



No. 14-137196- -00004-0000

Fecha: 2015-08-18 16:37:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCO
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 27

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 523

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "PIRROLIDINA-2-CARBOXAMIDAS SUSTITUÍDAS".- Clase C07D 207/16.-Expediente número 14-137.196.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 26 de mayo de 2015.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **5330** en relación con 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. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

3.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio**

En primer lugar, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que remplace 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 los novedosos compuestos derivados de pirrolidina-2-carboxamida de fórmula I con actividad antagonista de las interacciones MDM2, 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:** tiene como base la reivindicación 1 actualmente presentada, la cual ha sido modificada en la definición de los sustituyentes de la fórmula I para restringir significativamente el alcance de la materia reclamada. Específicamente, se ha definido la naturaleza y el número de átomos que conforman los términos *alquilo inferior*, *cicloalquilo*, *alcoxi inferior*, *alquenilo inferior*, *cicloalquenilo*, *alquinilo inferior*, *arilo* y *heteroarilo* con el fin de definir de manera más clara y concisa el objeto de la invención. Dichas modificaciones tienen pleno sustento en las páginas 10 a 12 de la memoria descriptiva.
- **Nueva Reivindicación 2:** corresponde a la reivindicación 2 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, la cual ha sido modificada de acuerdo con las limitaciones de la nueva reivindicación 1.
- **Nuevas Reivindicaciones 3 a 14:** corresponden a las respectivas reivindicaciones 3 a 14 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.

De acuerdo a lo anterior, me permito aclarar que el orden de enumeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones previamente descritas.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 14 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales de los compuestos derivados de pirrolidina-2-carboxamida de fórmula I con actividad antagonista de las interacciones MDM2 que son objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

3.2. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

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

- *"La reivindicación 1 carece de concisión y claridad (...) porque emplea términos tales como alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxi inferior, alquenilo inferior, cicloalquenilo, alquinilo inferior, arilo, heteroarilo (...) tales definiciones se pueden presentar diferentes opciones de posibles sustituciones que no permiten reconocer el objeto que se pretende proteger. Por ejemplo cuando el término arilo o alquilo no define el número de átomos que lo conforman. 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 ejemplos se encuentran en*

los ejemplos del capítulo descriptivo (...). Además, "Lo anterior aplica para la reivindicación 2 que emplea también términos ambiguos e imprecisos".

Respecto al anterior señalamiento, me permito indicar que, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial y siguiendo las sugerencias del señor Examinador, las nuevas reivindicaciones 1 y 2 han sido modificadas de tal forma que las definiciones de los términos *alquilo inferior*, *cicloalquilo*, *alcoxi inferior*, *alquenilo inferior*, *cicloalquenilo*, *alquinilo inferior*, *arilo*, *heteroarilo* y *heterociclo* de los sustituyentes Y, Z, R¹, R³ y R⁵ han sido restringidas en su alcance. Específicamente:

- ✓ El término *alquilo inferior* indica restos de hidrocarburos saturado de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Por lo tanto, el término en dichos sustituyentes queda definido como *alquilo C₁₋₆*.
- ✓ El término *cicloalquilo* indica cualquier sistema monocíclico o policíclico estable, que consta solamente de átomos de carbono, donde dichos anillos son saturados. De acuerdo a los ejemplos limitativos de la descripción, el término en dichos sustituyentes queda definido como *cicloalquilo C₃₋₈*.
- ✓ El término *cicloalquenilo* indica cualquier sistema monocíclico o policíclico estable, que consta solamente de átomos de carbono, donde por lo menos uno de los anillos está parcialmente insaturado. De acuerdo a los ejemplos limitativos de la descripción, el término en dichos sustituyentes queda definido como *cicloalquenilo C₅₋₆*.
- ✓ El término *alquenilo inferior* indica un resto hidrocarburo alifático insaturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene un doble enlace y tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Por lo tanto, el término en dichos sustituyentes queda definido como *alquenilo C₂₋₆*.
- ✓ El término *alquinilo inferior* indica un resto hidrocarburo alifático insaturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene un triple enlace y tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Por lo tanto, el término en dichos sustituyentes queda definido como *alquinilo C₂₋₆*.
- ✓ El término *arilo* indica un resto hidrocarburo carbocíclico aromático monovalente, monocíclico o bicíclico, con preferencia un sistema de anillo aromático de 6-10 eslabones.
- ✓ El término *heteroarilo* significa un sistema de anillo aromático heterocíclico que contiene como máximo dos anillos.

- ✓ El término heterociclo indica un resto hidrocarburo no aromático, mono- o bicíclico, de 5 a 8 eslabones, sustituido o sin sustituir, en el que de 1 a 3 átomos de carbono se han reemplazado por un heteroátomo elegido entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre.
- ✓ El término *alcoxi inferior* indica cualquiera de los anteriores restos alquilo inferior unidos a un átomo de oxígeno. Por lo tanto, el término en dichos sustituyentes queda definido como *alcoxi* C₁₋₆.

A la luz de lo anterior, es evidente que el nuevo capítulo reivindicatorio constituye la generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados y define de manera clara y concisa los términos *alquilo inferior*, *cicloalquilo*, *alcoxi inferior*, *alquenilo inferior*, *cicloalquenilo*, *alquinilo inferior*, *arilo*, *heteroarilo* y *heterociclo* de los sustituyentes Y, Z, R¹, R³ y R⁵, con lo cual se permite 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.

En vista de lo discutido anteriormente, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio es totalmente claro y conciso al reclamar compuestos derivados de pirrolidina-2-carboxamida de fórmula I con actividad antagonista de las interacciones MDM2, dado que se especifican grupos funcionales particulares para los sustituyentes de la fórmula (I), y por lo tanto, 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 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en la reivindicación 1 actualmente presentada carecería de altura inventiva con respecto a las enseñanzas del documento **WO 2011/098398 (D1)**, el cual se considera como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en dicha reivindicación.

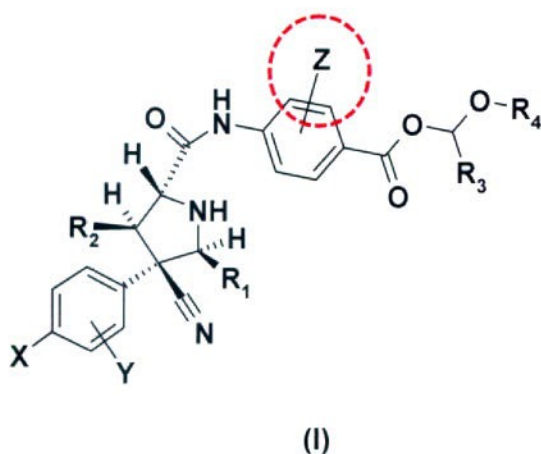
En conexión con lo anterior, el Señor Examinador asegura que la persona del oficio normalmente versada en la materia, basándose en las sustituciones de los compuestos del documento D1 y en sus conocimientos básicos en química heterocíclica, podría proponer la modificación de los sustituyentes relacionados con la posición *-para* del fenilo del anillo principal de los compuestos de D1. De esta forma, la persona medianamente versada en la materia alcanzaría el objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud de patente.

No obstante, sobre esta particular objeción **me permito señalar que las enseñanzas del mencionado documento D1 de ninguna manera anticipan o sugieren de manera obvia los compuestos derivados de pirrolidina-2-carboxamida de fórmula I con todas y cada una de las definiciones específicas para sus sustituyentes y que a su vez conserven su específica actividad moduladora, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial.**

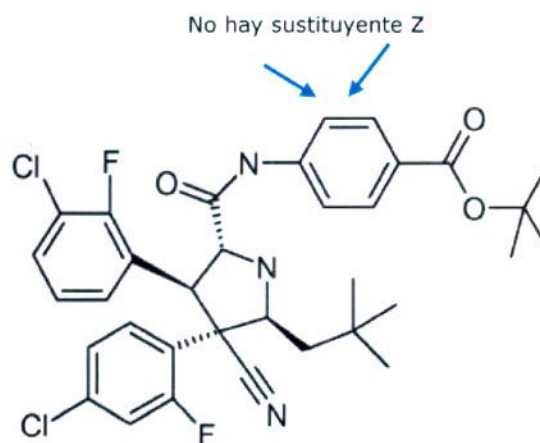
De conformidad con lo señalado por el señor Examinador, el documento D1 divulga compuestos de fórmulas I, II y IIa con actividad antagonista de las interacciones MDM2. Concretamente, el documento D1 presenta alrededor de 474 ejemplos de compuestos derivados de pirrolidina-2-carboxamidas que actúan como antagonistas de MDM2, y por lo tanto son útiles en el tratamiento de cáncer. En este punto, considero pertinente resaltar que los compuestos de la presente invención son pro-fármaco de alguno de los compuestos "parentales" divulgados en el documento D1 (Página 1 de la memoria descriptiva).

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 los compuestos 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 de los compuestos de la presente invención, **es evidente que existen varias diferencias estructurales significativas entre los compuestos derivados de la fórmula (I) de la nueva reivindicación 1 de la presente invención y los compuestos del documento D1**, las cuales se exponen a continuación:

- i) En primer lugar, todos los compuestos derivados de fórmula (I) de la presente invención tienen un sustituyente Z unido al fenilo unido al nitrógeno de la carboxamida, el cual es exclusivamente definido como alcoxi C_{1-6} , (ver círculo rojo) mientras que el compuesto 227 (señalado por el señor Examinador en su *Concepto Técnico*) de D1 no incluye dicho sustituyente en ninguna parte del fenilo ni de su estructura principal (ver flechas azules).

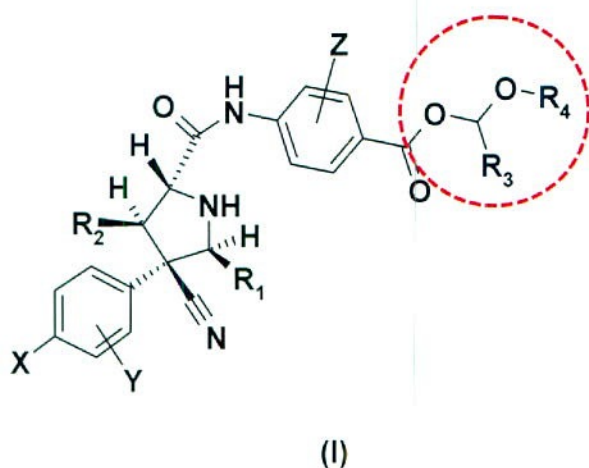


Compuestos de fórmula I de la
Invención

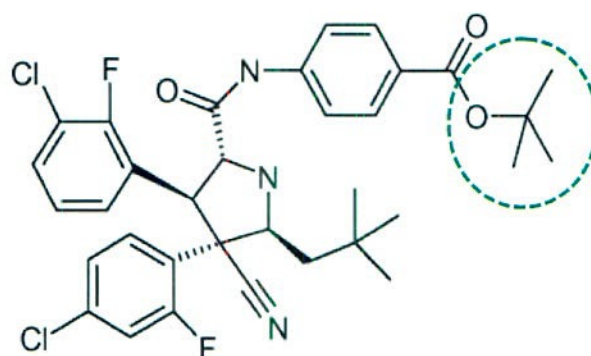


Compuesto 227 de D1

- ii) En segundo lugar, todos los compuestos derivados de fórmula (I) de la presente invención tienen unido al oxígeno del éster, el cual se encuentra en la posición *para* del fenilo del anillo principal, un grupo funcional $-\text{CH}(\text{R}_3)-\text{O}-\text{R}_4$, donde R_3 se define como hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido y R_4 se elige entre $-\text{CH}(\text{O})-\text{R}_5$ y un fosfato sustituido en ambos oxígenos con R_6 (ver círculo rojo). Por su parte, el compuesto 227 (señalado por el señor Examinador en su Concepto Técnico) de D1 en dicha misma posición tiene unido un grupo *tert*-butilo y en ningún otra molécula presenta los sustituyentes específicos que se encuentran definidos para los compuestos de la presente invención (ver círculo verde).



Compuestos de fórmula I de la
Invención



Compuesto 227 de D1

De acuerdo a las anteriores observaciones, los compuestos derivados de pirrolidina-2-carboxamida de fórmula I de la invención **son significativamente diferentes en cuanto a la naturaleza y posición de al menos tres de sus sustituyentes o fracciones, en este caso:** a) la presencia de un grupo alcoxi C_{1-6} para el sustituyente Z (en comparación con la ausencia de dicho sustituyente en el fenilo de D1), b) la existencia del sustituyente R_3 unido al metilo que sustituye el éster del fenilo de la estructura principal y c) la existencia del sustituyente R_4 en el extremo de la molécula de fórmula I (en comparación un simple grupo *tert*-butilo unido al éster del fenilo del compuesto 227 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 pirrolidina-2-carboxamida de D1 para llegar a los compuestos que se reclaman 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 los mismos compuestos de la nueva reivindicación 1. 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.

Sin estar sugeridas ni propuestas en ningún documento del estado del arte previo, dichas modificaciones no podrían ser el resultado de un proceso obvio o evidente. Por lo tanto, **me permito resaltar que una persona versada en la materia interesada en proponer compuestos alternativos con actividad antagonista de las interacciones MDM2 de ninguna manera seguiría las enseñanzas del documento D1 para llegar a los compuestos de la presente invención.**

Ahora bien, en su análisis, el señor Examinador resalta que la diferencia entre dichos sustituyentes no concede un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos de la presente invención en referencia a su actividad antagonista. Por tal motivo, el señor Examinador determina que el problema técnico objetivo a resolver consiste en proporcionar compuestos alternativos que actúen como moduladores antagonistas de las interacciones MDM2.

No obstante, muy amablemente me permito señalar que, contrario a lo que afirma el señor Examinador, la presente invención provee moléculas con propiedades farmacocinéticas (PK) mejoradas que al mismo tiempo mantienen la actividad moduladora antagonista de las interacciones de MDM2. Efectivamente, dichas propiedades mejoradas, tales como solubilidad superior y no variabilidad respecto al PK, se evidencia en los resultados del análisis comparativo presentado en el Ejemplo 57 de la presente aplicación, donde se describe que:

"Los compuestos de la presente invención tienen una solubilidad y no variabilidad respecto al PK superiores si se comparan con sus compuestos originales no esterificados/no amídicos".

Complementando los sorprendentes resultados, los pro-fármacos de la presente invención exhiben una eliminación y un volumen de distribución muy bajos en el plasma, asociados con una vida media moderada. Además, se consigue a través de ellos una conversión significativa en fármaco activo y en la orina se recupera solamente una cantidad muy pequeña de dichos compuestos activos (Páginas 60 a 62 de la memoria descriptiva).

Las anteriores afirmaciones y consideraciones también son soportadas por la Opinión Escrita de la Autoridad Internacional de Búsqueda (*Written Opinion of the International Searching Authority - WO-ISA*), a través de la cual la Oficina de Patentes Europea (EPO) proporciona argumentos muy convincentes en favor del nivel inventivo de los presentes compuestos.

Frente a lo anterior, en el ítem V de la segunda página separada, la Opinión escrita efectivamente reconoce que los compuestos de la invención poseen una fracción $-C(O)OCH(R_3)OR_4-$ mientras que los compuestos de D1 poseen una fracción $-C(O)OH$ en el fenilo del anillo central. De dichas enseñanzas de D1, los compuestos 429 y 448 son dos de los 3 compuestos con los valores más bajos para IC_{50} (10.3 Y 17 nM respectivamente). Particularmente, el compuesto del ejemplo 448 se reclama en la reivindicación 9 de D1 y, de hecho, es el "Compuesto B (fármaco activo)" usado en la presente aplicación para propósitos de comparación.

Ahora, la Opinión Escrita (WO-ISA) primero afirma que, con respecto a la actividad antagonista de MDM2 de los compuestos de la presente invención, los datos biológicos de las páginas 60 a 62 revelan valores para IC_{50} que van desde un mínimo de 4.21 nM a un máximo de 80.1 nM, teniendo la mayoría de compuestos un valor IC_{50} de alrededor de 4.3 a 14 nM. En segundo lugar, y con respecto a la solubilidad acuosa de dichos compuestos, el Ejemplo 37 exhibe una solubilidad acuosa en exceso de 30 mg/mL mientras que el Ejemplo 448 de D1 tiene una solubilidad acuosa de menos de un 1 μ g/mL.

En consecuencia –revela la Opinión escrita-, la persona versada en la materia no habría podido predecir que, con una posible variación estructural, los pro-fármacos de la invención hubiesen retenido la actividad del compuesto activo y a su vez hubiesen presentado unos valores IC_{50} mejorados. De esta manera, **la misma EPO reconoce que las entidades de acuerdo a la reivindicación 1, y por consiguiente, la materia relacionada a dicha reivindicación gozan de un nivel inventivo reconocido.**

Frente a las anteriores consideraciones, me permito afirmar que **se descarta cualquier indicio de obviedad en el remplazo de los sustituyentes en la posición para del fenilo del anillo principal, y se evidencia el nivel inventivo de los compuestos derivados de pirrolidina-2-carboxamida con actividad moduladora antagonista de las interacción de MDM2 de la nueva reivindicación 1 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 documento D1 le motivó a hacerlo con la expectativa de resolver el problema técnico objetivo o en la expectativa de obtener una mejoría 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 compuestos derivados de pirrolidina-2-carboxamida, 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 la nueva reivindicación 1 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 dicha posición 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 un compuesto derivado de pirrolidina-2-carboxamida, como el considerado en la presente invención, y al no tenerse "*certeza clara y manifiesta*" de que dicho compuesto conservaría el efecto antagonista de las interacciones de MDM2, es claro que el documento D1 no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

5. CONCESIÓN DE LA PRESENTE SOLICITUD EN OTRAS OFICINAS DE PATENTES.

Aparte de lo mencionado hasta el momento en el presente memorial, atentamente me permito resaltar ante ese Despacho que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión ha sido considerada como materia patentable por parte de los examinadores de la USPTO, y como consecuencia de ello ha sido concedida la patente US 8,993,614 (Número de Aplicación US. 13/785,267 y Número de Publicación US 2013/0244958).

Para una pronta referencia, anexo al presente memorial me permito presentar copia de la carátula y del capítulo reivindicatorio de dicha patente americana y la decisión de la USPTO de conceder una patente americana (Notice of Allowance).

Ahora bien, ante todo es preciso señalar que con la información mencionada anteriormente de ninguna manera pretendo desconocer la independencia de la que goza la Superintendencia de Industria y Comercio al momento de analizar los méritos de patentabilidad de una solicitud, de acuerdo con las disposiciones del Convenio de París para la protección de la propiedad industrial.

Sin embargo, sí considero de gran importancia resaltar el hecho de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión ha sido catalogada como una invención susceptible de patentabilidad, que es novedosa, inventiva e industrialmente aplicable por los Examinadores de la USPTO, hecho que evidentemente representa un claro indicio de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en estudio cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión Andina 486 de 2000.

6. CONCLUSIÓN.

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar los novedosos compuestos derivados de pirrolidina-2-carboxamida de fórmula I con actividad antagonista de las interacciones MDM2, 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 dichos compuestos de fórmula I con actividad antagonista para MDM2, los cuales son objeto de la solicitud en estudio, no pueden ser anticipados a partir de las enseñanzas de los documentos de la anterioridad, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

7. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- i) Copia de las páginas **63 a 73** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **14 reivindicaciones**;
- ii) Copia del Written Opinion de la Autoridad Internacional de Búsqueda (WO-ISA);
- iii) Copia de la portada y capítulo reivindicatorio de la patente americana US 8,993,614 (Número de Aplicación US. 13/785,267 y Número de Publicación US 2013/0244958); y
- iv) Copia del Notice of Allowance de la patente US 8,993,614 por parte de la USPTO.

8. 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,

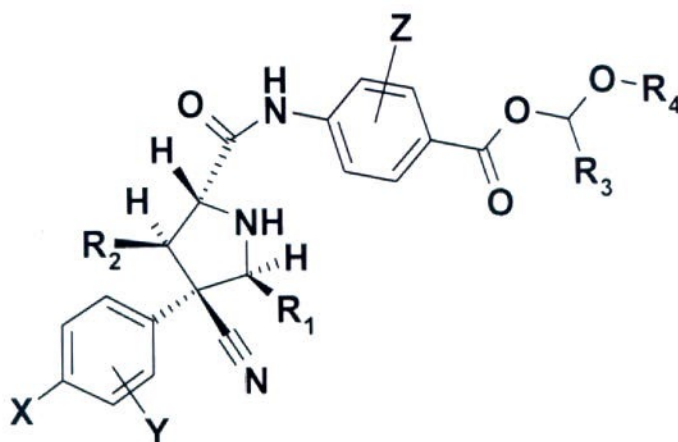


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en la que:

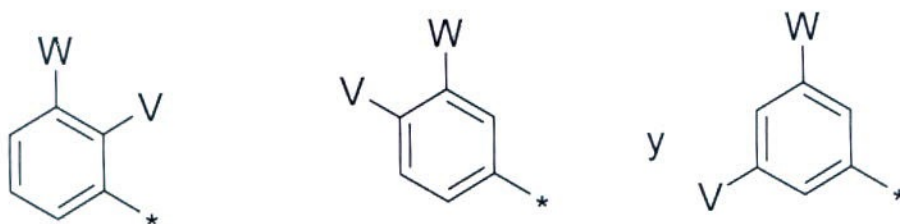
X se elige entre el grupo formado por H, F, Cl, Br, I, ciano, nitro, etinilo, ciclopropilo, metilo, etilo, isopropilo, vinilo y metoxi;

Y es de uno a cuatro restos elegidos con independencia entre el grupo formado por H, F, Cl, Br, I, CN, OH, nitro, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquenilo C₅₋₆, alquinilo C₂₋₆;

Z es alcoxi C₁₋₆;

R₁ se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alquenilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆ sustituido, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido, cicloalquenilo C₅₋₆, cicloalquenilo C₅₋₆ sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido, donde arilo es un sistema de anillo aromático de 6 a 10 eslabones, heteroarilo es un sistema de anillo aromático heterocíclico que contiene como máximo dos anillos y heterociclo es un sistema no aromático, mono o bicíclico, de 5 a 8 eslabones;

R₂ es un fenilo sustituido elegido entre:



W es F, Cl o Br,

V es H o F,

R₃ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ sustituido,

R₄ se elige entre el grupo formado por:



R₅ se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido, aminoácidos naturales y no naturales, -(OCH₂CH₂)_n-OH, -(OCH₂CH₂)_n-OCH₃, -(NCH₂CH₂)_n-OH, -(NCH₂CH₂)_n-OCH₃ y -(OCH₂CH₂)_n-OP(O)(OR₆)₂, en los que n es un número de 3 a 45, y en donde heterociclo es un sistema no aromático, mono o bicíclico, de 5 a 8 eslabones;

R₆ es hidrógeno o bencilo; o

una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que:

X se elige entre H, F y Cl,

Y se elige entre H, F y Cl,

R_1 es alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido,

R_3 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ,

R_5 se elige entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, aminoácidos naturales y no naturales, $-(OCH_2CH_2)_n-OH$, $-(OCH_2CH_2)_n-OCH_3$, $-(NCH_2CH_2)_n-OH$, $-(NCH_2CH_2)_n-OCH_3$, $-(OCH_2CH_2)_n-OP(O)(OR_6)_2$, en los que n es un número de 3 a 45 y

R_6 es hidrógeno; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto según la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(etil(isopropil)carbamoiloxi)etilo,

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de di-tert-butoxi-fosforiloximetilo,

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 1-[bis-(2-metoxi-etil)-carbamoiloxi]-etilo,

4-metil-piperazina-1-carboxilato de 1-(4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoiloxi)-etilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-acetoxietilo,

Rac-4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(isobutiriloxi)etilo,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de acetoximetilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(ciclohexiloxicarbonilo)etilo,

Rac-4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(isopropoxicarbonilo)etilo,

Morfolina-4-carboxilato de 1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentil-pirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etilo y

Morfolina-4-carboxilato de (R)-1-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoiloxi)-etilo.

4. El compuesto según la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

Morfolina-4-carboxilato de (S)-1-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoiloxi)-etilo,

Rac-4-(1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etil) piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo,

Diclorhidrato del piperazina-1-carboxilato de 1-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoiloxi)-etilo,

Rac-1,1-dioxo-tiomorfolina-4-carboxilato de 1-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoiloxi)-etilo,

4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 1-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetilcarbamoiloxi)-etilo,

4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 1-(2,3-dihidroxi-propilcarbamoiloxi)-etilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamoiloxi)-etilo,

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 1-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxicarboniloxi}-etilo,

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 1-(2-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxicarboniloxi)-etilo,

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 1-[2-(2-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-etoxicarboniloxi]-etilo y

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 21-oxo-2,5,8,11,14,17,20,22-octaoxatetra-cosan-23-ilo.

5. El compuesto según la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-etilo (mPEG, P.M. promedio ~750),

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(2-(benciloxi)-2-oxoetilcarbamoiloxi)-etilo,

ácido 2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etoxi)carbonilamino)acético,

ácido (S)-2-[1-(4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoiloxi)-etoxi-carbonilamino]-pentanodioico,

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 1-((S)-1-carboxi-etilcarbamoiloxi)-etilo,

ácido 2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)metoxi)-carbonilamino)-acético,

(S)-2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)metoxi)carbonilamino)-pentanodioato de dibencilo y

ácido (S)-2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)metoxi)carbonilamino)-pentanodioico.

6. El compuesto según la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 15-metil-12-oxo-2,5,8,11,13-pentaoxahexa-decan-14-ilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13,16,19-heptaoxaicosilo,

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-metilo (mPEG, P.M. promedio ~750),

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-etilo (mPEG, P.M. promedio ~2000),

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-etilo (mPEG, P.M. promedio ~2200),

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-metilo (mPEG, P.M. promedio ~2000),

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 27-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,28-decaoxa-triacontan-29-ilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 24-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,25-nonaixa-heptacosan-26-ilo,

1-mPEG-carboniloxi-etil-amida del ácido 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P.M. promedio ~550) y

1-mPEG-carboniloxi-etil-amida del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P.M. promedio ~1000).

7. El compuesto según la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

1-mPEG-carboniloxi-etil-amida del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P.M. promedio ~2000),

1-mPEG-carboniloxi-metil-amida del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P.M. promedio ~2000),

1-mPEG-carboniloxi-metil-amida del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P.M. promedio ~1000),

1-mPEG-carboniloxi-metil-amida del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P.M. promedio ~550),

ácido (S)-2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)metoxi)carbonilamino)-propanoico,

dibencil-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de 2-{2-[2-(2-fosfonooxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxicarboniloximetilo,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de 2-{2-[2-(2-fosfonooxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxicarboniloximetilo,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de fosfonooximetilo; compuesto con ácido trifluoracético,

1-(((3aR,5R,6S,6aR)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-6-iloxi)carboniloxi)etilo 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de,

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 1-(((2R,3R,4R,5S)-2-((R)-1,2-dihidroxi-etil)-4,5-dihidroxi-tetrahidro-furan-3-ilocarboniloxi]-etilo,

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 1-(2-(2-(2-dibenciloxifosforiloxi-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxicarboniloxi)-etilo y

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 1-(2-(2-(2-fosfonooxi-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxicarboniloxi)-etilo.

8. El compuesto según la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 1-[2-(2-(2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxicarboniloxi]-etilo,

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-etilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 15-metil-12-oxo-2,5,8,11,13-pentaoxahexa-decan-14-ilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13,16,19-heptaoxaicosilo,

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-etilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 27-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,28-decaoxa-triacontan-29-ilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 24-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,25-nonaoxaheptacosan-26-ilo y

1-mPEG-carboniloxi-etil-amida del ácido 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoico.

9. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto es 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13,16,19-heptaoxaicosilo.
10. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto es 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]amino)-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-etilo (mPEG, P.M. promedio ~2000).
11. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto es 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-etilo (mPEG, P.M. promedio ~2200).

12. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto es 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-metilo (mPEG, P.M. promedio ~2000).
13. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto es 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecilo.
14. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 y un vehículo terapéuticamente inerte.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

PCT

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2013/054920

International filing date (day/month/year)
12.03.2013

Priority date (day/month/year)
15.03.2012

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

INV. C07D207/16 C07D405/12 C07D493/04 C07F9/572 A61K31/40 A61K31/4035 A61P35/00

Applicant
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ 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 Rule 43bis.1(a)(i) 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

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Papathoma, Sofia

Telephone No. +49 89 2399-7536



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2013/054920

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2013/054920

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-20</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item I

Basis of the report

This Written Opinion is based on the following application documents:

Description, Pages:

1-69 as originally filed

Claims, Numbers:

1-20 as originally filed

The present application relates to pyrrolidine-2-carboxamides useful in the treatment of cancer.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1 WO 2011/098398 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BARTKOVITZ DAVID JOSEPH [US]; CHU XIN-JIE [US]) 18 August 2011 (2011-08-18) cited in the application
- D2 NUDELMAN A ET AL: "Prodrugs of butyric acid. Novel derivatives possessing increased aqueous solubility and potential for treating cancer and blood diseases", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 36, no. 1, 1 January 2001 (2001-01-01), pages 63-74, XP004372819, ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/S0223-5234(00)01199-5

Claims 16 and 19 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

1 Article 33(2) PCT

Document D1 relates to pyrrolidine-2-carboxamides useful in the treatment of cancer. The entities disclosed therein are characterised by the same core structure, but they lack the $-C(O)OCH(R_3)OR_4$ rest presently claimed (in the closest case e.g. compound 448, they contain a $-C(O)OH$ rest instead). The disclosure of document D1 is, therefore, not prejudicial for the novelty of present claim 1 and for the subject-matter relating to it.

Document D2 relates to prodrugs of butyric acid useful in the treatment of cancer. The entities disclosed therein are, however, structural deviant and therefore the disclosure of D2 is not prejudicial for the novelty of the entities of present claim 1.

In view of the above, compound-claim 1 and the subject-matter relating to it (i.e. dependent compound-claims 2-13, pharmaceutical-composition-claim 15, use claims 14, 16-18, method-of-treatment-claim 19 and omnibus-claim 20) are acknowledged to fulfil the requirements of Article 33(2) PCT.

2 Article 33(3) PCT

The present application relates to pyrrolidine-2-carboxamides useful in the treatment of cancer.

Document D1 also relates to pyrrolidine-2-carboxamides useful in the treatment of cancer. This document is considered to be the closest prior art.

In view of the closest prior art the technical problem underlying the present application is the provision of further compounds / pyrrolidine-2-carboxamides useful in the treatment of cancer, possibly having surprising properties in relation to the entities disclosed in the closest prior art.

This problem is claimed to be solved by the entities according to present claim 1.

These differ from the entities disclosed in D1 in their $-C(O)OCH(R_3)OR_4$ rest.

The entities of D1 are characterised in the closest case by a $-C(O)OH$ rest instead. From those, the compounds of examples 429 and 448 are two of the three compounds with the lowest IC₅₀ values disclosed in D1 (these are the compounds of examples 428, 429 and 448 with IC₅₀ values of 10, 3 and 17 nM respectively). In particular, the compound of example 448 is being claimed in claim 9 on its own and is in fact the "Compound B (active drug)" used in the present application (page 69) for comparison purposes.

First of all with respect to the MDM2 antagonistic activity of the claimed entities the biological data on pages 66-68 disclose IC₅₀ values of a minimum of 4.21 nM to a maximum of 80.1 nM, with the majority of the compounds having an IC₅₀ of around 4.3-14 nM.

Secondly with respect to the aqueous solubility example 37 exhibits an aqueous solubility in excess of 30 mg/ml, whereas example 448 of D1 an aqueous solubility of less than 1 ug/ml.

Thus, even if the person skilled in the art were to take into account the disclosure of document D2, relating to prodrugs of butyric acid that possess increased aqueous solubility and potential for treating cancer and blood diseases and combine it with the teaching of document D1 in order to arrive to prodrugs of the most potent compound(s) of D1 with increased water solubility, he would not be able to predict that said prodrugs not only would retain the activity of the active compound but they would also have improved IC₅₀ values, what is more he would not be able to predict all the structural variations covered by the -C(O)OCH(R₃)OR₄ rest presently claimed.

Therefore the entities according to present claim 1, and by consequence the subject-matter relating to them could be in principle acknowledged to be based on inventive step.

However, claim 1 does not only relate to the entities according to formula (I) and to pharmaceutically acceptable salts thereof, but also to "pharmaceutically acceptable esters thereof". First of all the term "pharmaceutically acceptable ester" used in claim 1 is not defined in the description (see in this respect, point VIII, 1 relating to the objections under the support aspect of Article 6 PCT). Furthermore, the claimed scope relating to the pharmaceutically acceptable esters of the compounds of the formula (I) is so broad that the question arises whether the claimed effect i.e. lower IC₅₀ values and higher solubility is retained over the whole breadth claimed.

In this respect, it is also mentioned that all the exemplified entities of the present application are characterised by: a) an X being chloro, b) a Y being fluoro at ortho-position relative to the pyrrolidine ring, c) an R₁ being a 2,2-dimethylpropyl, d) an R₂ being a 3-chloro-2-fluorophenyl, e) a Z being methoxy in ortho-position to the amido-bridging moiety and f) an R₃ being hydrogen or methyl and show variation only in respect to their R₄ substituent.

In claim 1, however, said substituents are defined in a much broader manner (see also in this respect the use of terms such as substituted heteroaryl, substituted heterocycle, etc., without further defining neither the terms heteroaryl, heterocycle etc., nor their substitution), so that again doubts arise whether the technical problem underlying the present application can be solved over the whole breadth claimed and accordingly whether the claimed effect, i.e. lower IC50 values and higher solubility is retained over the whole breadth claimed.

Consequently, since the claimed scope is defined in such a broad manner that it is questioned whether the technical problem underlying the present application can be solved over the whole breadth claimed and accordingly whether the claimed effect is retained over the whole breadth claimed, this Authority cannot at the moment express a positive opinion with respect to inventive merit.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

- 1 Independent compound claim 1 and by consequence the subject-matter of the present application in its entirety relates to a compound of the formula (I) also in the form of a pharmaceutically acceptable ester thereof.

First of all, the scope covered by the general term "pharmaceutically acceptable ester thereof" is unreasonably broad. Secondly and what is more the description does not define the term "pharmaceutically acceptable ester thereof", not even to the minimum.

Therefore the subject-matter of the present application relating to pharmaceutically acceptable esters of a compound of the formula (I) is considered not to be clearly defined so to fulfil the requirements of Article 6 PCT.

- 2 Claims 1 and 2 are objected under Article 6 PCT.

The terms "lower alkyl", "lower alkoxy" etc. found therein have no unambiguous meaning in its technical field - particularly in the upper number of carbon atoms - thereby rendering the scope, for which protection is sought unclear.

- 3 Claim 18 relates to "A compound according to any of claims 1 to 13 for the treatment or prophylaxis of cancer".

In the current claim wording, the purpose is not regarded as a limiting feature of the claim. The claim relates merely to a product "suitable for" said purpose. If the claim is meant to be read as claim with the medical use or therapeutic indication being a technical feature, it should be reformulated as "A compound according to any of claims 1 to 13 for use in the treatment or prophylaxis of cancer".

- 4 According to Rule 6.2(a) PCT: "claims shall not, except where absolutely necessary, rely, in respect of the technical features of the invention, on references to the description or drawings. In particular, they shall not rely on such references as "described in part....of the description" or "as illustrated in figure of the drawings"".

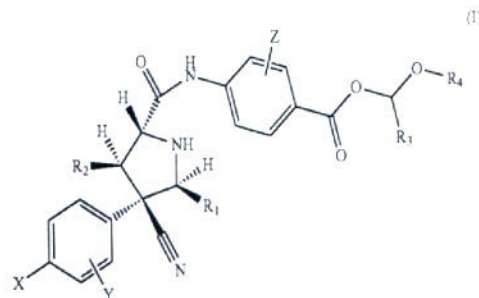
In this respect, claim 20 further referring to "compounds, compositions, methods and uses as described hereinbefore" can not be allowable, and should be therefore deleted.



US 20130244958A1

(19) **United States**(12) **Patent Application Publication**
Bartkovitz et al.(10) **Pub. No.: US 2013/0244958 A1**(43) **Pub. Date: Sep. 19, 2013**(54) **SUBSTITUTED
PYRROLIDINE-2-CARBOXAMIDES**(71) Applicant: **HOFFMANN-LA ROCHE INC.**,
Nutley, NJ (US)(72) Inventors: **David Joseph Bartkovitz**, Nutley, NJ
(US); **Xin-Jie Chu**, Shanghai (CN);
Binh Thanh Vu, North Caldwell, NJ
(US); **Chunlin Zhao**, Shanghai (CN);
Daniel Fishlock, Basel (CH)(73) Assignee: **Hoffmann-La Roche Inc.**, Nutley, NJ
(US)(21) Appl. No.: **13/785,267**(22) Filed: **Mar. 5, 2013****Related U.S. Application Data**(60) Provisional application No. 61/611,200, filed on Mar.
15, 2012.**Publication Classification**(51) **Int. Cl.**
C07D 403/12 (2006.01)
C07F 9/572 (2006.01)
C07H 15/26 (2006.01)
C07D 207/16 (2006.01)(52) **U.S. Cl.**CPC **C07D 403/12** (2013.01); **C07D 207/16**
(2013.01); **C07F 9/572** (2013.01); **C07H 15/26**
(2013.01)USPC **514/23**; 548/537; 514/423; 548/413; 514/91;
544/372; 514/254.01; 544/141; 514/235.5;
544/58.2; 514/227.8; 536/53(57) **ABSTRACT**

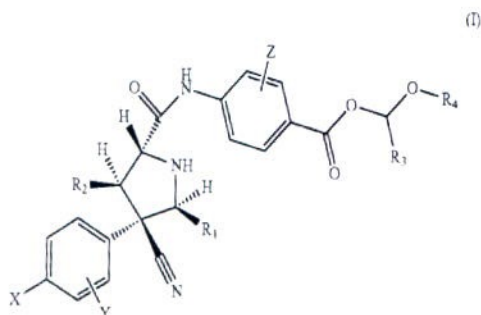
There are provided compounds of the formula



wherein X, Y, Z, R₁, R₂, R₃ and R₄ are as described herein and enantiomers and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof. The compounds are useful as anticancer agents.

What is claimed:

1. A compound of the formula



wherein

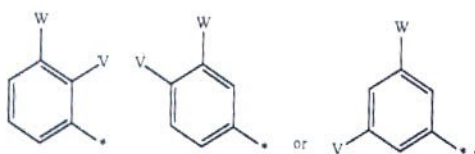
X is selected from the group consisting of H, F, Cl, Br, I, cyano, nitro, ethynyl, cyclopropyl, methyl, ethyl, isopropyl, vinyl and methoxy,

Y is one to four group(s) independently selected from the group consisting of H, F, Cl, Br, I, CN, OH, nitro, lower alkyl, cycloalkyl, lower alkoxy, lower alkenyl, cycloalkenyl and lower alkynyl,

Z is lower alkoxy,

R₁ is selected from the group consisting of lower alkyl, substituted lower alkyl, lower alkenyl, substituted lower alkenyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, heterocycle, substituted heterocycle, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, cycloalkenyl and substituted cycloalkenyl,

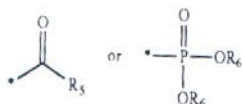
R₂ is a substituted phenyl selected from:



W is F, Cl or Br,

V is H or F,

R₃ is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl and substituted lower alkyl, R₄ is selected from



R₅ is selected from the group consisting of lower alkyl, substituted lower alkyl, heterocycle, substituted heterocycle, cycloalkyl, substituted cycloalkyl, natural and unnatural amino acids, $-(OCH_2CH_2)_n-OH$, $-(OCH_2CH_2)_n-OCH_3$, $-(NCH_2CH_2)_n-OH$, $-(NCH_2CH_2)_n-OCH_3$ and $-(OCH_2CH_2)_n-OP(O)(OR_6)_2$, wherein n is from 3 to 60,

R₆ is hydrogen or benzyl.

or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof.

2. The compound of claim 1 wherein

X is selected from H, F or Cl,

Y is selected from H, F or Cl,

R₁ is lower alkyl or substituted lower alkyl,

R₃ is hydrogen or lower alkyl,

R₅ is selected from the group consisting of lower alkyl, substituted lower alkyl

natural and unnatural amino acids, $-(OCH_2CH_2)_n-OH$,

$-(OCH_2CH_2)_n-OCH_3$,

$-(NCH_2CH_2)_n-OH$,

$-(NCH_2CH_2)_n-OCH_3$, $-(OCH_2CH_2)_n-OP(O)(OR_6)_2$, wherein n is from 40-60 and

R₆ is hydrogen

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. The compound of claim 1 wherein

X is selected from H, F or Cl,

Y is selected from H, F or Cl,

R₁ is lower alkyl or substituted lower alkyl,

R₃ is hydrogen or lower alkyl,

R₅ is selected from $-(OCH_2CH_2)_n-OH$ or $-(OCH_2CH_2)_n-OCH_3$ wherein n is from 45-55 and

R₆ is hydrogen

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. The compound of claim 3 wherein

R₅ is selected from $-(OCH_2CH_2)_n-OH$ or $-(OCH_2CH_2)_n-OCH_3$ wherein n is about 45-50

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. A compound of claim 1 selected from the group consisting of

1-(Ethyl(isopropyl)carbamoyloxy)ethyl 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-neopentylpyrrolidine-2-carboxamido)-3-methoxybenzoate,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl]-amino]-3-methoxy-benzoic acid di-tert-butoxy-phosphoryloxymethyl ester,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl]-amino]-3-methoxy-benzoic acid 1-[bis-(2-methoxy-ethyl)-carbamoyloxy]-ethyl ester,

4-Methyl-piperazine-1-carboxylic acid 1-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl]-amino]-3-methoxy-benzoyloxy]-ethyl ester,

1-Acetoxylethyl 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-neopentylpyrrolidine-2-carboxamido)-3-methoxybenzoate,

Rac-1-(isobutyryloxy)ethyl 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-neopentylpyrrolidine-2-carboxamido)-3-methoxybenzoate,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-Chloro-2-fluoro-phenyl)-3-(3-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl]-amino]-3-methoxy-benzoic acid acetoxymethyl ester,

1-(Cyclohexyloxycarbonyloxy)ethyl 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-neopentylpyrrolidine-2-carboxamido)-3-methoxybenzoate,

Rac-1-(isopropoxycarbonyloxy)ethyl 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-neopentylpyrrolidine-2-carboxamido)-3-methoxybenzoate,

1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-neopentylpyrrolidine-2-carboxamido)-3-methoxybenzoyloxy)ethyl morpholine-4-carboxylate and

Morpholine-4-carboxylic acid (R)-1-(4-((2R,3S,4R,5S)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-3-(3-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoyloxy)-ethyl ester.

6. A compound of claim 1 selected from the group consisting of

Morpholine-4-carboxylic acid (S)-1-(4-((2R,3S,4R,5S)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-3-(3-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoyloxy)-ethyl ester,

Rac-1-tert-butyl 4-(1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-neopentylpyrrolidine-2-carboxamido)-3-methoxybenzoyloxy)ethyl)piperazine-1,4-dicarboxylate,

piperazine-1-carboxylic acid 1-(4-((2R,3S,4R,5S)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-3-(3-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoyloxy)-ethyl ester di-hydrochloride,

Rac-1,1-Dioxo-thiomorpholine-4-carboxylic acid 1-(4-((2R,3S,4R,5S)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-3-(3-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoyloxy)-ethyl ester,

4-((2R,3S,4R,5S)-4-(4-Chloro-2-fluoro-phenyl)-3-(3-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoic acid 1-(2-(2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethylcarbamoyloxy)-ethyl ester,

4-((2R,3S,4R,5S)-4-(4-Chloro-2-fluoro-phenyl)-3-(3-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoic acid 1-(2,3-dihydroxy-propylcarbamoyloxy)-ethyl ester,

1-(Tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbamoyloxy)ethyl 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-neopentylpyrrolidine-2-carboxamido)-3-methoxybenzoate,

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoic acid 1-(2-(2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy)-ethoxycarbonyloxy)-ethyl ester,

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoic acid 1-(2-(2-(2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy)-ethoxy)-ethoxycarbonyloxy)-ethyl ester,

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoic acid 1-(2-(2-(2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy)-ethoxy)-ethoxycarbonyloxy)-ethyl ester and

21-oxo-2,5,8,11,14,17,20,22-octaoxatetracosan-23-yl 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-neopentylpyrrolidine-2-carboxamido)-3-methoxybenzoate.

7. A compound of claim 1 selected from the group consisting of

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoic acid 1-mPEG-carbonyloxy-ethyl ester (mPEG, average MW, ~750),

1-(2-(Benzoyloxy)-2-oxoethylcarbamoyloxy)ethyl 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-neopentylpyrrolidine-2-carboxamido)-3-methoxybenzoate,

2-(((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-neopentylpyrrolidine-2-carboxamido)-3-methoxybenzoyloxy)ethoxy)carbonylamino)acetic acid,

(S)-2-[1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoyloxy)ethoxycarbonylamino]-pentanedioic acid,

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoic acid 1-((S)-1-carboxy-ethylcarbamoyloxy)-ethyl ester,

2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-neopentylpyrrolidine-2-carboxamido)-3-methoxybenzoyloxy)methoxy)-carbonylamino)acetic acid,

(S)-Dibenzyl 2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-neopentylpyrrolidine-2-carboxamido)-3-methoxybenzoyloxy)methoxy)carbonylamino)pentanedioate and

(S)-2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-neopentylpyrrolidine-2-carboxamido)-3-methoxybenzoyloxy)methoxy)carbonylamino)pentanedioic acid.

8. A compound of claim 1 selected from the group consisting of

15-methyl-12-oxo-2,5,8,11,13-pentaoxahexadecan-14-yl 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-neopentylpyrrolidine-2-carboxamido)-3-methoxybenzoate,

3-Oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecyl 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-neopentylpyrrolidine-2-carboxamido)-3-methoxybenzoate,

3-Oxo-2,4,7,10,13,16,19-heptaoxaicosyl 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-neopentylpyrrolidine-2-carboxamido)-3-methoxybenzoate,

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoic acid 1-mPEG-carbonyloxy-methyl ester (mPEG, average MW, ~750),

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-ben-

- zoic acid 1-mPEG-carboxyloxy-ethyl ester (mPEG, average MW, ~2000) (Average MW: ~2695),
- 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoic acid 1-mPEG-carboxyloxy-ethyl ester (mPEG, average MW, ~2200) (Average MW: ~2900),
- 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoic acid 1-mPEG-carboxyloxy-methyl ester (mPEG, average MW, ~2000),
- 3-Oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecyl 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-neopentylpyrrolidine-2-carboxamido)-3-methoxybenzoate,
- 27-Oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,28-decaoxatriacontan-29-yl 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-neopentylpyrrolidine-2-carboxamido)-3-methoxybenzoate,
- 24-Oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,25-nonaohaheptacosan-26-yl 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-neopentylpyrrolidine-2-carboxamido)-3-methoxybenzoate,
- 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoic acid 1-mPEG-carboxyloxy-ethyl amide (mPEG-NH₂, average MW, ~550) and
- 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoic acid 1-mPEG-carboxyloxy-ethyl amide (mPEG-NH₂, average MW, ~1000).
9. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
- 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoic acid 1-mPEG-carboxyloxy-ethyl amide (mPEG-NH₂, average MW ~2000),
- 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoic acid 1-mPEG-carboxyloxy-methyl amide (mPEG-NH₂, average MW ~2000),
- 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoic acid 1-mPEG-carboxyloxy-ethyl amide (mPEG-NH₂, average MW ~1000),
- 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoic acid 1-mPEG-carboxyloxy-methyl amide (mPEG-NH₂, average MW ~550),
- (S)-2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-neopentylpyrrolidine-2-carboxamido)-3-methoxybenzoyloxy)methoxy)carbonylamino)propanoic acid,
- Dibenzyl 4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-Chloro-2-fluoro-phenyl)-3-(3-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoic acid 2-((2-(2-phosphonoxy-ethoxy)-ethoxy)-ethoxy)-ethoxycarbonyloxymethyl ester,
- 4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-Chloro-2-fluoro-phenyl)-3-(3-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoic acid 2-((2-(2-phosphonoxy-ethoxy)-ethoxy)-ethoxy)-ethoxycarbonyloxymethyl ester,
- 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoic acid phosphonooxymethyl ester; compound with trifluoro-acetic acid,
- 1-(((3aR,5R,6S,6aR)-5-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-6-yloxy)carbonyloxy)ethyl 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-neopentylpyrrolidine-2-carboxamido)-3-methoxybenzoate,
- 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoic acid 1-((2R,3R,4R,5S)-2-((R)-1,2-dihydroxy-ethyl)-4,5-dihydroxy-tetrahydro-furan-3-yloxy)carbonyloxy)-ethyl ester,
- 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoic acid 1-((2R,3R,4R,5S)-2-((R)-1,2-dihydroxy-ethyl)-4,5-dihydroxy-tetrahydro-furan-3-yloxy)carbonyloxy)-ethyl ester,
- 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoic acid 1-((2R,3R,4R,5S)-2-((R)-1,2-dihydroxy-ethyl)-4,5-dihydroxy-tetrahydro-furan-3-yloxy)carbonyloxy)-ethyl ester,
- 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoic acid 1-((2R,3R,4R,5S)-2-((R)-1,2-dihydroxy-ethyl)-4,5-dihydroxy-tetrahydro-furan-3-yloxy)carbonyloxy)-ethyl ester,
- 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoic acid 1-((2R,3R,4R,5S)-2-((R)-1,2-dihydroxy-ethyl)-4,5-dihydroxy-tetrahydro-furan-3-yloxy)carbonyloxy)-ethyl ester,
10. A compound of claim 1 selected from the group consisting of
- 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoic acid 1-((2R,3R,4R,5S)-2-((R)-1,2-dihydroxy-ethyl)-4,5-dihydroxy-tetrahydro-furan-3-yloxy)carbonyloxy)-ethyl ester,
- 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoic acid 1-mPEG-carboxyloxy-ethyl ester,
- 15-methyl-12-oxo-2,5,8,11,13-pentaoxahexadecan-14-yl 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-neopentylpyrrolidine-2-carboxamido)-3-methoxybenzoate,
- 3-Oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecyl 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-neopentylpyrrolidine-2-carboxamido)-3-methoxybenzoate,
- 3-Oxo-2,4,7,10,13,16,19-heptaosaicosyl 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-neopentylpyrrolidine-2-carboxamido)-3-methoxybenzoate,
- 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoic acid 1-mPEG-carboxyloxy-ethyl ester,

- 3-Oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecyl 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-neopentylpyrrolidine-2-carboxamido)-3-methoxybenzoate,
- 27-Oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,28-decaoxatriacontan-29-yl 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-neopentylpyrrolidine-2-carboxamido)-3-methoxybenzoate,
- 24-Oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,25-nonaoxaheptacosan-26-yl 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-neopentylpyrrolidine-2-carboxamido)-3-methoxybenzoate and
- 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoic acid 1-mPEG-carbonyloxy-ethyl amide.
11. The compound: 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoic acid 1-mPEG-carbonyloxy-ethyl ester (Average MW: ~2700).
12. The compound: 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino)-3-methoxy-benzoic acid 1-mPEG-carbonyloxy-ethyl ester (Average MW: ~2900).
13. A pharmaceutical composition comprising a compound in accordance with any one of claims 1 to 12 and a therapeutically inert carrier.
14. An injectable pharmaceutical formulation comprising a compound in accordance with any of claims 1 to 12 and a pharmaceutically acceptable diluent.
15. An injectable pharmaceutical formulation comprising the compound of claim 12 and a pharmaceutically acceptable diluent.

* * * * *



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

NOTICE OF ALLOWANCE AND FEE(S) DUE

112867 7590 11/05/2014
Hoffmann-La Roche Inc.
C/O Gibbons P.C.
One Gateway Center
Newark, NJ 07102

EXAMINER

LEWIS, PATRICK T

ART UNIT

PAPER NUMBER

1672

DATE MAILED: 11/05/2014

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
13/785,267	03/05/2013	David Joseph Bartkovitz	111890-83936 (30847 US1)	4357
TITLE OF INVENTION: SUBSTITUTED PYRROLIDINE-2-CARBOXAMIDES				

APPLN. TYPE	ENTITY STATUS	ISSUE FEE DUE	PUBLICATION FEE DUE	PREV. PAID ISSUE FEE	TOTAL FEE(S) DUE	DATE DUE
nonprovisional	UNDISCOUNTED	\$960	\$0	\$0	\$960	02/05/2015

THE APPLICATION IDENTIFIED ABOVE HAS BEEN EXAMINED AND IS ALLOWED FOR ISSUANCE AS A PATENT. **PROSECUTION ON THE MERITS IS CLOSED.** THIS NOTICE OF ALLOWANCE IS NOT A GRANT OF PATENT RIGHTS. THIS APPLICATION IS SUBJECT TO WITHDRAWAL FROM ISSUE AT THE INITIATIVE OF THE OFFICE OR UPON PETITION BY THE APPLICANT. SEE 37 CFR 1.313 AND MPEP 1308.

THE ISSUE FEE AND PUBLICATION FEE (IF REQUIRED) MUST BE PAID WITHIN THREE MONTHS FROM THE MAILING DATE OF THIS NOTICE OR THIS APPLICATION SHALL BE REGARDED AS ABANDONED. **THIS STATUTORY PERIOD CANNOT BE EXTENDED.** SEE 35 U.S.C. 151. THE ISSUE FEE DUE INDICATED ABOVE DOES NOT REFLECT A CREDIT FOR ANY PREVIOUSLY PAID ISSUE FEE IN THIS APPLICATION. IF AN ISSUE FEE HAS PREVIOUSLY BEEN PAID IN THIS APPLICATION (AS SHOWN ABOVE), THE RETURN OF PART B OF THIS FORM WILL BE CONSIDERED A REQUEST TO REAPPLY THE PREVIOUSLY PAID ISSUE FEE TOWARD THE ISSUE FEE NOW DUE.

HOW TO REPLY TO THIS NOTICE:

- I. Review the ENTITY STATUS shown above. If the ENTITY STATUS is shown as SMALL or MICRO, verify whether entitlement to that entity status still applies.
 - If the ENTITY STATUS is the same as shown above, pay the TOTAL FEE(S) DUE shown above.
 - If the ENTITY STATUS is changed from that shown above, on PART B - FEE(S) TRANSMITTAL, complete section number 5 titled "Change in Entity Status (from status indicated above)".
- For purposes of this notice, small entity fees are 1/2 the amount of undiscounted fees, and micro entity fees are 1/2 the amount of small entity fees.

II. PART B - FEE(S) TRANSMITTAL, or its equivalent, must be completed and returned to the United States Patent and Trademark Office (USPTO) with your ISSUE FEE and PUBLICATION FEE (if required). If you are charging the fee(s) to your deposit account, section "4b" of Part B - Fee(s) Transmittal should be completed and an extra copy of the form should be submitted. If an equivalent of Part B is filed, a request to reapply a previously paid issue fee must be clearly made, and delays in processing may occur due to the difficulty in recognizing the paper as an equivalent of Part B.

III. All communications regarding this application must give the application number. Please direct all communications prior to issuance to Mail Stop ISSUE FEE unless advised to the contrary.

IMPORTANT REMINDER: Utility patents issuing on applications filed on or after Dec. 12, 1980 may require payment of maintenance fees. It is patentee's responsibility to ensure timely payment of maintenance fees when due.

PART B - FEE(S) TRANSMITTAL

Complete and send this form, together with applicable fee(s), to: **Mail** Mail Stop ISSUE FEE
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
 or **Fax** (571)-273-2885

INSTRUCTIONS: This form should be used for transmitting the ISSUE FEE and PUBLICATION FEE (if required). Blocks 1 through 5 should be completed where appropriate. All further correspondence including the Patent, advance orders and notification of maintenance fees will be mailed to the current correspondence address as indicated unless corrected below or directed otherwise in Block 1, by (a) specifying a new correspondence address; and/or (b) indicating a separate "FEE ADDRESS" for maintenance fee notifications.

CURRENT CORRESPONDENCE ADDRESS (Note: Use Block 1 for any change of address)

112867 7590 11/05/2014
 Hoffmann-La Roche Inc.
 C/O Gibbons P.C.
 One Gateway Center
 Newark, NJ 07102

Note: A certificate of mailing can only be used for domestic mailings of the Fee(s) Transmittal. This certificate cannot be used for any other accompanying papers. Each additional paper, such as an assignment or formal drawing, must have its own certificate of mailing or transmission.

Certificate of Mailing or Transmission

I hereby certify that this Fee(s) Transmittal is being deposited with the United States Postal Service with sufficient postage for first class mail in an envelope addressed to the Mail Stop ISSUE FEE address above, or being facsimile transmitted to the USPTO (571) 273-2885, on the date indicated below.

(Depositor's name)
(Signature)
(Date)

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
13/785,267	03/05/2013	David Joseph Bartkovitz	111890-83936 (30847 US1)	4357

TITLE OF INVENTION: SUBSTITUTED PYRROLIDINE-2-CARBOXAMIDES

APPL.N. TYPE	ENTITY STATUS	ISSUE FEE DUE	PUBLICATION FEE DUE	PREV. PAID ISSUE FEE	TOTAL FEE(S) DUE	DATE DUE
nonprovisional	UNDISCOUNTED	\$960	\$0	\$0	\$960	02/05/2015

EXAMINER	ART UNIT	CLASS-SUBCLASS
LEWIS, PATRICK T	1672	514-411000

1. Change of correspondence address or indication of "Fee Address" (37 CFR 1.363). ☐ Change of correspondence address (or Change of Correspondence Address form PTO/SB/122) attached. ☐ "Fee Address" indication (or "Fee Address" Indication form PTO/SB/47; Rev 03-02 or more recent) attached. Use of a Customer Number is required.	2. For printing on the patent front page, list (1) The names of up to 3 registered patent attorneys or agents OR, alternatively, (2) The name of a single firm (having as a member a registered attorney or agent) and the names of up to 2 registered patent attorneys or agents. If no name is listed, no name will be printed.
--	---

3. ASSIGNEE NAME AND RESIDENCE DATA TO BE PRINTED ON THE PATENT (print or type)

PLEASE NOTE: Unless an assignee is identified below, no assignee data will appear on the patent. If an assignee is identified below, the document has been filed for recordation as set forth in 37 CFR 3.11. Completion of this form is NOT a substitute for filing an assignment.

(A) NAME OF ASSIGNEE

(B) RESIDENCE: (CITY and STATE OR COUNTRY)

Please check the appropriate assignee category or categories (will not be printed on the patent): ☐ Individual ☐ Corporation or other private group entity ☐ Government

4a. The following fee(s) are submitted:

- ☐ Issue Fee
☐ Publication Fee (No small entity discount permitted)
☐ Advance Order - # of Copies _____

4b. Payment of Fee(s): (Please first reapply any previously paid issue fee shown above)

- ☐ A check is enclosed.
☐ Payment by credit card. Form PTO-2038 is attached.
☐ The Director is hereby authorized to charge the required fee(s), any deficiency, or credits any overpayment, to Deposit Account Number _____ (enclose an extra copy of this form).

5. Change in Entity Status (from status indicated above)

- ☐ Applicant certifying micro entity status. See 37 CFR 1.29
☐ Applicant asserting small entity status. See 37 CFR 1.27
☐ Applicant changing to regular undiscounted fee status.

NOTE: Absent a valid certification of Micro Entity Status (see forms PTO/SB/15A and 15B), issue fee payment in the micro entity amount will not be accepted at the risk of application abandonment.

NOTE: If the application was previously under micro entity status, checking this box will be taken to be a notification of loss of entitlement to micro entity status.

NOTE: Checking this box will be taken to be a notification of loss of entitlement to small or micro entity status, as applicable.

NOTE: This form must be signed in accordance with 37 CFR 1.31 and 1.33. See 37 CFR 1.4 for signature requirements and certifications.

Authorized Signature _____

Date _____

Typed or printed name _____

Registration No. _____



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
 United States Patent and Trademark Office
 Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
 P.O. Box 1450
 Alexandria, Virginia 22313-1450
 www.uspto.gov

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
13/785,267	03/05/2013	David Joseph Bartkovitz	111890-83936 (30847 US1)	4357
112867 7590 11/05/2014 Hoffmann-La Roche Inc. C/O Gibbons P.C. One Gateway Center Newark, NJ 07102				
EXAMINER				
LEWIS, PATRICK T				
ART UNIT		PAPER NUMBER		
1672				

DATE MAILED: 11/05/2014

Determination of Patent Term Adjustment under 35 U.S.C. 154 (b)

(Applications filed on or after May 29, 2000)

The Office has discontinued providing a Patent Term Adjustment (PTA) calculation with the Notice of Allowance.

Section 1(h)(2) of the AIA Technical Corrections Act amended 35 U.S.C. 154(b)(3)(B)(i) to eliminate the requirement that the Office provide a patent term adjustment determination with the notice of allowance. See Revisions to Patent Term Adjustment, 78 Fed. Reg. 19416, 19417 (Apr. 1, 2013). Therefore, the Office is no longer providing an initial patent term adjustment determination with the notice of allowance. The Office will continue to provide a patent term adjustment determination with the Issue Notification Letter that is mailed to applicant approximately three weeks prior to the issue date of the patent, and will include the patent term adjustment on the patent. Any request for reconsideration of the patent term adjustment determination (or reinstatement of patent term adjustment) should follow the process outlined in 37 CFR 1.705.

Any questions regarding the Patent Term Extension or Adjustment determination should be directed to the Office of Patent Legal Administration at (571)-272-7702. Questions relating to issue and publication fee payments should be directed to the Customer Service Center of the Office of Patent Publication at 1-(888)-786-0101 or (571)-272-4200.

OMB Clearance and PRA Burden Statement for PTOL-85 Part B

The Paperwork Reduction Act (PRA) of 1995 requires Federal agencies to obtain Office of Management and Budget approval before requesting most types of information from the public. When OMB approves an agency request to collect information from the public, OMB (i) provides a valid OMB Control Number and expiration date for the agency to display on the instrument that will be used to collect the information and (ii) requires the agency to inform the public about the OMB Control Number's legal significance in accordance with 5 CFR 1320.5(b).

The information collected by PTOL-85 Part B is required by 37 CFR 1.311. The information is required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.14. This collection is estimated to take 12 minutes to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application form to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450. Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

Privacy Act Statement

The Privacy Act of 1974 (P.L. 93-579) requires that you be given certain information in connection with your submission of the attached form related to a patent application or patent. Accordingly, pursuant to the requirements of the Act, please be advised that: (1) the general authority for the collection of this information is 35 U.S.C. 2(b)(2); (2) furnishing of the information solicited is voluntary; and (3) the principal purpose for which the information is used by the U.S. Patent and Trademark Office is to process and/or examine your submission related to a patent application or patent. If you do not furnish the requested information, the U.S. Patent and Trademark Office may not be able to process and/or examine your submission, which may result in termination of proceedings or abandonment of the application or expiration of the patent.

The information provided by you in this form will be subject to the following routine uses:

1. The information on this form will be treated confidentially to the extent allowed under the Freedom of Information Act (5 U.S.C. 552) and the Privacy Act (5 U.S.C. 552a). Records from this system of records may be disclosed to the Department of Justice to determine whether disclosure of these records is required by the Freedom of Information Act.
2. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, in the course of presenting evidence to a court, magistrate, or administrative tribunal, including disclosures to opposing counsel in the course of settlement negotiations.
3. A record in this system of records may be disclosed, as a routine use, to a Member of Congress submitting a request involving an individual, to whom the record pertains, when the individual has requested assistance from the Member with respect to the subject matter of the record.
4. A record in this system of records may be disclosed, as a routine use, to a contractor of the Agency having need for the information in order to perform a contract. Recipients of information shall be required to comply with the requirements of the Privacy Act of 1974, as amended, pursuant to 5 U.S.C. 552a(m).
5. A record related to an International Application filed under the Patent Cooperation Treaty in this system of records may be disclosed, as a routine use, to the International Bureau of the World Intellectual Property Organization, pursuant to the Patent Cooperation Treaty.
6. A record in this system of records may be disclosed, as a routine use, to another federal agency for purposes of National Security review (35 U.S.C. 181) and for review pursuant to the Atomic Energy Act (42 U.S.C. 218(c)).
7. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, to the Administrator, General Services, or his/her designee, during an inspection of records conducted by GSA as part of that agency's responsibility to recommend improvements in records management practices and programs, under authority of 44 U.S.C. 2904 and 2906. Such disclosure shall be made in accordance with the GSA regulations governing inspection of records for this purpose, and any other relevant (i.e., GSA or Commerce) directive. Such disclosure shall not be used to make determinations about individuals.
8. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, to the public after either publication of the application pursuant to 35 U.S.C. 122(b) or issuance of a patent pursuant to 35 U.S.C. 151. Further, a record may be disclosed, subject to the limitations of 37 CFR 1.14, as a routine use, to the public if the record was filed in an application which became abandoned or in which the proceedings were terminated and which application is referenced by either a published application, an application open to public inspection or an issued patent.
9. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, to a Federal, State, or local law enforcement agency, if the USPTO becomes aware of a violation or potential violation of law or regulation.

Notice of Allowability

Application No.

13/785,267

Applicant(s)

BARTKOVITZ ET AL.

Examiner

PATRICK LEWIS

Art Unit

1672

AIA (First Inventor to

File) Status

No

-- The MAILING DATE of this communication appears on the cover sheet with the correspondence address--

All claims being allowable, PROSECUTION ON THE MERITS IS (OR REMAINS) CLOSED in this application. If not included herewith (or previously mailed), a Notice of Allowance (PTOL-85) or other appropriate communication will be mailed in due course. **THIS NOTICE OF ALLOWABILITY IS NOT A GRANT OF PATENT RIGHTS.** This application is subject to withdrawal from issue at the initiative of the Office or upon petition by the applicant. See 37 CFR 1.313 and MPEP 1308.

1. ☒ This communication is responsive to Amendment dated 9/4/2014.
☐ A declaration(s)/affidavit(s) under 37 CFR 1.130(b) was/were filed on _____.
2. ☐ An election was made by the applicant in response to a restriction requirement set forth during the interview on _____; the restriction requirement and election have been incorporated into this action.
3. ☒ The allowed claim(s) is/are 1-28. As a result of the allowed claim(s), you may be eligible to benefit from the **Patent Prosecution Highway** program at a participating intellectual property office for the corresponding application. For more information, please see http://www.uspto.gov/patents/init_events/pph/index.jsp or send an inquiry to PPHfeedback@uspto.gov.
4. ☐ Acknowledgment is made of a claim for foreign priority under 35 U.S.C. § 119(a)-(d) or (f).

Certified copies:

a) ☐ All b) ☐ Some *c) ☐ None of the:

1. ☐ Certified copies of the priority documents have been received.
2. ☐ Certified copies of the priority documents have been received in Application No. _____.
3. ☐ Copies of the certified copies of the priority documents have been received in this national stage application from the International Bureau (PCT Rule 17.2(a)).

* Certified copies not received: _____.

Applicant has THREE MONTHS FROM THE "MAILING DATE" of this communication to file a reply complying with the requirements noted below. Failure to timely comply will result in ABANDONMENT of this application.
THIS THREE-MONTH PERIOD IS NOT EXTENDABLE.

5. ☐ CORRECTED DRAWINGS (as "replacement sheets") must be submitted.
☐ including changes required by the attached Examiner's Amendment / Comment or in the Office action of Paper No./Mail Date _____.
- Identifying indicia such as the application number (see 37 CFR 1.84(c)) should be written on the drawings in the front (not the back) of each sheet. Replacement sheet(s) should be labeled as such in the header according to 37 CFR 1.121(d).**
6. ☐ DEPOSIT OF and/or INFORMATION about the deposit of BIOLOGICAL MATERIAL must be submitted. Note the attached Examiner's comment regarding REQUIREMENT FOR THE DEPOSIT OF BIOLOGICAL MATERIAL.

Attachment(s)

1. ☐ Notice of References Cited (PTO-892)
2. ☐ Information Disclosure Statements (PTO/SB/08),
Paper No./Mail Date _____
3. ☐ Examiner's Comment Regarding Requirement for Deposit
of Biological Material
4. ☐ Interview Summary (PTO-413),
Paper No./Mail Date _____
5. ☐ Examiner's Amendment/Comment
6. ☐ Examiner's Statement of Reasons for Allowance
7. ☐ Other _____

/PATRICK LEWIS/
Primary Examiner, Art Unit 1672