

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY (NO.2) LIMITED Y ANACOR PHARMACEUTICALS, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS SUSTITUIDOS CON HALÓGENO DE 7,8-DIHIDRO-2H-1,6,9-TRIOXA-9A-BORABENZO[CD] AZULEN-2-IL) METANAMINA, COMO AGENTE ANTIMICOBACTERIANO".-Clase C01B 35/12.-Expediente número 16-047.616.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 9 de Agosto de 2017 y a mi solicitud de plazo del 1 de Noviembre de 2017.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **11446** en relación con la excepción a la patentabilidad, concisión, claridad y el nivel inventivo del capítulo reivindicatorio, 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.**

Me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que remplaza 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 claramente el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- ✓ **Nuevas reivindicaciones 1 y 2:** corresponden a las reivindicaciones 1 y 8 del capítulo actualmente presentado, en donde se cambió la redacción con el fin de darle mayor claridad y concisión al capítulo reivindicatorio, además se limitó el número de sustituyentes en los compuestos de Fórmula II y IIa.
- ✓ **Nuevas reivindicaciones 3 a 5:** corresponden a las reivindicaciones 24 a 26 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.
- ✓ **Nueva reivindicación 6:** corresponde a una nueva reivindicación donde se reclama un compuesto específico de la Fórmula IIa, esta reivindicación tiene sustento en la reivindicación 23 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.
- ✓ **Nueva reivindicación 7:** corresponde a una nueva reivindicación donde se reclama una sal de dihidrogensulfato del compuesto reclamado en la nueva reivindicación 6, dicha sal tiene sustento en el ejemplo 4-II de la memoria descriptiva.
- ✓ **Nueva reivindicación 8:** corresponde a una nueva reivindicación donde se reclama una composición de la sal reclamada en la nueva reivindicación 7, dicha composición tiene sustento en las páginas 28, 38 y 39 de la memoria descriptiva.
- ✓ **Nuevas reivindicaciones 9 a 13:** corresponde a las reivindicaciones 27 a 31 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, en donde se ha modificado su redacción para darle mayor claridad y concisión al capítulo reivindicatorio modificado.
- ✓ **Nuevas reivindicaciones 14 a 15:** corresponden a nuevas reivindicaciones donde se reclama una método *in vivo* para inhibir la replicación de micobacterias, dicho método tiene sustento en la reivindicación 34 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, y en los ejemplos 20 y 25 de la memoria descriptiva

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que **las reivindicaciones 2 a 7, 9 a 23 y 32 a 34** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado fueron eliminadas del documento modificado. Asimismo, la numeración y dependencia ha sido modificada de acuerdo con dichos cambios.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por **15 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a los derivados sustituidos con halógeno de 7,8-dihidro-2h-1,6,9-trioxa-9a-borabenzotriciclo[4.1.0]hept-2-il)metanamina, como agente antimicobacteriano, que son objeto de la presente solicitud, y que cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

3.2. Claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio.

Con respecto a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, la señora examinadora afirma lo siguiente:

- ✓ *"Las reivindicaciones 1 y 8 carecen de concisión y sustento descriptivo ya que abarca cualquier sal del compuesto de la fórmula II y IIa, no solo aquellas sales farmacéuticamente aceptables sino todas las que puedan desarrollarse a partir de estos compuestos. La solicitud debe limitarse con fundamento en la materia realmente sintetizada por la solicitante y para la cual exista evidencia técnica de su utilidad."*

En relación a la objeción anterior, en primer lugar, me permito mencionar que se ha reducido el número de sustituyentes en las reivindicaciones 1 y 8 (nuevas reivindicaciones 1 y 2), tal como se muestra en el numeral 3.1 del presente memorial. En segundo lugar, me permito señalar que las nuevas reivindicaciones 3, 4 y 5 se refieren a las sales de los compuestos de Fórmula II y IIa que se quieren reclamar y las cuales tiene pleno sustento en la memoria descriptiva.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito amablemente solicitar que dicha objeción sea retirada.

- ✓ *"Las combinaciones de la reivindicación 27 y dependientes carecen de concisión y sustento descriptivo, ya que abarcan cualquier agente terapéutico conocido o que pueda desarrollarse en el futuro. No existe evidencia en la descripción que permita verificar el verdadero desarrollo de composiciones que comprendan dos o más fármacos que incluyan los compuestos de la fórmula II o IIa, y otros agentes terapéuticos y tampoco existe información relacionada con la utilidad de los mismos para resolver de manera inventiva el problema técnico de la presente solicitud."*

Frente a dicha objeción, me permito llamar la atención en el nuevo capítulo reivindicatorio, el cual se adjunta con este memorial, y en donde las reivindicaciones 27 a 31 (nuevas reivindicaciones 9 a 13) se han modificado, de tal manera que la reivindicación independiente contiene el grupo de donde se selecciona los agentes terapéuticos para realizar la combinación correspondiente. Por lo tanto la nueva reivindicación 9 es clara y concisa, y por lo tanto sus dependientes también lo son.

En consecuencia, respetuosamente me permito solicitar que dicha objeción sea reconsiderada.

4. **EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD.**

Por otra parte, la Señora Examinadora señala que el objeto de las reivindicaciones 27 a 33 no es patentable de acuerdo con el Artículo 20 de la Decisión Andina 486/2000, porque trata de una combinación de dos agentes lo cual está relacionado con un método de tratamiento, toda vez que una combinación involucra la actividad de administración secuencial o simultánea de dos agentes. Adicionalmente la Señora señala que la reivindicación 34 no es patentable con base en el mismo artículo de la Decisión Andina 486.

Con respecto a esta objeción, inicialmente, respetuosamente me remito al nuevo capítulo reivindicatorio en donde se han eliminado las reivindicaciones 32 a 34.

Por otro lado, me permito señalar que las reivindicaciones 27 a 31 (nuevas reivindicaciones 9 a 13) no se refieren en ningún momento a métodos de tratamiento, ni menciona ninguna de las formas de excepción a la patentabilidad tal como lo menciona la Guía para Examen de solicitudes de Patentes de Invención en donde cito con respecto a los métodos terapéuticos (Sección Excepciones a la Patentabilidad, numeral 2.4.4.):

“El examinador tendrá en cuenta que en general los métodos terapéuticos, quirúrgicos y de diagnóstico para seres humanos o animales no se consideran invenciones susceptibles de aplicación industrial.

Los métodos terapéuticos que implican la curación de enfermedades o mal funcionamiento del cuerpo no son patentables. Además, los tratamientos profilácticos o preventivos por ejemplo: inmunización contra enfermedades, tampoco son patentables.

Un método de tratamiento que consista en aplica una prótesis al cuerpo no es patentable. No obstante, la prótesis y el procedimiento que se realice fuera del cuerpo para hacer la prótesis sí son patentables.

*El método para la eliminación de parásitos que estén en el cuerpo del ser humano o de un animal, no es patentable; por ejemplo: la eliminación del gusano *Tenia solium*; y la eliminación del ectoparásito vector de la sarna llamando *Sarcoptes scabiei*.*

Algunos métodos de tratamiento de animales con propósitos en la agricultura no se consideran métodos de tratamiento. Por ejemplo, el tratamiento hormonal de animales de granja como ovejas, cerdos, vacas, etc., pueden ser patentables debido a que el objetivo del tratamiento es exclusivamente para incrementar la fertilidad de las hembras, el peso de los animales, o para incrementar la producción de leche.

Los métodos de contracepción no tienen aplicación industrial porque son utilizados en el área privada de la mujer.

Los métodos de diagnóstico in vivo, aplicados a los seres humanos o a animales no son patentables, sin embargo, los métodos de diagnóstico in vitro, aun cuando requieran muestra biológica, podrán ser elegibles para estudio de patentabilidad."

De esta forma, me permito resaltar que dichas reivindicaciones se refieren a combinación de diferentes agentes que pueden ser usados, por ejemplo, en el método de las nueva reivindicación 14, es decir en un método *in vitro*, lo cual es patentable.

Además, me permito adjuntar a este memorial dos documentos que contienen información enviada por el solicitante y que muestran la utilidad de dichas combinaciones, los anexos muestran el tratamiento en ratones con el compuesto GSK070 (compuesto de la misma familia que los reclamados en la presente solicitud) y diferentes agentes terapéuticos como: isoniazida, rimfampicina, etambutol, pirazinamida y linezolid. Por ejemplo la figura 3, muestra que la mejor combinación se dio entre 4 agentes terapéuticos, incluido el GSK070.

De acuerdo a los argumentos anteriormente solicitados, amablemente solicito que dicha objeción sea retirada.

5. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, la señora examinadora considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 11 carecería de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **US2013/165411 (D1)** y **Current Drug Targets, Volume 11, Number 3, March 2010, pp. 303-314(12) (D2)**.

En conexión con lo anterior, la Señora Examinadora inicialmente asegura que el documento D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga los derivados de la fórmula II, comprendiendo los compuestos objeto de la presente solicitud, siendo opcional la presencia de un grupo halógeno en el anillo aromático el cual está representado en la anterioridad como R5.

Adicionalmente, la Señora Examinadora afirma que el ejemplo 19 del documento D1 sugiere la presencia de un halógeno, particularmente flúor en la posición X de los compuestos seleccionados en la presente solicitud. De igual forma, lo ejemplos 9 y 24 de D1 enseñan el grupo metilo en la posición R² y el grupo -CH₂NH₂, seleccionado en la presente solicitud, en donde dichos compuestos corresponden a la sal clorhidrato.

De acuerdo al análisis de la Señora Examinadora, la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y los compuestos divulgados en el documento D1 consiste en que en que la presente solicitud reclama compuestos seleccionados a partir de las enseñanzas de D1 que no han sido divulgados de manera explícita en la anterioridad.

Así mismo, la Señora Examinadora afirma que la diferencia previamente mencionada logra el efecto de proveer agentes antiinfecciosos alternativos.

Por otro lado, la Señora Examinadora establece que el documento D2 provee enseñanzas que motivan a la persona versada en la materia a seleccionar compuestos en los cuales el anillo aromático contiene un halógeno. Esto último debido a que, asegura la señora examinadora, el documento D2 indica que la halogenación de agentes terapéuticamente activos provee ventajas farmacológicas, de igual modo, D2 enseña que la halogenación se realiza principalmente sobre los anillos aromáticos.

Adicionalmente, la Señora Examinadora considera que al comparar los valores MIC frente a cepas estándar de *M. tuberculosis* H37Rv presentados por la solicitante en la descripción, se puede concluir que los compuestos halogenados seleccionados en la presente solicitud carecen de un efecto inesperado o sorprendente, toda vez que poseen actividad con valores de 0.47, 0.6 y 0.3 μM , mientras que el compuesto halogenado divulgado en D1 (ejemplo 19 que corresponde al ejemplo 13 de la presente solicitud) que también fue evaluado por la solicitante, presenta actividad dentro del mismo rango con un valor de 0.55 μM .

De acuerdo a lo anterior, la Señora Examinadora considera que la persona normalmente versada en la materia seleccionaría los agentes halogenados con fundamento en las ventajas encontradas para los mismos como lo enseña el documento D2 a partir de la materia previamente divulgada en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo tanto, la señora examinadora asegura que la reivindicación 1 es obvia.

Por último, la señora examinadora afirma que las reivindicaciones dependientes 2 a 33 no mencionan características inventivas adicionales, y que por lo tanto tampoco se pueden considerar inventivas.

En respuesta a tales afirmaciones, **me permito señalar que las enseñanzas de dichos documentos, de ninguna manera anticipan o sugieren de manera obvia los compuestos derivados sustituidos con halógeno de 7,8-dihidro-2h-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-il)metanamina, como agentes antimicobacterianos, con todas y cada una de sus características técnicas esenciales, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial.**

En primer lugar, me permito mencionar que a la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio modificado, que se presenta junto a este memorial, se han limitado el número de sustituyentes, de tal forma que el sustituyente X se selecciona de cloro o bromo, y R^1 y R^2 puede ser H o $-CH_3$. Debido a lo anterior, los compuestos reclamados en la presente solicitud de patente se distancian a un más de aquellos descritos en D1, ya que para los compuestos reclamados es obligatorio el halógeno en posición 4, el cual debe ser cloro o bromo, en el caso que D1 esto no sucede, ya que el halógeno puede no encontrarse en dicha posición o en ninguna otra, y en donde además se usa el halógeno flúor como sustituyente.

Junto a lo anterior, me permito llamar la atención en la figura 1 del documento D1, la cual describe los compuestos tipo boro tricíclicos que para esa solicitud de patente carecen o poseen actividad en contra de la bacteria patógena gram-negativa *A. baumannii*.

Así mismo, según dicha figura la sustitución de un halógeno (círculo azul) desfavorece la actividad biológica, y muestra la importancia del sustituyente $-CH_2OH$ en la posición 8 de la molécula (círculo rojo). Es importante notar que cuando la sustitución en posición 8 está dada por $-CH_2OH$ y no hay sustitución de halógeno, la concentración mínima inhibitoria (MIC, por sus siglas en inglés) disminuye un orden de magnitud, es decir mejora su actividad inhibitoria frente al patógeno, cuadro superior de la figura 1. Por otro lado, los ejemplos 18 y 19 tienen la sustitución $-CH_2OH$ y además una sustitución de Flúor, en diferentes posiciones, en dichos compuestos la actividad biológica esta desfavorecida, incluso el ejemplo 17 que no posee el grupo OH no muestra actividad, cuadro inferior de la figura 1.

Adicionalmente, el hecho anterior es descrito en el mismo documento D1: *"En un notable contraste con los principios establecidos de bioesterioismo, incluso la simple sustitución de un átomo de hidrógeno en un anillo de benceno de la estructura del compuesto del Ejemplo 3 por flúor conduce a una actividad reducida en los compuestos del Ejemplo 17 y 18."* (Párrafo 217 de D1), y también *"Como se indicó anteriormente, incluso modificaciones estructurales menores en los compuestos potentes (Figura 1, estructuras de la caja superior) conducen a una pérdida dramática de la actividad contra A. baumannii en compuestos estrechamente relacionados resultantes (Figura 1, estructuras de caja inferiores). Esto contrasta con modificaciones isostéricas que son permitidas por SAR para muchas otras clases de agentes bioactivos (según lo revisado por Meanwell en J. Med. Chem., 2011, volumen 54, pp. 2529-2591) pero desfavorecidos para la clase de boro tricíclico antibacterianos proporcionados aquí."* (Párrafo 218 de D1)

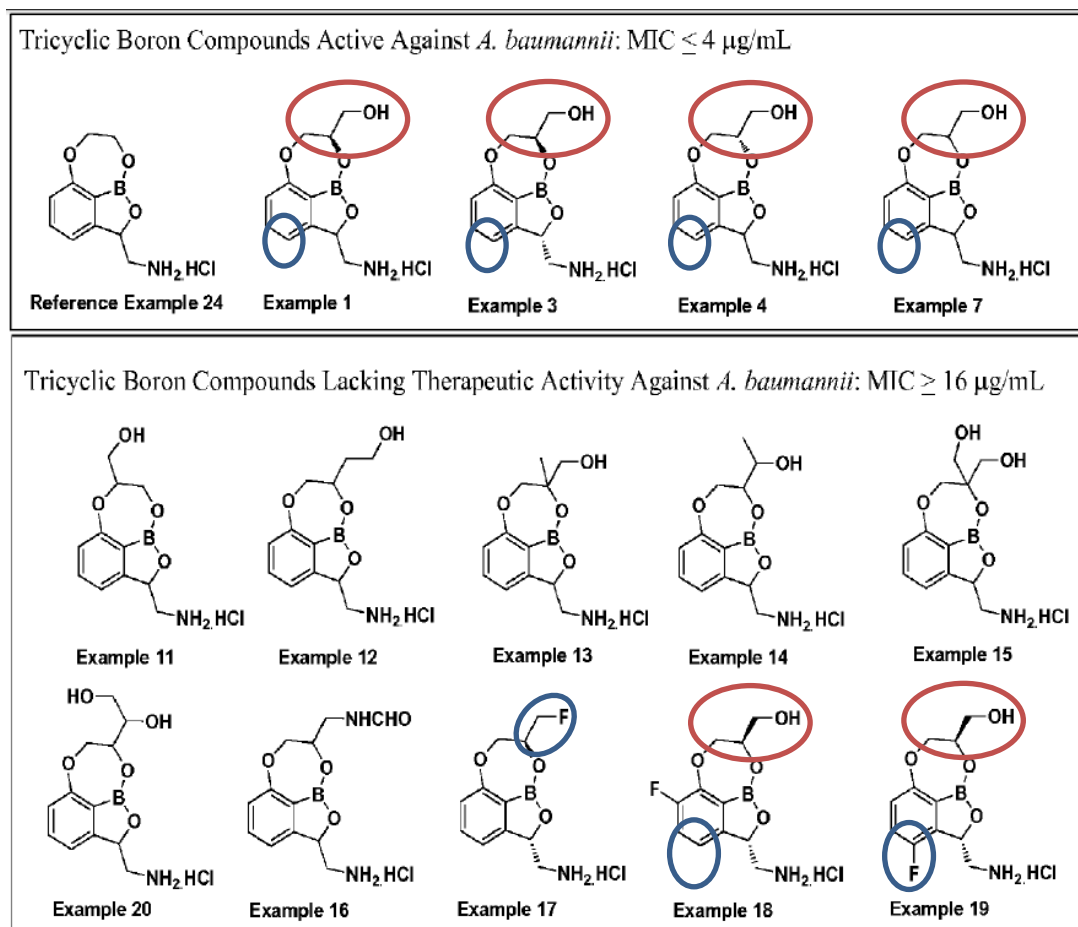


Figura 1 del documento D1

A la luz de los anteriores argumentos, me permito manifestar que el documento D2 no da ninguna información adicional que lleve a realizar algún cambio a la información ya proporcionada por D1. Tal y como se manifiesta a lo largo del documento D2, realizar sustituciones con halógenos dependerá mucho de la diana molecular de trabajo, y sería de utilidad si D1 no tuviera sustituciones con halógenos, particularmente flúor, que como se discutió previamente no proporcionan ninguna ventaja sobre aquellos compuestos que no tiene estas sustituciones.

Adicionalmente, me permito indicar que, contrario a lo que asegura la señora examinadora, como se puede ver en la Tabla 4B, los ejemplos 2, 4, 10 y 12 (G2-Br, G4-Cl, G10-Br y G12-Cl) muestran un aumento en la selectividad para inhibir el crecimiento de *M. tuberculosis* contra la toxicidad para las células HepG2 humanas para un compuesto de benzoxaborol tricíclico. A manera de ejemplo, me permito mencionar que se encontró que los compuestos del Ejemplo 2, G2-Br, y del Ejemplo 4, G4-Cl, tienen índices de selectividad contra *M. tuberculosis* de 4,177 y $>12,500$, respectivamente (véase la Tabla 4B). Además, como se ve en la Tabla 4B, se encontró que los valores IC_{50} para estos compuestos contra *M. tuberculosis* son sub-micromolares, de 0.13 y 0.1, respectivamente. Por lo tanto, los compuestos ahora reclamados en el capítulo reivindicatorio modificado presentan un efecto técnico mejorado sobre los demás compuestos.

En base a todos los argumentos anteriormente presentados, me permito asegurar que, contrario a las afirmaciones de la señora examinadora, la persona normalmente versada en la materia no tendría motivación alguna para usar las enseñanzas de D2 para modificar los compuestos descritos en D1, llegando a cambiar el halógeno y además emplear únicamente grupos metilo en la posición 8 o ningún sustituyente en dicha posición, esperando obtener el compuesto reclamado en la presente solicitud, y que además presenten una actividad mejorada.

Por lo tanto, me permito asegurar que la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio modificado, no es obvia a partir de las enseñanzas del documento D1, es decir que si posee nivel inventivo.

Ahora bien, con respecto a las reivindicaciones 2 a 15 del capítulo reivindicatorio modificado, teniendo en cuenta que las mismas son dependientes de la reivindicación 1, los argumentos presentados anteriormente son igualmente aplicables, por lo tanto, me permito afirmar que dichas reivindicaciones también poseen nivel inventivo.

En consecuencia, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del nuevo capítulo reivindicatorio presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

6. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro, conciso y cuenta con pleno soporte en la descripción al reclamar compuestos de , 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 el documento citado, se estableció de manera incontrovertible que los derivados sustituidos con halógeno de 7,8-dihidro-2h-1,6,9-trioxa-9a-borabenzotriciclo[4.1.0]hept-2-il)metanamina, los cuales son objeto de la solicitud en estudio, son novedosos y de ninguna manera resultaría evidente para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos referenciados, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

7. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- (a) Copia de las páginas **111 a 113** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **15 reivindicaciones**; y
- (b) Dos documentos enviados por el solicitante descritos en el numeral 4 del presente memorial.

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,



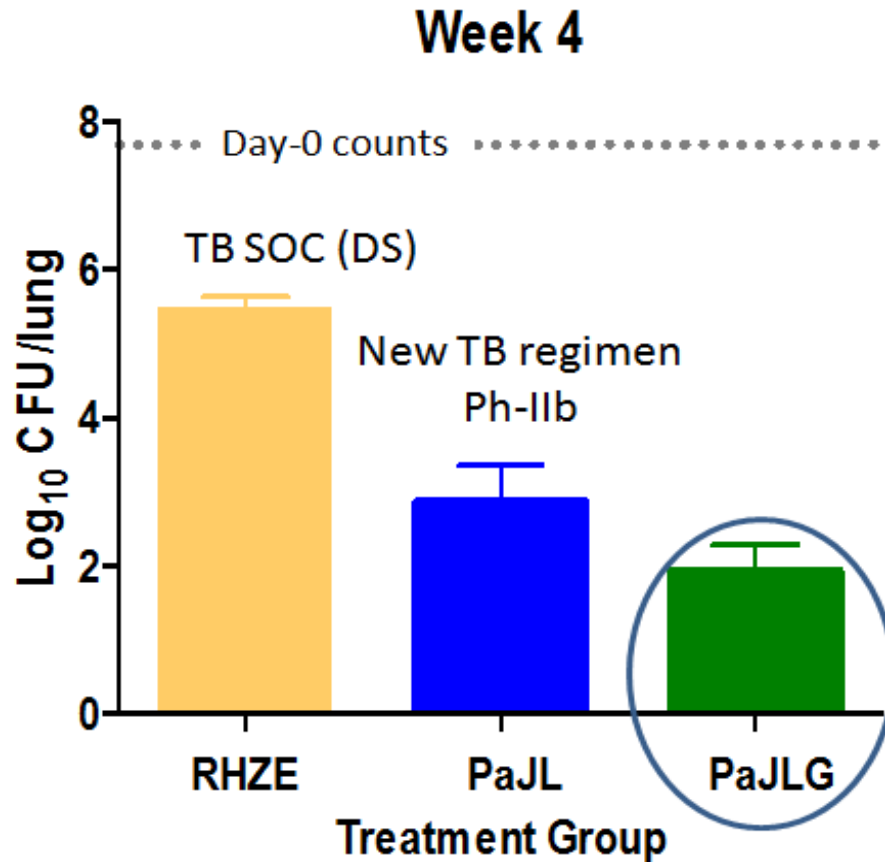
ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: notificacionesip@lloredacamacho.com
notificacionespatentes@lloredacamacho.com

In vivo activity of GSK070 in combinations

GSK070 adds activity to the Nix-TB combo



R: Rifampicin 10 mg/kg

H: Isoniazid 10 mg/kg

Z: Pyrazinamide 150mg/kg

E: Ethambutol 100 mg/kg

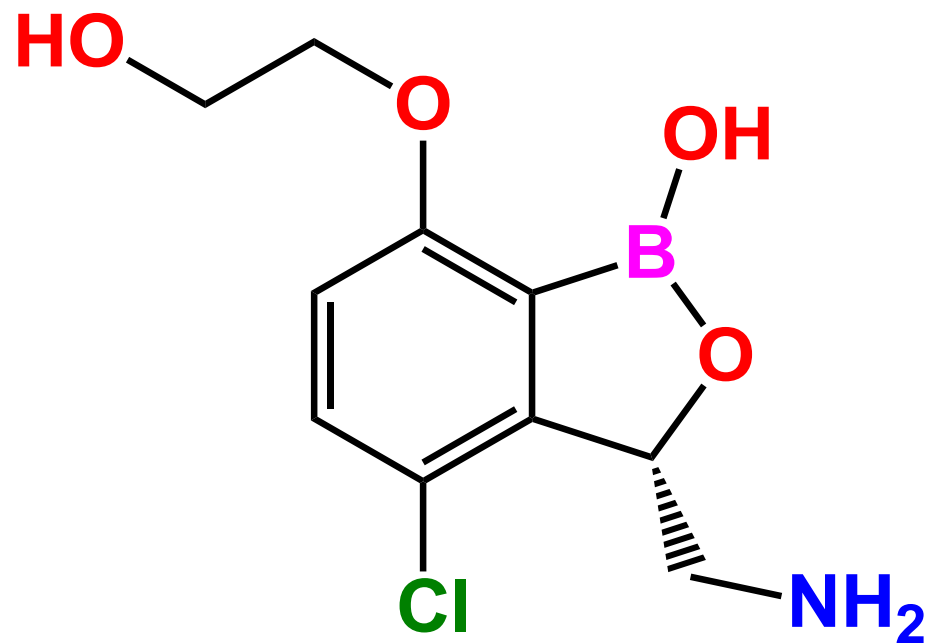
Pa: Pretomanid (PA-824) 100 mg/kg

J: Bedaquiline (Sirturo) 25 mg/kg

L: Linezolid 100 mg/kg

G: GSK070 10 mg/kg

... and as a result...



... GSK070 has now entered clinical phase!

In vivo antitubercular activity of GSK070, a Mycobacterium tuberculosis leucyl-tRNA synthetase inhibitor



L. Guijarro¹, J. Rullas¹, X. Li², M.R.K. Alley², D. Barros¹
¹GlaxoSmithKline (GSK), Tres Cantos Medicines Development Campus, Tres Cantos, Madrid, Spain. ²Anacor Pharmaceuticals Inc., Palo Alto, CA, USA

Introduction

Tuberculosis (TB) is a chronic, air-borne infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). According to the WHO, one-third of the world population is currently infected with TB. The prevalence of multi-drug resistant TB (MDR-TB) is very high in underdeveloped nations due to lack of adherence to therapy. Consequently, there is an urgent need to develop novel, fast acting anti TB drugs with high potency that can provide treatment options for MDR and reduce the duration of therapy to improve adherence. Protein synthesis inhibitors play an important role in the treatment of tuberculosis. Parenteral aminoglycosides form a key part of the treatment of multidrug-resistant (MDR) TB and currently the oxazolidinones are the only class of protein synthesis inhibitors that are orally bioavailable and are effective against TB. The rise of resistance including extensively (XDR) and totally resistant (TDR) TB demands the need for new oral frontline drugs. Here, we show the excellent in vivo profile of GSK070, a new Mycobacterium tuberculosis leucyl-tRNA synthetase inhibitor (LeuRS).

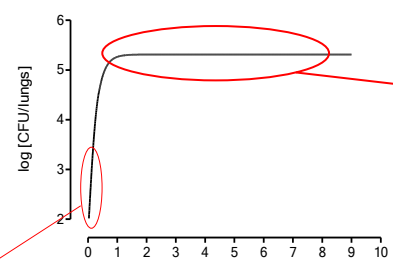
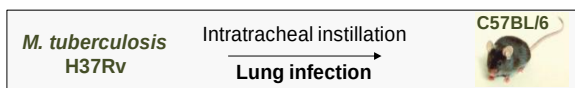
Methods

Laboratory Animals. Female C57BL/6 mice were used in acute and chronic assay. Female BALB/c mice were used for combo studies. All animal studies were ethically reviewed and carried out in accordance with European Directive 2010/63/EU and the GSK Policy on the Care, Welfare and Treatment of Animals.

Sampling, quantification and efficacy data analysis

- Administration schedule: once a day (7/7 for 7days in acute assay, 7/7 for 8 weeks for chronic assay and 5/7 for 4 weeks in combo studies), oral route for every product.
 - Data analysis: Non linear fitting to logistic equation of log10 (logCFU in lungs).Parameters of efficacy:
 - 1-ED₉₉: Dose in mg/kg that reduced bacterial burden by two logCFU with respect to untreated mice.
 - 2-ED_{max}: Dose in mg/kg that shows a reduction of 90% of the total logCFU reduction
 - 3-Maximum effect: Maximum reduction of logCFU
- Software: GraphPadPrism 5.0

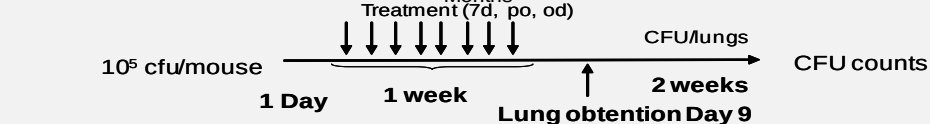
Experimental designs :



CHRONIC ASSAY

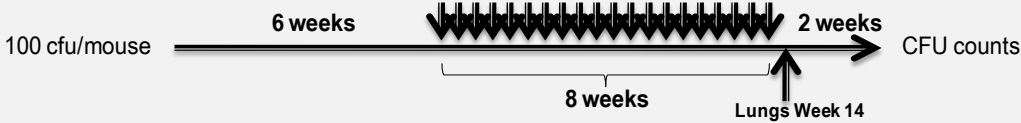
ACUTE ASSAY

Acute assay



Exponential growth
Intracellular
No evidence of granulomas

Chronic assay



No net growth
Intracellular
Presence of granulomas

Combo studies

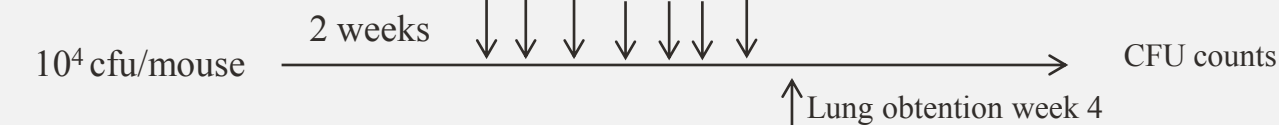


Figure 1.- Design and general characteristics of the Acute and Chronic assays and Combo study design.

Objective:

- 1.-To evaluate the antimycobacterial activity of GSK070 in monotherapy in the standard acute and chronic murine assays.
- 2.-To evaluate the effect of the addition of GSK070 provides to a combination with emerging anti-TB agents including Bedaquiline, PA-824 and Linezolid.

Results:

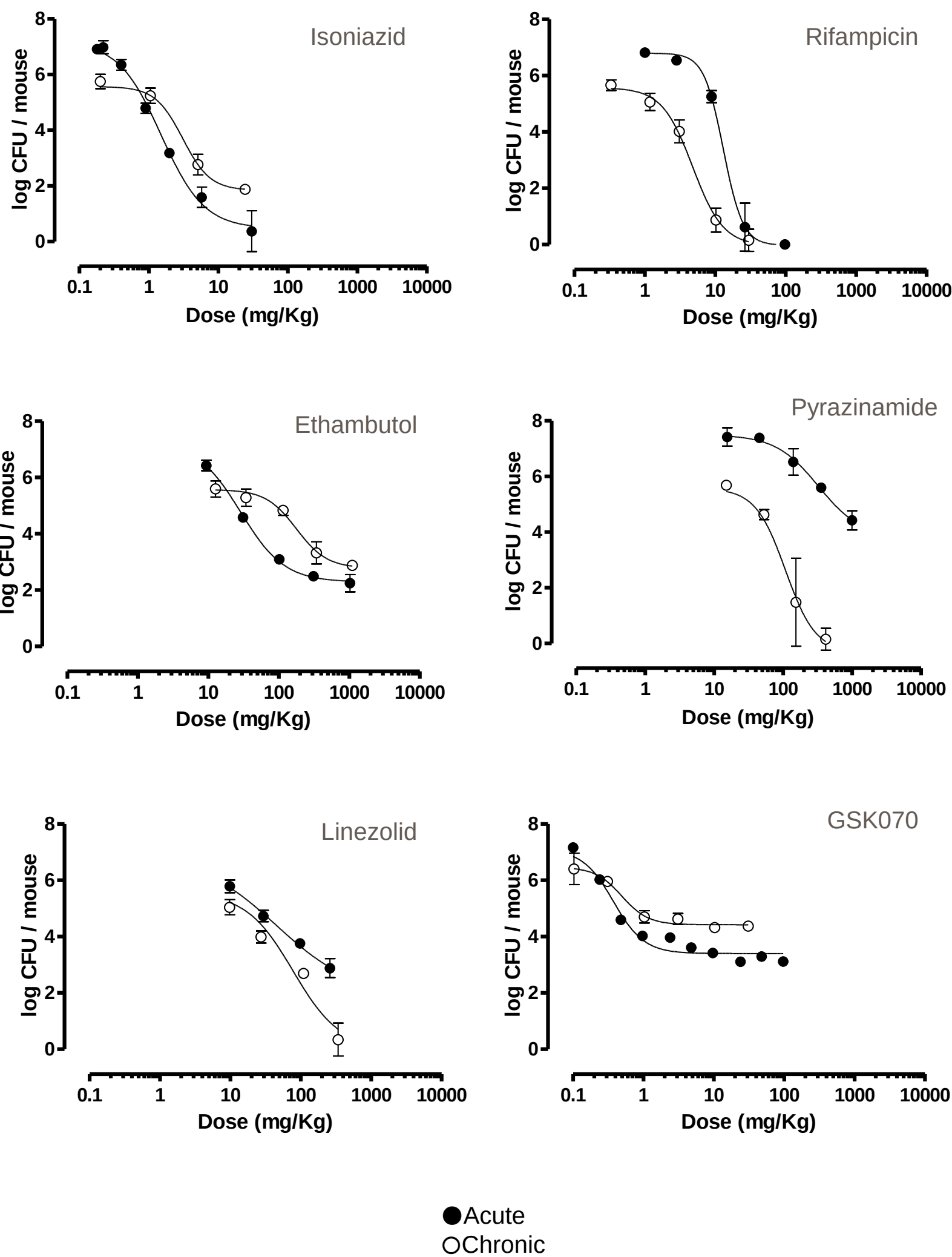


Figure 2.-Pattern of efficacy of GSK070 in the acute and chronic murine models. Dose response curves of antituberculars against *M. tuberculosis* in the acute (solid symbols) and chronic (open symbols) models.

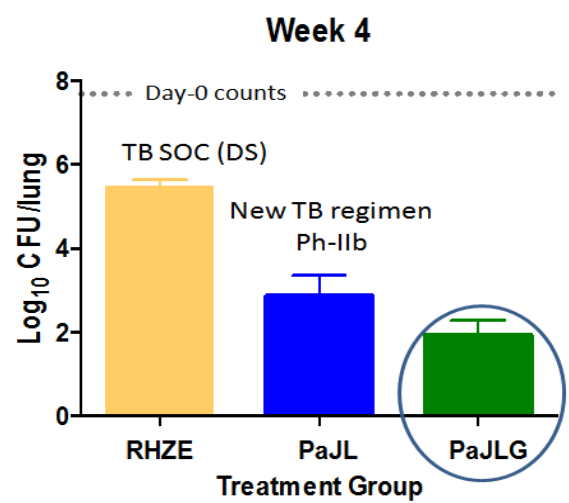


Figure 3.-Decline in lung CFU counts in a chronic mouse model after 4 weeks of dosing with combos containing GSK070

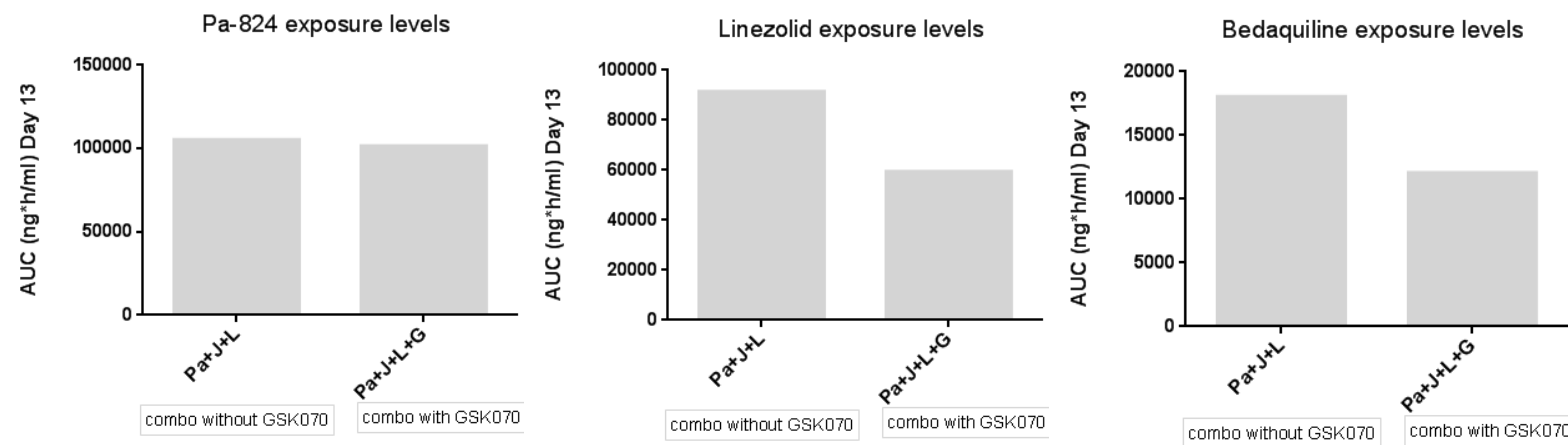


Figure 4.-Exposure levels in a chronic mouse model after 13 days of dosing with combos containing or not GSK070

References

For the acute and combination studies have been previously described by Rullas et al. (AAC 2010; 54:2262) for the acute assay and Nuermberger et al. (AAC 2008; 52:1522) for the model used for the combinations.

Conclusions

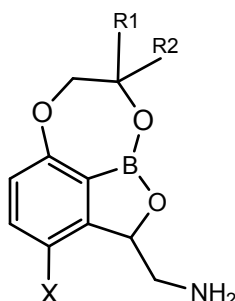
- GSK070 is the most potent compound tested so far in the acute or chronic models in terms of administered dose.
- GSK070 has excellent in vivo antitubercular activity with demonstrated efficacy in both the standard acute and chronic murine assays. The ED_{max} is around 1m/kg in both assays, this dose were used for human dose projection.
- GSK070 provides a faster effectiveness of the combination with emerging anti-TB agents including J, Pa and L being more active than standard of care (RHZE).
- No significant changes were observed in exposure levels of PA-824 (Pa), Linezolid (L) and Bedaquiline (J) when administered in combination with GSK070 (G). So, the greater efficacy observed adding GSK070 to the PaJL combination cannot be explained by an increase in PA-824, Bedaquiline, or Linezolid exposures.

Acknowledgements

The authors are indebted to the staff of GSK Tres Cantos, TB Therapeutic efficacy Department for its contribution performing the *in vivo* experiments (acute and chronic assays) and all the staff at GSK Tres Cantos-Laboratory Animal Science for procuring and maintaining the mice used in acute and chronic assays. We acknowledge to Jaime de Mercado (GSK Tres Cantos, Preliminary Safety – PK/PD) who analyzed the exposure levels of combination studies. We are indebted to Maria Teresa Fraile (GSK Tres Cantos, Pharmacology Department) for preparation of formulations. We acknowledge the work of Maria Angeles Burgos (GSK Tres Cantos, TB Biology) for culture medium preparation for acute and chronic assays. We are especially indebted to our partners at Baltimore-Johns Hopkins University, who performed the combination studies and the Global Alliance for TB Drug Development, who not only helped to support this work financially but also provided advice and facilitated collaborations within the TB scientific community.

REIVINDICACIONES

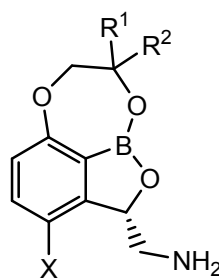
1. Un compuesto que tiene una estructura como se muestra en la Fórmula II:



Fórmula II

en donde X se selecciona de cloro, o bromo, y R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H y $-CH_3$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto que tiene una estructura como se muestra en la Fórmula IIa:



Fórmula IIa

en donde X se cloro, o bromo, y R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H y $-CH_3$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona a partir de una sal de un clorhidrato, un bromhidrato, un yodhidrato, un nitrato, un carbonato, un monohidrogenocarbonato, un fosfato, un monohidrogenofosfato, un dihidrogenofosfato, un sulfato, un monohidrogensulfato, un dihidrogensulfato, un fosfonato, un acetato, una propionato, un isobutirato, un maleato, un malonato, un benzoato, un succinato, un suberato, un fumarato, un glucuronato, un galacturonato, un lactato, un mandelato, un ftalato, un bencen-sulfonato, un p-tolil-sulfonato, un citrato, un tartrato, o un metan-sulfonato.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de un aminoácido incluyendo una sal de un arginato o de un lisinato.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de clorhidrato o una sal de dihidrogensulfato.
6. Un compuesto, (S)-(3-cloro-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-il)metanamina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. Una sal farmacéuticamente aceptable, dihidrógensulfato de ((S)-(3-cloro-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]-azulen-2-il)-metanamina • H₂O.
8. Una composición farmacéutica que comprende la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 7, junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
9. Una combinación que comprende:
un primer agente terapéutico que es la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 7;
opcionalmente un segundo agente terapéutico;
opcionalmente un tercer agente terapéutico;
opcionalmente un cuarto agente terapéutico;
opcionalmente un quinto agente terapéutico; y
opcionalmente un sexto agente terapéutico,
en donde el segundo, tercero, cuarto, quinto o sexto agente terapéutico opcional no es la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 4;
en donde además, el segundo, tercero, cuarto, quinto y sexto agente terapéutico opcional se selecciona independientemente de isoniazida, rifampina, pirazinamida, etambutol, moxifloxacina, rifapentina, clofazimina, bedaquilina (TMC207), nitroimidazooxazina PA-824. , delamanid (OPC-67683), una oxazolidinona, un análogo de EMB SQ109, una benzotiazinona, una dinitrobenzamida y un agente antiviral.

10. La combinación de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la oxazolidinona es linezolid, tedizolid, radezolid, sutezolid (PNU-100480) o posizolid (AZD-5847).
11. La combinación de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el segundo, tercero, cuarto, quinto y sexto agente terapéutico opcional se selecciona de un agente terapéutico aprobado o recomendado para el tratamiento de la tuberculosis.
12. La combinación de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el agente antiviral es un agente antirretroviral.
13. La combinación de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el agente antirretroviral es zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavudina, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudina, todoxil, emtricitabina, alovudina, amdoxovir, elvucitabina, nevirapina, delavirdina, efavirenz, lovirida, inmunocal. , oltipraz, capravirina, lersivirina, GSK2248761, TMC-278, TMC-125, etravirina, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, darunavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, enfuvirtida, T-20, T -1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS-663068 y BMS-626529, 5-Helix, raltegravir, elvitegravir, GSK1349572, GSK1265744, vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc, TAK449, didanosina, tenofovir, lopinavir o darunavir.
14. Un método *in vitro* para matar micobacterias y/o inhibir la replicación de micobacterias, que comprende poner en contacto la micobacteria con una cantidad eficaz de la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 7, para matar las micobacterias y/o inhibir la replicación de las micobacterias.
15. El método según la reivindicación 14, en donde la micobacteria es *Mycobacterium tuberculosis* o *Mycobacterium avium*.