

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-117726-00007-0000

Fecha 2015-10-14 16:48:16
Tra 11 PATENTE IYII
Act 523 RESPUESTA

Dep 2020 DIR NUEVAS CR
Eve 379 FASE NACIONAL II
Folios 19

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Trámite: 11
Evento: 379
Actuación: 523

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-GLAXOSMITHKLINE LLC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional
PCT para "ÁCIDO 4-((3A-(2-((4-CLORO-BENCIL)-(2-(DIMETIL-AMINO)-
ETIL)-AMINO)-1-HIDROXI-ETIL)-1-ISOPROPIL-5A,5B,8,8,11A-
PENTAMETIL-2-OXO-3,3A,4,5,5A,5B,6,7,7A,8,9,10,11,11A,11B,12,13,13A-
OCTADECÁHIDRO-2H-CICLOPENTA-[A]-CRISEN-9-IL)-OXI)-2,2-DIMETIL-
4-OXO-BUTANOICO COMO INHIBIDOR DE LA REPLICACIÓN DE VIH".-
Clase C07N 69/753.-Expediente número 14-117.726.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 2 de junio de 2015 y a mi memorial de plazo de 28 de agosto de 2015.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **5775** en relación con el Título de la solicitud, la excepción a la Patentabilidad, Reivindicaciones relativas a un Uso, la Claridad del Capítulo Reivindicatorio y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. TÍTULO DE LA SOLICITUD.

En primer lugar y en conexión con el título de la solicitud, el Señor Examinador menciona que el título no corresponde con el objeto de la solicitud porque se refiere a un nombre genérico y, por lo tanto, no señala las características técnicas de los compuestos que se reclaman. Frente a esto, el señor Examinador sugiere modificar el título para señalar la materia real de la invención.

Tomando en consideración esta objeción, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud. De esta forma, el nuevo título se lee como sigue:

"ÁCIDO 4-((3A-(2-((4-CLORO-BENCIL)-(2-(DIMETIL-AMINO)-ETIL)-AMINO)-1-HIDROXI-ETIL)-1-ISOPROPIL-5A,5B,8,8,11A-PENTAMETIL-2-OXO-3,3A,4,5,5A,5B,6,7,7A,8,9,10,11,11A,11B,12,13,13A-OCTADECALIDRO-2H-CICLOPENTA-[A]-CRISEN-9-IL)-OXI)-2,2-DIMETIL-4-OXO-BUTANOICO COMO INHIBIDOR DE LA REPLICACIÓN DE VIH".-

Sobre este particular, me permito resaltar que este nuevo título refleja de manera clara el objeto de la invención, resaltando las características técnicas esenciales del compuesto reclamado. Por consiguiente, el nuevo título acata completamente la sugerencia presentada por el Señor Examinador a este respecto.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

4.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.**

En segundo lugar, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que define el novedoso y particular compuesto 51 derivado de la fórmula I con actividad inhibitoria de la replicación de VIH, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la composición farmacéutica que lo comprende, los cuales son el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- **Nueva Reivindicación 1:** corresponde a la reivindicación 49 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, en donde se reclama específicamente la estructura del compuesto 51 (*Ejemplo 18*) de la memoria descriptiva. Lo anterior significa que el alcance de la materia reclamada fue significativamente restringido con el fin de permitir una mayor diferenciación de la invención de la solicitud con el estado del arte previo.
- **Nueva Reivindicación 2:** corresponde a la reivindicación 56 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.

- **Nueva Reivindicación 3:** tiene como base la reivindicación 49 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, en donde se reclama exclusivamente la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto con la estructura de la nueva reivindicación 1.
- **Nuevas Reivindicaciones 4 y 5:** tienen como base la reivindicación 58 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, en donde se reclaman exclusivamente las composiciones farmacéuticas que incluyen el compuesto de la nueva reivindicación 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- **Nueva Reivindicación 6:** corresponde a la reivindicación 50 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, en donde se reclama específicamente el estereoisómero del compuesto 51 (*Ejemplo 18*) de la memoria descriptiva. Lo anterior significa que el alcance de la materia reclamada fue significativamente restringido con el fin de permitir una mayor diferenciación de la invención de la solicitud con el estado del arte previo.
- **Nueva Reivindicación 7:** corresponde a la reivindicación 57 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.
- **Nueva Reivindicación 8:** tiene como base la reivindicación 50 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, en donde se reclama exclusivamente la sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero de la nueva reivindicación 6.
- **Nuevas Reivindicaciones 9 y 10:** tienen como base la reivindicación 58 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, en donde se reclaman exclusivamente las composiciones farmacéuticas que incluyen el compuesto de la nueva reivindicación 6 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que la reivindicaciones **1 a 48, 51 a 55 y 59 a 70** del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado fueron **eliminadas** del documento modificado. Asimismo, me permito aclarar que el orden de enumeración de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones previamente descritas.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 10 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales del compuesto 51 derivado de la fórmula I con actividad inhibitoria de la replicación de VIH, de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y de la composición farmacéutica que lo comprende, que son objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

4.2. Claridad del Capítulo Reivindicatorio.

Con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, el señor Examinador afirma lo siguiente:

- *"El capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes, lo cual hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger. Se observa en este punto que las reivindicaciones reclamadas de manera independiente realmente hacen parte de un solo concepto global cobijado por la reivindicación principal 1 y por lo tanto se sugiere solo dejar una reivindicación principal con sus restricciones adecuadas y las dependientes que se consideren necesarias o en su defecto remitirse exclusivamente a los compuestos particulares de la presente invención".* Adicionalmente, *"la anterior objeción por falta de concisión y claridad aplica para las reivindicaciones 39, 40 - 45, cuando emplean las definiciones señaladas o remitirse exclusivamente a los compuestos de las reivindicaciones 47 - 57".*

Respecto al anterior señalamiento, me permito indicar que, tal y como se expuso en el numeral 4.1 del presente memorial y siguiendo las sugerencias del señor Examinador, las nuevas reivindicaciones del capítulo reivindicatorio se enfocan en reclamar particularmente tanto la estructura como un estereoisómero de preferencia del compuesto 51 (*Ejemplo 18*) de la presente invención, junto con la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la composición farmacéutica que lo comprende.

En este sentido, se define de manera específica y exclusiva un único compuesto derivado de la fórmula original I *-con sustituyentes definidos y una estereoquímica establecida-*, con lo cual no sólo se definen claramente las características técnicas estructurales del compuesto reclamado sino que también se restringe considerablemente el alcance del objeto de la invención.

A la luz de lo anterior, es evidente que el nuevo capítulo reivindicatorio constituye la generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados (*específicamente, la restricción a un único compuesto de interés*) y define de manera clara y concisa el objeto que se busca proteger, permitiendo así distinguir la invención de los compuestos conocidos en el arte previo. Es así, que me permito manifestar que se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

- *"La reivindicación 1 no es clara y mucho menos concisa cuando menciona los siguientes sustituyentes (...) con los cuales se pueden presentar múltiples opciones de posibles compuestos ya que el núcleo farmacofórico podría contener diversos anillos que no permiten conocer el objeto que se pretende proteger, máxime cuando no se especifica cuáles son los heteroátomos que conforman los heterociclos ni el número de los mismos en cada anillo. Por tal motivo se obtienen un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción. Se sugiere a la solicitante restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados ó probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados en la descripción, como por ejemplo cuando".*

Respecto al anterior señalamiento, me permito resaltar que, tal y como se expuso en el numeral 4.1 del presente memorial, la reivindicación 1 fue eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio que se adjunta con el presente memorial.

- *"La reivindicación 59 no se encuentra definida correctamente, ya que se está definiendo por una característica del compuesto. Se recuerda al solicitante que las reivindicaciones se deben definir por sus componentes y/o sus proporciones".*

Frente a la anterior objeción, me permito resaltar que, tal y como se expuso en el numeral 4.1 del presente memorial, la reivindicación 59 fue eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio que se adjunta con el presente memorial.

- *"La reivindicación 61 no se encuentra definida correctamente, ya que se está definiendo por un proceso al que ha sido sometido el compuesto (dispersión secada por aspersión) lo cual tampoco es correcto porque las composiciones deben se deben definir por sus por sus componentes y/o sus proporciones".*

Frente al anterior señalamiento, me permito resaltar que, tal y como se expuso en el numeral 4.1 del presente memorial, la reivindicación 61 fue eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio que se adjunta con el presente memorial.

En vista de lo discutido anteriormente, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio es totalmente claro y conciso al reclamar el particular compuesto 51 derivado de la fórmula I con actividad inhibitoria de la replicación de VIH, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la composición farmacéutica que lo comprende, dado que se define la invención a través de sus características técnicas esenciales estructurales. En este sentido, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones de claridad presentadas por el Señor Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 3C de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **EXCEPCIONES A LA PATENTABILIDAD.**

Por otra parte, el Señor Examinador indica que el objeto de las reivindicaciones 62 a 67 y 70 no sería patentable al referirse a un método de tratamiento, de acuerdo con el Artículo 20 literal (d) de la Decisión 486/2000.

Sobre este particular, me permito señalar que tal y como se expuso en el numeral 4.1 del presente memorial, dichas reivindicaciones 62 a 67 y 70 han sido eliminadas y no hacen parte del nuevo capítulo reivindicatorio.

En este sentido, me permito señalar que el mencionado capítulo reivindicatorio modificado se ajusta completamente a los requerimientos del Artículo 20 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A USOS O SEGUNDOS USOS.**

Por otra parte, el Señor Examinador establece que las reivindicaciones 68 y 69 están definidas en términos de un uso, por lo que se considera que dichas reivindicaciones no son patentables de acuerdo a los Artículos 14 y 21 de la Decisión 486/2000.

Tomando en consideración la anterior objeción, me permito aclarar que, de acuerdo con las modificaciones expuestas en el numeral 4.1 del presente memorial, las reivindicaciones 68 y 69 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio, con lo cual se supera cualquier objeción de ese Despacho al respecto.

7. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 1, 39 a 42 y 43 a 46 actualmente presentadas carecerían de altura inventiva con respecto a las enseñanzas del documento **WO 2009/082818 (D1)**, el cual se considera como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en dichas reivindicaciones.

En conexión con lo anterior, el Señor Examinador asegura que la persona del oficio normalmente versada en la materia, basándose en las sustituciones de los compuestos del documento D1 y en sus conocimientos básicos en química heterocíclica, podría proponer "*pequeñas variaciones*" estructurales en la sustitución de la posición 3ª del anillo central de los compuestos de D1. De esta forma, la persona medianamente versada en la materia alcanzaría el objeto de las reivindicaciones 1, 39 a 42 y 43 a 46 de la presente solicitud de patente.

Ante tal afirmación, me permito nuevamente traer a colación que, tal y como se expuso en el numeral 4.1 del presente memorial, dichas reivindicaciones 1, 39 a 42 y 43 a 46 han sido eliminadas y no hacen parte del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial.

No obstante, frente al nivel inventivo del particular compuesto reclamado, **me permito señalar que las enseñanzas del mencionado documento D1 de ninguna manera anticipan o sugieren de manera obvia el compuesto 51 con todas y cada una de las definiciones específicas para sus sustituyentes (*grupos funcionales particulares*) y que a su vez conserven su específica actividad inhibitoria de la replicación de VIH, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial.**

De conformidad con lo señalado por el señor Examinador, el documento D1 divulga compuestos de fórmula I con significativa actividad anti-VIH. Concretamente, el documento D1 presenta alrededor de 245 ejemplos de compuestos derivados de keto triterpenos que son útiles en el tratamiento y prevención de infección de VIH.

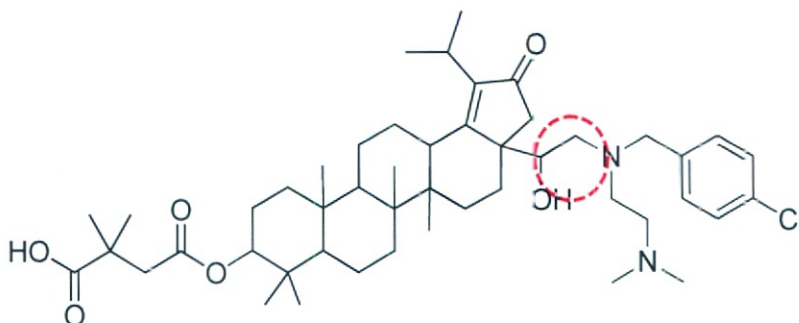
Sin embargo, tras la atenta lectura y revisión de las enseñanzas de dicho documento, me permito resaltar que no existe razón alguna que motive a la persona versada en la materia a obtener el compuesto 51 de la presente invención a partir de las enseñanzas de D1. A pesar de que dichos compuestos comprenden una porción de su estructura que es similar a la del compuesto de la presente invención *-de acuerdo con lo que señala el señor Examinador-*, **es evidente que existen varias diferencias estructurales significativas entre el compuesto 51 de las nuevas reivindicaciones y los compuestos del documento D1**, las cuales se exponen a continuación:

7

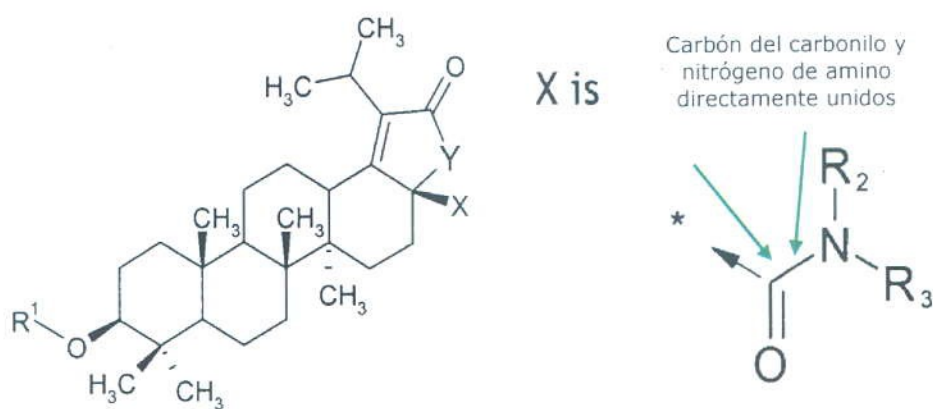
The image shows a complex chemical structure of a molecule. It features a steroid-like core with several fused rings. A carboxylic acid group (HO-C(=O)-) is attached to the left. A side chain with a ketone group (C=O) and a methyl group is attached to the right. A red dashed circle highlights a hydroxyl group (OH) on the steroid core. The molecule is also substituted with a dimethylamino group (N(CH₃)₂) and a 4-chlorophenyl group (C₆H₄-Cl).

X is

ii) En segundo lugar, y conectado a la anterior diferencia, el compuesto 51 de la presente invención tiene un grupo metilo ($-\text{CH}_3$) entre el carbono al que se conecta el hidroxilo y el grupo amino del resto de dicha porción estructural (*ver círculo rojo*). Por su parte, todos los compuestos de D1 no tienen tal grupo enlazante sino que el carbono del grupo carbonilo se conecta directamente al grupo amino, y por lo tanto forma un grupo funcional amida (*ver flechas verdes*).



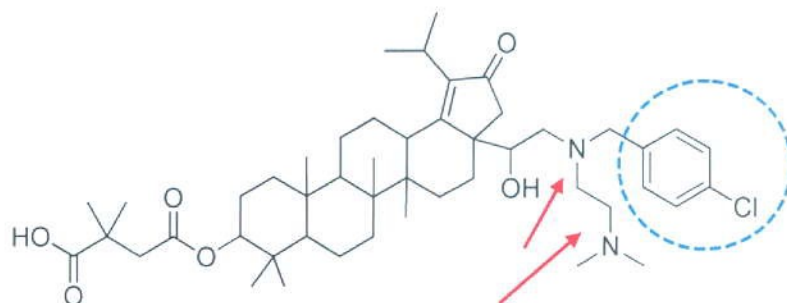
Compuesto 51 de la invención



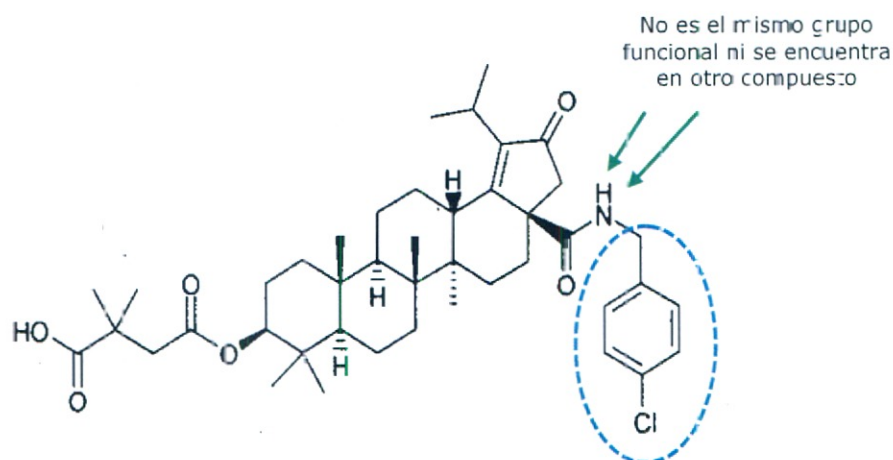
Fórmula I de D1 y definición del sustituyente X

iii) Finalmente, se observa que en la misma región estructural, el grupo amino del compuesto 51 se encuentra sustituido por dos porciones relativamente grandes. En este sentido, el compuesto reclamado tiene conectado a tal grupo amino: a) un etilo sustituido en la posición 2 por un grupo dimetilamino (*ver flechas rojas*) y b) un metilo sustituido con un clorobencilo (*ver círculo azul*). De manera similar, todos los compuestos de D1 también tienen el grupo amino -que está conectado directamente al carbón del grupo carbonilo- sustituido por dos grupos funcionales (R_2 y R_3).

Al revisar todos los compuestos de las Tablas 1, 2 y 3 de D1, se nota que los compuestos 7-14, 8-14 y 9-14 revelan el mismo metilo sustituido con clorobencilo que se encuentra unido al grupo amino en cuestión (*ver círculo azul*). De estos 3 compuestos, el 9-14 es el que más se asemeja estructuralmente porque para la posición del sustituyente R_1 tiene la misma porción que el compuesto 51 de la presente invención. Sin embargo, considero de gran relevancia mencionar que ninguno de los compuestos de las tablas 1, 2 y 3 (*ni mucho menos los compuesto 7-14, 8-14 y 9-14*) tiene el grupo amino sustituido a su vez con el (dimetilamino)etilo (*ver flechas verdes*). En realidad, la gran mayoría de compuestos tienen un hidrógeno como el segundo sustituyente unido al grupo amino en cuestión.



Compuesto 51 de la invención



Compuesto 9-14 de D1

De acuerdo con las anteriores observaciones, el compuesto 51 de la invención **es significativamente diferente en cuanto a la naturaleza y posición de al menos tres de sus fracciones, en este caso:** a) la presencia de un grupo hidroxilo en la posición 1 del etilo unido a la posición 3a del anillo central (en comparación con el grupo carbonilo que se encuentra en la misma posición en los compuestos de D1), b) la existencia un grupo metilo entre el carbón del hidroxilo y el nitrógeno del grupo amino en la misma región y c) la existencia del etilo sustituido con un grupo dimetilamino unido al grupo amino de la misma región (en comparación con la ausencia de dicho grupo funcional para los sustituyentes R_2 y/o R_3 de D1).

Lo anterior implica que la persona del oficio medianamente versada en la materia tendría que realizar varios tipos diferentes de modificaciones a la molécula de fórmula I de D1 (por ejemplo, al compuesto 9-14) para llegar al compuesto 51 que se reclama en la presente solicitud. En este sentido, **el documento D1 no brinda ninguna sugerencia acerca de que estas modificaciones deben realizarse con el fin de llegar a obtener compuestos más adecuados, y por lo tanto, la persona versada en la materia no estaría motivada para hacer las modificaciones moleculares necesarias.**

Así las cosas, me permito manifestar que no existe ninguna motivación en los compuestos de D1 para preparar y obtener exactamente el mismo compuesto 51 de las nuevas reivindicaciones. Esencialmente, no sería obvio para una persona versada en la materia realizar dichas modificaciones de posición y naturaleza de los sustituyentes en los compuestos del documento D1 para llegar al objeto de la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud, si dicho documento no tiene información específica respecto a los mismo grupos funcionales que se encuentran en el compuesto 51 de la invención.

Sin estar sugeridas ni propuestas en ningún documento del estado del arte previo, dichas "pequeñas modificaciones estructurales" no podrían ser el resultado de un proceso obvio o evidente, máxime si se reconoce que tales cambios no son insignificantes ni irrelevantes. Por lo tanto, **me permito resaltar que una persona versada en la materia interesada en proponer compuestos alternativos con inhibitoria de la replicación de VIH de ninguna manera seguiría las enseñanzas del documento D1 para llegar al compuesto 51 de la presente invención.**

Ahora bien, en su análisis, el señor Examinador resalta que la diferencia entre dichos porciones estructurales (*una sustitución tipo OH versus una sustitución con un grupo -C(O)-*) no concede un efecto técnico inesperado o una ventaja al compuesto de la presente invención en referencia a su actividad anti-VIH. Por tal motivo, el señor Examinador determina que el problema técnico objetivo a resolver consiste en proporcionar compuestos alternativos que actúen como inhibidores de la replicación de VIH.

No obstante, muy amablemente me permito señalar que, contrario a lo que afirma el señor Examinador, tal cambio de carbonilo a hidroxilo sí tiene un efecto técnico sorprendente e inesperado con significativas implicaciones en la actividad del compuesto 51. De acuerdo con la memoria descriptiva de la presente invención, *"ahora se ha descubierto que esta diferencia estructural inesperadamente mejora muchas de las propiedades que están involucradas con la creación de un fármaco eficaz para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades virales, tales como VIH"* (Página 24).

Con respecto a tales mejoras, la descripción de la invención revela que *"(...)una o más de estas propiedades de ciertos compuestos descritos dentro de la presente solicitud incluyen, pero no se limitan a, mejorar la cobertura de polimorfismo del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), mejorar la potencia in vitro (EC₅₀), reducir la AUC objetivo humana clínica proyectada, potencialmente reducir cualquier ventana de toxicidad mediante la disminución de la dosificación requerida para ser eficaces, y reducir el impacto del enlace de la proteína y/o del cambio en suero después de la AUC objetivo clínica proyectada"* (Página 24).

En su concepto técnico, el señor Examinador también afirma que *"los compuestos de D1 se encuentran en el mismo rango de actividad de los compuestos de la presente invención"* y señala que *"no existe soporte comparativo que permita reconocer dichas ventajas o alguna mejoría técnica"*. Sin embargo, muy respetuosamente me permito señalar que el señor Examinador hace un incorrecto análisis del alcance del compuesto 51 y no revisa detalladamente las enseñanzas de la descripción de la presente invención.

En primer lugar, no es correcto comparar los valores EC_{50} del compuesto 51 (0.8 nM según NL4-3 wt y 0.7 nM según V370A en la tabla 3 de la página 442) con aquellos valores para los compuestos de D1, dado que los estudios en los que se basan utilizan líneas celulares diferentes. Así las cosas, en el Ejemplo 84 de la invención, el ensayo de medición de actividad antiviral para VIH se realiza con células MT4 mientras que el mismo ensayo de actividad de replicación de HIV en D1 se hace con células MT2. Entonces, es claro que los datos obtenidos no se pueden comparar, teniendo en cuenta que los diseños experimentales difieren.

En segundo lugar, en la presente invención no se modifican simplemente sustituyentes de compuestos con actividad demostrada y conocida. En realidad, se diseñan moléculas novedosas y se realizan ensayos comparativos pertinentes, cuyos resultados permiten demostrar el efecto técnico inesperado del compuesto 51 de la presente invención.

Efectivamente, a lo largo de los Ejemplos 84 a 89 de la memoria descriptiva, se enseñan ensayos comparativos de los compuestos de la invención y se resaltan resultados relevantes frente a la comparación entre el compuesto 51 y los compuestos Bevirimat, A, B y C, los cuales son compuestos reconocidos en el estado de la técnica anterior.

En este sentido, la descripción de la invención revela que "(...) como se puede ver en la Tabla 5, el compuesto 51 demuestra una potencia más alta que los otros compuestos cuando se mide contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) entre el tipo silvestre, ciertos mutantes dirigidos al sitio, y contra varios aislados de VIH clínicos. De una manera sorprendente, el compuesto 51 continúa teniendo una excelente potencia contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en relación con los otros compuestos, cuando se toma en cuenta el enlace de proteína, como se puede ver en la Tabla 6" (Ejemplo 86 de la página 445 – resaltado fuera del texto).

Adicionalmente, "(...) Los resultados de las Tablas 5 y 6 para el compuesto 51 demuestran un resultado inesperado, tomado a la luz del Bevirimat y los compuestos A y B. Los resultados de las Tablas anteriores indican la impredecibilidad en el desarrollo de compuestos contra el virus de inmunodeficiencia humana (anti-VIH), en donde un cambio sutil en la estructura química puede tener un gran impacto sobre el resultado clínico. Cuando los compuestos A y B muestran una eficacia alternada tanto en sus valores EC_{50} como en el polimorfismo y el enlace de proteína, el compuesto 51 no muestra nada de esta variabilidad y, por consiguiente, es inesperadamente superior cuando se ve en términos de aplicabilidad clínica potencial. Una comparación directa entre el compuesto 51, y los compuestos A y B, demuestra la manera en que las sustituciones químicas sutiles pueden tener un efecto dramático sobre la eficacia in vitro de un compuesto anti-VIH supuesto" (Ejemplo 86 de la página 446 – resaltado fuera del texto).

Conectado a lo anterior, "(...) se puede ver una ventaja similar para el compuesto 51 en la Tabla 6, en donde se comparan el enlace de proteína y el cambio de suero para los compuestos anteriores. Esta tabla muestra tanto una disminución significativa en la EC_{50} como un efecto reducido en suero para el compuesto 51 en relación con los otros compuestos probados" (Ejemplo 86 de la página 446).

Así las cosas, la misma descripción de la invención concluye que "(...) el compuesto 51 mantuvo la actividad antiviral en la presencia del suero humano en todas las concentraciones de suero probadas, sin cambio alguno aparente en los valores IC_{50} (intervalo: de 0.52 a 3.07 nM), comparándose con el valor IC_{50} (0.69 nM) en el ensayo estándar (suero al 0 por ciento). Estos resultados indican que la actividad inhibidora del compuesto 51 es mínimamente impactada o no es impactada por las proteínas del suero. La extrapolación a partir de los valores IC_{50} normalizados observados en la presencia de las diferentes concentraciones de suero humano, dio un valor IC_{50} estimado de 0.33 nM para el suero humano al 100 por ciento (...)" (Ejemplo 89 de la página 454).

De todo lo anterior es claro que sí existen estudios comparativos que demuestran la sorprendente e inesperada mejora atribuida a la particular estructura del compuesto 51, demostrando así que dicho compuesto sí goza de actividad inventiva.

Ahora, me permito señalar que las anteriores afirmaciones y consideraciones también son soportadas por el Reporte Preliminar Internacional de Patentabilidad (*International Preliminary Report on Patentability - IPER*), a través de la cual la Autoridad Internacional de Examinación Preliminar proporciona argumentos muy convincentes en favor del nivel inventivo de los presentes compuestos de la invención (*incluyendo el compuesto 51*)

Frente a lo anterior, en el ítem V, numeral 1, el IPER efectivamente reconoce que las reivindicaciones original 1 a 51, 54 a 57 y 69 a 128 gozan de nivel inventivo. De estas reivindicaciones, y de acuerdo con lo descrito en el numeral 4.1 del presente memorial, el compuesto 51 corresponde a las reivindicaciones 49 y 50 actualmente presentadas, las cuales son las mismas reivindicaciones 49 y 50 originalmente presentadas.

En la misma línea de ideas, el IPER afirma que "*con referencia a la reivindicación 49 (o 50) el arte previo, de manera individual o en combinación, falla en enseñar o en sugerir de manera general un compuesto que tiene la estructura demostrada, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo*". De esta manera, la misma autoridad internacional reconoce que las entidades de acuerdo a las nuevas reivindicaciones (*compuesto 51 particularmente*), y por consiguiente, la materia relacionada a dichas reivindicaciones gozan de un nivel inventivo reconocido.

Frente a todas las anteriores consideraciones, me permito afirmar que **se descarta cualquier indicio de obviedad en el remplazo de los sustituyentes en la posición 3a del anillo principal, y se evidencia el nivel inventivo del particular compuesto 51 derivado de la fórmula I con actividad inhibitoria de la replicación de VIH, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la composición farmacéutica que lo comprende de las nuevas reivindicaciones de la presente solicitud.**

Ahora bien, el punto no es si un experto en la materia podría haber llegado a la invención mediante la adaptación o modificación de las enseñanzas del documento D1, sino que si lo hubiera hecho de esa manera, ¿por qué el mismo documento D1 le motivó a hacerlo con la expectativa de resolver el problema técnico objetivo o en la expectativa de obtener una mejora o ventaja?

Es más, **¿qué razón tendría la persona versada en la materia para que, a la luz del problema resuelto por la presente invención, decidiera modificar los compuestos de D1 de manera que las estructuras resultantes comprendan la estructura exclusiva del compuesto 51, y no otro tipo de modificación?**

En conexión con lo anterior, muy respetuosamente me permito señalar que la única motivación que tendría la persona versada en la materia para hacer esta particular modificación sería la revelación hecha por la presente invención, por lo que el análisis de nivel inventivo realizado por el Señor Examinador está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "*hindsight*" o análisis "*Ex post facto*". Conociendo de antemano la invención, el Señor Examinador está seleccionando partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro del documento D1, las cuales modifica de forma que permiten construir la materia reclamada por las nuevas reivindicaciones de la presente solicitud. Dichas acciones o modificaciones de ningún modo podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En este sentido, vale la pena resaltar que, al tener conocimiento de la invención, es de esperarse que dichas modificaciones particulares de las enseñanzas de D1 parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente el cambio sustituyentes en las posiciones discutidas de la estructura resuelven el problema técnico 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 este señalamiento, y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no "*saltar a la vista de manera clara y directa*" a partir la divulgación del documento D1 la estructura del compuesto 51, como el considerado en la presente invención, y al no tenerse "*certeza clara y manifiesta*" de que dicho compuesto presentaría una inesperada mejora frente a la inhibición de la replicación de

VIH, es claro que el documento D1 no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

8. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar el novedoso y particular compuesto 51 derivado de la fórmula I con actividad inhibitoria de la replicación de VIH, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la composición farmacéutica que lo comprende, y está plenamente soportado dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que dicho compuesto 51, el cual es objeto de la solicitud en estudio, no puede ser anticipado a partir de las enseñanzas de los documentos de la anterioridad, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

9. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- i) Copia de las páginas **456** a **458** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **10 reivindicaciones**; y
- ii) Copia del International Preliminary Report on Patentability - IPER de la Autoridad Internacional de Búsqueda.

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

Señor Superintendente,

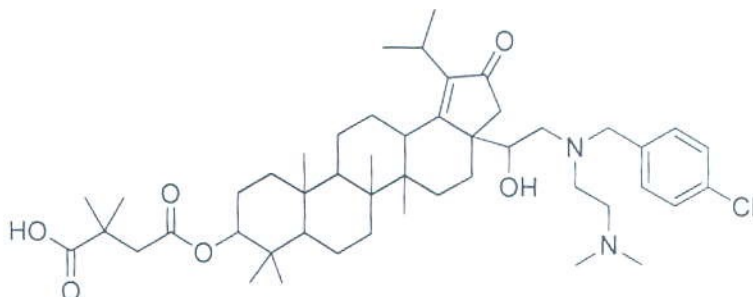


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

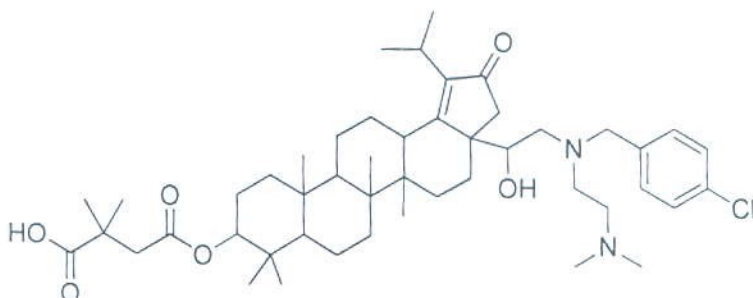
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura:

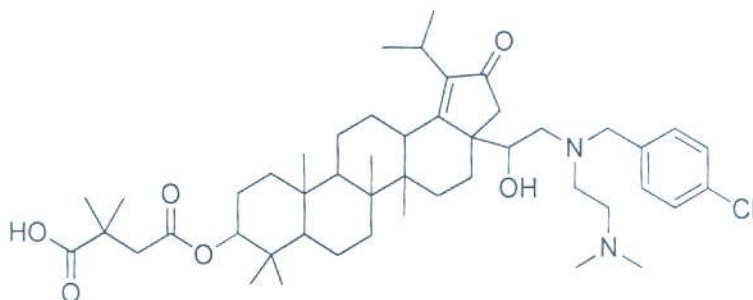


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

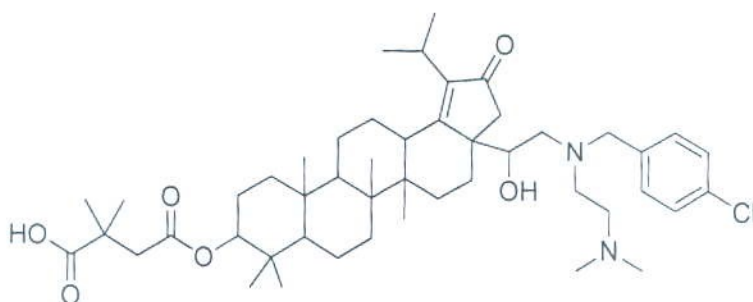
2. Un compuesto que tiene la estructura:



3. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto que tiene la estructura:

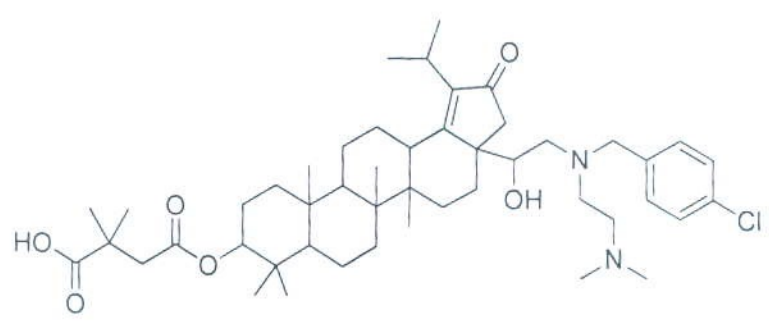


4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la estructura:



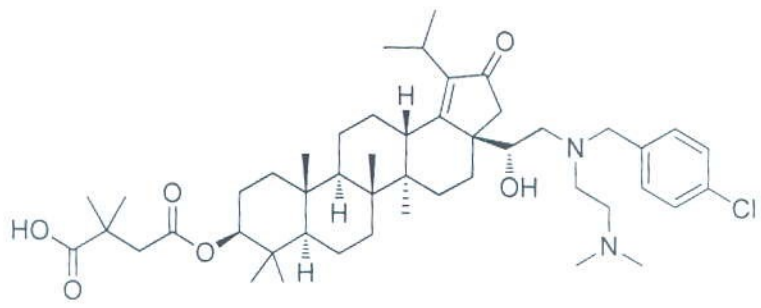
junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la estructura:



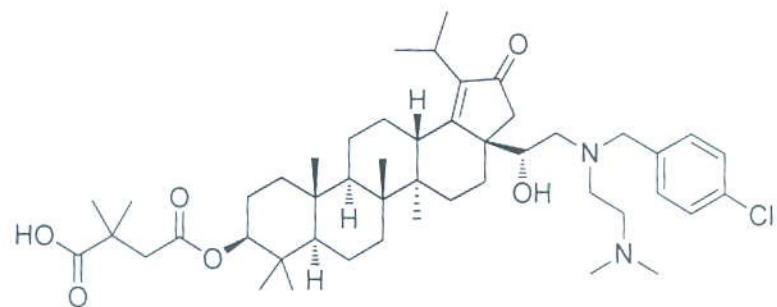
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto que tiene la estructura:

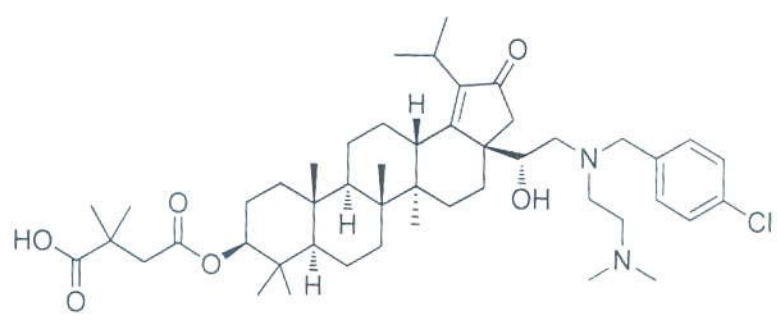


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

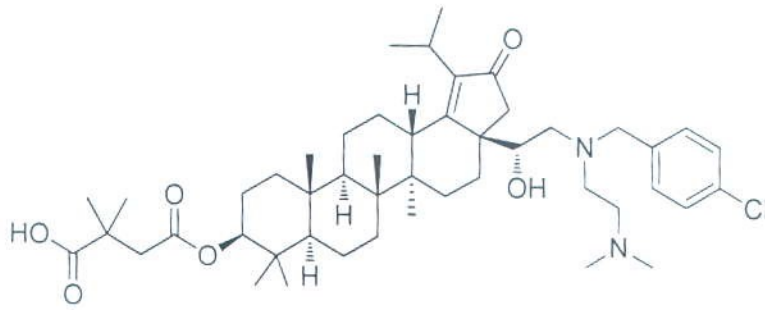
7. Un compuesto que tiene la estructura:



8. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto que tiene la estructura:

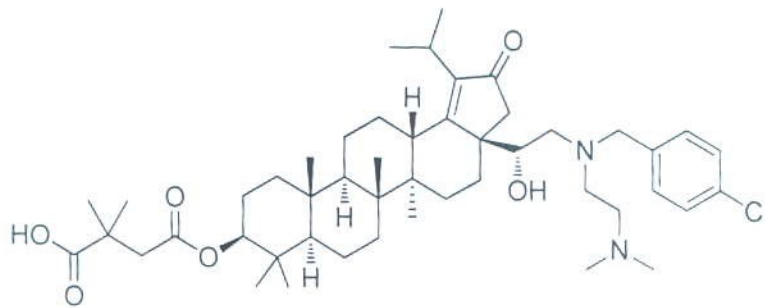


9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la estructura:



junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

(Anexo)

IPPT 1PST 12

not in GCMS

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
GLAXOSMITHKLINE
GLOBAL PATENTS
FIVE MOORE DR., PO BOX 13398
MAIL STOP: C2111.2F
RESEARCH TRIANGLE PARK, NC 27709-3398
USA

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

Applicant's or agent's file reference

PR64775WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No

PCT/US12/69637

International filing date (day/month/year)

14 December 2012 (14.12.2012)

Priority date (day/month/year)

16 December 2011 (16.12.2011)

Applicant

GLAXOSMITHKLINE, LLC

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the *PCT Applicant's Guide*.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/ US

Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer

BARBARA P. BADIO

Telephone No. 571-272-1600

Form PCT/IPEA/416 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
GLAXOSMITHKLINE
GLOBAL PATENTS
FIVE MOORE DR., PO BOX 13398
MAIL STOP C2111.2F
RESEARCH TRIANGLE PARK, NC 27709-3398
USA

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

22 NOV 2013

Applicant's or agent's file reference

PR64775WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US12/69637

International filing date (day/month/year)

14 December 2012 (14.12.2012)

Priority date (day/month/year)

16 December 2011 (16.12.2011)

Applicant

GLAXOSMITHKLINE, LLC

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IE/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the *PCT Applicant's Guide*.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/US

Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 145C
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer

BARBARA P. BADIO
Telephone No. 571-272-1600

Form PCT/IPEA/416 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416																
International application No. PCT/US12/69637	International filing date (day/month/year) 14 December 2012 (14.12.2012)	Priority date (day/month/year) 16 December 2011 (16.12.2011)																	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC: C07C 69/753(2006.01) USPC: 560/6																			
Applicant GLAXOSMITHKLINE, LLC																			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>9</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>5</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____ containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions). 4. This report contains indications relating to the following items: <table border="0"> <tr> <td>☒ Box No. I</td> <td>Basis of the report</td> </tr> <tr> <td>☐ Box No. II</td> <td>Priority</td> </tr> <tr> <td>☒ Box No. III</td> <td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td> </tr> <tr> <td>☐ Box No. IV</td> <td>Lack of unity of invention</td> </tr> <tr> <td>☒ Box No. V</td> <td>Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td> </tr> <tr> <td>☐ Box No. VI</td> <td>Certain documents cited</td> </tr> <tr> <td>☐ Box No. VII</td> <td>Certain defects in the international application</td> </tr> <tr> <td>☐ Box No. VIII</td> <td>Certain observations on the international application</td> </tr> </table>				☒ Box No. I	Basis of the report	☐ Box No. II	Priority	☒ Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability	☐ Box No. IV	Lack of unity of invention	☒ Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	☐ Box No. VI	Certain documents cited	☐ Box No. VII	Certain defects in the international application	☐ Box No. VIII	Certain observations on the international application
☒ Box No. I	Basis of the report																		
☐ Box No. II	Priority																		
☒ Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability																		
☐ Box No. IV	Lack of unity of invention																		
☒ Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement																		
☐ Box No. VI	Certain documents cited																		
☐ Box No. VII	Certain defects in the international application																		
☐ Box No. VIII	Certain observations on the international application																		
Date of submission of the demand 14 October 2013 (14.10.2013)		Date of completion of this report 25 October 2013 (25.10.2013)																	
Name and mailing address of the IPEA/ US Mail Stop PCT, Attn. IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer BARBARA P. BADIO Telephone No. 571-272-1600																	

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 2011)

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/US12/59637

Box No. 1. Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.
- ☐ a translation of the international application into English which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (Rules 12.2(a) and 23.1(b)).
 - ☐ publication of the international application (Rule 12.4(a)).
 - ☐ international preliminary examination (Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b)).

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on (replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):

- ☐ the international application as originally filed/furnished
- ☒ the description:
 pages 1-69, 71-149 and 151-450 as originally filed/furnished
 pages* 70 and 150 received by this Authority on 14 October 2013 (14.10.2013)
 pages* NONE received by this Authority on _____
- ☒ the claims:
 pages 451-472 and 474-506 as originally filed/furnished
 pages* NONE as amended (together with any statement) under Article 19
 pages* 473 received by this Authority on 14 October 2013 (14.10.2013)
 pages* NONE received by this Authority on _____
- ☒ the drawings:
 pages 1-5 as originally filed/furnished
 pages* NONE received by this Authority on _____
 pages* NONE received by this Authority on _____

☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (specify): _____

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and 70.2(d)).

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (specify): _____

5. ☐ This report has been established:

- ☐ taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
- ☐ without taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).

6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) _____ has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(n) and (e)).

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded".

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/US12/69637

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 52, 53, 58-68, 129 and 130

because:

☐ the said international application, or the said claim Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 52, 53, 58-68, 129 and 130 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

Claims 52, 53, 58-68, 129 and 130 are multiple dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6 4(a).

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 52, 53, 58-68, 129 and 130

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.

☐ See Supplemental Box for further details

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US12/69637

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)

Claims 1-51, 54-57 and 69-128

YES

Claims NONE

NO

Inventive Step (IS)

Claims 1-51, 54-57 and 69-128

YES

Claims NONE

NO

Industrial Applicability (IA)

Claims 1-51, 54-57 and 69-128

YES

Claims NONE

NO

2. Citations and Explanations (Rule 70.7)

Please See Continuation Sheet

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.
Continuation of:

Claims 1-51, 54-57, and 69-128 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest certain subject matter in the claims as follows:

As to claim 1, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: A is R⁴-O-C(=O)-(Q)m-C(R¹⁴)(R¹⁵)-(Q)n-C(=O)-; L¹ and L² are independently selected from a bond or [C(R⁶R^{6'})]_q; each instance of Q is independently selected from -CH₂- or -C(=O)-; W is selected from a bond and O; R¹ is selected from the group consisting of -H, (C₁-C₁₂)alkyl, -C(O)R⁵, -CH₂-O-(C₁-C₆)alkyl, 2-tetrahydro-2H-pyran, and R⁴-O-C(=O)-(Q)m-C(R¹⁴)(R¹⁵)-(Q)n-C(=O)-; R² is selected from the group consisting of -H, (C₁-C₁₂)alkyl, -(C₁-C₆)alkyl-OR⁴, (C₁-C₆)alkyl-O-(C₁-C₆)alkyl, -C(O)R⁵, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, and -(CH₂)_rN+(R⁴)₃, wherein when W is O, R¹ and R² can optionally be taken together with the O and N to which they are respectively joined to form a 4 to 8 membered heterocyclyl dng, wherein the heterocyclyl ring may be optionally substituted by one to two R¹¹ groups; R³ is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₁₂)alkyl, -NR¹R², -OR⁵, -X(R¹¹)_m, -Y(R¹²)_n, and -Z(R¹³)_p, wherein: X is a monocyclic or bicyclic (C₅-C₁₄)aryl, Y is selected from a monocyclic or bicyclic (C₂-C₉)heterocyclyl or monocyclic or bicyclic (C₂-C₉)heteroaryl, each having one to three heteroatoms selected from S, N or O, and Z is a monocyclic or bicyclic (C₃-C₈)cycloalkyl; R² and R³ can optionally be taken together with the nitrogen and L² to which they are respectively joined to form a 4 to 8 membered heterocyclyl dng, wherein the heterocyclyl ring may be optionally substituted by one to two R¹¹ groups; R⁴ is selected from the group consisting of -H and (C₁-C₆)alkyl, R⁵ is selected from the group consisting of -H, (C₁-C₆)alkyl, -R³, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, and -(CH₂)_rOR⁷; R⁶ and R^{6'} are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkoxy, haloalkyl, -Y, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, -C(O)OH, and -C(O)NH₂, wherein the R⁶ and R^{6'} groups can optionally be taken together with the carbon to which they are joined to form a 3 to 8 membered cycloalkyl ring, and wherein the cycloalkyl ring may be optionally substituted by one to three R¹¹ groups; R⁷ and R⁸ are independently selected from the group consisting of -H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, -Q-aryl-(R⁴)_n, -NR¹⁴R¹⁵, -C(O)CH₃, wherein R⁷ and R⁸ can optionally be taken together with the nitrogen to which they are joined to form a 4 to 8 membered heterocyclyl or heteroaryl ring containing one to three heteroatoms selected from -NR⁵-, -O-, -S-, -S(O)-, or -SO₂, wherein the heterocyclyl or heteroaryl ring may be optionally substituted by one to three R¹¹ groups; R⁹ is halo; R¹⁰ is -N(R¹⁶)₂; R¹¹, R¹², and R¹³ are independently selected from the group consisting of oxo, hydroxyl, halo, (C₁-C₆)alkoxy, -R⁶(R⁹)_q, -OR⁶(R⁹)_q, nitro, -SO₂R⁶, (C₁-C₆)alkyl, -C(O)R¹⁰, -R⁴YR⁶, -CO(O)R⁴, and -CO(O)R⁵, wherein any two R¹¹, R¹² or R¹³ groups can optionally join to form a 3 to 8 membered cycloalkyl, aryl, heterocyclyl or heteroaryl ring, wherein the heterocyclyl or heteroaryl ring may contain one to three heteroatoms selected from -NR⁵-, -O-, -S-, -S(O)-, or -SO₂, and wherein the cycloalkyl, aryl, heterocyclyl or heteroaryl ring may be optionally substituted by one to three R¹⁶ groups, R¹⁴ and R¹⁵ are independently selected from the group consisting of -H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -[C(R⁶)₂]_r-, -O[C(R⁶)₂]_r-, oxo, hydroxyl, halo, -C(O)R⁷, -R¹⁰, and -CO(O)R², wherein R¹⁴ and R¹⁵ can optionally be taken together with the carbon to which they are joined to form a 3 to 8 membered cycloalkyl ring or 4 to 8 membered heterocyclyl ring containing one to three heteroatoms selected from -NR⁵-, -O-, -S-, -S(O)-, or -SO₂, wherein the cycloalkyl ring or heterocyclyl ring may be optionally substituted by one to three R¹⁶ groups; R¹⁶ is independently selected from the group consisting of -H, halo, oxo, hydroxyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₃-C₈)cycloalkyl, -R⁶(R⁹)_q, -OR⁶(R⁹)_q, -N(R⁴)₂, -(CH₂)_r- heterocyclyl, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -R⁵(R⁹)_q, -OR⁵(R⁹)_q, nitro, -SO₂R⁶, -C(O)R¹⁰, and -CO(O)R⁴; m and n in each instance are independently 0, 1, 2, 3, or 4, p is independently 0, 1, 2, 3, or 4; and r and q in each instance are independently 0, 1, 2, 3, or 4.

Claims 2-38 depend from base claim 1, and therefore meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3) for at least the same reasons as base claim 1.

As to claim 39, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: A is R⁴-O-C(=O)-(Q)m-C(R¹⁴)(R¹⁵)-(Q)n-C(=O)-; L¹ and L² are [C(R⁶R^{6'})]_q; each instance of Q is independently selected from -CH₂- or -C(=O)-; W is selected from a bond and O; R¹ is selected from the group consisting of -H, (C₁-C₆)alkyl, -C(O)R⁴, and R⁴-O-C(=O)-(Q)m-C(R¹⁴)(R¹⁵)-(Q)n-C(=O)-; R² is selected from the group consisting of -H, (C₁-C₆)alkyl, -(C₁-C₆)alkyl-OR⁴, -(C₁-C₆)alkyl-O-(C₁-C₆)alkyl, -C(O)R⁵, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, and -(CH₂)_rN+(R⁴)₃; R³ is selected from the group consisting of -H, (C₁-C₁₂)alkyl, -NR¹R², -OR⁵, -X(R¹¹)_m, -Y(R¹²)_n, and -Z(R¹³)_p, wherein: X is a monocyclic or bicyclic (C₅-C₁₄)aryl, Y is selected from a monocyclic or bicyclic (C₂-C₉)heterocyclyl or monocyclic or bicyclic (C₂-C₉)heteroaryl, each having one to three heteroatoms selected from S, N or O, and Z is a monocyclic or bicyclic (C₃-C₈)cycloalkyl; R⁴ is selected from the group consisting of -H and (C₁-C₆)alkyl, R⁵ is selected from the group consisting of -H, (C₁-C₆)alkyl, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, and -(CH₂)_rOR⁷; R⁶ and R^{6'} are independently selected from the group consisting of -H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkoxy, haloalkyl, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, -C(O)OH, and -C(O)NH₂, wherein the R⁶ and R^{6'} groups can optionally be taken together with the carbon to which they are joined to form a 3 to 8 membered cycloalkyl ring, and wherein the cycloalkyl ring may be optionally substituted by one to three R¹¹ groups; R⁷ and R⁸ are independently selected from the group consisting of -H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, -NR¹⁴R¹⁵, -C(O)CH₃; R⁹ is halo; R¹⁰ is -N(R¹⁶)₂; R¹¹, R¹², and R¹³ are independently selected from the group consisting of oxo, hydroxyl, halo, (C₁-C₆)alkoxy, -R⁶(R⁹)_q, -OR⁶(R⁹)_q, nitro, -SO₂R⁶, (C₁-C₆)alkyl, -C(O)R¹⁰, -R⁴YR⁶, -CO(O)R⁴, and -CO(O)R⁵; R¹⁴ and R¹⁵ are independently selected from the group consisting of -H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -[C(R⁶)₂]_r-, -O[C(R⁶)₂]_r-, oxo, hydroxyl, halo, -C(O)R⁷, -R¹⁰, and -CO(O)R²; R¹⁶ is independently selected from the group consisting of -H, oxo, halo hydroxyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₃-C₈)cycloalkyl, -R⁶(R⁹)_q, -OR⁶(R⁹)_q, -N(R⁴)₂, -(CH₂)_r-.

Supplemental Box

heterocycl-yl, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -R₅(R₂)_q, -OF₅(R₉)_q, nitro, -SO₂R₅, -C(O)R₁₀, and -CO(O)R₄; m and n in each instance are independently 0, 1, 2, 3, or 4; p is independently 0, 1, 2, 3, or 4; and r and q in each instance are independently 0, 1, 2, 3, or 4.

As to claim 40, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure of Formula I: or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: A is (OH)-C(=O)-C(CH₃)₂-CH₂-C(=O)-; L₁ and L₂ are both (-CH₂); Q is -C(=O)-; W is O; R₁ is -H; R₂ is selected from the group consisting of -H, (C₁-C₆)alkyl, -(C₁-C₅)alkyl-OR₄, -(C₁-C₆)alkyl-O-(C₁-C₆)alkyl, -C(O)R₅, and -(CH₂)_nNR₇R₈; R₃ is selected from the group consisting of -H, (C₁-C₁₂)alkyl, -NR₁R₂, -OR₅, -X(-R₁₁)_m, -Y(-R₁₂)_n, and -Z(-R₁₃)_p, wherein: X is a monocyclic or bicyclic (C₅-C₁₄)aryl, Y is selected from a monocyclic or bicyclic (C₂-C₉)heterocycl-yl or monocyclic or bicyclic (C₂-C₉)heteroaryl, each having one to three heteroatoms selected from S, N or O, and Z is a monocyclic or bicyclic (C₃-C₈)cycloalkyl; R₄ is selected from the group consisting of -H and (C₁-C₆)alkyl; R₅ is selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, -(CH₂)_nNR₇R₈, and -(CH₂)_nOR₇; R₆ and R_{6'} are independently selected from the group consisting of -H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkoxy, haloalkyl, -(CH₂)_nNR₇R₈, -C(O)CH₃, and -C(O)NH₂; R₇ and R₈ are independently selected from the group consisting of -H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, -NR₁R₂, and -C(O)CH₃; R₉ is halo; R₁₀ is -N(R₁₆)₂; R₁₁, R₁₂, and R₁₃ are independently selected from the group consisting of oxo, hydroxyl, halo, (C₁-C₆)alkoxy, -R₆(R₉)_q, -CR₆(R₉)_q, nitro, -SO₂R₆, (C₁-C₆)alkyl, -C(O)R₁₀, -CO₂R₄, and -CO(O)R₅; R₁₄ and R₁₅ are independently selected from the group consisting of -H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -[C(R₆)₂]-, -O[C(R₆)₂]-, oxo, hydroxyl, halo, -C(O)R₇, -R₁₀, and -CO(O)R₂; R₁₆ is independently selected from the group consisting of -H, oxo, halo, hydroxyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₃-C₈)cycloalkyl, -R₆(R₉)_q, -OR₆(R₉)_q, -N(R₄)₂, -(CH₂)_n-heterocycl-yl, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -R₅(R₂)_q, -OR₅(R₂)_q, nitro, -SO₂R₆, -C(O)R₁₀, and -CO(O)R₄; m and n in each instance are independently 0, 1, or 2; p is independently 0, 1, or 2; and r and q in each instance are independently 0, 1, 2, or 3.

As to claim 41, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure of Formula I: or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: A is (OH)-C(=O)-C(CH₃)₂-CH₂-C(=O)-; L₁ and L₂ are both (-CH₂); Q is -C(=O)-; W is O; R₁ is -H; R₂ is selected from the group consisting of -H, (C₁-C₆)alkyl, -C(O)R₅, and -(CH₂)_nNR₇R₈; R₃ is -X(-R₁₁)_m, wherein X is a monocyclic or bicyclic (C₅-C₁₄)aryl; R₄ is selected from the group consisting of -H and (C₁-C₆)alkyl; R₅ is selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, -(CH₂)_nNR₇R₈, and -(CH₂)_nOR₇; R₆ is selected from the group consisting of -H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkoxy, haloalkyl, -(CH₂)_nNR₇R₈, -C(O)OH, and -C(O)NH₂; R₇ and R₈ are independently selected from the group consisting of -H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, -NR₁R₂, and -C(O)CH₃; R₉ is halo; R₁₀ is -N(R₁₆)₂; R₁₁, R₁₂, and R₁₃ are independently selected from the group consisting of oxo, hydroxyl, halo, (C₁-C₆)alkoxy, -R₆(R₉)_q, -OR₆(R₉)_q, nitro, -SO₂R₆, (C₁-C₆)alkyl, -C(O)R₁₀, -CO₂R₄, and -CO(O)R₅; R₁₄ and R₁₅ are independently selected from the group consisting of -H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -[C(R₆)₂]-, -O[C(R₆)₂]-, oxo, hydroxyl, halo, -C(O)R₇, -R₁₀, and -CO(O)R₂; R₁₆ is independently selected from the group consisting of -H, oxo, halo, hydroxyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₃-C₈)cycloalkyl, -R₆(R₉)_q, -OR₆(R₉)_q, -N(R₄)₂, -(CH₂)_n-heterocycl-yl, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -R₅(R₂)_q, -OR₅(R₂)_q, nitro, -SO₂R₆, -C(O)R₁₀, and -CO(O)R₄; m and n in each instance are independently 0, 1, or 2; p is independently 0, 1, or 2; and r and q in each instance are independently 0, 1, 2, or 3.

As to claim 42, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure of Formula I: or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: A is (OH)-C(=O)-C(CH₃)₂-CH₂-C(=O)-; L₁ and L₂ are both (-CH₂); Q is -C(=O)-; W is O; R₁ is -H; R₂ is -(CH₂)_nNR₇R₈; R₃ is -X(-R₁₁)_m, wherein X is phenyl; R₇ and R₈ are independently selected from the group consisting of -H and methyl; R₉ is selected from the group consisting of chloro, bromo, and fluoro; R₁₁ is selected from the group consisting of chloro, bromo, and fluoro; m is independently 0, 1, or 2; and r is independently 1, 2, or 3.

As to claim 43, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure of Formula II: or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: A is R₄-O-C(=O)-C(CH₃)₂-CH₂-C(=O)-; L₁ and L₂ are independently selected from a bond or -C(R₆R_{6'})_q; each instance of Q is independently selected from -CH₂- or -C(=O)-; W is selected from a bond and C; R₁ is selected from the group consisting of -H, (C₁-C₁₂)alkyl, -C(O)R₅, -CH₂-O-(C₁-C₆)alkyl, 2-tetrahydro-2H-pyran, and R₄-O-C(=O)-(Q)_m-C(R₁₄)R₁₅-(Q)_n-C(=O)-; R₂ is selected from the group consisting of -H, (C₁-C₁₂)alkyl, -(C₁-C₅)alkyl-OR₄, (C₁-C₆)alkyl-O-(C₁-C₆)alkyl, -C(O)R₅, -(CH₂)_nNR₇R₈, and -(CH₂)_nN⁺(R₄)₃, wherein when W is O, R₁ and R₂ can optionally be taken together with the O and N to which they are respectively joined to form a 4 to 8 membered heterocycl-yl ring, wherein the heterocycl-yl ring may be optionally substituted by one to two R₁₁ groups; R₃ is selected from the group consisting of -H, (C₁-C₁₂)alkyl, -NR₁R₂, -OR₅, -X(-R₁₁)_m, -Y(-R₁₂)_n, and -Z(-R₁₃)_p, wherein: X is a monocyclic or bicyclic (C₅-C₁₄)aryl, Y is selected from a monocyclic or bicyclic (C₂-C₉)heterocycl-yl or monocyclic or bicyclic (C₂-C₉)heteroaryl, each having one to three heteroatoms selected from S, N or O, and Z is a monocyclic or bicyclic (C₃-C₈)cycloalkyl; R₂ and R₃ can optionally be taken together with the nitrogen and L₂ to which they are respectively joined to form a 4 to 8 membered heterocycl-yl ring, wherein the heterocycl-yl ring may be optionally substituted by one to two R₁₁ groups; R₄ is selected from the group consisting of -H and (C₁-C₆)alkyl; R₅ is selected from the group consisting of -H, (C₁-C₆)alkyl, -R₃-(CH₂)_nNR₇R₈, and -(CH₂)_nOR₇; R₆ and R_{6'} are independently selected from the group consisting of -H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkoxy, haloalkyl, -Y, -(CH₂)_nNR₇R₈, -C(O)OH, and -C(O)NH₂, wherein the R₆ and R_{6'} groups can optionally be taken together with the carbon to which they are joined to form a 3 to 8 membered cycloalkyl ring, and wherein the cycloalkyl ring may be optionally substituted by one to three R₁₁ groups; R₇ and R₈ are independently selected from the group consisting of -H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)cycloalkyl, -Q-aryl(R₄)_n, -NR₁R₂, -C(O)CH₃, wherein R₇ and R₈ can optionally be taken together with the nitrogen to which they are joined to form a 4 to 8 membered heterocycl-yl or heteroaryl ring containing one to three heteroatoms selected from -NR₅-, -S-, -Se-, -SiO-, or -SO₂-, wherein the heterocycl-yl or heteroaryl ring may be optionally substituted by one to three R₁₁ groups; R₉ is halo; R₁₀ is -N(R₁₆)₂; R₁₁, R₁₂, and R₁₃ are independently selected from the group consisting of oxo,

Supplemental Box

hydroxyl, halo, (C1-C6)alkoxy, -R6(R9)q, -OR6(R9)q, nitro, -SO2R6, (C1-C6)alkyl, -C(O)R10, -R4YR6, -CO(O)R4, and -CO(O)R5, wherein any two R11, R12 or R13 groups can optionally join to form a 3 to 8 membered cycloalkyl, aryl, heterocyclyl or heteroaryl ring, wherein the heterocyclyl or heteroaryl ring may contain one to three heteroatoms selected from -NR5-, -O-, -S-, -S(O)-, or -SO2-, and wherein the cycloalkyl, aryl, heterocyclyl or heteroaryl ring may be optionally substituted by one to three R16 groups; R14 and R15 are independently selected from the group consisting of -H, (C1-C6)alkyl, (C3-C8)cycloalkyl, (C1-C6)alkoxy, -[C(R6)2]r-, -O[C(R6)2]r-, oxo, hydroxyl, halo, -C(O)R7, -R10, and -CO(O)R2, wherein R14 and R15 can optionally be taken together with the carbon to which they are joined to form a 3 to 8 membered cycloalkyl ring or 4 to 8 membered heterocyclyl ring containing one to three heteroatoms selected from -NR5-, -O-, -S-, -S(O)-, or -SO2-, wherein the cycloalkyl ring or heterocyclyl ring may be optionally substituted by one to three R16 groups; R16 is independently selected from the group consisting of -H, halo, oxo, hydroxyl, (C1-C6)alkyl, (C1-C6)alkoxy, (C3-C8)cycloalkyl, -R6(R9)q, -OR6(R9)q, -N(R4)2, -(CH2)r-heterocyclyl, -C(O)OH, -C(O)NH2, -R5(R9)q, -OR5(R9)q, nitro, -SO2R6, -C(O)R10, and -CO(O)R4; m and n in each instance are independently 0, 1, 2, 3, or 4; p is independently 0, 1, 2, 3, or 4; and r and q in each instance are independently 0, 1, 2, 3, or 4.

As to claim 44, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure of formula (II): or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: A is R4-O-C(=O)-(Q)m-C(R14)(R15)-(Q)n-C(=O)-; L1 and L2 are [C(R6R6')]q, each instance of Q is independently selected from -CH2- or -C(=O)-; W is selected from a bond and O; R1 is selected from the group consisting of -H, (C1-C12)alkyl, -C(O)R4, and R4-O-C(=O)-(Q)m-C(R14)(R15)-(Q)n-C(=O)-; R2 is selected from the group consisting of -H, (C1-C6)alkyl, -(C1-C6)alkyl-OR4, (C1-C6)alkyl-O-(C1-C6)alkyl, -C(O)R5, -(CH2)rNR7R8, and -(CH2)rN+(R4)3; R3 is selected from the group consisting of -H, (C1-C12)alkyl, -NR1R2, -OR5, -X-(R11)m, -Y-(R12)n, and -Z-(R13)p, wherein: X is a monocyclic or bicyclic (C5-C14)aryl, Y is selected from a monocyclic or bicyclic (C2-C9)heterocyclyl or monocyclic or bicyclic (C2-C9)heteroaryl, each having one to three heteroatoms selected from S, N or O, and Z is a monocyclic or bicyclic (C3-C8)cycloalkyl; R4 is selected from the group consisting of -H and (C1-C6)alkyl, R5 is selected from the group consisting of (C1-C6)alkyl, -(CH2)rNR7R8, and -(CH2)rOR7, R6 and R6' are independently selected from the group consisting of H, (C1-C6)alkyl, (C3-C8)cycloalkyl, (C1-C6)alkoxy, haloalkyl, -(CH2)rNR7R8, -C(O)OH, and -C(O)NH2, wherein the R6 and R6' groups can optionally be taken together with the carbon to which they are joined to form a 3 to 8 membered cycloalkyl ring, and wherein the cycloalkyl ring may be optionally substituted by one to three R11 groups; R7 and R8 are independently selected from the group consisting of -H, (C1-C6)alkyl, (C3-C8)cycloalkyl, -NR14R15, and -C(O)CH3; R9 is halo, R10 is -N(R16)2; R11, R12, and R13 are independently selected from the group consisting of oxo, hydroxyl, halo, (C1-C6)alkoxy, -R6(R9)q, -OR6(R9)q, nitro, -SO2R6, (C1-C6)alkyl, -C(O)R10, -R4YR6, -CO(O)R4, and -CO(O)R5; R14 and R15 are independently selected from the group consisting of -H, (C1-C6)alkyl, (C3-C8)cycloalkyl, (C1-C6)alkoxy, -[C(R6)2]r-, -O[C(R6)2]r-, oxo, hydroxyl, halo, -C(O)R7, -R10, and -CO(O)R2; R16 is independently selected from the group consisting of -H, oxo, halo, hydroxyl, (C1-C6)alkyl, (C1-C6)alkoxy, (C3-C8)cycloalkyl, -R6(R9)q, -OR6(R9)q, -N(R4)2, -(CH2)r-heterocyclyl, -C(O)OH, -C(O)NH2, -R5(R9)q, -OR5(R9)q, nitro, -SO2R6, -C(O)R10, and -CO(O)R4; m and n in each instance are independently 0, 1, 2, 3, or 4; p is independently 0, 1, 2, 3, or 4; and r and q in each instance are independently 0, 1, 2, 3, or 4.
Form PCT/ISA/237 (Supplemental Box) (July 2011)

As to claim 45, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure of Formula (I1): or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: A is (OH)-C(=O)-C(CH3)2-CH2-C(=O)-; L1 and L2 are both -(CH2)3; Q is -C(=O)-; W is O; R1 is -H; R2 is selected from the group consisting of -H, (C1-C6)alkyl, -C(O)R5, and -(CH2)rNR7R8; R3 is -X-(R11)m, wherein X is a monocyclic or bicyclic (C5-C14)aryl; R4 is selected from the group consisting of -H and (C1-C5)alkyl; R5 is selected from the group consisting of (C1-C6)alkyl, -(CH2)rNR7R8, and -(CH2)rOR7; R6 is selected from the group consisting of -H, (C1-C6)alkyl, (C3-C8)cycloalkyl, (C1-C6)alkoxy, haloalkyl, -(CH2)rNR7R8, -C(O)OH, and -C(O)NH2; R7 and R8 are independently selected from the group consisting of -H, (C1-C6)alkyl, (C3-C8)cycloalkyl, -NR14R15, and -C(O)CH3; R9 is halo; R10 is -N(R16)2; R11, R12, and R13 are independently selected from the group consisting of oxo, hydroxyl, halo, (C1-C6)alkoxy, -R6(R9)q, -OR6(R9)q, nitro, -SO2R6, (C1-C6)alkyl, -C(O)R10, -CO(O)R4, and -CO(O)R5; R14 and R15 are independently selected from the group consisting of -H, (C1-C6)alkyl, (C3-C8)cycloalkyl, (C1-C6)alkoxy, -[C(R6)2]r-, -O[C(R6)2]r-, oxo, hydroxyl, halo, -C(O)R7, -R10, and -CO(O)R2; R16 is independently selected from the group consisting of -H, oxo, halo, hydroxyl, (C1-C6)alkyl, (C1-C6)alkoxy, (C3-C8)cycloalkyl, -R6(R9)q, -OR6(R9)q, -N(R4)2, -(CH2)r-heterocyclyl, -C(O)OH, -C(O)NH2, -R5(R9)q, -OR5(R9)q, nitro, -SO2R6, -C(O)R10, and -CO(O)R4; m and n in each instance are independently 0, 1, or 2; p is independently 0, 1, or 2; and r and q in each instance are independently 0, 1, 2, or 3.

As to claim 46, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure of Formula (I1): or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: A is (OH)-C(=O)-C(CH3)2-CH2-C(=O)-; L1 and L2 are both -(CH2)3; Q is -C(=O)-; W is O; R1 is -H; R2 is -(CH2)rNR7R8; R3 is -X-(R11)m, wherein X is phenyl; R7 and R8 are independently selected from the group consisting of -H and methyl; R9 is selected from the group consisting of chloro, bromo, and fluoro; R11 is selected from the group consisting of chloro, bromo, and fluoro; m is independently 0, 1, or 2; and r is independently 1, 2, or 3.

As to claim 47, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure shown: or pharmaceutically acceptable salt thereof.

As to claim 48, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure shown: or pharmaceutically acceptable salt thereof.

As to claim 49, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure shown: or pharmaceutically acceptable salt thereof.

Supplemental Box

As to claim 50, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure shown: or pharmaceutically acceptable salt thereof.

As to claim 51, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound or pharmaceutically acceptable salt thereof selected from the group consisting of the formulas shown in the table.

As to claim 54, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure shown.

As to claim 55, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure shown.

As to claim 56, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure shown.

As to claim 57, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound having the structure shown.

As to claim 69, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a process for preparing a compound of Formula (I) having the structure shown: comprising the steps of: (1) saponifying a compound having the structure shown: in the presence of a first metal catalyst, in order to provide a compound having the structure shown: (2) reacting the compound product of Step (1), with a compound having the structure: $(CH_3)_3C-O-C(=O)-C(CH_3)_2-CH_2-C(=O)-OH$, in the presence of an acid chloride and a tertiary amine in order to provide a compound having the structure shown: (3) reacting nitromethane with the compound product of Step (2) in the presence of a chiral ligand, an optional base, and a second metal catalyst in order to provide a compound having the structure shown: (4) reducing the compound product of Step (3), in the presence of a third metal catalyst and hydrogen gas in order to provide a compound having the structure shown: (5) reacting p-chlorobenzaldehyde with the compound product of Step (4), in the presence of a metal hydride, to provide a compound having the structure shown: (6) acidifying the compound product of Step (5), in the presence of an acid in order to provide the compound having the structure shown: (7) reacting the compound product of Step (6) with a compound having the structure according to Formula II, wherein A1 is either optionally absent or is selected from the group consisting of -H, methyl, and ethyl; and A2 is selected from the group consisting of -H, methoxy, ethoxy, hydroxyl, and $-SO_3-Na^+$; while in the presence of a metal hydride in order to provide the compound having the structure shown.

Claims 70-109 depend from base claim 69, and therefore meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3) for at least the same reasons as base claim 69.

As to claim 110, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a process for preparing a compound having the structure shown: comprising the steps of: (1) saponifying a compound having the structure shown: in the presence of a first metal catalyst, in order to provide a compound having the structure shown: (2) reacting the compound product of Step (1), with a compound having the structure: $(CH_3)_3C-O-C(=O)-C(CH_3)_2-CH_2-C(=O)-CH_3$, in the presence of an acid chloride and a tertiary amine in order to provide a compound having the structure shown: (3) reacting nitromethane with the compound product of Step (2) in the presence of a chiral ligand and a base and a second metal catalyst in order to provide a compound having the structure shown: (4) reducing the compound product of Step (3), in the presence of a third metal catalyst and hydrogen gas in order to provide a compound having the structure shown: (5) reacting p-chlorobenzaldehyde with the compound product of Step (4), in the presence of a metal hydride and a tertiary amine, to provide a compound having the structure shown: (6) reacting the compound product of Step (5) with a compound having the structure according to Formula III, wherein A1 is either optionally absent or is selected from the group consisting of -H, methyl, and ethyl; and A2 is selected from the group consisting of -H, methoxy, ethoxy, hydroxyl, and $-SO_3-Na^+$; while in the presence of a metal hydride in order to provide the compound having the structure shown: (7) acidifying the compound product of Step (6), in the presence of an acid in order to provide the compound having the structure shown.

Claims 111-121 depend from base claim 110, and therefore meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3) for at least the same reasons as base claim 110.

As to claim 122, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a process for preparing a compound having the structure shown: comprising the steps of: (1) reacting a compound having the structure shown: with a compound having the structure according to Formula III, wherein A1 is either optionally absent or is selected from the group consisting of -H, methyl, and ethyl; and A2 is selected from the group consisting of -H, methoxy, ethoxy, hydroxyl, and $-SO_3-Na^+$; while in the presence of a metal hydride in order to provide the compound having the structure shown.

As to claim 123, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a process for preparing a compound having the structure shown: comprising the steps of: (1) acidifying a compound having the structure shown: in the presence of an acid in order to provide the compound having the structure shown.

Supplemental Box

As to claim 124, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a process for preparing a compound having the structure shown: comprising the steps of: (1) reacting p-chlorobenzaldehyde with a compound having the structure shown: in the presence of a metal hydride to provide the compound having the structure shown.

As to claim 125, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a process for preparing a compound having the structure shown: comprising the steps of: (1) reducing a compound having the structure shown: in the presence of a metal catalyst and hydrogen gas in order to provide the compound having the structure shown.

As to claim 126, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a process for preparing a compound having the structure shown: comprising the steps of: (1) reacting nitromethane with a compound having the structure shown: in the presence of a chiral ligand and a metal catalyst in order to provide a compound having the structure shown.

As to claim 127, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a process for preparing a compound having the structure shown: comprising the steps of: (1) reacting a compound having the structure shown: with a compound having the structure: $(CH_3)_3C-O-C(=O)-C(CH_3)_2-CH_2-C(=O)-OH$, in the presence of an acid chloride and a tertiary amine in order to provide a compound having the structure shown.

As to claim 128, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a process for preparing a compound having the structure shown: comprising the steps of: (1) saponifying a compound having the structure shown: in the presence of a metal catalyst, in order to provide the compound having the structure shown.

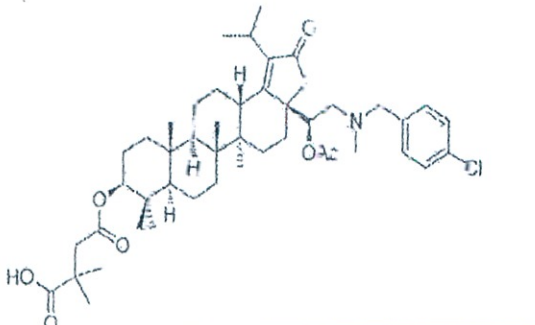
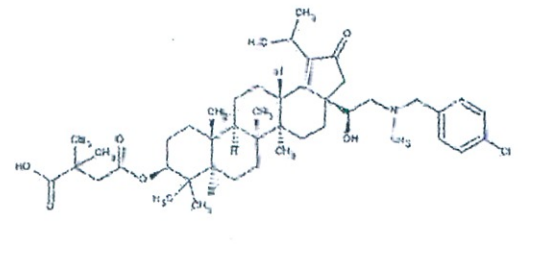
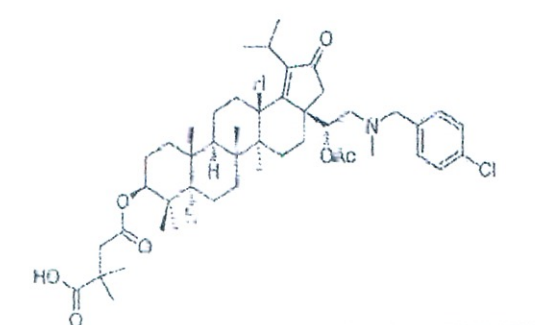
The following prior art is made of record to support and further define the reasons for meeting the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3) for base claims 1, 39-51, 54-57, 69-110, and 122-128.

i) Moinet et al. teach a compound similar to compounds having the structure of Formulas (I) and (II), or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein: A is $(OH)-C(=O)-C(CH_3)_2-CH_2-C(=O)-$; L1 and L2 are independently selected from a bond or $[C(R_6R_6')]_q$; Q is $-C(=O)-$; W is O, R2 is -H, R3 is $-Z(-R_{13})_p$, wherein Z is a monocyclic or bicyclic (C_3-C_8) cycloalkyl; R6 and R6' are H; R13 are independently selected from the group consisting of oxo, hydroxyl, halo, (C_1-C_6) alkoxy, $-R_6(R_9)_q$, $-OR_6(R_9)_q$, nitro, $-SO_2R_6$, (C_1-C_6) alkyl, $-C(O)R_{10}$, $-R_4YR_6$, $-CO(O)R_4$, and $-CO(O)R_5$; p is 0; and q in each instance is independently 0 or 1 (Pg. 67, Table 3, Cpd # 9-5, 313-0- (3',3'-dimethylsuccinyl)-21-oxolup-18-en-28-oic acid N-cyclohexyl methylamide). However, Moinet et al. fail to teach or fairly suggest wherein R1 is H, rather than forming the oxo group taught by Moinet et al.

ii) Gao et al. teach a process for preparing a compound similar to formula Formula (I) having the structure shown (Pgs. 20-23, Example 8: 4-{r(3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-gr(4-ChlorophenylDimethylaminolactylD-Sa^b,S,SJ1a-pentamethyl-1-fl-methylethylD-I-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6f,7a,8,9a0,11aia,11b,12,13,13a-octadecahydro-2Hcyclopentadial chrysen-9-yl oxy)-2,2-dimethyl-4-oxobutanoic acid, Step A: compound 6 to 20, Step B: compound 20 to 21, Step C: compound 21 to 22-1, Step C: compound 22-1 to 23-1, Step D: compound 23-1 to 24-1, Step E: compound 24-1 to 25-1, Step F: compound 25-1 to 26-1, Step G: compound 26-1 to 27-1, Step H: compound 27-1 to 28-1). However, Gao et al. fail to teach or fairly suggest the process comprising the steps of: (1)-(7) as described in the same order, wherein the final product comprises the hydroxyl and the ethyl dimethylamine of the structure shown in the applicant's claim(s).

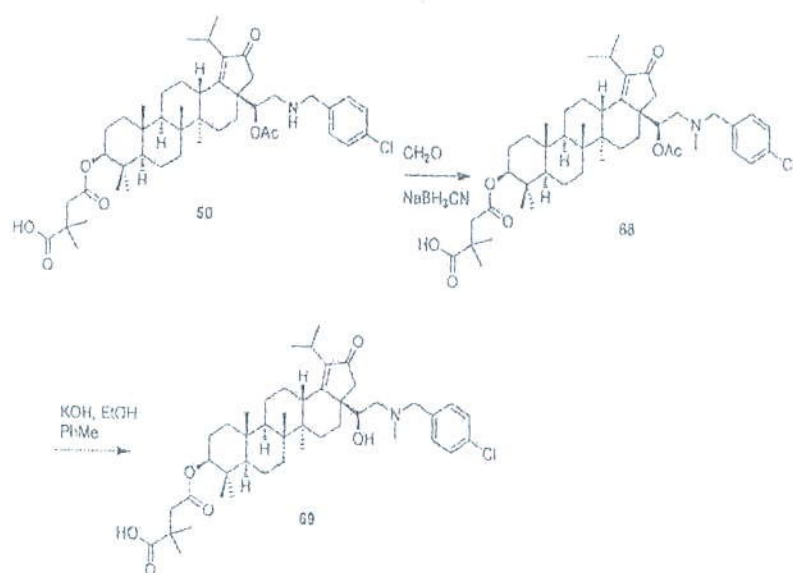
Claims 1-51, 54-57 and 69-128 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

PR64775WO

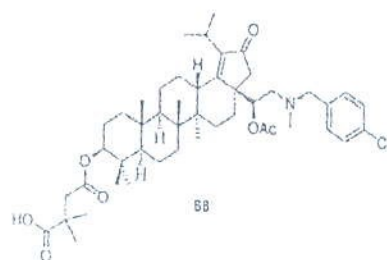
28		4- (((3aR,5aR,5bR,7aR,9S, 11aR,11bR,13aS)-3a- ((S)-1-acetoxy-2-((4- chlorobenzyl)(methyl)ami- no)ethyl)-1-isopropyl- 5a,5b,8,8,11a- pentamethyl-2-oxo- 3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13 a-octadecahydro-2H- cyclopenta[a]chrysen-9- yl)oxy)-2,2-dimethyl-4- oxobutanoic acid
29		4- (((1R,2R,5R,10S,13R,14 R,17S,19R)-5-[[1S]-2- [[[4- chlorophenyl)methyl](methylamino)-1- hydroxyethyl]- 1,2,14,18,18- pentamethyl-7-oxo-8- (propan-2- yl)pentacyclo[11.8.0.0^{2,10}.0^{4,5}.9].0^{14,19}]he- nicos-6-en-17-yl]oxy)- 2,2-dimethyl-4- oxobutanoic acid
30		4- (((3aR,5aR,5bR,7aR,9S, 11aR,11bR,13aS)-3a- ((R)-1-Acetoxy-2-((4- chlorobenzyl)(methyl)ami- no)ethyl)-1-isopropyl- 5a,5b,8,8,11a- pentamethyl-2-oxo- 3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9, 10,11,11a,11b,12,13,13 a-octadecahydro-2H- cyclopenta[a]chrysen-9- yl)oxy)-2,2-dimethyl-4- oxobutanoic acid

70

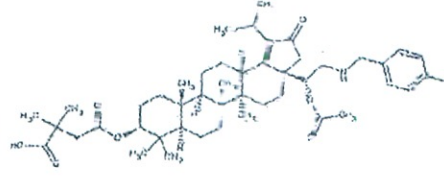
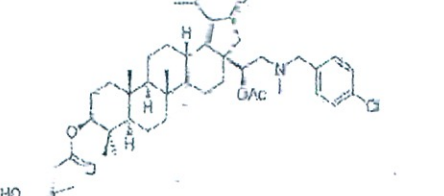
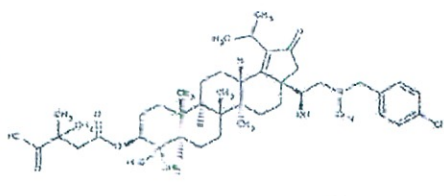
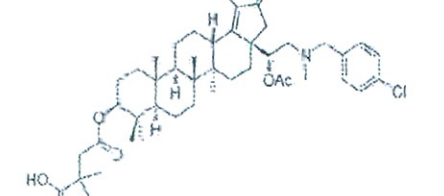
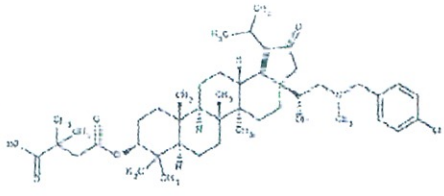
PR64775WO

**Example 28: Compound 68**

4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxy-2-((4-chlorobenzyl)(methyl)amino)ethyl)-1-isopropyl-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahydro-2H-cyclopenta[a]chrysen-9-yl)oxy)-2,2-dimethyl-4-oxobutanoic acid



[00257] To a solution of 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxy-2-((4-chlorobenzyl)amino)ethyl)-1-isopropyl-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahydro-2H-cyclopenta[a]chrysen-9-yl)oxy)-2,2-dimethyl-4-oxobutanoic acid (50) (150 mg, 0.192

	4- (((1F,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-((1R)-1-(acetyloxy)-2-((4-fluorophenyl)methyl)amino)ethyl)-1,2,14,18,1E-pentamethyl-7-oxo-8-(propan-2-yl)pentacyclo[11.8.0.0^{2,10}.0^{4,5}.9]0⁴(14,1E))henicos-8-en-17-yl)oxy)-2,2-dimethyl-4-oxobutanoic acid
	4- (((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((S)-1-acetoxy-2-((4-chlorobenzyl)(methyl)amino)ethyl)-1-isopropyl-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahydro-2H-cyclopenta[a]chrysen-9-yl)oxy)-2,2-dimethyl-4-oxobutanoic acid
	4- (((1F,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-((1S)-2-(((4-chlorophenyl)methyl)(methyl)amino)-1-hydroxyethyl)-1,2,14,18,18-pentamethyl-7-oxo-8-(propan-2-yl)pentacyclo[11.8.0.0^{2,10}.0^{4,5}.9]0⁴(14,19))henicos-8-en-17-yl)oxy)-2,2-dimethyl-4-oxobutanoic acid
	4- (((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aE)-3a-((R)-1-Acetoxy-2-((4-chlorobenzyl)(methyl)amino)ethyl)-1-isopropyl-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahydro-2H-cyclopenta[a]chrysen-9-yl)oxy)-2,2-dimethyl-4-oxobutanoic acid
	4- (((1R,2R,5R,10S,13R,14R,17S,19R)-5-((1R)-2-(((4-chlorophenyl)methyl)(methyl)amino)-1-hydroxyethyl)-1,2,14,18,18-pentamethyl-7-oxo-8-(propan-2-yl)pentacyclo[11.8.0.0^{2,10}.0^{4,5}.9]0⁴(14,19))henicos-8-en-17-yl)oxy)-2,2-dimethyl-4-oxobutanoic acid

IN THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

Applicant: GLAXOSMITHKLINE LLC
International
Application No. PCT/US2012/069637
Filed: 14 December 2012
For: DERIVATIVES FOR BETULIN

Docket No. PR64775

Mail Stop PCT
Commissioner for Patents
PO Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Attention: ISA/US

LETTER

Dear Sir:

The applicant hereby submits replacement sheets, pages numbered 70, 150, and 473 in both marked and "clean copy" and request the application is further examined on the basis of the newly filed replacement sheets.

At the following locations, applicants have now changed part of the recited chemical name from "4-fluorobenzyl" to "4-chlorobenzyl" at the locations below.

1. Example 28, the top compound on page 70.
2. The first chemical name in italics on page 150.
3. Second chemical name on page 473.

Replacement pages 70, 150, and 473 all correct the same obvious typographical error. For example, the corresponding compound structures (as-filed) are correct, but there was a typographical error when the chemical name was inserted.

Date: October 14, 2013

Respectfully submitted,



Robert (Steve) Thomas
Reg. No. 52,284
GlaxoSmithKline
Global Patents
Five Moore Drive
PO Box 13398
Research Triangle Park, NC 27709
(919) 483-2370