comparados con los compuestos revelados en D2.

Por otro lado, me permito señalar que de lo discutido anteriormente, es claro que D2 sería el arte previo más cercano a la invención, toda vez que este documento revela compuestos estructuralmente muy cercanos que exhiben la misma actividad.

Sin embargo, los compuestos reclamados por la solicitud en estudio son sorprendentemente más efectivos como inhibidores de citocinas, tal como se evidencia de la descripción de la solicitud en estudio, en especial de la tabla presentada en la página 59 de dicha descripción, la cual fue discutida en mi memorial de Enero 14 de 2010 (me permito señalar que por un error involuntario en el momento de la presentación de mi mencionado memorial de Enero 14 de 2010 la estructura del compuesto comparador B fue incorrectamente asignada).

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.
ABOGADOS

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

ARTE PREVIO		SOLICITUD	
Compuesto	Sangre Humana entera (μM)	Compuesto	Sangre Humana entera (μM)
 Ejemplo 5 (Compuesto comparador A), D2	3.71	 Ejemplo 6, presente solicitud	<u>0.435</u>
 Ejemplo 8 (Compuesto comparador B), D2	3.85	 Ejemplo 7, presente solicitud	<u>0.034</u>
 Ejemplo 13-2, D2	26	 Ejemplo 24, presente solicitud	<u>0.017</u>

De estos datos es evidente que, de forma sorprendente, los compuestos de la invención son más activos como inhibidores de citocinas que aquellos revelados en D2, especialmente en los ensayos en sangre humana entera, siendo los compuestos de la invención hasta 200 veces más activos que los correspondientes compuestos comparadores A y B (ejemplos 5 y 8 de D2), y hasta 2000 veces más activos que el mencionado ejemplo 13-2 de D2 que posee el grupo amido en la misma distribución que los compuestos de la invención.

De manera similar, los valores de actividad determinados en sangre humana entera que son revelados en la página 56 de D2 muestran valores de 2; 5 y 7 μM en los ensayos de inhibición en Sangre humana entera para tres compuestos representativos de dicho documento, lo que claramente demuestra una mayor actividad de los compuestos de la invención con respecto a los de D2.

Con respecto a este hecho el Señor Examinador asegura que la actividad de los compuestos de la invención no podría ser reconocida como superior a aquella exhibida por los compuestos de D2, toda vez que al comparar los valores de IC₅₀ con respecto a la inhibición de p38 se encuentran para algunos compuestos de D2 menores concentraciones que las reportadas para los compuestos de la presente solicitud.

De esta forma, el Señor Examinador señala que el ejemplo 6(a) de la invención tendría un IC₅₀ para la inhibición de la quinasa p38 de 0.081 μM, mientras que para el

compuesto comparador B, correspondiente al ejemplo 8 de D2, este valor es de 0.041 μ M.

Sobre este particular me permito señalar que **para la persona versada en la materia sería evidente que entre los ensayos realizados a los compuestos de la invención el que puede evidenciar de manera más eficaz la actividad de la molécula es el de inhibición en sangre humana completa, y por lo tanto claramente los compuestos de la invención tienen una actividad superior a los de D2.**

En conexión con lo anterior me permito llamar la atención a ese Despacho a las condiciones particulares de cada uno de los ensayos. En primer lugar, el ensayo de inhibición de quinasa p38 es un **ensayo enzimático** el cual emplea la enzima obtenida mediante técnicas recombinantes que posteriormente es activada y mezclada con una solución amortiguadora y puesta en contacto con una solución del compuesto a evaluar en DMSO y ATP marcado.

Por su parte, el ensayo de sangre humana entera emplea sangre de voluntarios, la cual es heparinizada y puesta en contacto con una solución de los compuestos a ser evaluados en DMSO y medio de cultivo. Posteriormente se realiza la adición de LPS para inducir la producción de TNF α , y se evalúan los niveles de esta citocina mediante ELISA empleando los anticuerpos adecuados.

En este sentido me permito resaltar que de las condiciones particulares de cada ensayo es evidente cómo la inhibición de p38 es una aproximación a la actividad del compuesto, pero emplea un sistema aislado, es decir, se realiza en un medio que contiene principalmente la enzima y el compuesto a probar, lo cual no permite una visión más cercana al comportamiento real que se tendría dentro del hospedero. Contrario a esto, el ensayo de sangre humana completa evalúa la actividad de los compuestos en un medio que contiene un gran número de sustancias, las cuales siempre están presentes siempre dentro del organismo, y por lo tanto es una visión más cercana del comportamiento que podría esperarse al administrar el compuesto a un paciente.

De esta forma, **los resultados de inhibición de TNF α en sangre humana completa son más adecuados para evaluar la verdadera efectividad de los compuestos que actúan como inhibidores de este tipo de citocinas.**

Ahora bien, en relación con lo anterior me permito señalar que, contrario a lo afirmado por el Señor Examinador, los resultados de inhibición de p38 no son "contradictorios" con aquellos de TNF α , toda vez que un análisis detallado de dichos

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.
ABOGADOS

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

resultados muestra que tanto los compuestos de la invención como los de D2 poseen un actividad en este ensayo enzimático que estaría dentro del mismo rango, pero que dichos compuestos de la invención son mucho más activos en la inhibición en un sistema más cercano al modelo *in vivo* como lo sería la sangre humana completa.

Es decir, los resultados del ensayo enzimático de p38 muestran una actividad similar para los compuestos de D2 con respecto a los de la invención, mientras que los del ensayo de TNF α comprueban la superioridad de los compuestos de la invención sobre los de D2, lo cual es evidente a partir de ambos documentos y de los valores particulares citados por el Señor Examinador en sus tablas 2 y 3 de las folios 362 y 364 de su Concepto Técnico No. 3020.

De estos datos es claro que si bien el ejemplo 6(a) tendría la mitad de la actividad que el ejemplo 8 en el ensayo de p38, este es más de 10 veces más activo en la inhibición de la producción de TNF α en sangre humana completa (0.351 μ M comparado con 3.85 μ M de el ejemplo 8 de D2). Así mismo, el ejemplo 7 de la presente invención a pesar de ser sólo 5 veces más activo en la inhibición de p38 que el mencionado ejemplo 8 de D2, es más de 110 veces más activo en la inhibición de TNF α en sangre humana completa que este compuesto (0.034 μ M comparado con 3.85 μ M de el ejemplo 8 de D2).

De manera similar, el ya mencionado ejemplo 7 de la presente solicitud es 74 veces más activo que el ejemplo 13-2 de D2, y más de 100 veces más activo que el ejemplo 5 de D2.

Por otro lado, en la tabla 3 del folio 364 del ya mencionado Concepto Técnico No. 3020, es claro que todos los compuestos de la invención tienen una actividad similar a la de los compuestos de D2 si se evalúa la inhibición de p38 (los compuestos de la invención son de 2 a 10 veces más activos que los de D2 excepto si se compara el ejemplo 6 con el segundo compuesto incluido en la mencionada tabla, los cuales tienen actividades casi idénticas), pero dichos compuestos de la solicitud en estudio son de manera sorprendente muy superiores a los de D2 en la inhibición de TNF α en sangre humana completa siendo estos de 5 a 200 veces más activos que los de D2.

Con respecto a estas diferencias en la actividad el Señor Examinador indica que estas no serían debidas a las características estructurales de los compuestos reclamados, como es la presencia de un grupo -C(O)-NH- y un grupo cicloalquilo unido a este, toda vez que en el gran número de posibles significados de los sustituyentes sobre la fórmula general de D2 se tomaban en consideración estos posibles significados.

A este respecto me permito señalar que si bien el documento D2 se refiere en forma general a estas características estructurales, dicho documento de ninguna manera se refiere a un compuesto particular que las reúna ni menciona cuál podría ser el comportamiento de tal compuesto como inhibidor.

Sumado a esto, si se observa detenidamente el ejemplo 13-2 de D2 y se compara con el ejemplo 6(a) de la presente solicitud (ver tabla anterior), es evidente que ambas estructuras son muy similares, y que sólo se diferencian en el sustituyente sobre el fenilo que se encuentra en posición "orto" a la unión con la quinazolinona (metilo en el ejemplo 6(a) de la invención, cloro en el ejemplo 13-2 de D2), y en el grupo unido al nitrógeno amídico (ciclopropilo sustituido metilo en el ejemplo 6(a) de la invención, fenilo sustituido por flúor y morfolinilo en el ejemplo 13-2 de D2, pero que estas diferencias estructurales son suficientes para que el compuesto de la presente invención sea 74 veces más activo en la inhibición de la producción de $\text{TNF}\alpha$.

En relación con todo lo anterior me permito resaltar que a partir de las enseñanzas de D2 no sería posible predecir este comportamiento particular de los compuestos de la invención, máxime cuando D2 no indica de ninguna manera las características estructurales particulares de los compuestos que son objeto de la presente solicitud y no sugiere una posible utilidad o ventaja de dichas características.

Por lo tanto, **se constituye en sí mismo en un hecho sorprendente que compuestos que tienen una actividad similar en un ensayo enzimático tengan una actividad muy superior en un medio que es más cercano al medio real que se tendría al administrar el compuesto a un paciente, como lo es la sangre humana entera.**

En vista de estos hechos, claramente la actividad de los compuestos de la invención es superior a la exhibida por los de D2, hecho que no podría ser predicho a partir de las enseñanzas de este documento y por lo tanto es claro el Nivel Inventivo que conlleva la solicitud en estudio frente al citado documento D2.

4.5. Dado que los compuestos de la invención no son evidentes a partir de las enseñanzas de D1 y D2 la solicitud en estudio conlleva Nivel Inventivo frente al estado del arte más próximo.

Sumado a lo discutido anteriormente, el Señor Examinador asegura que *"el camino para hallar los compuestos con sustituciones cicloalquílicas y una actividad prometedora como inhibidores de quinasas ya estaba trazado y una persona versada*

en ciencias farmacéuticas claramente lo encontraría en virtud de las enseñanzas del citado documento".

Con respecto a esta afirmación, me permito resaltar que las enseñanzas del documento D2 no conducen de forma inequívoca a las características estructurales de los compuestos de la invención, toda vez que dicho documento indica un gran número de posibles sustituyentes, incluye dentro de más de la mitad de los 80 compuestos específicos allí revelados un grupo -NHC(O)- y no uno -C(O)NH- como el que hace parte de los compuestos de la solicitud en estudio, y todos los ejemplos específicos poseen grupos arilo o heteroarilo sustituidos unidos a dicho grupo -NHC(O)-.

En vista de lo anterior, ¿cómo podría considerarse que D2 "traza" el camino para obtener compuestos que posean siempre un grupo -C(O)NH- unido a un ciclopropilo o ciclobutilo si este documento no ejemplifica ningún compuesto con estas características?, ¿por qué tomaría la persona versada en la materia este camino y no otro aún cuando D2 muestra un gran número de compuestos con otras características estructurales señalando igualmente que son útiles en la inhibición de citocinas?

En este sentido me permito señalar que dentro del ámbito de las patentes es un hecho aceptado que para que un documento afecte el nivel inventivo de una solicitud este debe brindar sin ninguna duda una indicación clara sobre la utilidad de tomar una cierta realización allí revelada y modificarla de manera particular. Es decir, dentro de la evaluación del nivel inventivo de una solicitud la pregunta a contestar no es que **podría** haber hecho la persona versada en la materia a partir de lo revelado en el estado del arte, sino **realmente que habría hecho** para solucionar el problema planteado.

Así mismo, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina se refiere específicamente a la importancia de las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente*:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar;

* Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
ABOGADOS

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

cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

De este señalamiento es claro que dentro de la legislación Andina, para que exista afectación del requisito de nivel inventivo de una solicitud de patente es necesario que la invención allí revelada sea derivable de forma clara y directa del arte previo, y que las enseñanzas de este arte previo sin lugar a dudas conduzcan a dicha invención.

Ahora bien, para el caso que nos compete se ha demostrado que a partir de las enseñanzas de D1 y D2, no "salta a la vista de manera clara y directa" un compuesto con específicamente todas y cada una de las características estructurales incluidas en los compuestos reclamados por la presente solicitud; así como también se ha establecido que a partir de dichos documentos no se tiene "certeza clara y manifiesta" de que estos compuestos efectivamente tendrían una actividad superior en la inhibición de citocinas, en particular en la inhibición de TNF α en sangre humana entera.

En vista de lo anterior, es claro que la presente invención se ajusta totalmente a los lineamientos establecidos por el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000, toda vez que la solicitud en estudio conlleva Nivel Inventivo frente al estado del arte más próximo.

En conexión con este hecho me permito señalar que en su análisis de Nivel Inventivo de la presente solicitud el Señor Examinador incurre en lo que dentro del ámbito de las patentes se conoce como "hindsight", o análisis "Ex post facto", toda vez que conociendo de antemano la invención selecciona partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro de los documentos citados, las agrupa de una manera particular y las modifica de manera que permitan construir la materia reclamada por la presente solicitud, pasos que de ninguna manera podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

Es aquí pertinente resaltar que al tener conocimiento de la invención y de la solución que esta proporciona es de esperarse que dichas selección, agrupación y modificaciones particulares de las enseñanzas de D1 y D2 parezcan obvias, toda vez

que ya se sabe de antemano que efectivamente estos elementos en combinación resuelven el problema planteado; sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar estos pasos.

En vista de lo anterior, dado que la única motivación que tendría la persona versada en la materia de reunir estas características particulares reveladas en D1 y D2 sería la misma invención como ha sido revelada, es evidente el Nivel Inventivo que conlleva dicha solicitud.

5. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar me permito resaltar que en virtud de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, este es totalmente claro y conciso al reclamar los derivados de quinazolinona amida objeto de la presente solicitud.

De otra parte, el análisis realizado con respecto a las enseñanzas de los documentos D1 y D2 demostró de manera incontrovertible que la persona versada en la materia no obtendría de forma obvia los compuestos reclamados por la solicitud en estudio a partir de estos documentos, ni por sí solos ni en su combinación, y mucho menos podría prever que compuestos con la estructura particular de los que son objeto de la presente invención tendrían una actividad sorprendentemente mejorada frente a la inhibición de citocinas. Por lo tanto es evidente el Nivel Inventivo que conlleva la solicitud en estudio frente al estado del arte más próximo.

6. Anexo me permito presentar:

- (a) Copia de las páginas **171 a 179** que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio, constituido por **5** reivindicaciones, en las cuales se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente; y
- (b) Copia del resumen del documento Derkinderen, P, et al, *J. Neurochem*, 77, 957-960, 2001, "*Cannabinoids activate p38 mitogen-activated protein kinases through CB1 receptors in hippocampus*", referenciado en el texto.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
ABOGADOS

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

7. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de:

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,

N-ciclobutil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida,

N-ciclopropil-3-[6-{[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]oxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida,

N-ciclopropil-3-[6-(1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida,

N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxo-6-piperazin-1-ilquinazolin-3(4H)-il)benzamida,

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-etilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(4-propilpiperazin-1-il)quinazolin-3(4H)-il]benzamida,

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(4-propil-1,4-diazepan-1-il)quinazolin-3(4H)-il]benzamida,

N-ciclopropil-4-trifluorometil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-[ter-butilacetil]piperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida,

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-

3(4H)-il]benzamida,
 N-ciclopentil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[2-metil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[4-(ciclopropilmetil)-1,4-diazepan-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-(4-etil-1,4-diazepan-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[4-(2-metoxietil)-1,4-diazepan-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 3-[6-[4-(2-amino-2-oxoetil)-1,4-diazepan-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
 Ácido [4-(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)piperazin-1-il]acético;
 N-ciclopropil-3-[6-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[4-(2-etoxietil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-(7-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-(2,3-dihidroxi-2-metilpropoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-(6-isobutoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-(2-hidroxi-2-metil-3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-(6-morfolin-4-il-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxo-6-tiomorfolin-4-ilquinazolin-3(4H)-il)benzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-(3-hidroxiacetidin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metil-4-oxidopiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperidin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxo-6-piperidin-1-ilquinazolin-3(4H)-il)benzamida;
 4-metil-N-(1-metilciclopropil)-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 3-[6-[4-(cianometil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(4-prop-2-in-1-ilpiperazin-1-il)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)benzamida;
 3-[6-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
 3-[6-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-(6-yodo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-3-(6-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;
 3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida;
 N-ciclobutil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[(1-etilpiperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[7-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[(1-isopropilpiperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[4-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperazin-1-il]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-{4-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]piperazin-1-il}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

ter-butil 3-[(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]pirrolidin-1-carboxilato;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(pirrolidin-3-iloxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(piridin-2-ilmetoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-{4-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]piperazin-1-il}quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[(1-etilpirrolidin-3-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[[1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[[1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[(3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[7-fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[(3R)-4-isopropil-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[(3R)-4-(ciclopropilmetil)-3-metilpiperazin-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-pirrolidin-1-iletoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-piperidin-1-iletoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 3-[6-(2-azetidin-1-iletoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
 ter-butil 5-(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato;
 N-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[(1-isopropilpirrolidin-3-il)oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-3-(6-hidroxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-{2-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(3S)-pirrolidin-3-iloxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[2-(1,4-oxazepan-4-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-{2-[metil(piridin-2-ilmetil)amino]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)piperazin-1-il]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-{2-[(2-metoxietil)(metil)amino]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxopirido[3,4-d]pirimidin-3(4H)-il)benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[[[(3S)-1-etilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[[[(3S)-1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[[[(3S)-1-isopropilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-(4-oxopirido[2,3-d]pirimidin-3(4H)-il)benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(3R)-pirrolidin-3-iloxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[2-(1H-pirrol-1-il)etoxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[2-(dimetilamino)-2-metilpropoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[3-(1H-pirrol-1-il)propoxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 3-[6-(2-aminoetoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[[[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[[[(3R)-1-etilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[[[(3R)-1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[[[(3R)-1-isopropilpirrolidin-3-il]oxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[2-[(metilsulfonil)amino]etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 3-[6-[2-(acetilamino)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-(7-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metilpiperidin-3-il)metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etoxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metilpiperidin-2-il)metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-{[2-(dimetilamino)etil]tio}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(2-tiomorfolin-4-iletoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 3-[6-[2-[(ciclobutilmetil)(metil)amino]etoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(2-{metil[2-(metilsulfonil)etil]amino}etoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(2-{metil[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]amino}etoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 metil (2E)-3-(3-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)acrilato;
 N-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)prop-1-in-1-il]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-[3-(dimetilamino)propil]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(1-metilpiperidin-4-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-3-[7-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[7-(2-morfolin-4-iletoxi)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-{{1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il}oxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-{{1-[(2S)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il}oxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-{{1-[(2R)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il}oxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-{{[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-{{1-(2-hidroxi-etil)piperidin-4-il}oxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-{{2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-{{2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-{{2-[isopropil(metil)amino]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-{{2-[isopropil(2-metoxietil)amino]etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 3-[6-{{2-(ter-butilamino)etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[6-{{3-(dimetilamino)-2-metilpropoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-{{(4-metilmorfolin-2-il)metoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[8-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 3-[6-{{2-(dimetilamino)etoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida;
 4-metil-N-(1-metilciclopropil)-3-[4-oxo-6-(2-piperidin-1-iletoksi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-3-(8-metoxi-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-4-metilbenzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolin-3(4H)-il]benzamida;
 N-ciclopropil-4-metil-3-[6-{{[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[[[(2S)-1-glicoloilpirrolidin-2-il]metoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(3-tiomorfolin-4-ilpropoxi)quinazolin-3(4H)-il]benzamida;

N-ciclopropil-3-[6-{3-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]propoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-[3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)propoxi]-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-{3-[(2-metoxietil)(metil)amino]propoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[6-{3-[(3-furilmetil)(metil)amino]propoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-4-metilbenzamida; y

3-[6-{3-[(ciclobutilmetil)(metil)amino]propoxi}-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

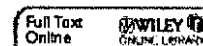
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es N-ciclopropil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es N-ciclobutil-4-metil-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual N-ciclopropil-4-metil-3-[4-oxo-6-(4-propil-1,4-diazepan-1-il)quinazolin-3(4H)-il]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de Formula 1 como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Display Settings: Abstract

Performing your original search, *cannabinoids p38 kinase*, in PubMed will retrieve **33 records**.J Neurochem. 2001 May;77(3):957-60.

Cannabinoids activate p38 mitogen-activated protein kinases through CB1 receptors in hippocampus.

Derkinderen P, Ledent C, Parmentier M, Girault JA.

INSERM U536, Institut du Fer à Moulin, Paris, France.

Abstract

Cannabinoid receptors (CB1-R) are the target of a novel class of neuromodulators, the endocannabinoids. Yet, their signalling mechanisms in adult brain are poorly understood. We report that, in rat and mouse hippocampal slices, anandamide and 2-arachidonoylglycerol, synthetic cannabinoids, and delta(9)-tetrahydrocannabinol activated p38 mitogen-activated protein kinases (MAPK), but not c-Jun N-terminal kinase (JNK). In contrast, lysophosphatidic acid (LPA), a lipid messenger acting on different receptors, increased both p38-MAPK and JNK phosphorylation. The effects of cannabinoids on p38-MAPK were mediated through activation of CB1-R because they were blocked in the presence of SR 141716 A and absent in CB1-R knockout mice, two conditions that did not alter the effects of LPA. The activation of p38-MAPK by cannabinoids was insensitive to inhibitors of SRC. These results provide new insights into the cellular mechanisms by which cannabinoids exert their effects in hippocampus.

PMID: 11331425 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Publication Types, MeSH Terms, Substances

LinkOut - more resources