



No. 12-133089- -00006-0000

Fecha: 2014-03-04 15:44:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 EASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 30**Clarke, Modet & Cº**

COLOMBIA

P-3456

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 12-133.089

Solicitud de patente a nombre de **CATABASIS
PHARMACEUTICALS, INC.**

Yo, SILVANA MARIA LOPEZ DIAZ identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución adjunta de la sociedad **CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC.**, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 19471 notificado por fijación en lista el 22 de octubre de 2013, relacionado con concepto técnico de fondo, para el cual se solicitó prórroga, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se realizaron las siguientes modificaciones:
 - 1.1 Como primera medida, se modificó la reivindicación independiente 1 con el fin de definir el ácido graso y el conjugado molecular.
 - 1.2 Adicionalmente, se modificaron las reivindicaciones 2, 3, 10, 11 y 12 con el fin de eliminar el término “opcionalmente” y de definir claramente los términos “cicloalquilo”, “heterociclo”, “heteroarilo”, “O-arilo”.
 - 1.3 Así mismo, se eliminaron los términos “hidratos”, “solvatos” y “profármacos” de las reivindicaciones 2, 3, 10, 11 y 12.
 - 1.4 Finalmente, se eliminaron las antiguas reivindicaciones 15 a 20.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y nivel inventivo planteadas por el

P-3456

1/30

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

examinador en su concepto técnico. En cuando al número de reivindicaciones nos permitimos decir que no se paga por reivindicación adicional dado que el nuevo capítulo reivindicatorio corresponde en esencia la original y por el cual ya se pagó dicha tasa.

2. Excepción a la patentabilidad

En primer lugar, el examinador estableció en su concepto técnico que *“El objeto de las reivindicaciones 15 a 20 no es patentable...”*, a lo cual el solicitante manifiesta que dichas cláusulas han sido eliminadas del pliego reivindicatorio como se indicó previamente.

3. Claridad de la solicitud

Respecto a este punto, el solicitante manifiesta que mediante las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

Ahora bien, el examinador indica en términos generales que el *“capítulo reivindicatorio no está soportado en la descripción porque no hay suficientes ejemplos que demuestren que se hayan obtenido los compuestos de la formula (I)”*, a lo cual el solicitante muy respetuosamente manifiesta que el análisis realizado por el examinador es inadecuado toda vez que es lógicamente incorrecto que si la preparación de un compuesto reivindicado no se ha descrito en la descripción, este no puede ser preparado por un experto en la materia. Las páginas 57-67 de la solicitud presentada en fase internacional divulgan los Esquemas 1-11 que enseñan al experto en la materia cómo preparar toda la amplitud de los compuestos de las fórmulas I, IA, IB, IC e II. Las páginas 68-98 divulgan veinticinco (25) Ejemplos con procedimientos experimentales detallados que ilustran al experto en la materia cómo preparar los compuestos de las fórmulas I, IA, IB, IC e II.

Sumado a lo anterior, el examinador realizó un análisis incompleto de la materia divulgada en las reivindicaciones. Por ejemplo, es incorrecto establecer que los compuestos preparados deberían estar limitados a aquellos en donde r es 2 y s es 6 porque no hay suficientes ejemplos para soportar una reivindicación más amplia. Existen numerosos compuestos preparados y/o enunciados, por ejemplo, en donde r es 3 y s es 5 (ver reivindicación 13, compuestos I-71, I-72, I-97, I-73, e I-74; y páginas 87-88 de la descripción como fue presentada en fase internacional).

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Así las cosas, es claro que no existe ninguna necesidad de limitar el alcance de la invención o reducir el alcance de las reivindicaciones 2, 3, 10, 11 y 12, como lo pretende erróneamente el examinador.

En consecuencia, nos permitimos informar que las nuevas reivindicaciones 1 a 14 se ajustan a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486.

4. Nivel Inventivo

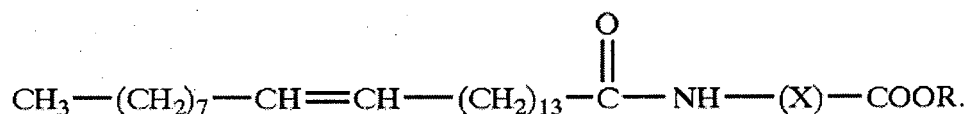
El examinador establece en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 1 a 10 y 12 a 14 de la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de los documentos US 6956059 (D1) y US 5242905 (D2).

De este modo, me permito que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Así las cosas, el solicitante manifiesta que la presente invención tal como se encuentra definida en las reivindicaciones 1 a 14 cumple con el requisito de nivel inventivo con relación a los documentos D1 y D2, tal como se demostrará a continuación.

En primer lugar, el solicitante considera importante resaltar el hecho que el documento D1 divulga una amida de ácido nervónico de fórmula (I) en donde la porción NH(X)COOH es un residuo de aminoácido.

(I)

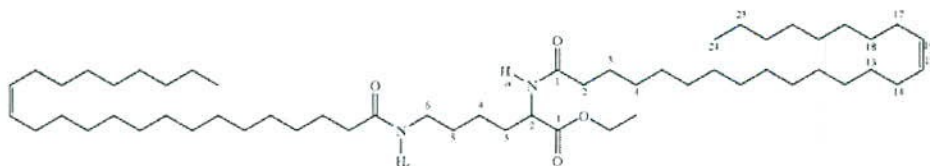


Así, la porción X puede ser R1-CHY, en donde R1 es una unión, Y es NHR2 y R puede ser H o un residuo de un ácido carboxílico, tal como un ácido graso C18-C24 mono o poliinsaturado (ver D1, columna 3, líneas 43-65). Sin embargo, los inventores de D1 prepararon los compuestos mostrados en las columnas 5-6, donde estos compuestos preparados no muestran ácidos poliinsaturados vinculados a ácido nervónico. Por ejemplo, ver los siguientes derivados de lisina de D1, columnas 5-6.

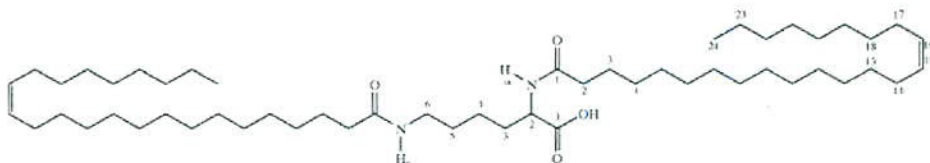
Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

N_{10},N_{11} -di-(z-15-tetracosenoyl)-L-lysine ethyl ester



N_{10},N_{11} -di-(z-15-tetracosenoyl)-L-lysine



Ahora bien, con relación a D1, una persona versada en la materia no tendría ninguna razón para reemplazar ácido nervónico con ácido fumárico para mejorar la actividad de los compuestos de D1. La característica técnica clave de D1 es entregar ácido nervónico al cerebro (ver D1, columna 1, línea 53 a columna 2, línea 5; columna 2, líneas 40-44). Dado que la entrega de ácido nervónico al cerebro se logra por medio de la vinculación de éste a un aminoácido, reemplazar ácido nervónico con ácido fumárico en los compuestos de D1, volvería a dicho documento completamente inoperante, tal como puede ser evidente y claro para un experto en la materia.

Con referencia a los derivados de lisina en D1, aún si, podría decirse que, el experto en la materia hubiera cambiado la amida de ácido nervónico de mano izquierda a una amida de fumarato, dicha persona versada en la materia no tendría ninguna razón para intercambiar la amida de ácido nervónico de mano derecha por una amida de ácido poliinsaturado. Esto volvería a D1 completamente inoperante, toda vez que no habría ningún medio para entregar el ácido nervónico al cerebro.

De otra parte, resaltamos el hecho que D2 no resuelve ni supera las deficiencias de D1, ya que D2 describe amidas de aminoácido de ácido fumárico para tratar psoriasis, que es una enfermedad de la piel, donde dicha anterioridad no menciona ni sugiere en ningún momento el ácido nervónico. Así, dicho documento D2 tampoco menciona la operación de entregar una medicina al cerebro, ni la entrega de ácido nervónico al cerebro. Los ácidos grasos tampoco son descritos ni enseñados en el documento D2, al igual que las amidas de ácido graso.

Por lo tanto, queda completamente claro que una persona versada en la materia no tendría ninguna razón para ver el documento D2 con el fin de mejorar los compuestos de D1 y así mejorar la entrega de ácido nervónico al cerebro.

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

De acuerdo con lo anterior, se puede entender y se reconoce que el examinador ha reconstruido la presente invención utilizando la descripción y las reivindicaciones como un cianotipo al escoger y seleccionar las características de la presente invención a partir de los documentos D1 y D2, lo cual se entiende como una reconstrucción clásica de tipo retrospectivo o “hindsight”, lo cual es completamente inadecuado e inaceptable y por lo cual, las objeciones realizadas a la presente invención por nivel inventivo se deben retirar.

En consecuencia, las nuevas reivindicaciones 1 a 14 cumplen con el requisito de nivel inventivo, tal como se define en el artículo 18 de la Decisión 486 y como se explica detalladamente en el Manual Andino y la Guía para Examinadores de la Superintendencia de Industria y Comercio.

En resumen, me permito decir que gracias a las modificaciones expuestas en el punto 1 de este memorial y los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de claridad y nivel inventivo respecto al conjugado molecular y los compuestos expuestos en el nuevo capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,



SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22.468.787 de Barranquilla

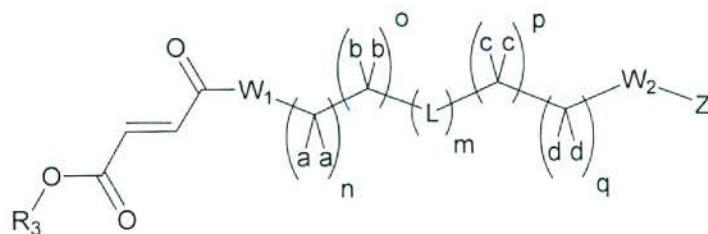
T.P 147463 del CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Un conjugado molecular que comprende un fumarato y un ácido graso en donde el conjugado molecular es capaz de hidrólisis in vivo para producir Fumarato libre y ácido graso libre en donde el ácido graso es seleccionado de ácido *all-cis*-7,10,13-hexadecatrienoico, ácido α -linolenico, ácido estearidonico, ácido eicosatrienoico, ácido eicosatetraenoico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, ácido tetracosapentaenoico, ácido tetracosahexaenoico y ácido lipoico.

2. Un compuesto de la fórmula I:



I

o una de sus sales, enantiómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo;

en donde

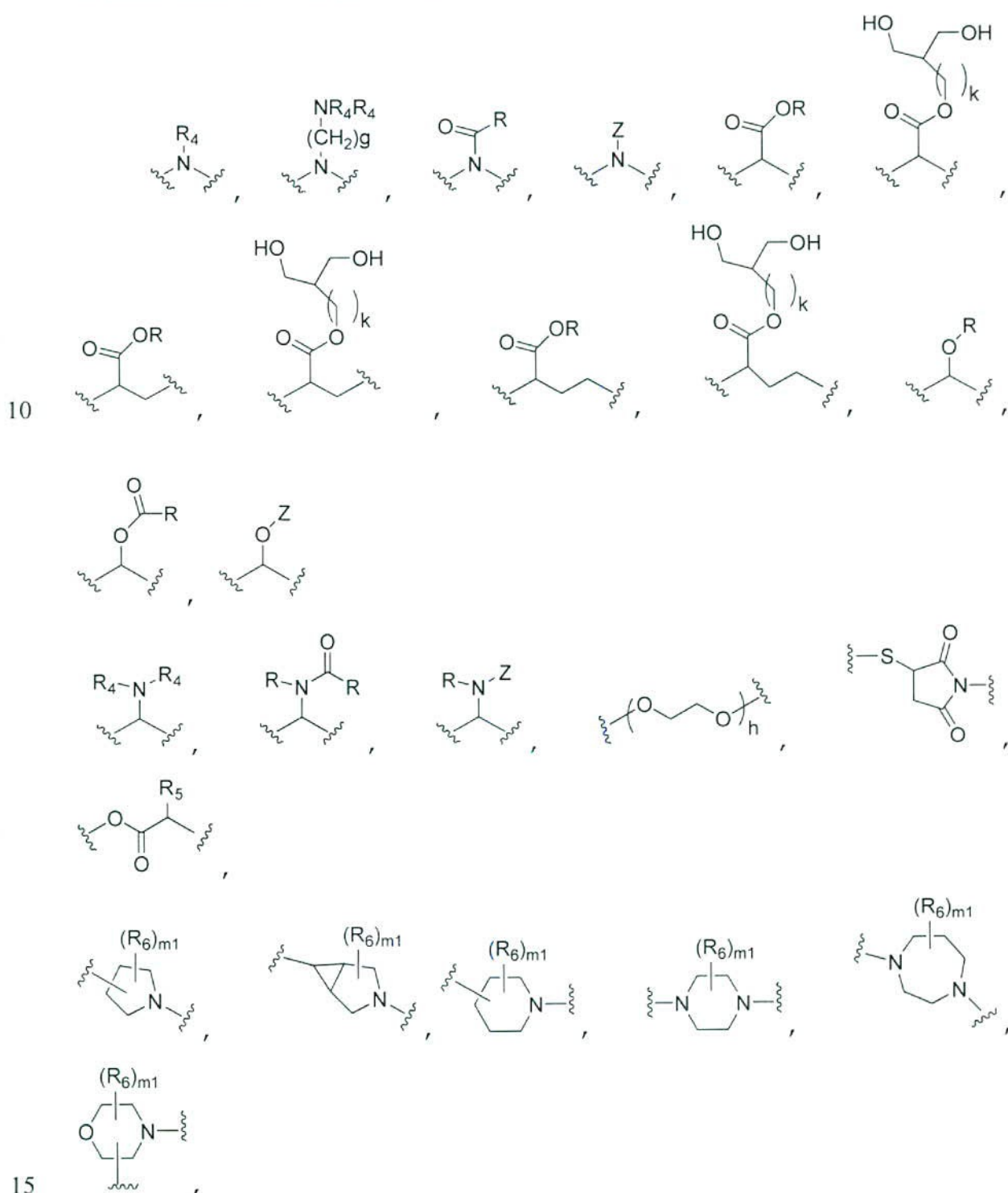
cada W_1 y W_2 es, de modo independiente, cero, O, S, NH o NR o W_1 y W_2 se pueden tomar juntos para formar un grupo imidazolidina o piperazina sustituido o no sustituido;

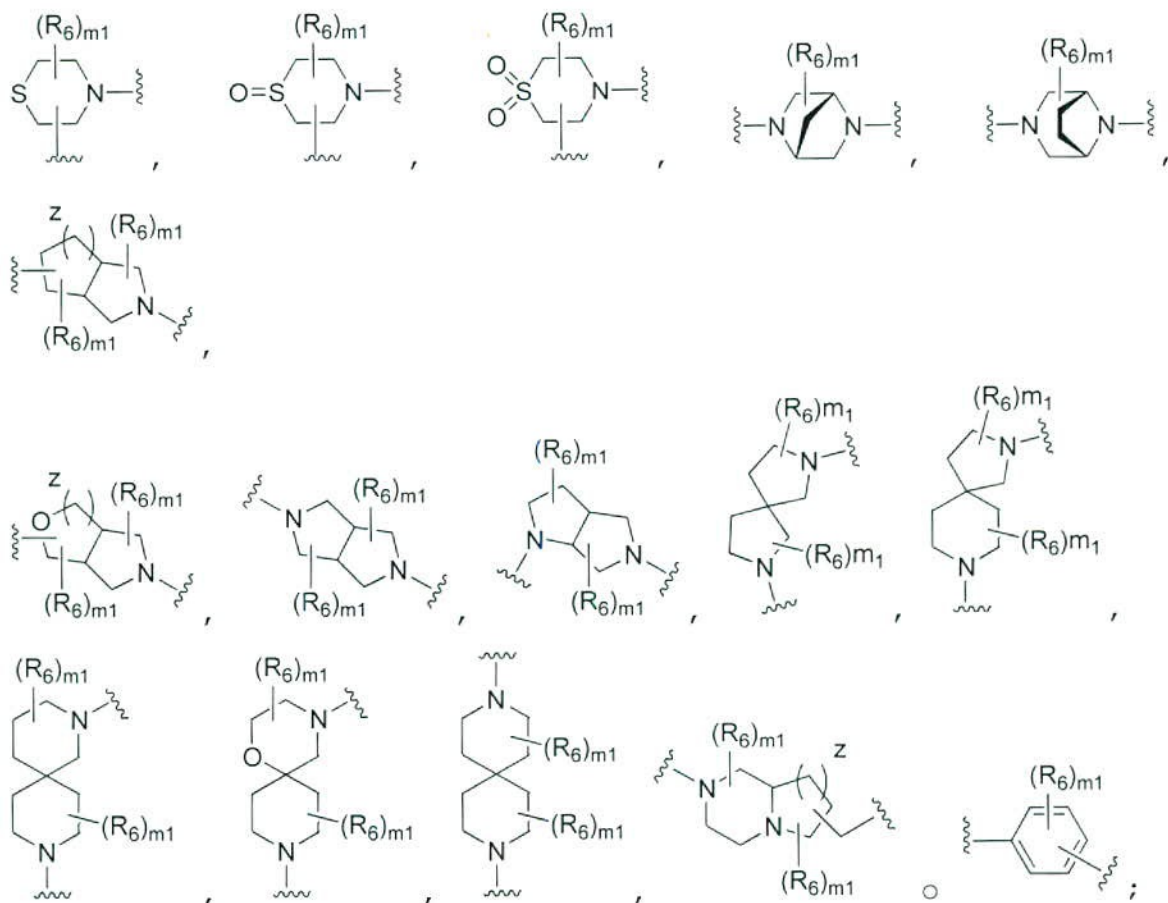
cada a, b, c y d, es, de modo independiente, -H, -D, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)OR, -O-Z o bencilo o dos de a, b, c y d se pueden tomar juntos, junto con el carbono individual al que están unidos, para formar un cicloalquilo que contiene 3-6 átomos de carbono o un heterociclo el cual es un hidrocarburo monicíclico o bicíclico que contiene 3-12 átomos de carbono en donde por lo menos uno de los átomos de carbono es sustituido con un O, N o S;

cada n, o, p y q es, de modo independiente, 0, 1 ó 2;

cada L es, de modo independiente, cero, -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S-S-, -(alquilo C₁-C₆)-, -(cicloalquilo

C_3-C_6)-, un heterociclo el cual es un hidrocarburo monocíclico o bicíclico que contiene 3-12 átomos de carbono en donde por lo menos uno de los átomos de carbono es sustituido con un O, N, o S; un heteroarilo, el cual es una estructura de anillo monocíclico o bicíclico que tiene 5 a 12 átomos de anillo en donde uno o más de los átomos de anillo es un heteroátomo, tal como N, O, o S y en donde uno o más anillos de la estructura de anillo bicíclico es aromático,





5 en donde la representación de L no está limitada direccionalmente de izquierda a derecha tal como se representa, más bien del lado izquierdo o el lado derecho de L se puede unir con el lado W_1 del compuesto de la **Fórmula I**;

10 cada R_6 es, de modo independiente, -H, -D, -alquilo C_1-C_4 , -C₄, -halógeno, ciano, oxo, tiooxo, -OH, -C(O)alquilo C_1-C_4 , -O-arilo, en donde arilo significa cíclico, grupos de hidrocarburo aromático que tiene 1 a 2 anillos aromáticos, -O-bencilo, -OC(O)alquilo C_1-C_4 , -alqueno C_1-C_3 , -alquino C_1-C_3 , -C(O)alquilo C_1-C_4 , -NH₂, -NH(alquilo C_1-C_3), -N(alquilo C_1-C_3)₂, -NH(C(O)alquilo C_1-C_3), -N(C(O)alquilo C_1-C_3)₂, -SH, -S(alquilo C_1-C_3), -S(O)alquilo C_1-C_3 , -S(O)₂alquilo C_1-C_3 ;

15 cada g es, de modo independiente, 2, 3 ó 4;

cada h es, de modo independiente, 1, 2, 3 ó 4;

20 cada m es, de modo independiente, 0, 1, 2 ó 3; si m es más de 1, entonces L pueden ser iguales o diferentes;

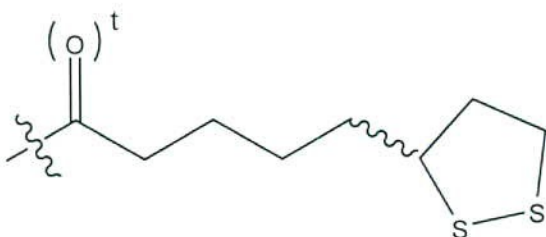
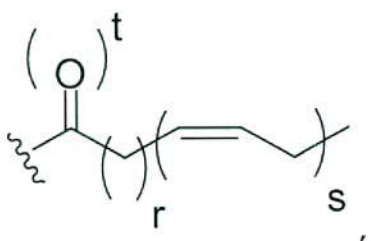
cada m_1 es, de modo independiente, 0, 1, 2 ó 3;

k es 0, 1, 2 ó 3;

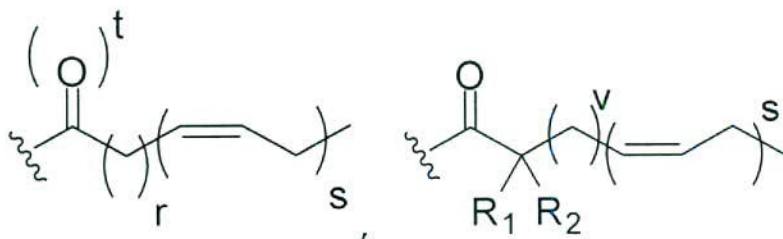
z es 1, 2 ó 3;

5

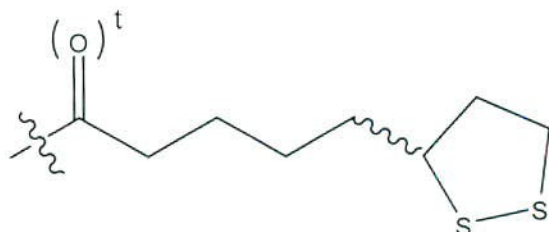
cada Z es, de modo independiente, H ,



siempre que
haya al menos un



o



en el compuesto;

cada t es, de modo independiente, 0 ó 1;

5 cada r es, de modo independiente, 2, 3 ó 7;

cada s es, de modo independiente, 3, 5 ó 6;

cada v es, de modo independiente, 1, 2 ó 6;

cada R_1 y R_2 es, de modo independiente, -H, -D, -alquilo C_1-C_4 , -halógeno, -OH, -C(O)alquilo C_1-C_4 , -O-arilo, en donde
 10 arilo significa grupos de hidrocarburo aromático cíclico que tienen de 1 a 2 anillos aromáticos, -O-bencilo, -OC(O)alquilo C_1-C_4 , -alqueno C_1-C_3 , -alquino C_1-C_3 , -C(O)alquilo C_1-C_4 , -NH₂, -NH(alquilo C_1-C_3), -N(alquilo C_1-C_3)₂, -NH(C(O)alquilo C_1-C_3), -N(C(O)alquilo C_1-C_3)₂, -SH, -S(alquilo C_1-C_3), -S(O)alquilo
 15 C_1-C_3 , -S(O)₂alquilo C_1-C_3 ;

cada R_3 es, de modo independiente, H, -alquilo C_1-C_6 o -C(CH₂OH)₂;

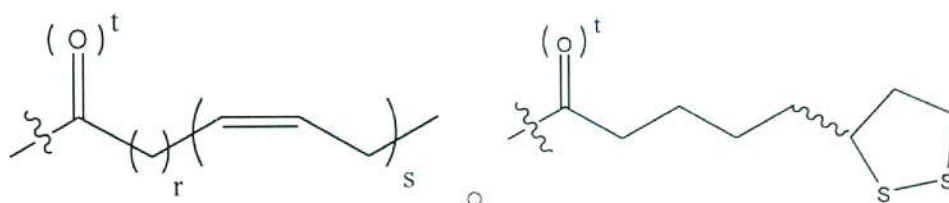
cada R_5 es, de modo independiente, e, H o alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado que puede estar sustituido o no
 20 sustituido con OH, NH₂, CO₂R, CONH₂, fenilo, C₆H₄OH, imidazol o arginina;

cada e es, de modo independiente, H o cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos naturales;

cada R es, de modo independiente, -H, -C₁-C₃ alquilo o alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado sustituido o no sustituido
 25 con OH o halógeno;

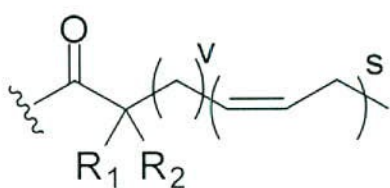
siempre que

cuando cada uno de m , n , o , p y q es 0, W_1 y W_2 son cada uno cero y Z es

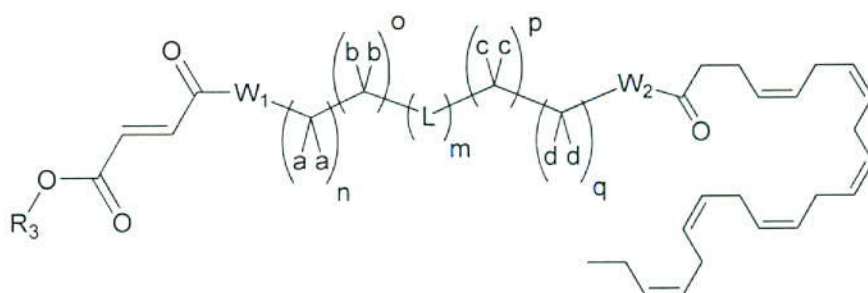


entonces t debe ser 0;

cuando cada uno de m, n, o, p y q es 0 y W₁ y W₂ son cada uno cero, entonces Z no debe ser



3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es de la fórmula **IA**:



IA

o una sal, enantiómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo;

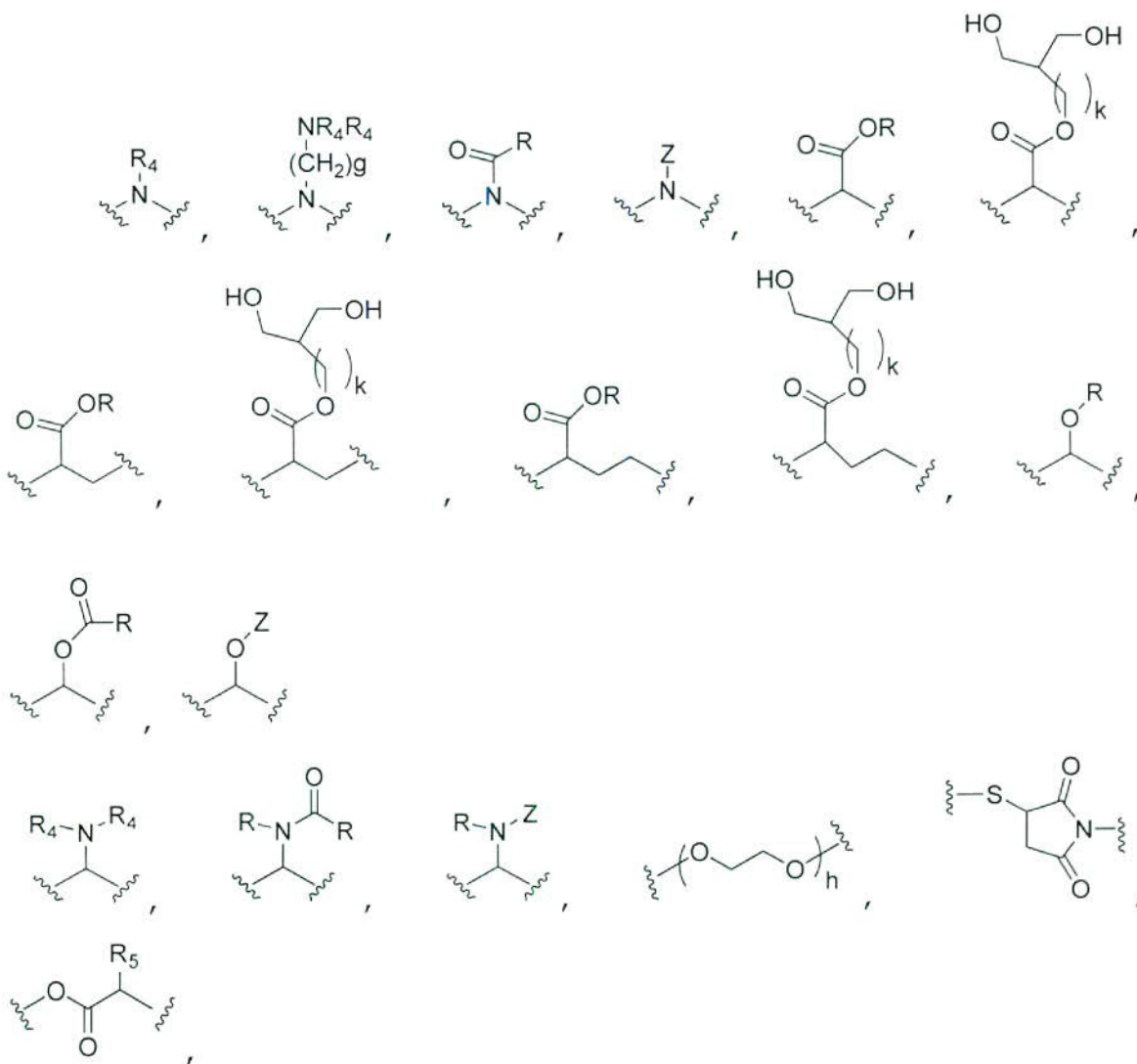
en donde

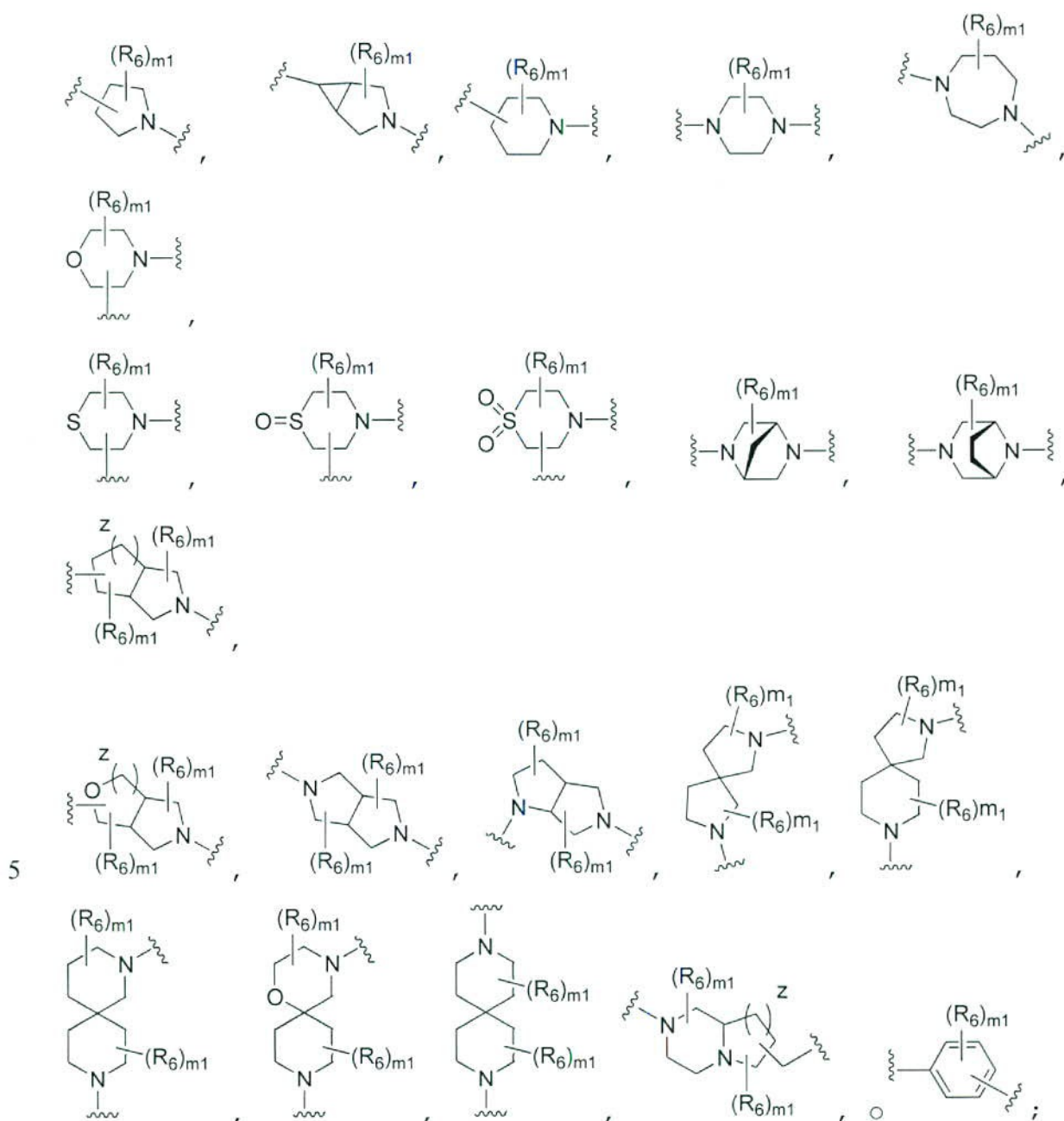
cada W₁ y W₂ es, de modo independiente, cero, O, S, NH o NR o W₁ y W₂, se pueden tomar juntos para formar un grupo imidazolidina o piperazina sustituido o no sustituido;

cada a, b, c y d es, de modo independiente, -H, -D, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)OR o bencilo o dos de a, b, c y d se pueden tomar juntos, junto con el carbono individual al que están unidos, para formar un cicloalquilo que contiene 3-6 átomos de carbono o un heterociclo el cual es un hidrocarburo monocíclico o bicíclico que contiene 3-12 átomos de carbono en donde por lo menos uno de los átomos de carbono es sustituido con un O, N, o S;

cada n, o, p y q es, de modo independiente, 0, 1 ó 2;

cada L es, de modo independiente, cero, -O-, -C(O)-, -S-,
 -S(O)-, -S(O)₂-, -S-S-, -(alquilo C₁-C₆)-, -(cicloalquilo
 C₃-C₆)-, un heterociclo el cual es un hidrocarburo monocíclico
 o bicíclico que contiene 3-12 átomos de carbono en donde por
 lo menos uno de los átomos de carbono es sustituido con un O,
 N, o S; un heteroarilo el cual es una estructura de anillo
 monocíclico o bicíclico que tiene 5 a 12 átomos de anillo en
 donde uno o más átomos de anillo es un heteroátomo, tal como
 N, O, o S y en donde uno o más anillos de la estructura de
 anillo bicíclico es aromático,





en donde la representación de L no está limitada direccionalmente de izquierda a derecha tal como se representa, más bien del lado izquierdo o el lado derecho de L se puede unir con el lado W_1 del compuesto de la fórmula IA;

15 cada R_6 es, de modo independiente, -H, -D, -alquilo C_1-C_4 , -halógeno, ciano, oxo, tiooxo, -OH, -C(O)alquilo C_1-C_4 , -O-arilo, en donde arilo significa grupos de hidrocarburo aromático cíclico que tienen 1 a 2 anillos aromáticos, -O-bencilo, -OC(O)alquilo C_1-C_4 , -alqueno C_1-C_3 , -alquino C_1-C_3 , -C(O)alquilo C_1-C_4 , -NH₂, -NH(alquilo C_1-C_3), -N(alquilo C_1-C_3)₂,

14

-NH(C(O)alquilo C₁-C₃), -N(C(O)alquilo C₁-C₃)₂, -SH, -S(alquilo C₁-C₃), -S(O)alquilo C₁-C₃, -S(O)₂alquilo C₁-C₃;

cada g es, de modo independiente, 2, 3 ó 4;

cada h es, de modo independiente, 1, 2, 3 ó 4;

5 cada m es, de modo independiente, 0, 1, 2 ó 3; si m es más de 1, entonces L pueden ser iguales o diferentes;

cada ml es, de modo independiente, 0, 1, 2 ó 3;

k es 0, 1, 2 ó 3;

z es 1, 2 ó 3;

10 cada R₄ es, de modo independiente, H o alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, en donde una unidad de metileno del alquilo C₁-C₆ puede ser sustituido o no sustituido con O o NR y en NR₄R₄, ambos R₄, cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico
15 tales como una pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina o pirrol;

cada R₃ es, de modo independiente, H, -alquilo C₁-C₆ o -C(CH₂OH)₂;

cada R₅ es, de modo independiente, e, H o alquilo C₁-C₁₀
20 lineal o ramificado que puede estar sustituido o no sustituido con OH, NH₂, CO₂R, CONH₂, fenilo, C₆H₄OH, imidazol o arginina;

cada e es, de modo independiente, H o cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos naturales;

25 cada R es, de modo independiente, -H o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado sustituido o no sustituido con OH o halógeno.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en
30 donde W₁ y W₂ son cada uno NH.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde cada de n, o, p y q es 1.

35 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dos de n, o, p y q son cada uno 1.

13

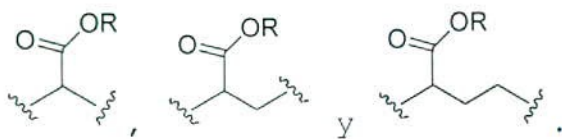
15

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dos de n, o, p y q cada 1 y los otros dos son cada uno 0.

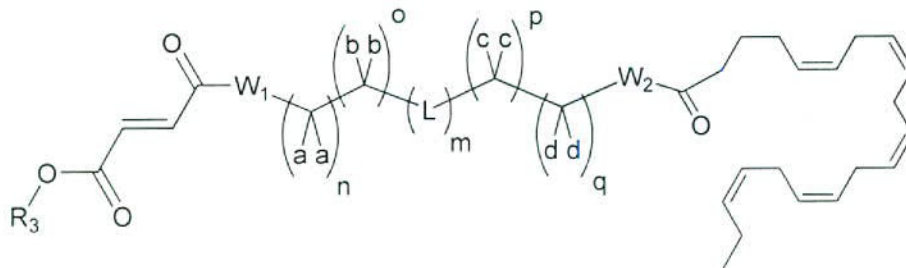
5

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde m es 1.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde L está seleccionado de -O-, -N(R₄)-,



10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es de la fórmula **IB**:



15

IB

o una sal, enantiómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde

20 cada W₁ y W₂ es, de modo independiente, cero, O, S, NH o NR o W₁ y W₂, se pueden tomar juntos para formar un grupo imidazolidina o piperazina sustituido o no sustituido;

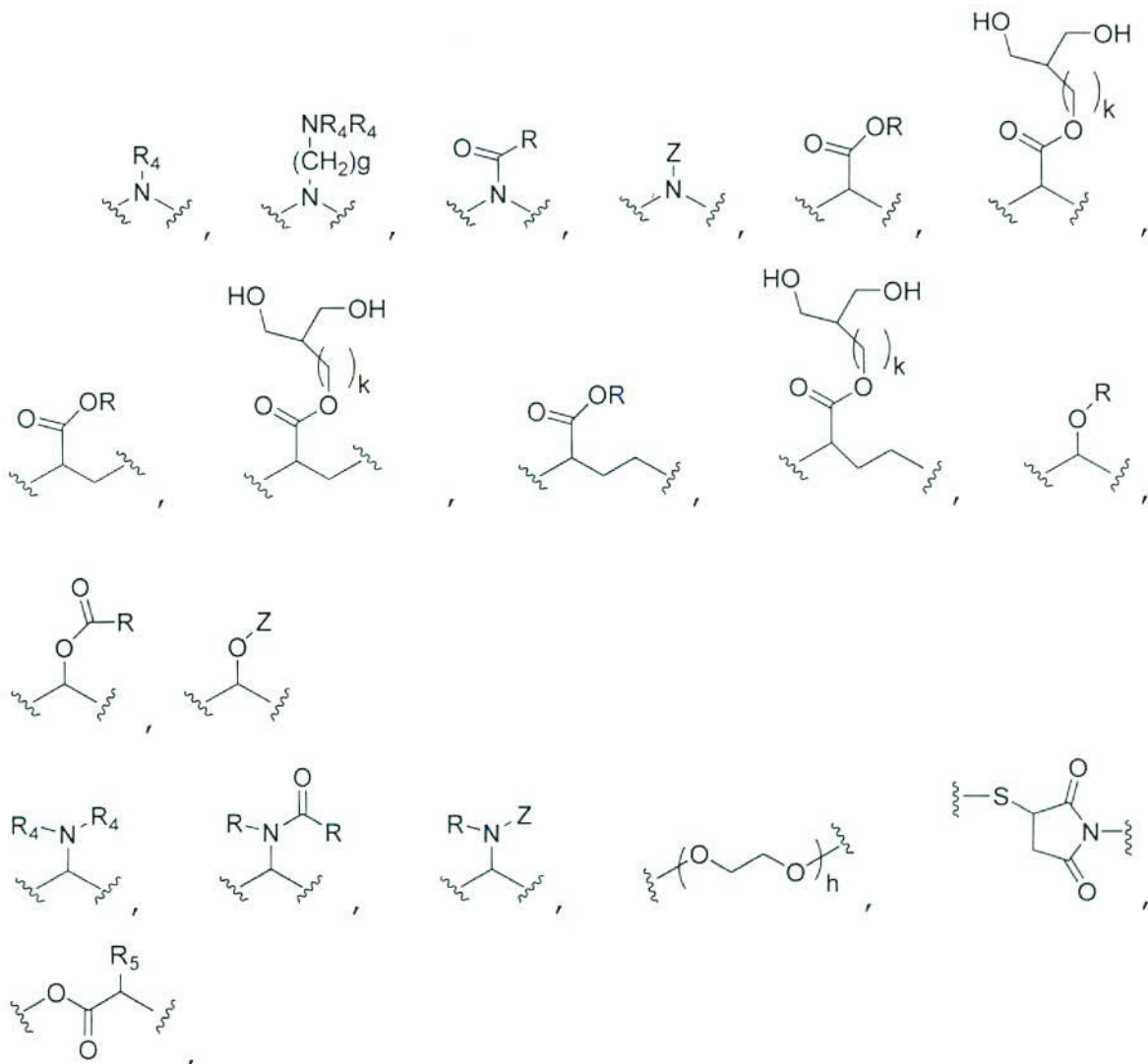
25 cada a, b, c y d es, de modo independiente, -H, -D, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)OR o bencilo o dos de a, b, c y d se pueden tomar juntos, junto con el carbono individual al que están unidos, para formar un cicloalquilo que contiene 3-6 átomos de carbono o un heterociclo el cual es un hidrocarburo monocíclico o bicíclico que contiene 3-12 átomos de carbono en donde por lo menos uno de los átomos de carbono
30 es sustituido con un O, N, o S;

19

16

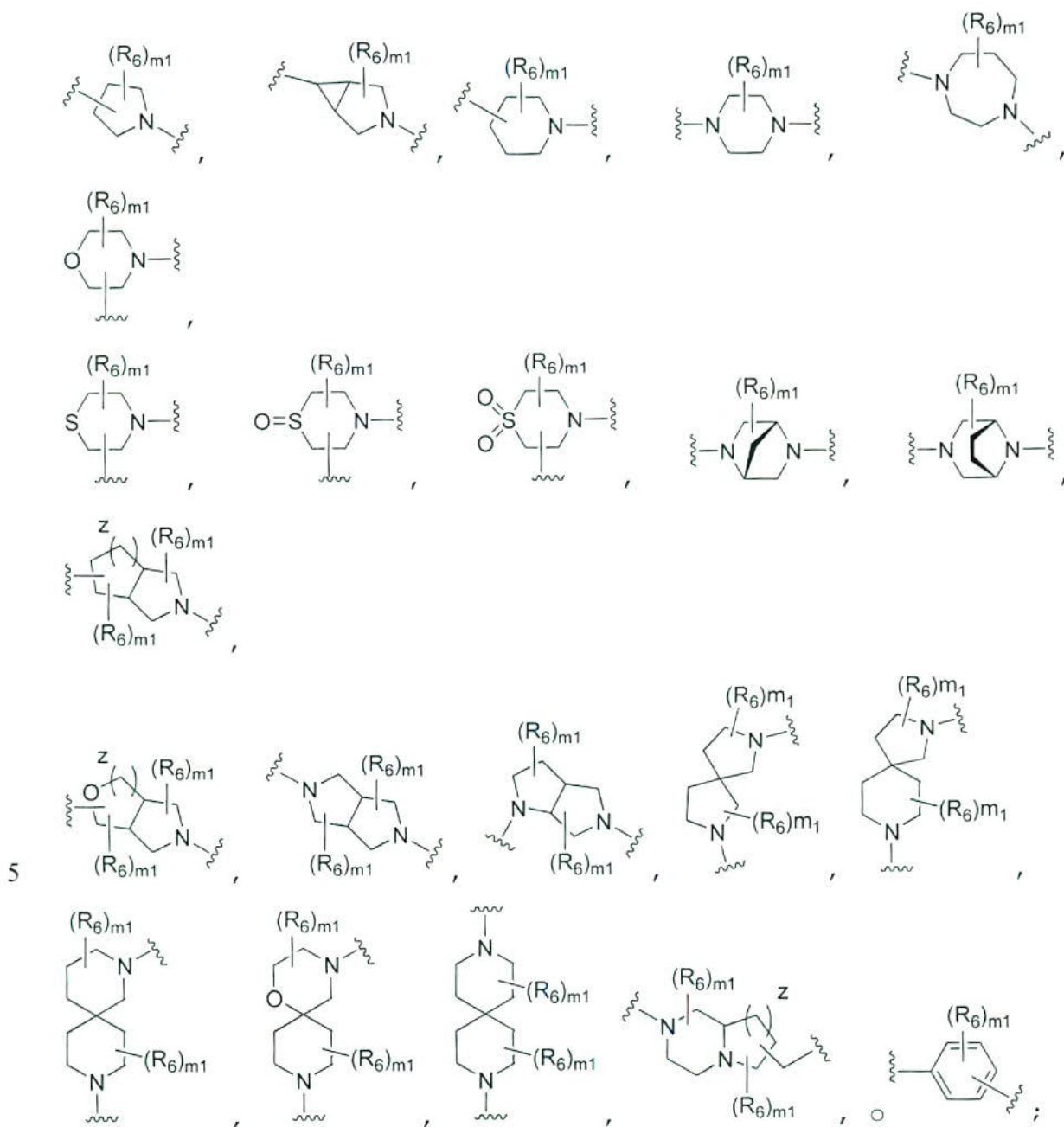
cada n, o, p y q es, de modo independiente, 0, 1 ó 2;

cada L es, de modo independiente, cero, -O-, -C(O)-, -S-,
 , -S(O)-, -S(O)₂-, -S-S-, -(alquilo C₁-C₆)-, -(cicloalquilo
 5 C₃-C₆)-, un heterociclo el cual es un hidrocarburo monocíclico
 o bicíclico que contiene 3-12 átomos de carbono en donde por
 lo menos uno de los átomos de carbono es sustituido con un O,
 N, o S; un heteroarilo el cual es una estructura de anillo
 monocíclico o bicíclico que tiene 5 a 12 átomos de anillo en
 donde uno o más de los átomos de anillo es un heteroátomo,
 10 tal como N, O, o S y en donde uno o más anillos de la
 estructura de anillo bicíclico es aromático,



18

17



10 en donde la representación de L no está limitada direccionalmente de izquierda a derecha tal como se representa, más bien del lado izquierdo o el lado derecho de L se puede unir con el lado W_1 del compuesto de la fórmula IB;

15 cada R_6 es, de modo independiente, -H, -D, -alquilo C_1-C_4 , -halógeno, ciano, oxo, tiooxo, -OH, -C(O)alquilo C_1-C_4 , -O-arilo, en donde arilo significa grupos de hidrocarburo aromático cíclico que tienen 1 a 2 anillos aromáticos, -O-bencilo, -OC(O)alquilo C_1-C_4 , -alqueno C_1-C_3 , -alquino C_1-C_3 , -C(O)alquilo C_1-C_4 , -NH₂, -NH(alquilo C_1-C_3), -N(alquilo C_1-C_3)₂,

16

7

-NH(C(O)alquilo C₁-C₃), -N(C(O)alquilo C₁-C₃)₂, -SH, -S(alquilo C₁-C₃), -S(O)alquilo C₁-C₃, -S(O)₂alquilo C₁-C₃;

cada g es, de modo independiente, 2, 3 ó 4;

cada h es, de modo independiente, 1, 2, 3 ó 4;

5 cada m es, de modo independiente, 0, 1, 2 ó 3; si m es más de 1, entonces L pueden ser iguales o diferentes;

cada ml es, de modo independiente, 0, 1, 2 ó 3;

k es 0, 1, 2 ó 3;

z es 1, 2 ó 3;

10 cada R₄ es, de modo independiente, H o alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, en donde una unidad de metileno del alquilo C₁-C₆ puede ser sustituido o no sustituido con O o NR y en NR₄R₄, ambos R₄, cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico
15 tales como una pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina o pirrol;

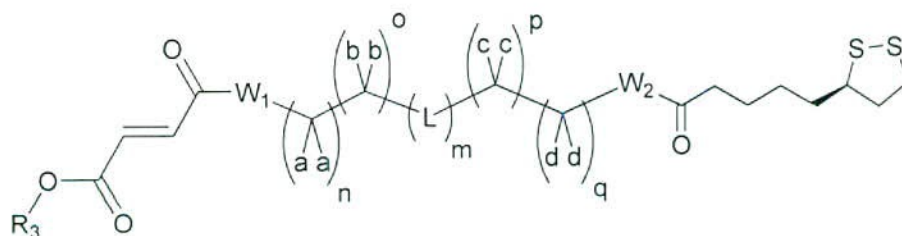
cada R₃ es, de modo independiente, H, -alquilo C₁-C₆ o -C(CH₂OH)₂;

cada R₅ es, de modo independiente, e, H o alquilo C₁-C₁₀
20 lineal o ramificado que puede estar sustituido o no sustituido con OH, NH₂, CO₂R, CONH₂, fenilo, C₆H₄OH, imidazol o arginina;

cada e es, de modo independiente, H o cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos naturales;

25 cada R es, de modo independiente, -H o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado sustituido o no sustituido con OH o halógeno.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en
30 donde el compuesto es de la fórmula **IC**:



IC

7

19

o una de sus sales, enantiómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

5 cada W_1 y W_2 es, de modo independiente, cero, O, S, NH o NR o W_1 y W_2 , se pueden tomar juntos para formar un grupo imidazolidina o piperazina sustituido o no sustituido;

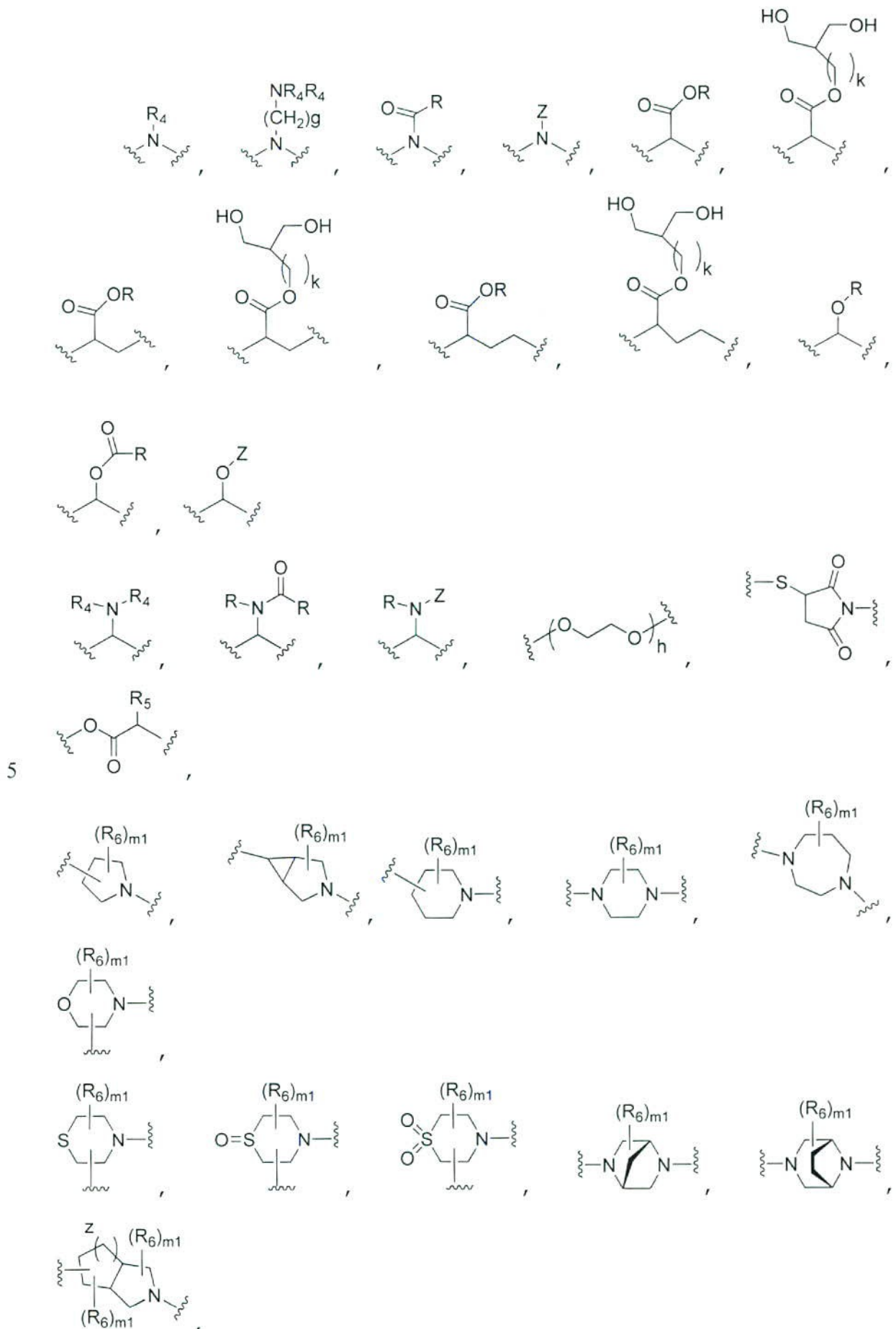
10 cada a, b, c y d es, de modo independiente, -H, -D, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)OR o bencilo o dos de a, b, c y d se pueden tomar juntos, junto con el carbono individual al que están unidos, para formar un cicloalquilo el cual es un hidrocarburo cíclico que contiene 3-6 átomos de carbono o heterociclo el cual es un hidrocarburo monocíclico o bicíclico que contiene 3-12 átomos de carbono en donde por lo menos uno de los átomos de carbono es sustituido con un O, N,
15 o S;

cada n, o, p y q es, de modo independiente, 0, 1 ó 2;

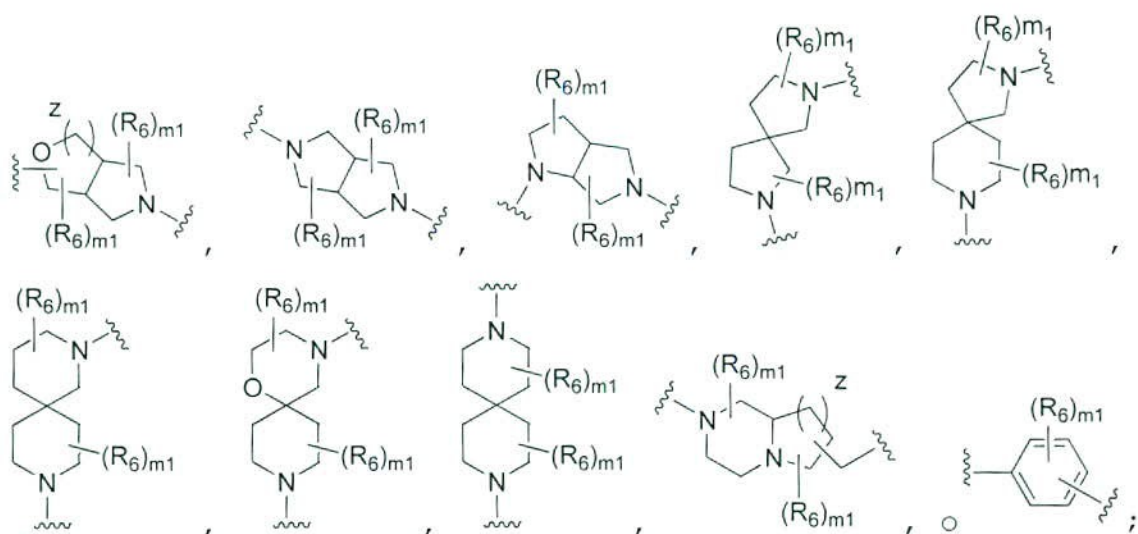
20 cada L es, de modo independiente, cero, -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S-S-, -(alquilo C₁-C₆)-, -(cicloalquilo C₃-C₆)-, un heterociclo el cual es un hidrocarburo monocíclico o bicíclico que contiene 3-12 átomos de carbono en donde por lo menos uno de los átomos de carbono es sustituido con un O, N, o S; un heteroarilo el cual es una estructura de anillo monocíclico o bicíclico que tiene 5 a 12 átomos de anillo en donde uno o más de los átomos de anillo es un heteroátomo,
25 tal como N, O, o S y en donde uno o más anillos de la estructura de anillo bicíclico es aromático,

X/8

20



✓



en donde la representación de L no está limitada
 direccionalmente de izquierda a derecha tal como se
 5 representa, más bien del lado izquierdo o el lado derecho de
 L se puede unir con el lado W_1 del compuesto de la fórmula
IC;

cada R_6 es, de modo independiente, -H, -D, -alquilo C_1 -
 C_4 , -halógeno, ciano, oxo, tiooxo, -OH, -C(O)alquilo C_1 - C_4 , -
 10 O-arilo, en donde arilo significa grupos de hidrocarburo
 aromático cíclico que tienen 1 a 2 anillos aromáticos, -O-
 bencilo, -OC(O)alquilo C_1 - C_4 , -alqueno C_1 - C_3 , -alquino C_1 - C_3 , -
 C(O)alquilo C_1 - C_4 , - NH_2 , -NH(alquilo C_1 - C_3), -N(alquilo C_1 - C_3)₂,
 -NH(C(O)alquilo C_1 - C_3), -N(C(O)alquilo C_1 - C_3)₂, -SH, -S(alquilo
 15 C_1 - C_3), -S(O)alquilo C_1 - C_3 , -S(O)₂alquilo C_1 - C_3 ;

cada g es, de modo independiente, 2, 3 ó 4;

cada h es, de modo independiente, 1, 2, 3 ó 4;

cada m es, de modo independiente, 0, 1, 2 ó 3; si m es
 más de 1, entonces L pueden ser iguales o diferentes;

20 cada m1 es, de modo independiente, 0, 1, 2 ó 3;

k es 0, 1, 2 ó 3;

z es 1, 2 ó 3;

cada R_4 es, de modo independiente, H o alquilo C_1 - C_6
 sustituido o no sustituido, en donde una unidad de metileno
 25 del alquilo C_1 - C_6 se puede sustituir o no sustituir con O o NR
 y en NR_4R_4 , ambos R_4 , cuando se toman junto con el nitrógeno al
 que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico tales

22

como una pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina o pirrol;

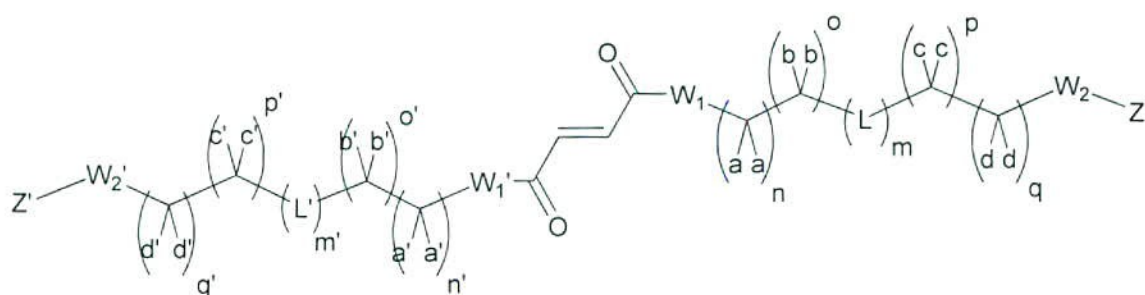
cada R_3 es, de modo independiente, H, -alquilo C_1-C_6 o $-C(CH_2OH)_2$;

5 cada R_5 es, de modo independiente, e, H o alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado que puede estar sustituido o no sustituido con OH, NH_2 , CO_2R , $CONH_2$, fenilo, C_6H_4OH , imidazol o arginina;

10 cada e es, de modo independiente, H o cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos naturales;

cada R es, de modo independiente, -H o alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado sustituido o no sustituido con OH o halógeno.

15 12. Un compuesto de la fórmula **II**:



II

o una de sus sales, enantiómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

20 en donde

cada W_1, W_2, W_1' y W_2' es, de modo independiente, cero, O, S, NH o NR o W_1 y W_2 o W_1' y W_2' se pueden tomar juntos para formar un grupo imidazolidina o piperazina sustituido o no sustituido;

25 cada a, b, c, d, a', b', c' y d' es, de modo independiente, -H, -D, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)OR$, $-O-Z$ o bencilo o dos de a, b, c y d o dos cualesquiera de a', b', c' y d' se pueden tomar juntos, junto con el carbono individual al que están unidos, para formar un cicloalquilo que contiene
30 3-6 átomos de carbono o heterociclo el cual es un hidrocarburo monocíclico o bicíclico que contiene 3-12 átomos

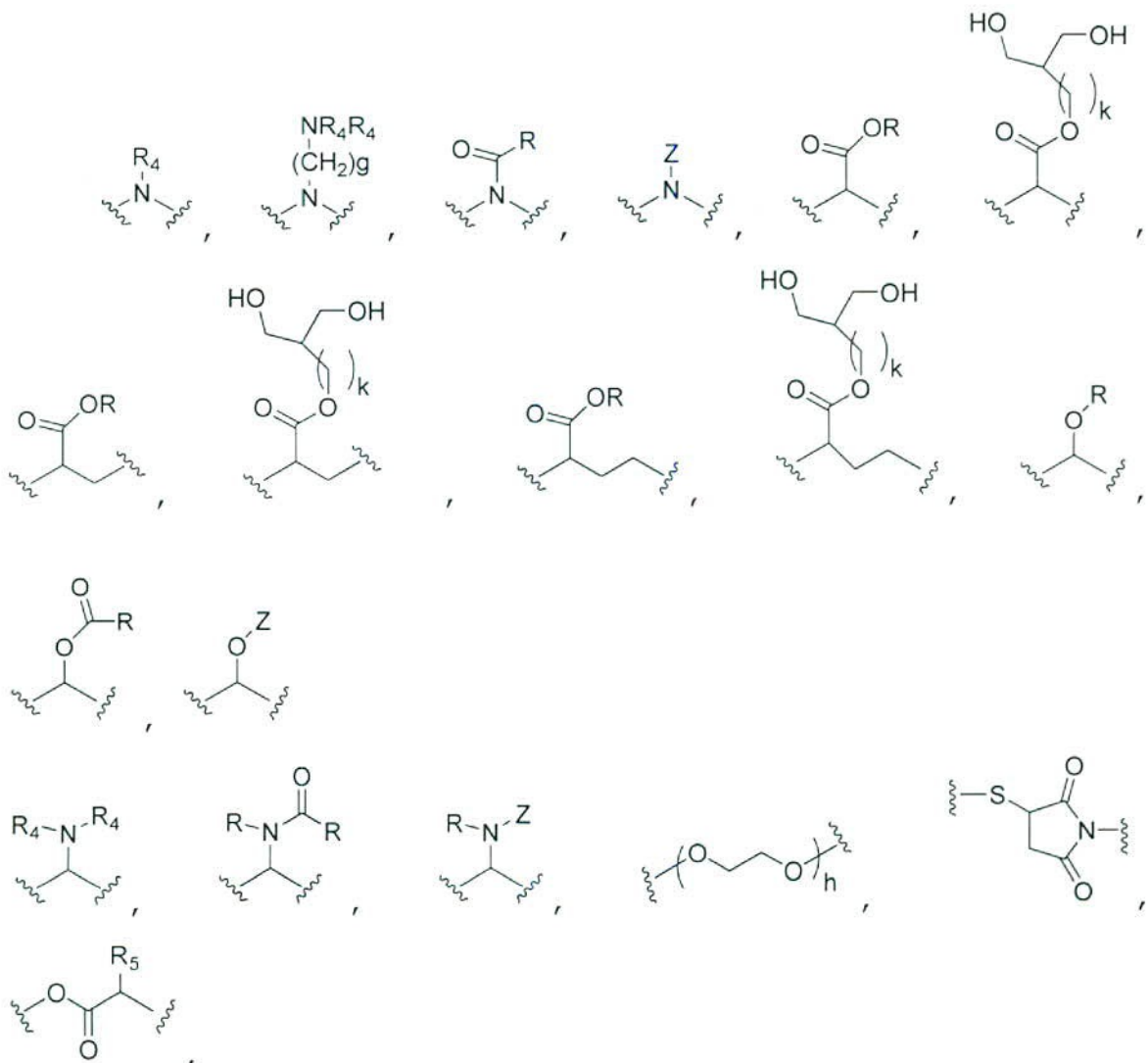
2X

23

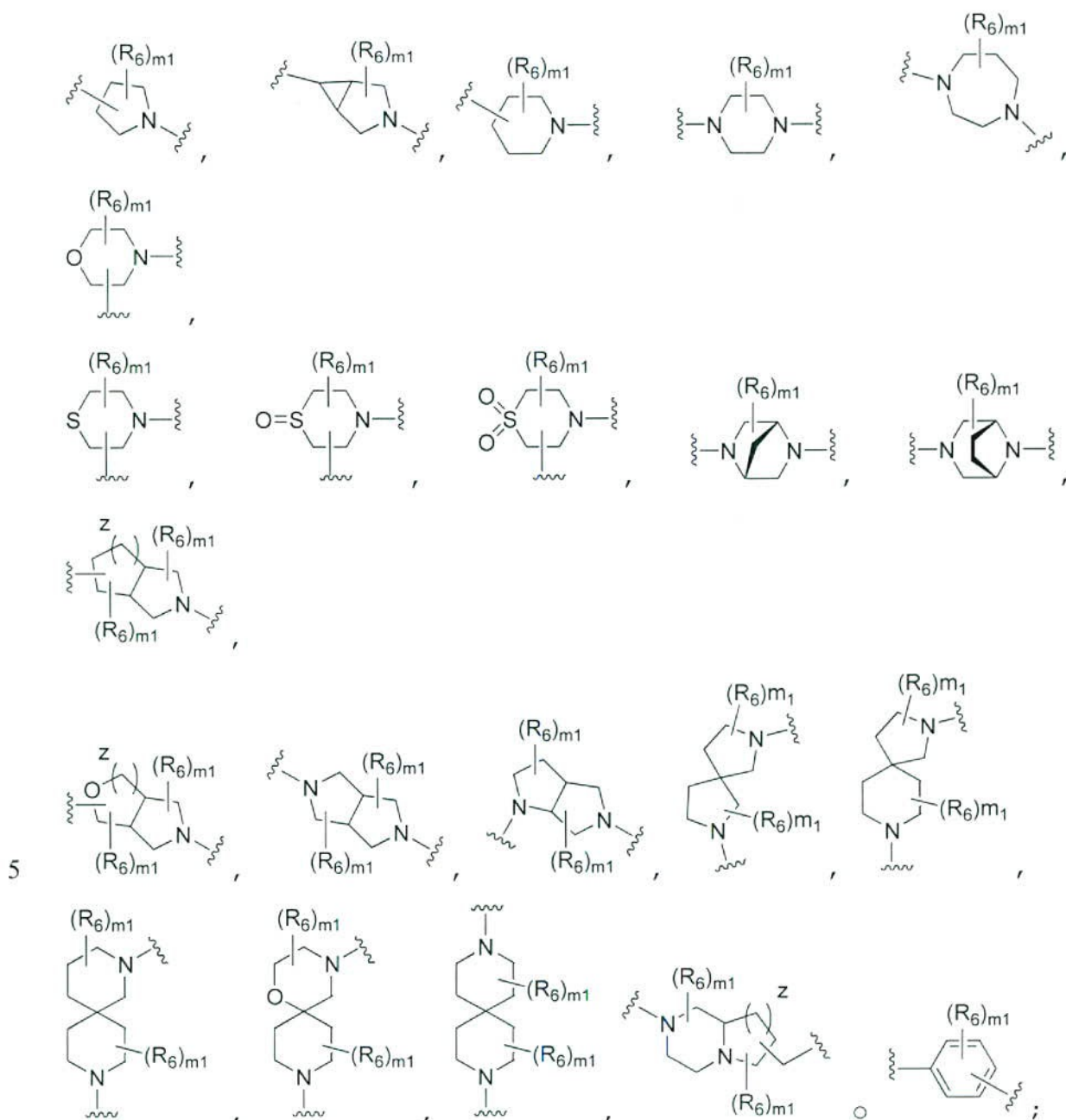
de carbono en donde por lo menos uno de los átomos de carbono es sustituido con un O, N, o S;

cada n, o, p, q, n', o', p' y q' es, de modo independiente, 0, 1 ó 2;

- 5 cada L y L' es, de modo independiente, cero, -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S-S-, -(alquilo C₁-C₆)-, -(cicloalquilo C₃-C₆)-, un heterociclo el cual es un hidrocarburo monocíclico o bicíclico que contiene 3-6 átomos de carbono o heterociclo el cual es un hidrocarburo
- 10 monocíclico o bicíclico que contiene 3-12 átomos de carbono en donde por lo menos uno de los átomos de carbono es sustituido con un O, N, o S; un heteroarilo el cual es una estructura de anillo monocíclico o bicíclico que tiene 5 a 12 átomos de anillo en donde uno o más de los átomos de anillo
- 15 es un heteroátomo, tal como, N, O, o S y en donde uno o más de la estructura de anillo bicíclico es aromático,



22



en donde la representación de L y L' no está limitada direccionalmente de izquierda a derecha tal como se representa, más bien del lado izquierdo o el lado derecho de L y L' se puede unir con el lado W₁ o W₁' del compuesto de la fórmula **II**, respectivamente;

15 cada R₆ es, de modo independiente, -H, -D, -alquilo C₁-C₄, -halógeno, ciano, oxo, tiooxo, -OH, -C(O)alquilo C₁-C₄, -O-arilo, en donde arilo significa grupos de hidrocarburo aromático cíclico que tiene 1 a 2 anillos aromáticos, -O-bencilo, -OC(O)alquilo C₁-C₄, -alqueno C₁-C₃, -alquino C₁-C₃, -C(O)alquilo C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₃), -N(alquilo C₁-C₃)₂,

75

$-\text{NH}(\text{C}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_3)$, $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_3)_2$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_3)$, $-\text{S}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_3$;

cada g es, de modo independiente, 2, 3 ó 4;

cada h es, de modo independiente, 1, 2, 3 ó 4;

5 cada m y m' es, de modo independiente, 0, 1, 2 ó 3; si m es más de 1, entonces L o L' pueden ser iguales o diferentes;

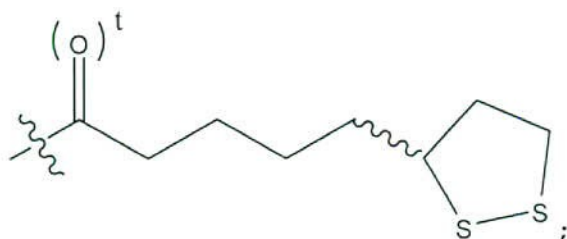
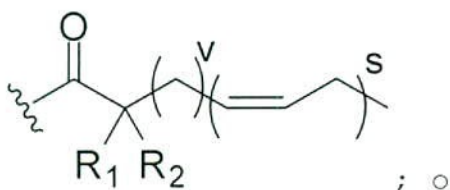
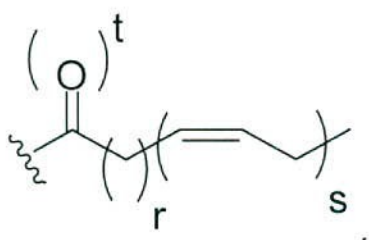
cada m_1 es, de modo independiente, 0, 1, 2 ó 3;

k es 0, 1, 2 ó 3;

z es 1, 2 ó 3;

10 cada R_4 es, de modo independiente, H o alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, en donde una unidad de metileno del alquilo C_1-C_6 se puede sustituir o no sustituir con O o NR y en NR_4R_4 , ambos R_4 , cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico tales
15 como una pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina o pirrol;

cada Z y Z' es, de modo independiente, H ,



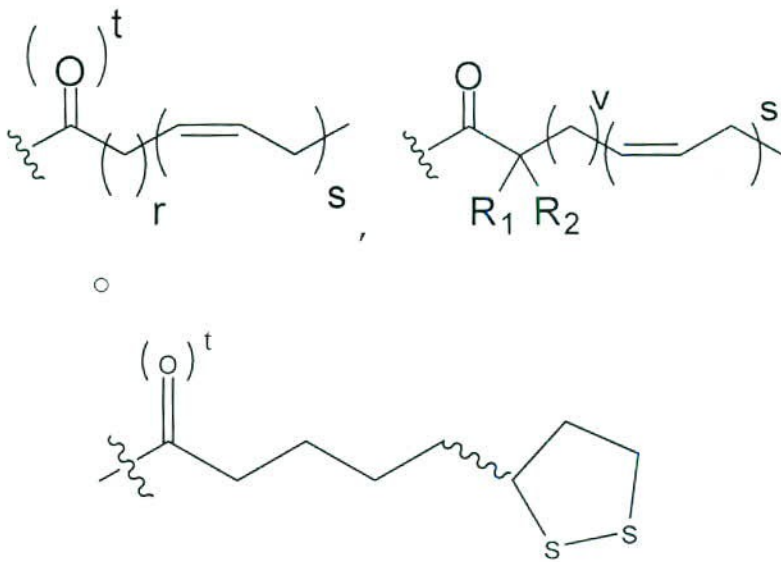
20

siempre que

haya al menos un

2A

26



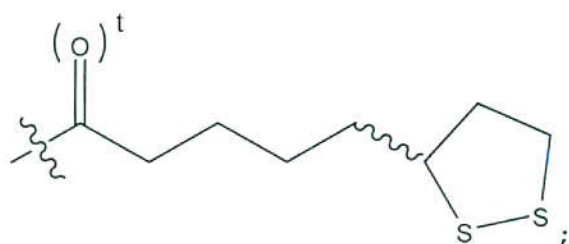
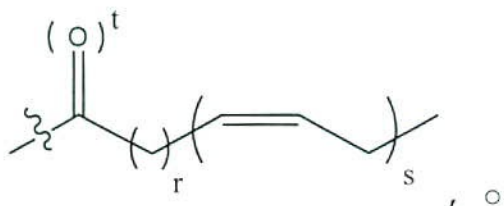
en el compuesto;

- 5 cada t es, de modo independiente, 0 ó 1;
 cada r es, de modo independiente, 2, 3 ó 7;
 cada s es, de modo independiente, 3, 5 ó 6;
 cada v es, de modo independiente, 1, 2 ó 6;
 cada R_1 y R_2 es, de modo independiente, -H, -D, -alquilo
 10 $\text{C}_1\text{-C}_4$, -halógeno, -OH, -C(O)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, -O-arilo, en donde
 arilo significa grupos de hidrocarburo aromático cíclico que
 tienen 1 a 2 anillos aromáticos, -O-bencilo, -OC(O)alquilo
 $\text{C}_1\text{-C}_4$, -alqueno $\text{C}_1\text{-C}_3$, -alquino $\text{C}_1\text{-C}_3$, -C(O)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, - NH_2 ,
 -NH(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$), -N(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$) $_2$, -NH(C(O)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$),
 15 -N(C(O)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$) $_2$, -SH, -S(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$), -S(O)alquilo
 $\text{C}_1\text{-C}_3$, -S(O) $_2$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;
 cada R_3 es, de modo independiente, H, -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o -
 $\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2$;
 cada R_5 es, de modo independiente, e, H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$
 20 lineal o ramificado que puede estar sustituido o no
 sustituido con OH, NH_2 , CO_2R , CONH_2 , fenilo, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, imidazol o
 arginina;
 cada e es, de modo independiente, H o cualquiera de las
 cadenas laterales de los aminoácidos naturales;
 25 cada R es, de modo independiente, -H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$
 lineal o ramificado sustituido o no sustituido con OH o
 halógeno;
 siempre que

25

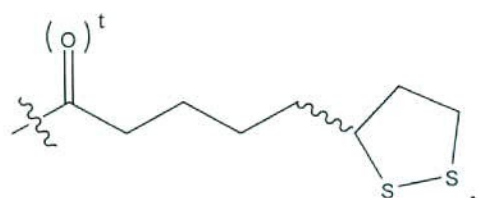
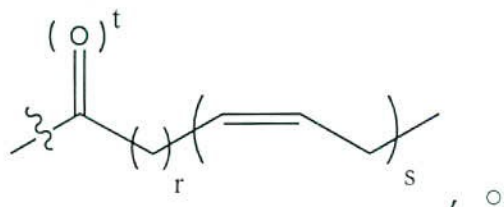
27

cuando cada uno de m , n , o , p y q es 0, W_1 y W_2 son cada uno cero y Z es



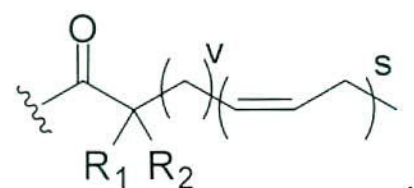
5 entonces t debe ser 0;

cuando cada uno de m' , n' , o' , p' y q' es 0, W_1' y W_2' son cada uno cero y Z' es



10 entonces t debe ser 0; y

cuando cada uno de m , n , o , p y q es 0 y W_1 y W_2 son cada uno cero o cuando cada uno de m' , n' , o' , p' y q' , es 0, W_1' y W_2' son cada uno cero, entonces Z o Z' no debe ser



15

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

28

72

- 4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-1)**;
- 4-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-2)**;
- 5 4-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetoxi)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-3)**;
- ácido (S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoico **(I-7)**;
- 10 ácido (S)-6-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoico **(I-71)**;
- 6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo **(I-8)**;
- 15 6-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo **(I-96)**;
- 20 ácido (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-6-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoico **(I-10)**;
- ácido (S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-6-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoico **(I-72)**;
- 25 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-6-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo **(I-11)**;
- 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-6-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo **(I-97)**;
- 30 4-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-24)**;

72

- 4-(2-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetilamino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-73)**;
- 4-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)(metil)amino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-4)**;
- 4-(2-((2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetil)(metil)amino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-74)**;
- 10 ácido (S)-5-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoico **(I-80)**;
- ácido (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-5-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoico **(I-81)**;
- 5-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo **(I-82)**;
- 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-5-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo **(I-83)**;
- ácido (S)-5-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoico **(I-84)**;
- 25 ácido (S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-5-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoico **(I-85)**;
- 5-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo **(I-86)**;
- 30 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-5-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo **(I-87)**;
- 4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-etilo **(I-66)**;
- 35

30

- 4-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-etilo (**I-75**);
 ácido (S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoico (**I-69**);
- 5 ácido (S)-2-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-6-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)hexanoico (**I-76**);
- 6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (**I-98**);
- 10 2-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-6-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (**I-99**);
- 15 ácido (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-6-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoico (**I-70**);
- ácido (S)-6-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)hexanoico (**I-77**);
- 20 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-6-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (**I-100**);
- 6-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (**I-101**);
- 25 4-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-etilo (**I-68**);
- 30 4-(2-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetilamino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-etilo (**I-79**);
- 4-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)(metil)amino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-etilo (**I-67**);
- 35

29

23

- 4-(2-((2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetil)(metil)amino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-etilo (**I-78**);
- ácido (S)-5-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoico (**I-88**);
- ácido (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-5-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoico (**I-89**);
- 10 5-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (**I-90**);
- 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-5-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoato de
- 15 (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (**I-91**);
- ácido (S)-2-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-5-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)pentanoico (**I-92**);
- ácido (S)-5-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-2-
- 20 ((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)pentanoico (**I-93**);
- 2-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-5-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)pentanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (**I-94**); y
- 25 5-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)pentanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (**I-95**).

14. Una composición farmacéutica que comprende un
- 30 compuesto de la fórmula **I**, **IA**, **IB**, **IC** o **II** de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un portador farmacéuticamente aceptable.

23