

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 24324

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

Por la cual se otorga una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 21 de agosto de 2018, con el N° NC2018/0008707, por DENALI THERAPEUTICS INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA QUINASA 1 QUE INTERACTÚA CON EL RECEPTOR", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2017/016509 del 3 de febrero de 2017.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 837 el 31 de agosto de 2018, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 872, notificado el 23 de enero de 2020, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2018/0008707 el 19 de junio de 2020, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 52 que reemplazan las originalmente presentadas. Posteriormente, mediante escrito radicado bajo el N° NC2020/0011174 el 09 de septiembre de 2020, el solicitante presentó las reivindicaciones 1 a 52 para que sean tenidas en cuenta al momento de realizar el examen definitivo de la solicitud. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 52 incluidas en el radicado bajo el N° NC2020/0011174 el 09 de septiembre de 2020, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que refieren a compuestos inhibidores de proteínas quinasas 1 (RIPK1), que difieren del estado de la técnica más cercano, WO2014125444, en que para los compuestos de la presente invención, existen siete condiciones establecidas cuando R¹⁰ es ciano, halo o alquilo opcionalmente sustituido, mientras que para los compuestos del documento D2 R¹ a R⁴ son halógeno, alquilo, ciano, pero no mencionan alguna de dichas condiciones y en que X⁹ es N. Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia el efecto en la actividad celular de la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor y la ligación de compuestos dados

Resolución N° 24324

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

como ejemplo, cuyos resultados se reportaron y clasificaron como: +++ = $0,0001 \mu\text{M} < \text{IC}_{50} < 1 \mu\text{M}$; ++ = $1 \mu\text{M} < \text{IC}_{50} < 10 \mu\text{M}$; + = $10 \mu\text{M} < \text{IC}_{50}$; ++* = $3 \mu\text{M} < \text{IC}_{50}$. Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 52 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

SÉPTIMO: Que el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0008707 el 21 de agosto de 2018, tituló la invención como: “INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA QUINASA 1 QUE INTERACTÚA CON EL RECEPTOR”. Sin embargo, no se acepta porque no señala las características técnicas principales de la estructura principal. De acuerdo con el objeto concedido, el título de la invención quedará de la siguiente manera: “COMPUESTOS DERIVADOS DE TETRAHIDROPIRIDO/OXAZEPINAS, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN Y MÉTODO *IN VITRO* PARA LA INHIBICIÓN DE LA PROTEÍNA QUINASA 1”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

**“COMPUESTOS DERIVADOS DE TETRAHIDROPIRIDO/OXAZEPINAS,
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN Y MÉTODO *IN VITRO*
PARA LA INHIBICIÓN DE LA PROTEÍNA QUINASA 1”**

Clasificación IPC: C07D 403/12, C07D 413/14, C07D 413/12, C07D 417/12, C07D 471/04, C07D 261/18, C07D 487/04, C07D 491/048, C07D 495/04, C07D 498/04, C07D 498/14, C07D 513/04.

Reivindicación(es): 1 a 52 incluidas en el radicado bajo el N° NC2020/0011174 el 09 de septiembre de 2020, de acuerdo con el Anexo 1.

Titular(es): DENALI THERAPEUTICS INC.

Domicilio(s): 151 OYSTER POINT BLVD., 2ND FLOOR SOUTH SAN FRANCISCO, CALIFORNIA 94080, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Inventor(es): Joseph Peter LYSSIKATOS, Javier De Vincente FIDALGO, Anthony A. ESTRADA, Zachary K. SWEENEY, Jianwen A. FENG, Brian FOX, Colin Philip LESLIE y Alfonso POZZAN.

Prioridad(es) N° 05/02/2016, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/292,202.
24/05/2016, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/341,019.
18/07/2016, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/363,775.
08/09/2016, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/385,217.
03/11/2016, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/417,219.

Resolución N° 24324

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

Solicitud internacional N°: PCT/US2017/016509. **Fecha:** 3 de febrero de 2017.

Vigente desde: 3 de febrero de 2017.

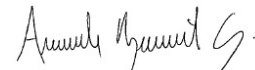
Hasta: 3 de febrero de 2037.

ARTÍCULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a DENALI THERAPEUTICS INC., advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 26 de abril de 2021



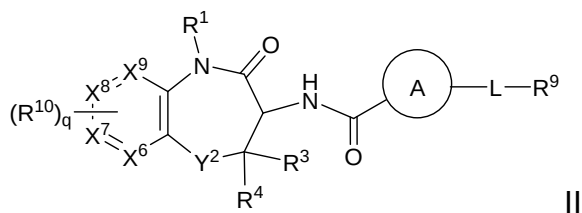
ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2021.04.26
23:03:13 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.



ANEXO 1
REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un compuesto de Fórmula II:



o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables; en donde

q es 0, 1 o 2;

X⁶, X⁷ y X⁸ son cada uno N o CH;

X⁹ es N;

R¹ es H o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo o ciano;

Y² es –O– o –C(R⁶)₂–;

cada R⁶ es, de modo independiente, H, halo o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido o dos R⁶ junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alqueno C₁–C₆–1-ilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R³ y R⁴ son, de modo independiente, H, halo o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido o R³ y R⁶ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido o R³ y R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido; cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido o

L es –C(R⁸)₂–, o está ausente, –O–, –S–, –S(O)–, –S(O)₂–, o –NR⁷–

R⁷ es H o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido;

cada R⁸ es, de modo independiente, H, halo o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido o dos R⁸ junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R⁹ es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido; y

cada R¹⁰ es, de modo independiente, ciano, halo o alquilo opcionalmente sustituido;

siempre que se produzca al menos uno de los siguientes:

Resolución N° 24324

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

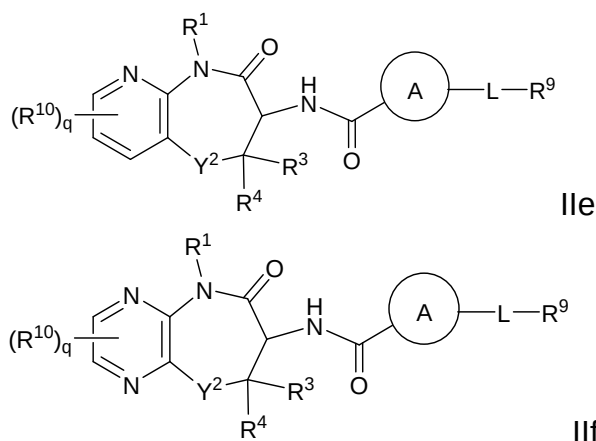
- (1) al menos uno de R^3 y R^4 son halo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido, o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;
- (2) L está ausente o $-C(R^8)_2-$, y cada R^8 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o halo, o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;
- (3) Y^2 es $-C(R^6)_2-$; y un R^6 es hidrógeno, halo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido y el otro R^6 es halo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alqueno $C_1-C_6-1-ilo$, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;
- (4) Y^2 es $-O-$; y A está sustituido con halo o ciano; o A es un anillo de 3 ó 4 miembros;
- (5) Y^2 es $-O-$; uno de X^7 y X^9 es nitrógeno; y A es distinto de isoxazol;
- (6) R^1 es alquilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo o ciano;

y siempre que el compuesto no sea: 5-(difluoro(fenil)metil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida;

5-(difluoro(fenil)metil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida; 4-(1,4-dihidro-2-oxo-3(2H)-quinazolinil)-N-[2,3,4,5-tetrahidro-1-(1-metiletil)-2-oxo-1H-1-benzazepin-3-il]-1-piperidincarboxamida;

4-(2-amino-7-cloro-4-quinolinil)-N-[(3S)-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-3-il]-1-piperazincarboxamida; o 4-(2-amino-7-cloro-4-quinolinil)-N-[(3S)-2,3,4,5-tetrahidro-1-metil-2-oxo-1H-1-benzazepin-3-il]-1-piperazincarboxamida.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula (Ile) o (IIlf):



o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

q es 0, 1 o 2;

R^1 es H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo o ciano;

Resolución N° 24324

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

Y^2 es $-O-$ o $-C(R^6)_2-$;

cada R^6 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o dos R^6 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un alqueno $C_1-C_6-1-ilo$, cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 son, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o R^3 y R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido, o R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o anillo heteroarilo opcionalmente sustituido;

L es $-C(R^8)_2-$ o está ausente, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, o $-NR^7-$;

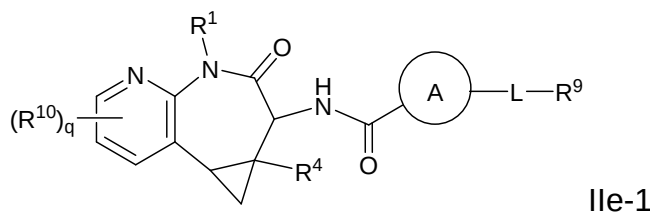
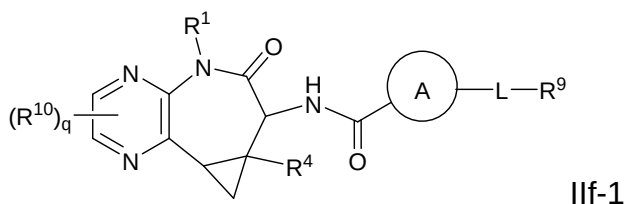
R^7 es H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^9 es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo, o alquilo opcionalmente sustituido.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el compuesto es de Fórmula If-1 o Ife-1:



o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

q es 0, 1 o 2;

R^1 es H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo, o ciano;

R^4 es H, halo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

A es anillo heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido;

Resolución N° 24324

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

L es $-C(R^8)_2-$ o está ausente, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, o $-NR^7-$;

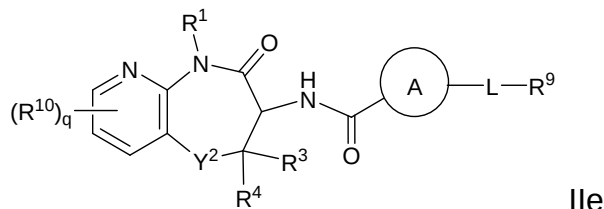
R^7 es H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo, o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo;

R^9 es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido; y

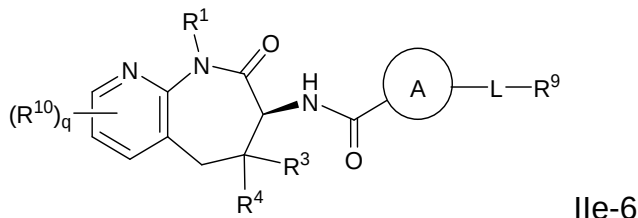
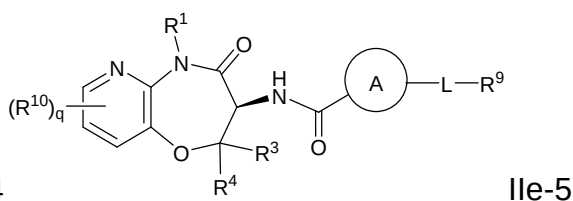
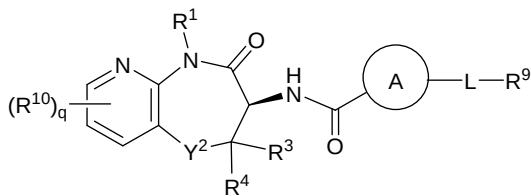
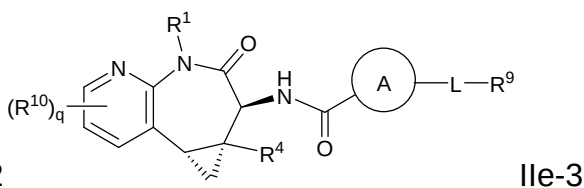
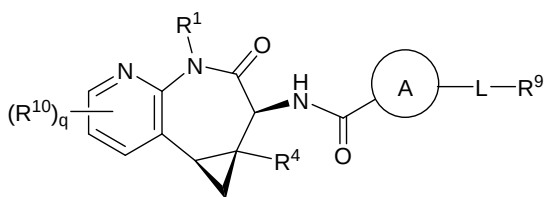
cada R^{10} es, de modo independiente, ciano, halo o alquilo opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el compuesto es de Fórmula (Ile):



o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde el compuesto es de Fórmula Ile-2, Fórmula Ile-3, Fórmula Ile-4, Fórmula Ile-5 o Fórmula Ile-6:



o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

Resolución N° 24324

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

en donde cada anillo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano o alquilo C₁-C₆.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde A es fenilo, fenilbenzo[d]tiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, 5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, ciclobutilo, ciclopropilo, o azetidinilo.

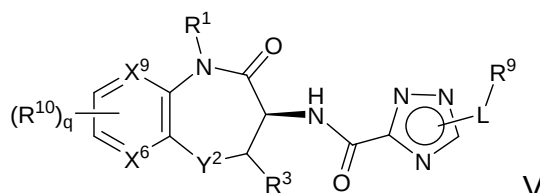
14. El compuesto de la reivindicación 13, en donde A es pirazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo o triazolilo.

15. El compuesto de la reivindicación 13, en donde A es oxadiazolilo.

16. El compuesto de la reivindicación 13, en donde A es triazolilo.

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde L es -C(R⁸)₂-.

18. Un compuesto de Fórmula V:



o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde

q es 0, 1 o 2;

X⁶ es de modo independiente N o CR¹⁴;

X⁹ es N;

R¹ es H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

Y² es -O- o -C(R⁶)₂-;

cada R⁶ es, de modo independiente, H, halo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R³ es H, halo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o R³ y R⁶ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

L es -C(R⁸)₂-;

cada R⁸ es, de modo independiente, H, halo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o dos R⁸ junto con el átomo de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R⁹ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R¹⁰ es, de modo independiente, ciano, halo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido,



Resolución N° 24324

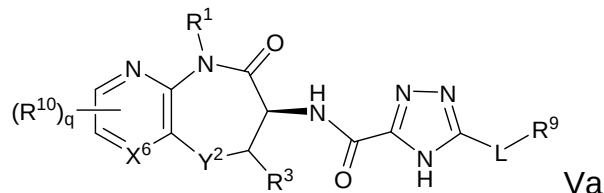
Ref. Expediente N° NC2018/0008707

heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi C₁–C₆ opcionalmente sustituido o –S(O)₂–alquilo C₁–C₆; y

cada R¹⁴ es, de modo independiente, hidrógeno, ciano, halo, alquilo C₁–C₃ opcionalmente sustituido con halo o alcoxi C₁–C₃ opcionalmente sustituido con halo;

siempre que, cuando tanto X⁹ sea CR¹⁴, uno o varios de (i), (ii), (iii), (iv) y (v) sean verdaderos: (i) R³ y R⁶ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido, (ii) L es –C(R⁸)₂– y cada R⁸ se toma junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar ciclopropilo, (iii) R⁹ está sustituido con al menos un ciano, (iv) X⁹ es distinto de C–H, C–F, C–Cl, C–CH₃ o C–CF₃, y/o (v) X⁶ es distinto de N o C–H, C–F o C–CH₃.

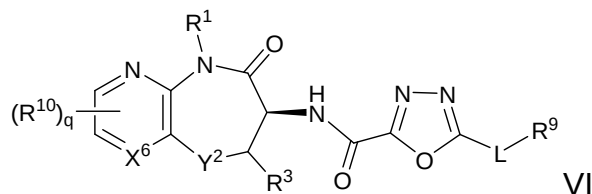
19. El compuesto de la reivindicación 18, en donde el compuesto de la fórmula V está representado por la fórmula Va:



o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables

20. El compuesto de la reivindicación 18 o la reivindicación 19, en donde R¹⁴ es hidrógeno, ciano, halo o metilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoro u oxo.

21. Un compuesto de Fórmula VI:



o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde

q es 0, 1 o 2;

X⁶ es N o CR¹⁴;

R¹ es H o alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido;

Y² es –O– o –C(R⁶)₂–;

cada R⁶ es, de modo independiente, H, halo, alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido;

R³ es H, halo, alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido, o R³ y R⁶ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;



Resolución N° 24324

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

L es $-C(R^8)_2-$;

cada R^8 es, de modo independiente, H, halo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o dos R^8 junto con el átomo de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^9 es arilo opcionalmente sustituido;

cada R^{10} es, de modo independiente, halo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y

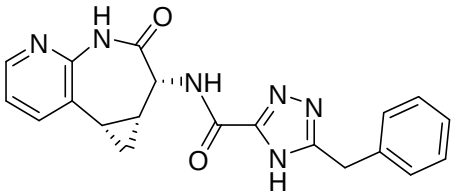
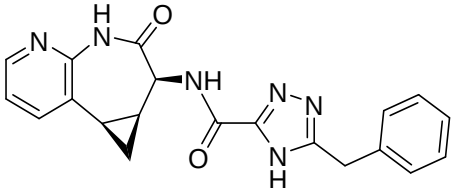
R^{14} es hidrógeno, ciano, halo, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halo u oxo, o alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halo u oxo.

22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 19-21, en donde X^6 es CR^{14} .
23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 19-21, en donde X^6 es N.
24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 21-23, en donde R^{14} es hidrógeno.
25. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en donde R^1 es alquilo C_1-C_6 .
26. El compuesto de la reivindicación 25, en donde R^1 es metilo.
27. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 2 y 4 – 26, en donde Y^2 es O.
28. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en donde R^3 es hidrógeno o fluoro.
29. El compuesto de la reivindicación 28, en donde R^3 es hidrógeno.
30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-2 y 4-26, en donde R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido.
31. El compuesto de la reivindicación 30, en donde R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo ciclopropilo opcionalmente sustituido.
32. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en donde R^4 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido.
33. El compuesto de la reivindicación 32, en donde R^4 es metilo.
34. El compuesto de la reivindicación 32, en donde R^4 es H.
35. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-34, en donde L es $-C(R^8)_2-$ y cada R^8 es independientemente H, o dos R^8 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido.

Resolución N° 24324

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

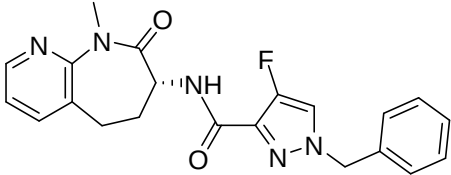
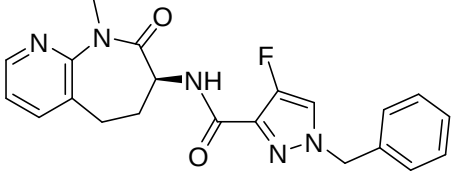
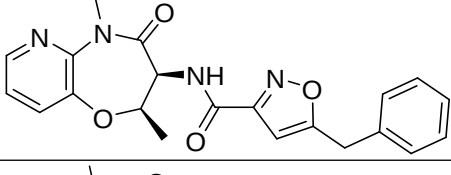
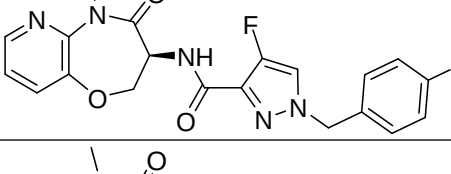
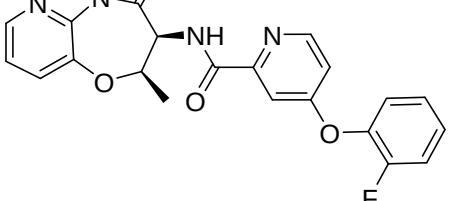
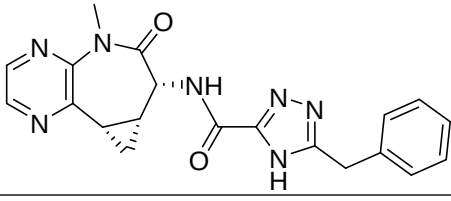
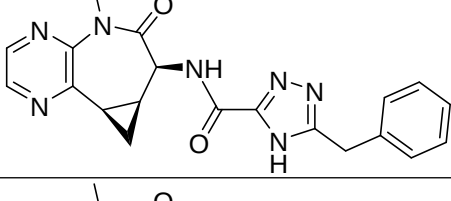
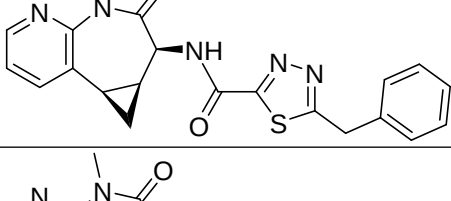
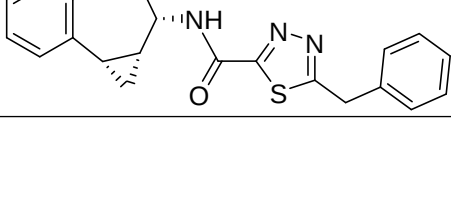
36. El compuesto de la reivindicación 35, en donde L es $-C(R^8)_2-$ y dos R^8 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo.
37. El compuesto de la reivindicación 36, en donde L es $-C(R^8)_2-$ y dos R^8 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar ciclopropilo.
38. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-37, en donde L es CH_2 .
39. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-38, en donde R^9 es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o cicloalquilo opcionalmente sustituido.
40. El compuesto de la reivindicación 39, en donde R^9 es fenilo, dihidroindenilo, piridilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3-ciano -4-fluorofenilo, o 5-fluoropiridin-3-ilo.
41. El compuesto de la reivindicación 39, en donde R^9 es arilo opcionalmente sustituido.
42. El compuesto de la reivindicación 41, en donde R^9 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halo.
43. El compuesto de la reivindicación 42, en donde R^9 es fenilo sustituido con uno o dos halo.
44. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en donde R^9 es piridilo opcionalmente sustituido, fenilo, o 2,3-dihidro-1H-indenilo.
45. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en donde cada R^{10} es independientemente halo.
46. El compuesto de la reivindicación 45, en donde cada R^{10} es independientemente fluoro.
47. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-46, en donde q es 2.
48. Un compuesto que es:

No.	Estructura	No.	Estructura
		110A	
		110B	



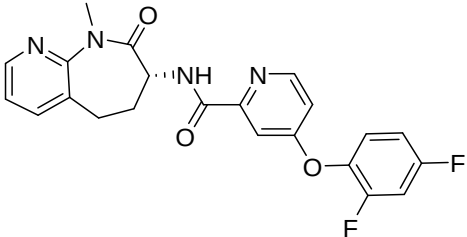
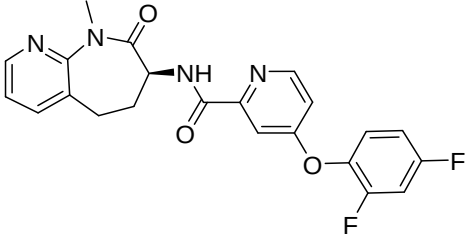
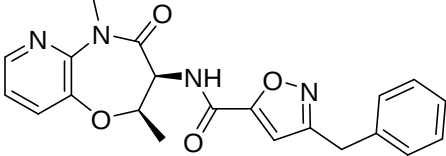
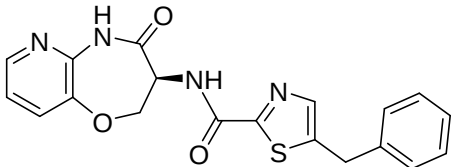
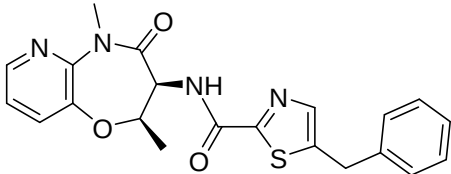
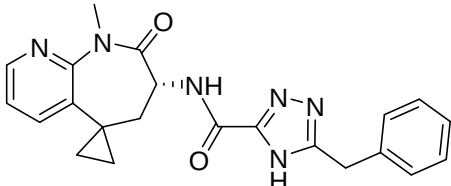
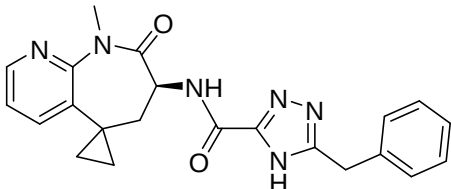
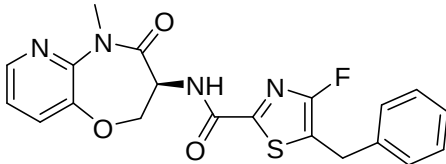
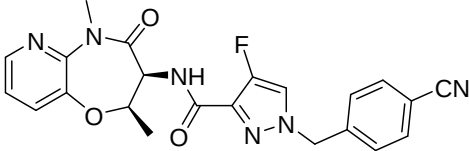
Resolución N° 24324

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

No.	Estructura	No.	Estructura
		111A	
		111B	
		112	
		115	
		117	
		119A	
		119B	
		120A	
		120B	

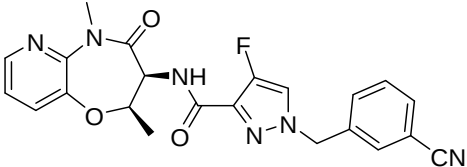
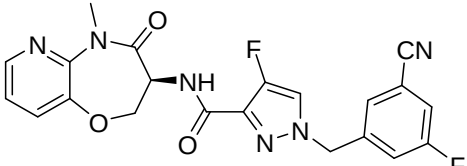
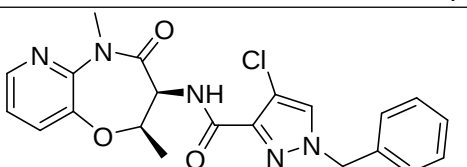
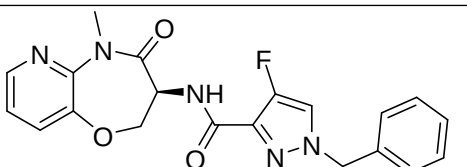
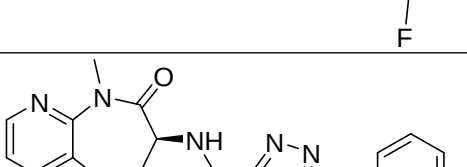
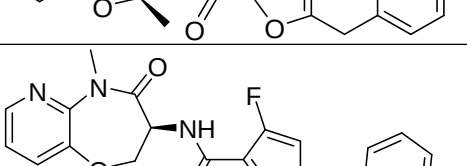
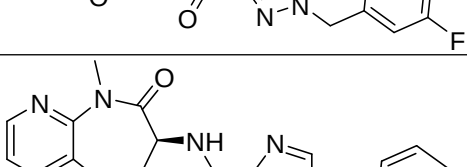
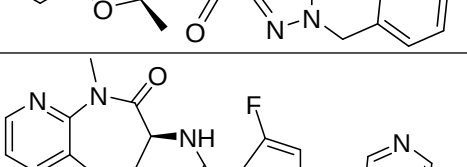
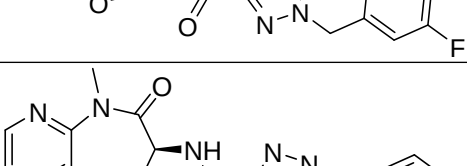
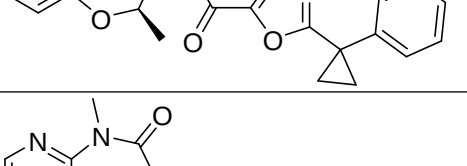
Resolución N° 24324

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

No.	Estructura	No.	Estructura
		121A	
		121B	
		122	
		123	
		124	
		125A	
		125B	
		126	
		127	

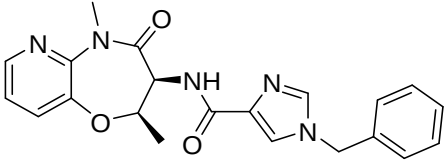
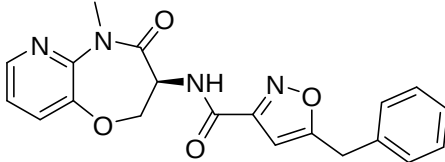
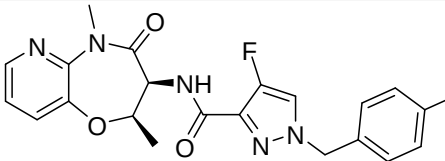
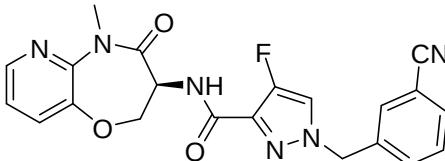
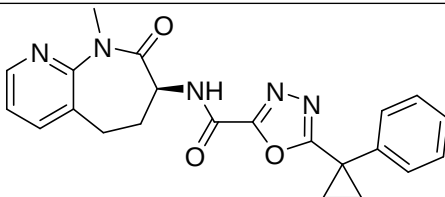
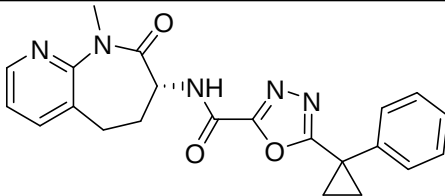
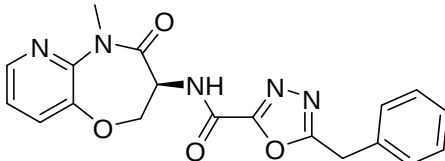
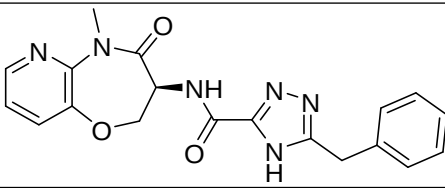
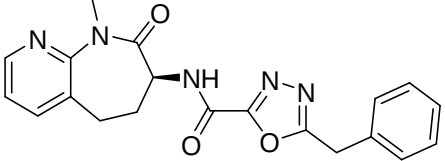
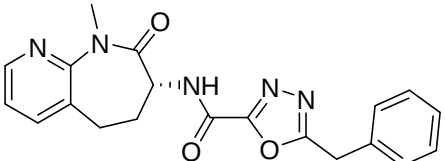
Resolución N° 24324

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

No.	Estructura	No.	Estructura
		128	
		130	
		132	
		133	
		134	
		135	
		136	
		137	
		138	
		139	

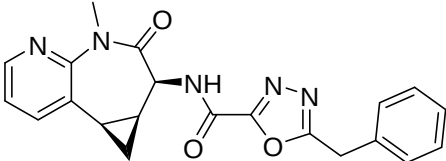
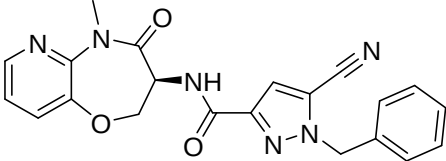
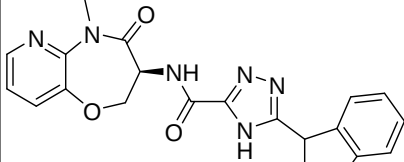
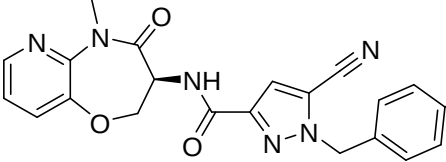
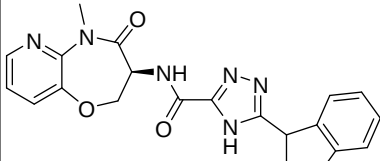
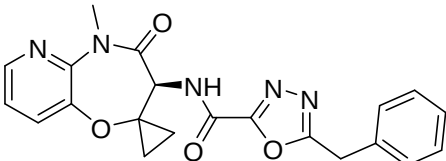
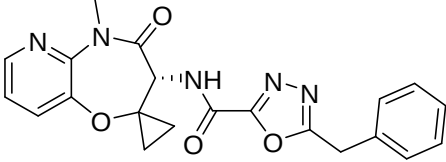
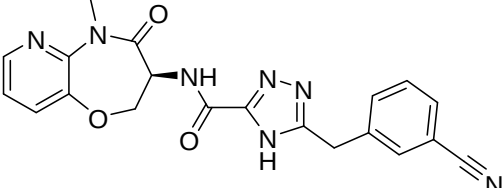
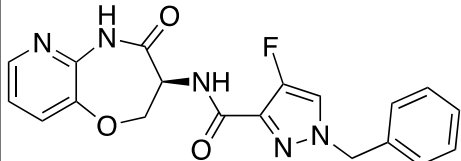
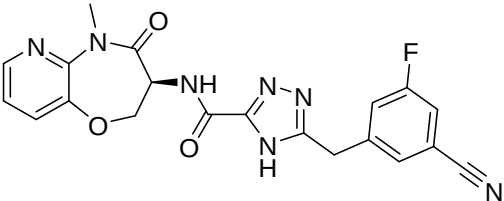
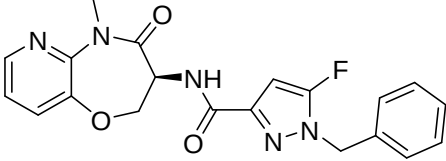
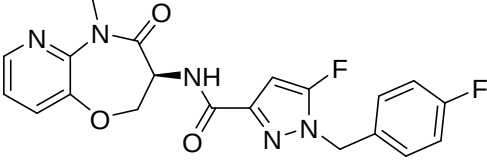
Resolución N° 24324

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

No.	Estructura	No.	Estructura
		140	
		142	
		143	
		144	
		145A	
		145B	
		146	
42			
		148A	
		148B	

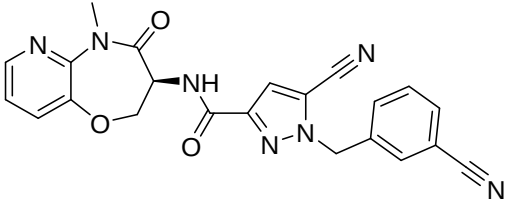
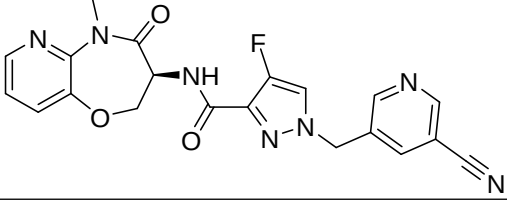
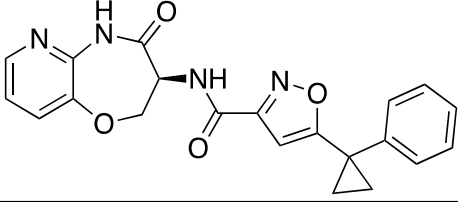
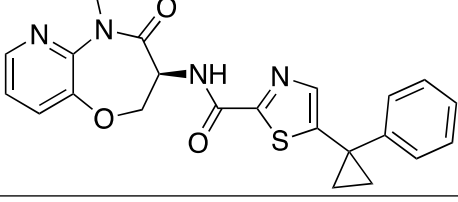
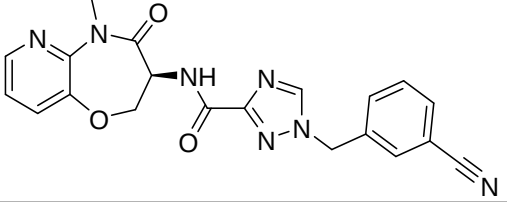
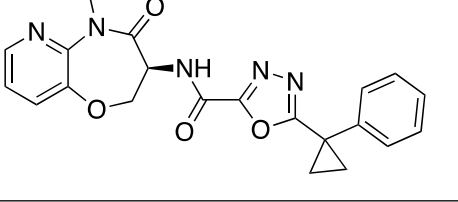
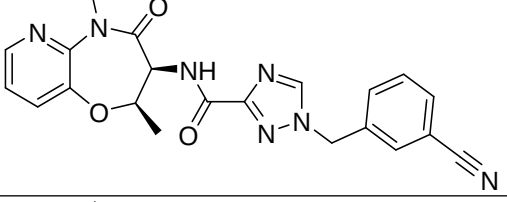
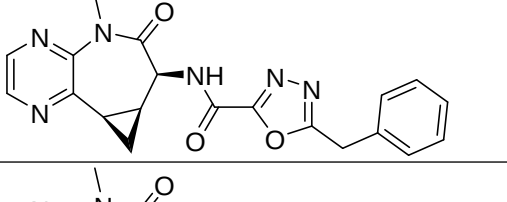
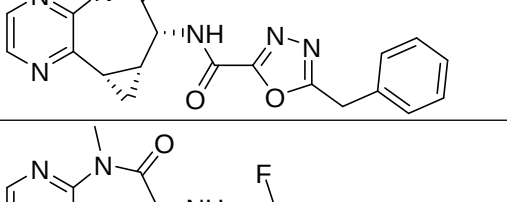
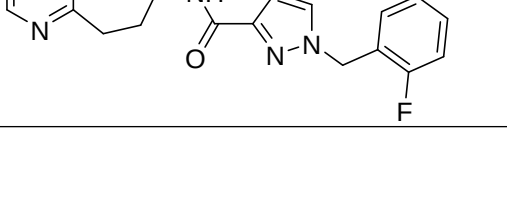
Resolución N° 24324

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

No.	Estructura	No.	Estructura
		157B	
		158	
54A	 Diastereómero 1	159	
54B	 Diastereómero 2	160A	
		160B	
		161	
57		162	
		165	
		166	

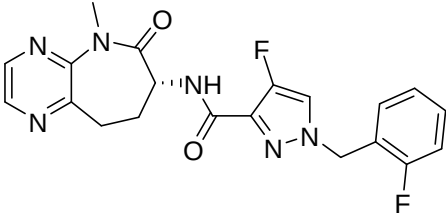
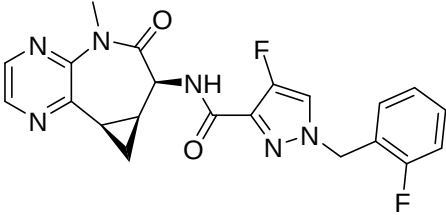
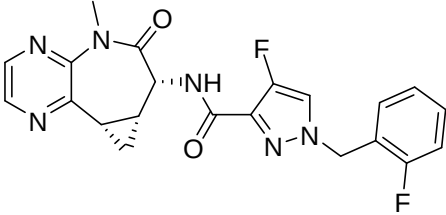
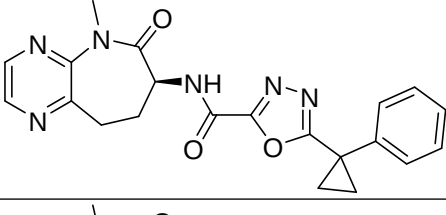
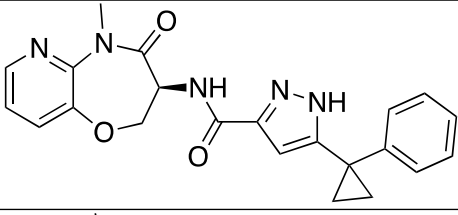
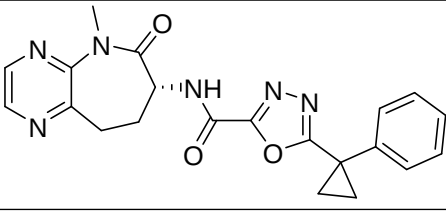
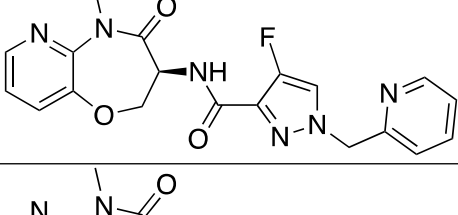
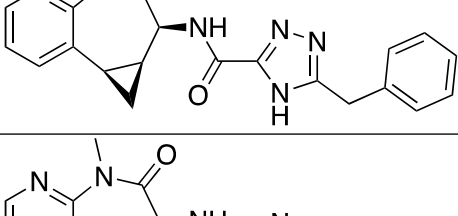
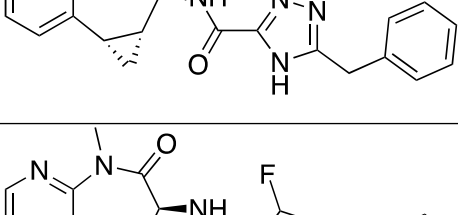
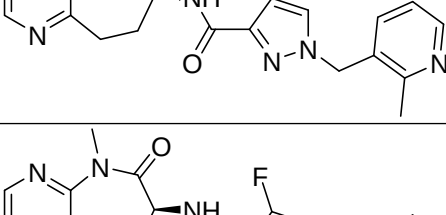
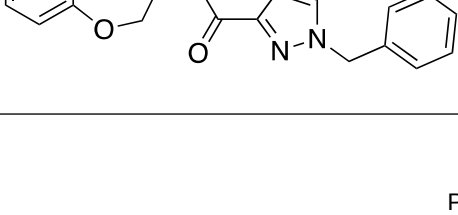
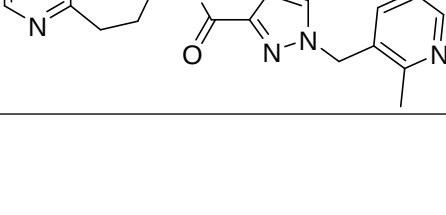
Resolución N° 24324

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

No.	Estructura	No.	Estructura
		167	
		168	
62			
63			
		171	
66		172	
		177A	
		177B	
		178A	

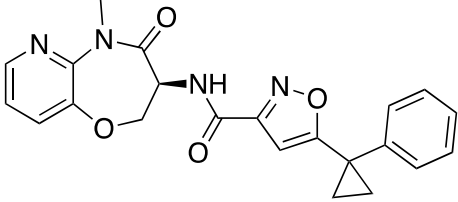
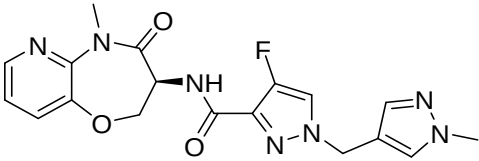
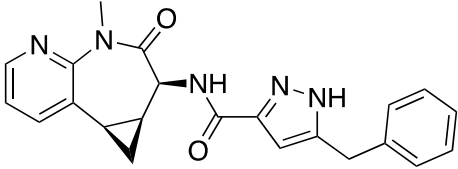
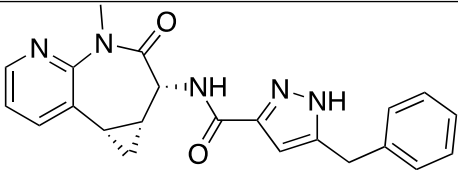
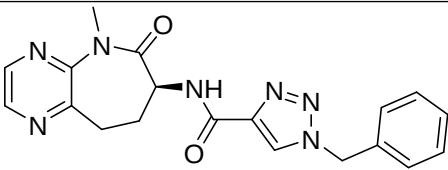
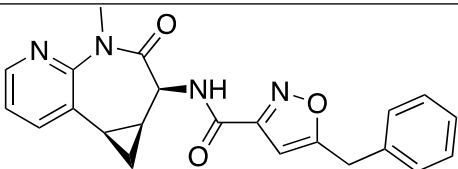
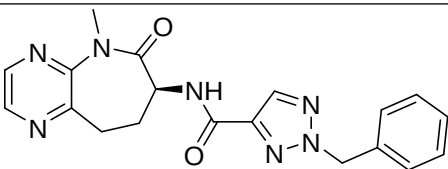
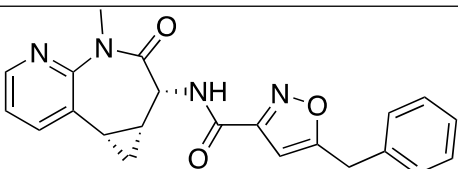
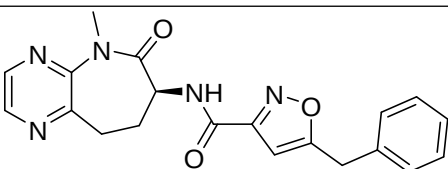
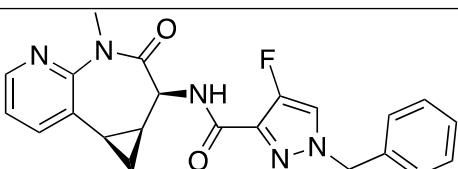
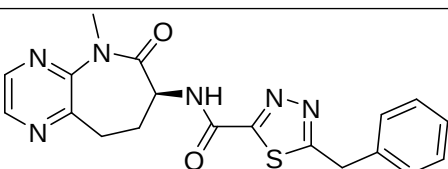
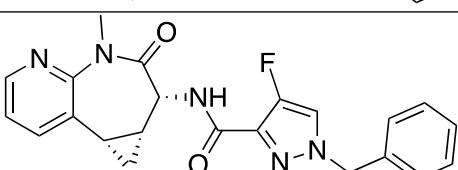
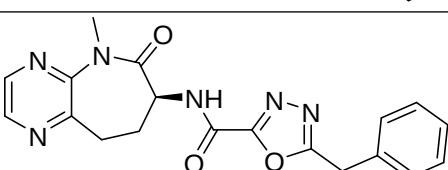
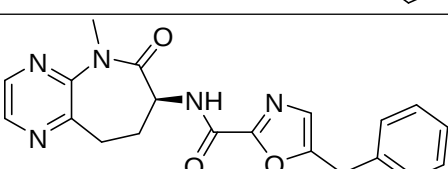
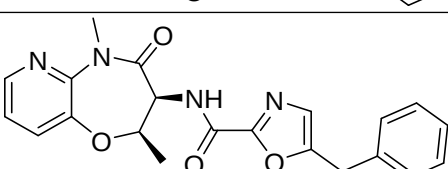
Resolución N° 24324

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

No.	Estructura	No.	Estructura
		178B	
		179A	
		179B	
		180A	
73		180B	
74			
75A			
75B		182A	
76		182B	

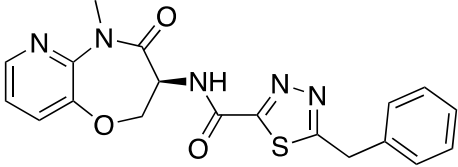
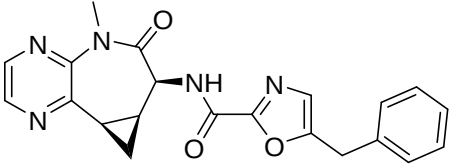
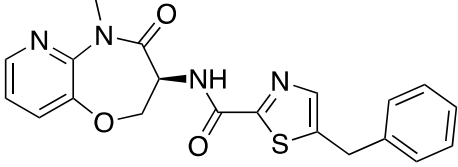
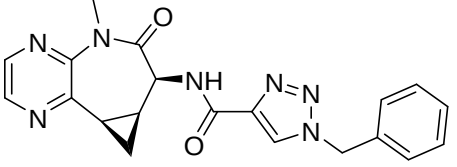
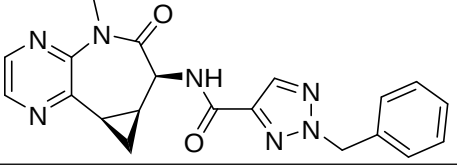
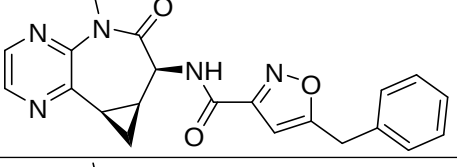
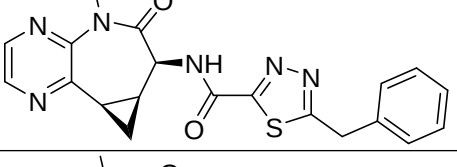
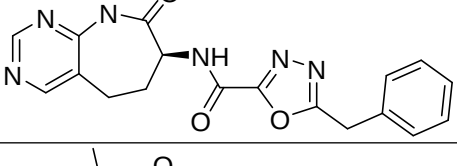
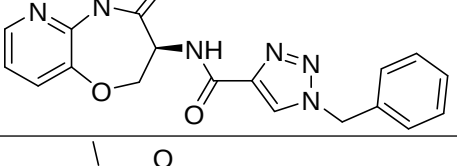
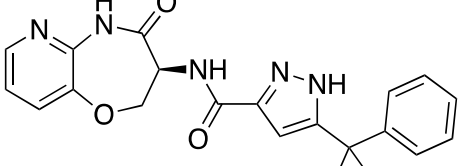
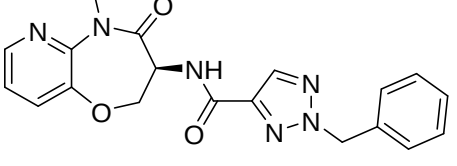
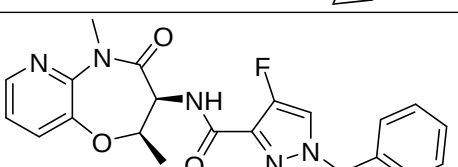
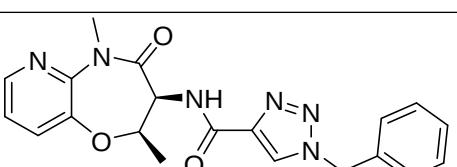
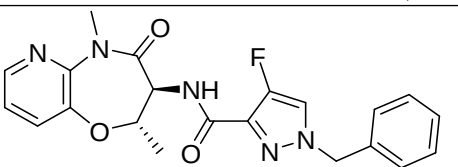
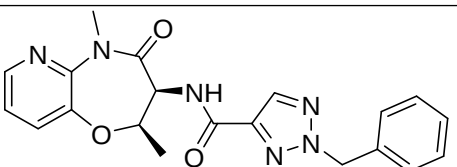
Resolución N° 24324

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

No.	Estructura	No.	Estructura
77			
		184	
80A			
80B		186	
81A		187	
81B		188	
82A		189	
82B		190	
		191	
		192	

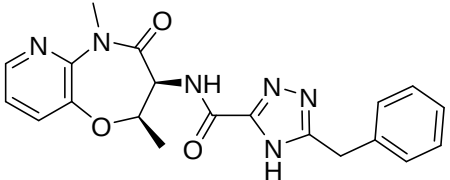
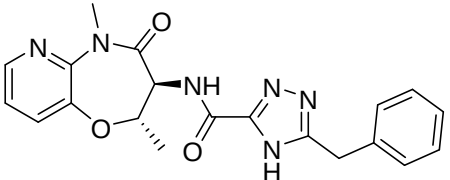
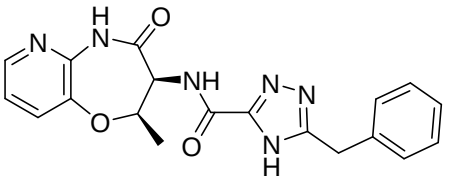
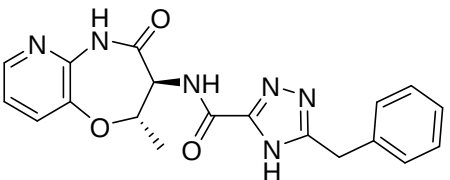
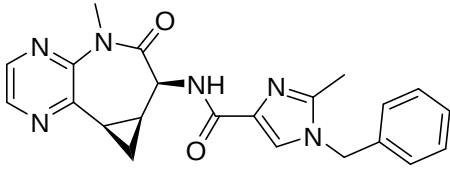
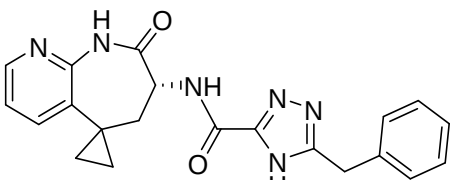
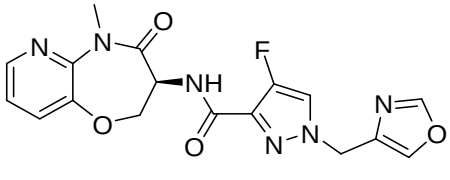
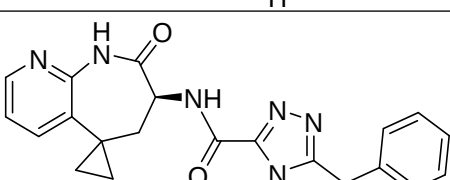
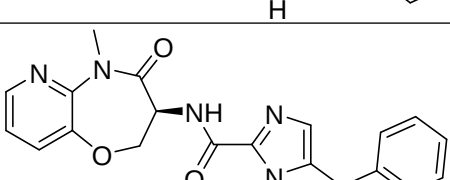
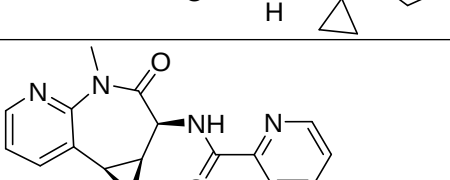
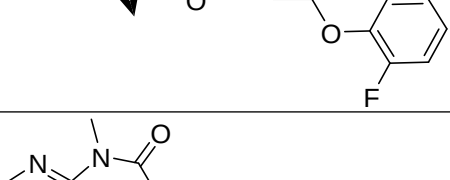
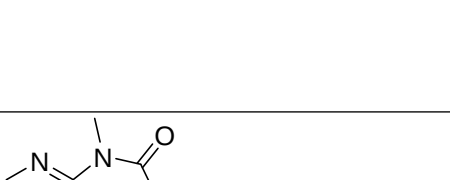
Resolución N° 24324

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

No.	Estructura	No.	Estructura
85		194	
86		195	
		196	
		197	
		198	
		199	
		201	
91		202	
92		203	
93		204	

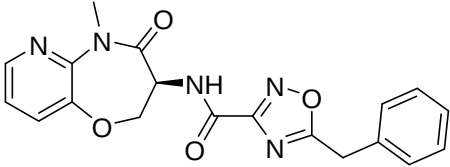
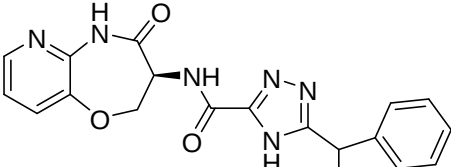
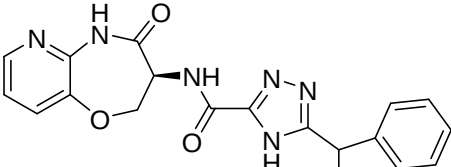
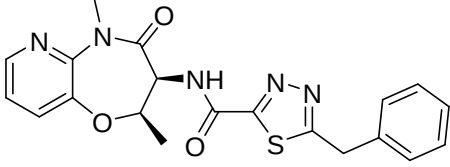
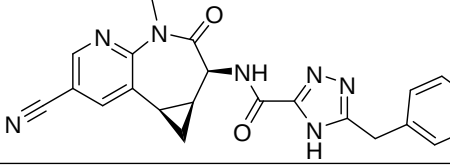
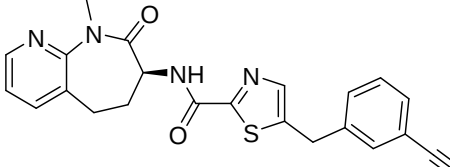
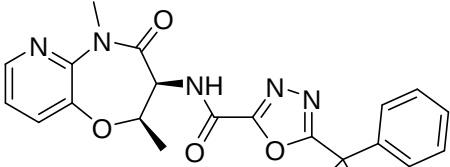
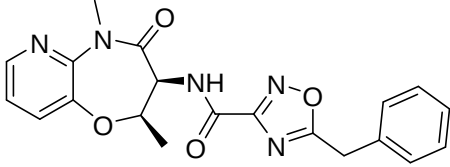
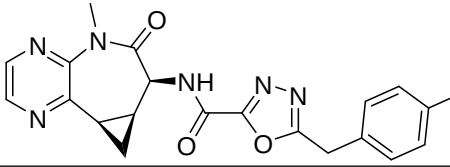
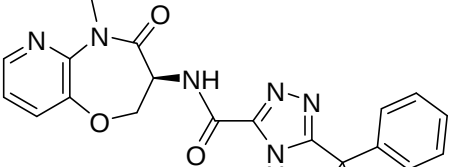
Resolución N° 24324

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

No.	Estructura	No.	Estructura
94			
95			
96			
97		208	
98A		209	
98B			
99			
100A			
100B		213	

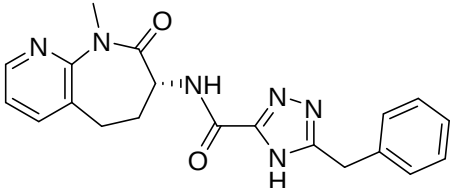
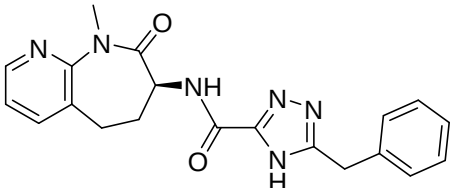
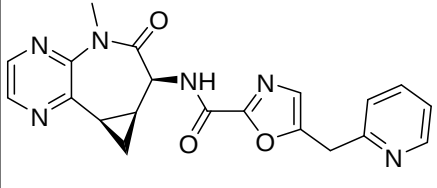
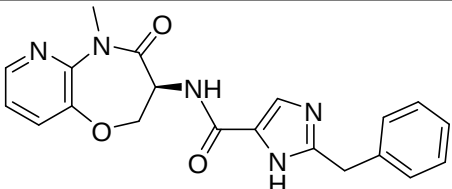
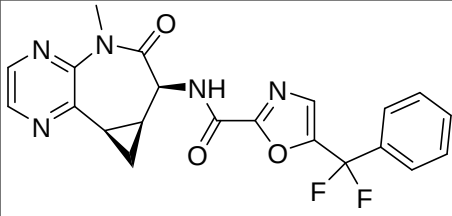
Resolución N° 24324

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

No.	Estructura	No.	Estructura
		215	
102A	 Primer isómero eluyente		
102B	 Segundo isómero eluyente	217	
		218	
		219	
		221	
		222	
		223	
106			

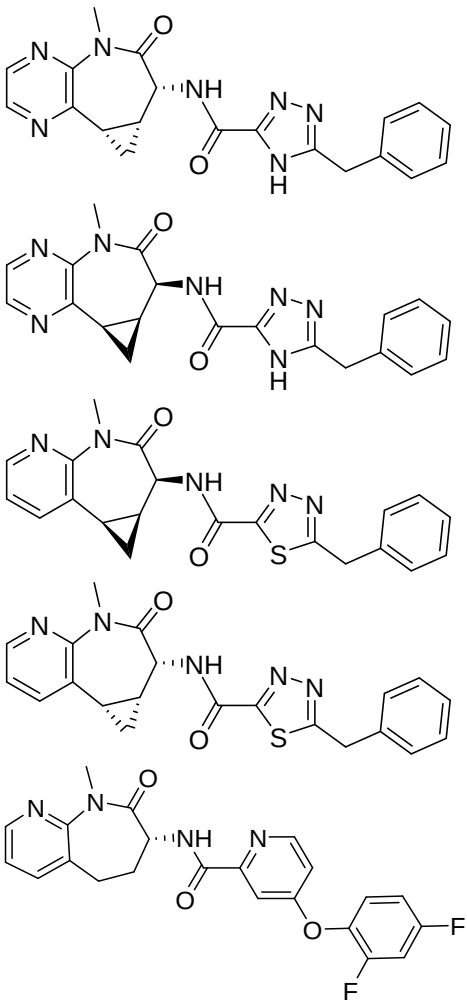
Resolución N° 24324

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

No.	Estructura	No.	Estructura
107A			
107B		226	
108		227	

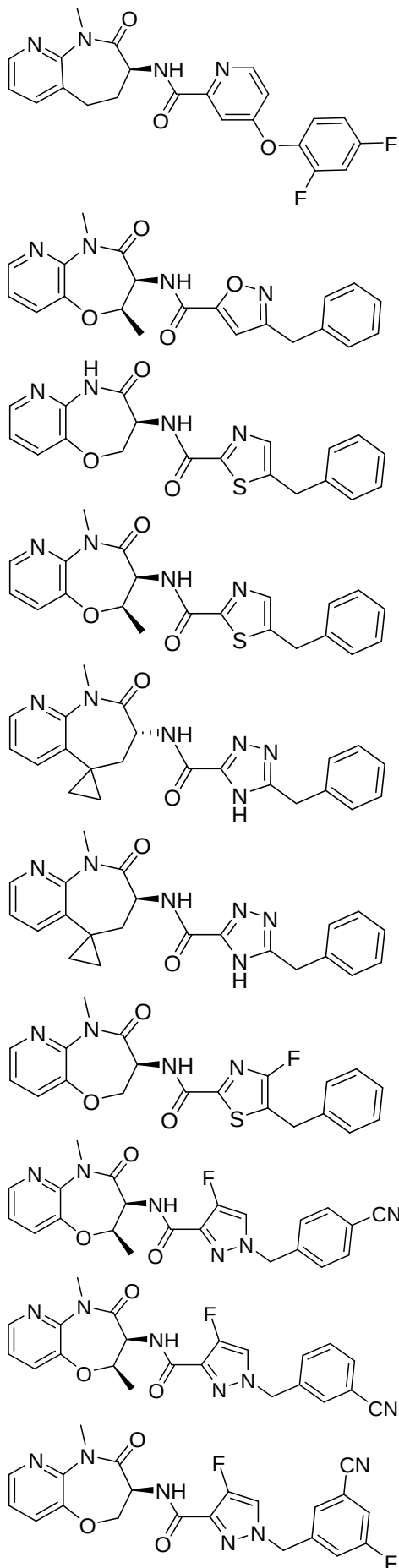
o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

49. Un compuesto que es:



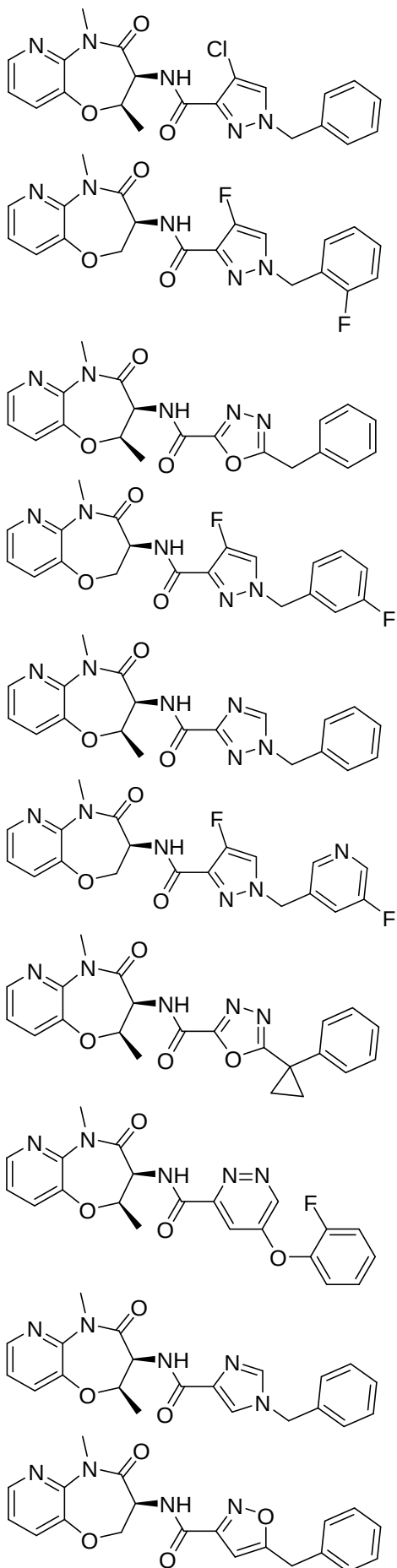
Resolución N° 24324

Ref. Expediente N° NC2018/0008707



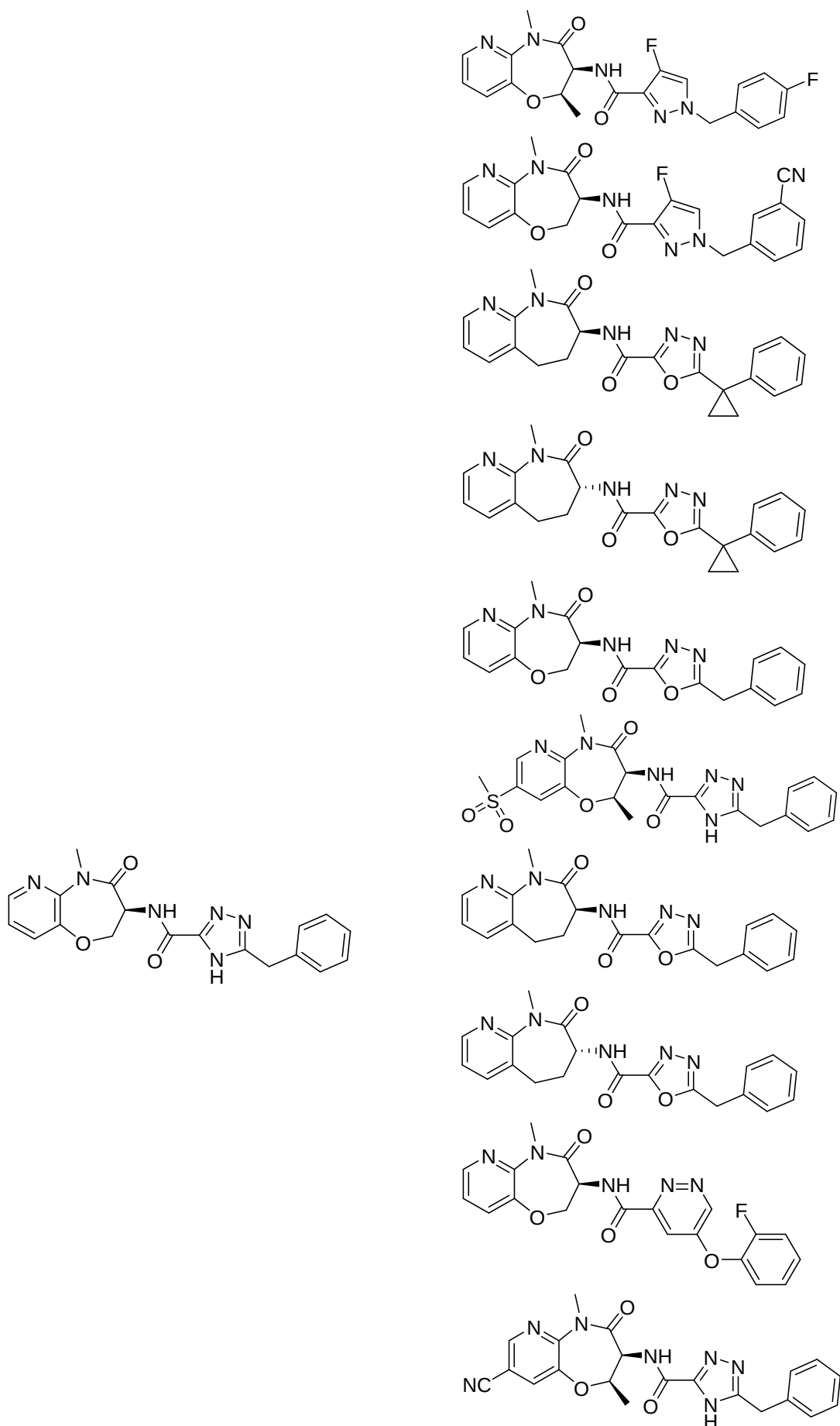
Resolución N° **24324**

Ref. Expediente N° NC2018/0008707



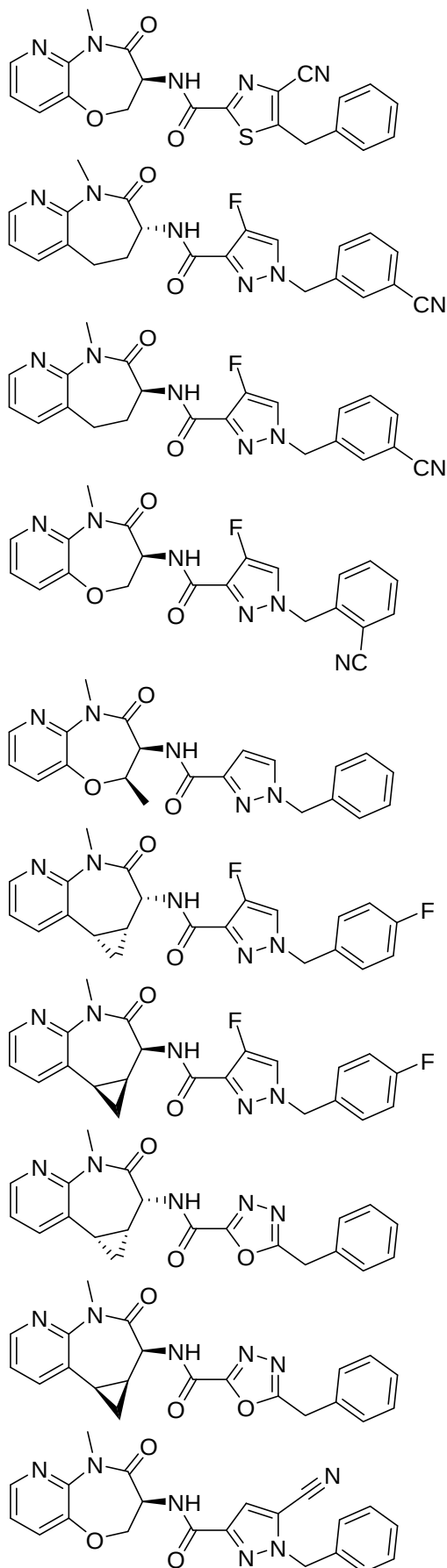
Resolución N° 24324

Ref. Expediente N° NC2018/0008707



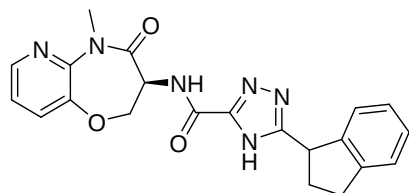
Resolución N° 24324

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

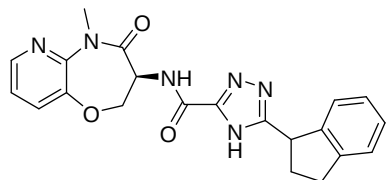


Resolución N° 24324

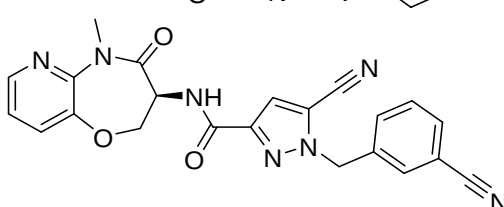
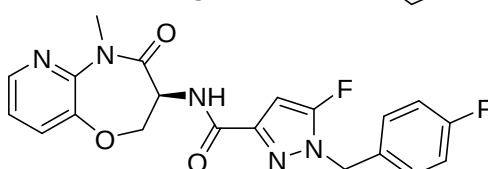
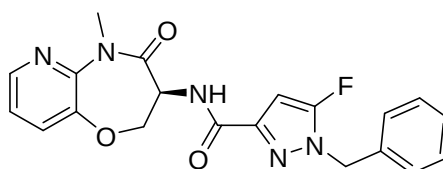
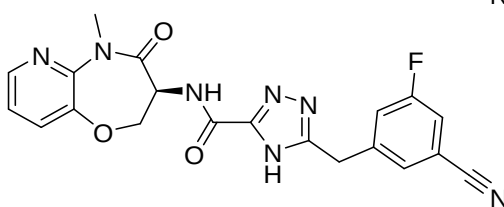
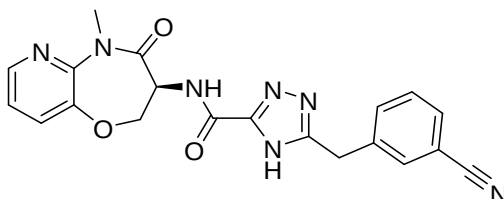
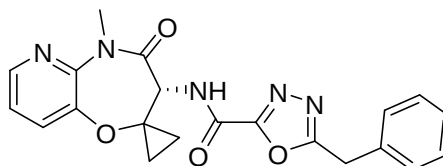
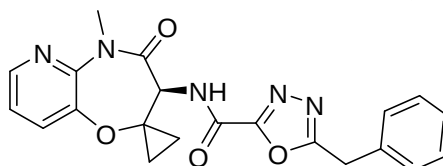
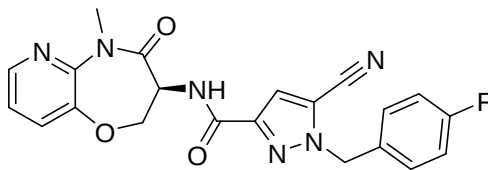
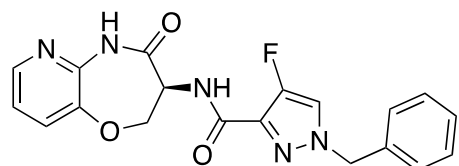
Ref. Expediente N° NC2018/0008707



Diastereómero 1

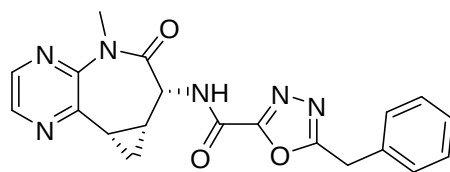
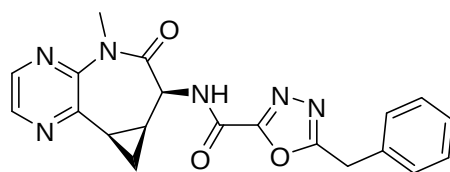
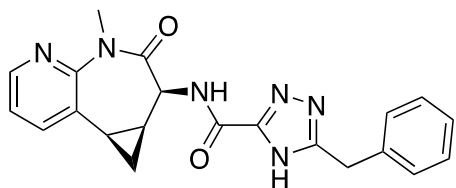
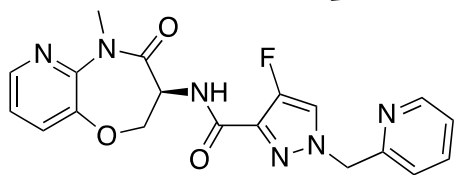
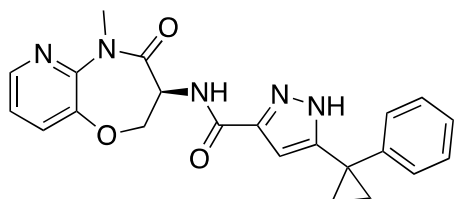
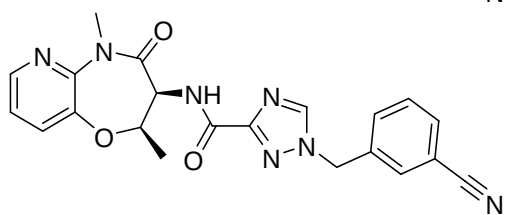
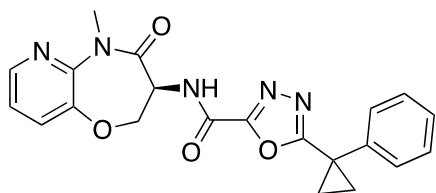
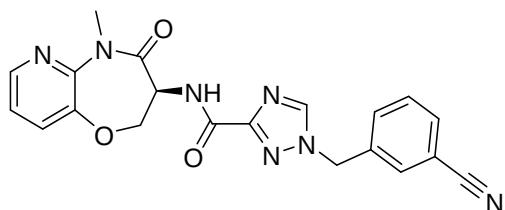
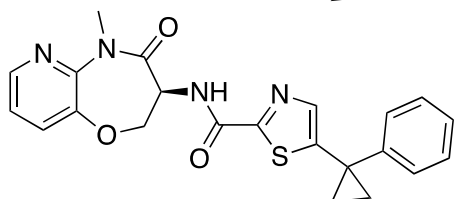
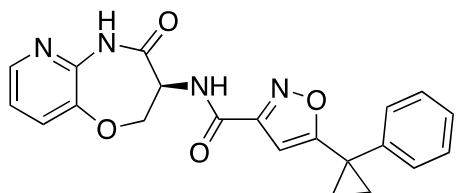
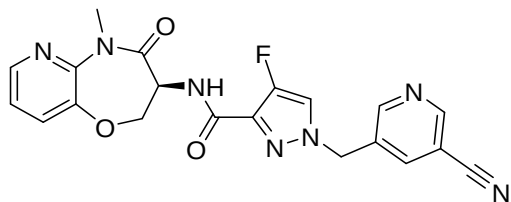


Diastereómero 2



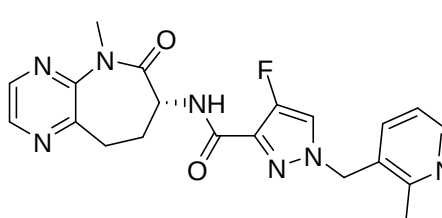
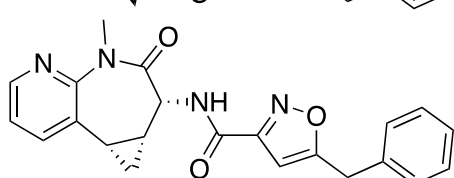
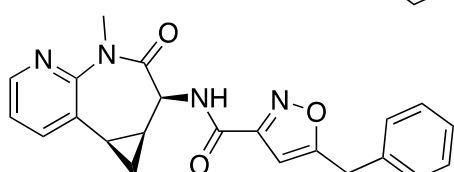
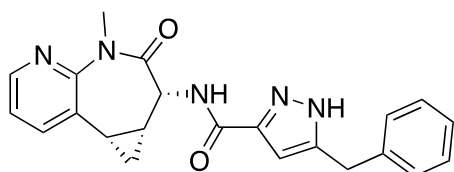
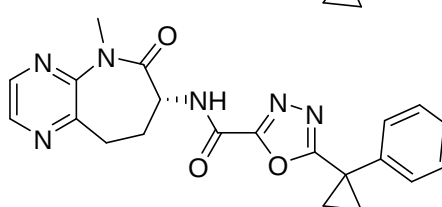
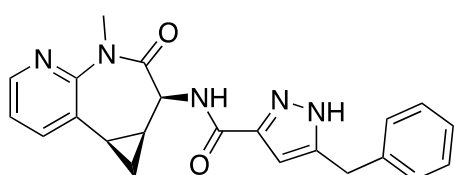
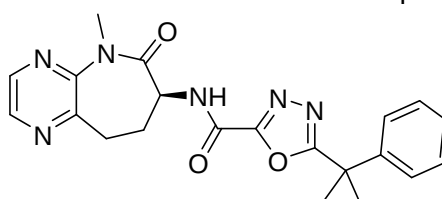
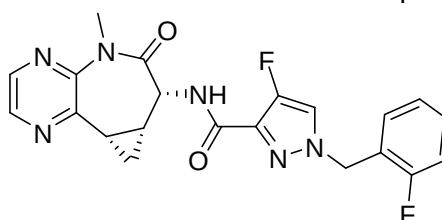
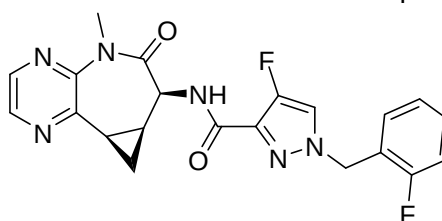
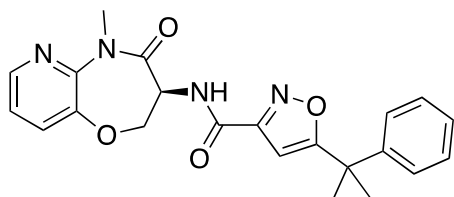
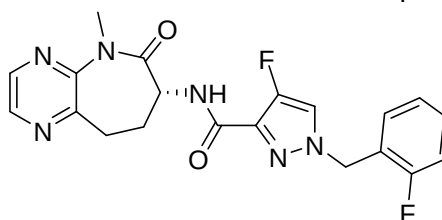
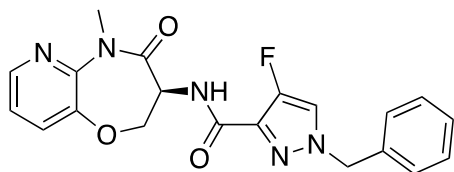
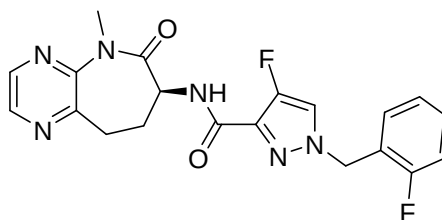
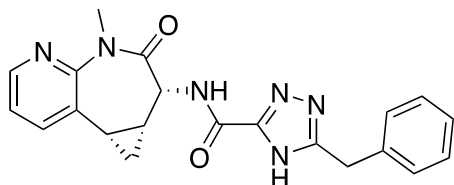
Resolución N° 24324

Ref. Expediente N° NC2018/0008707



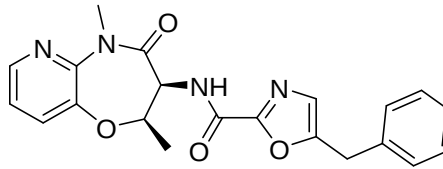
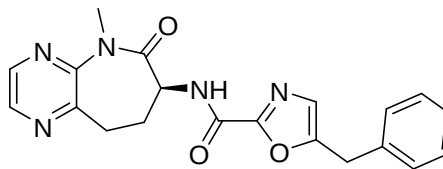
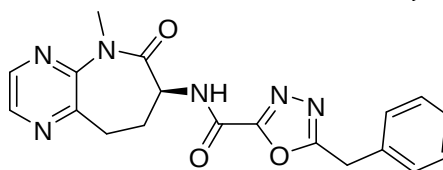
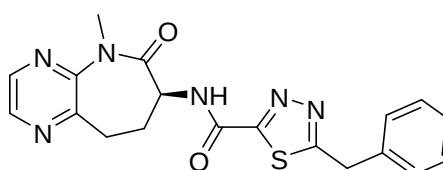
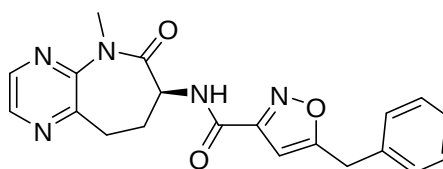
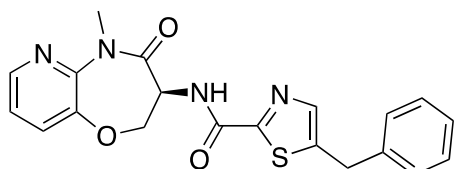
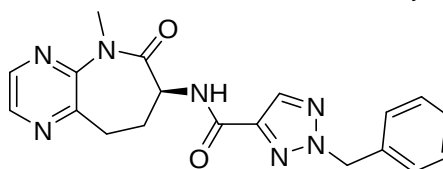
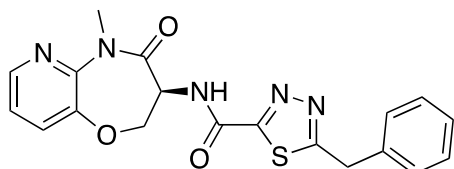
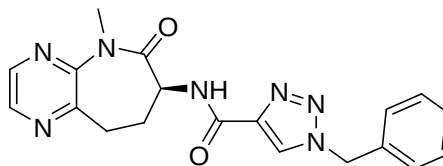
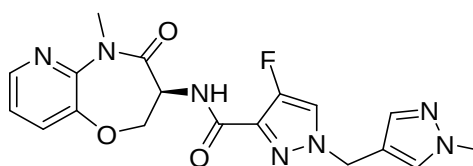
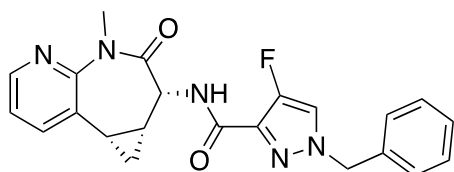
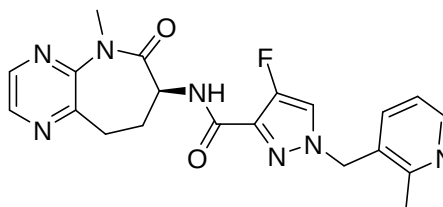
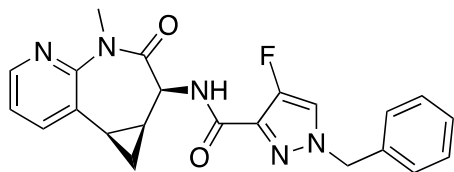
Resolución N° 24324

Ref. Expediente N° NC2018/0008707



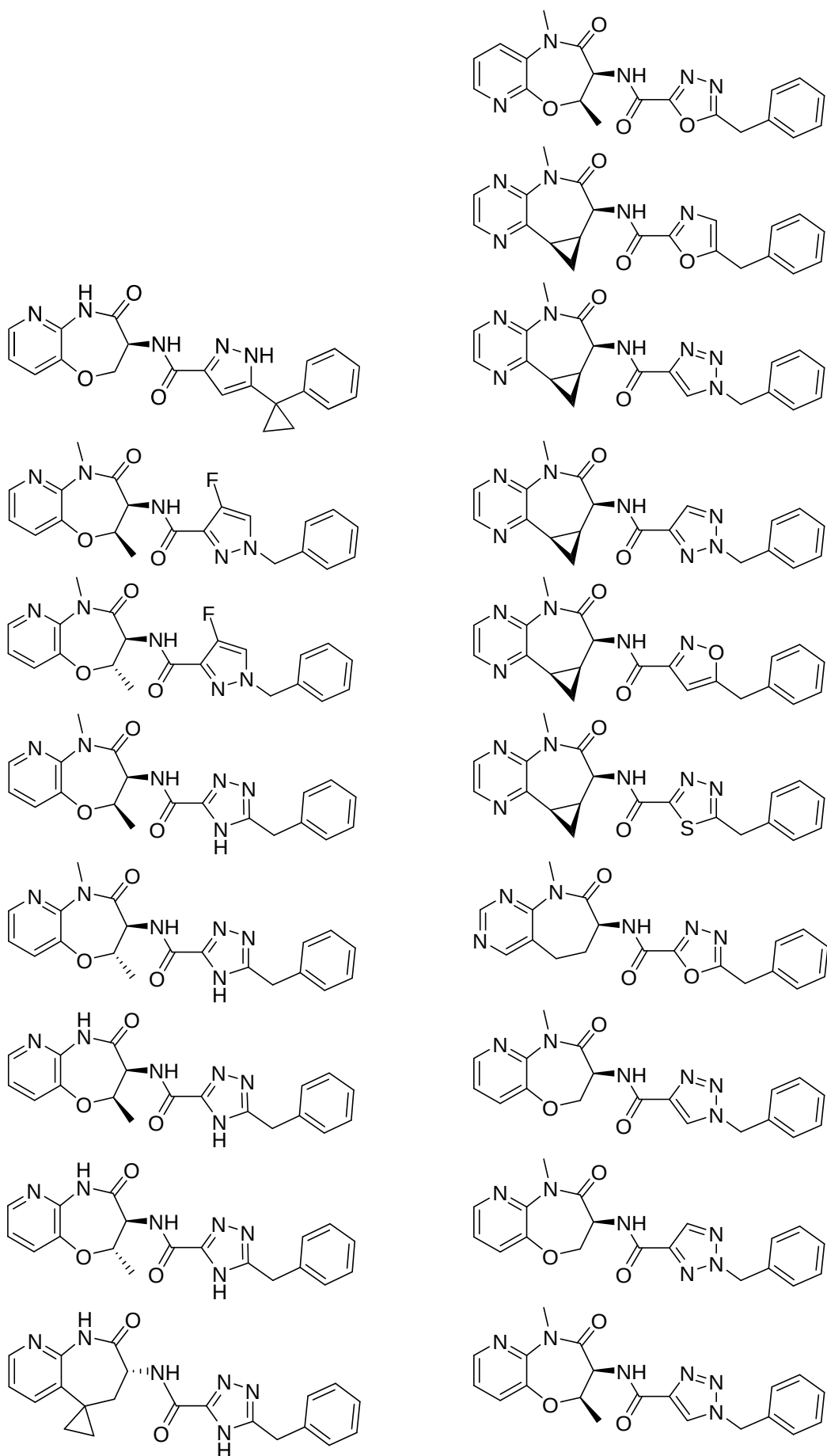
Resolución N° 24324

Ref. Expediente N° NC2018/0008707



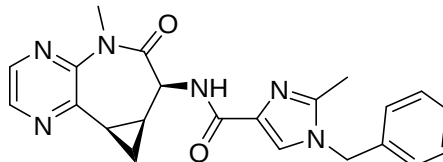
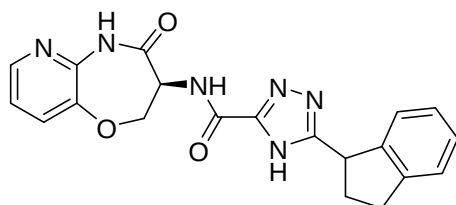
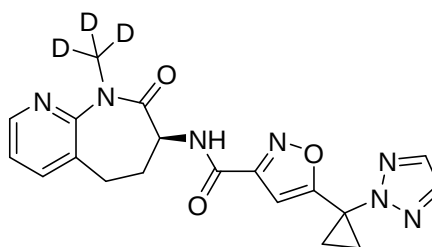
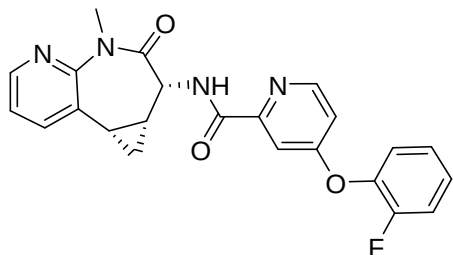
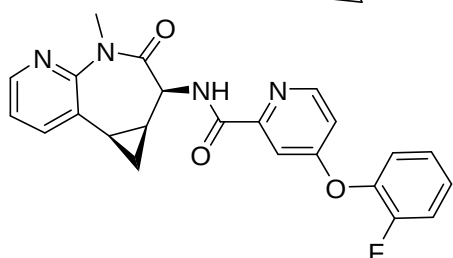
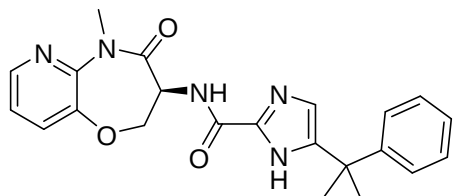
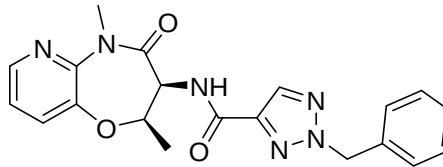
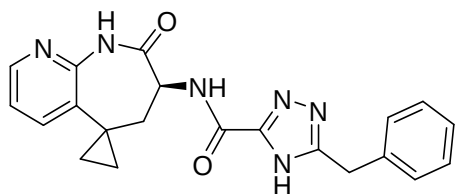
Resolución N° 24324

Ref. Expediente N° NC2018/0008707

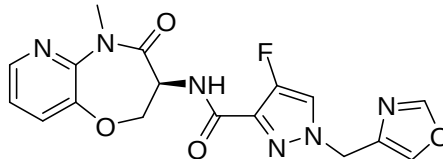
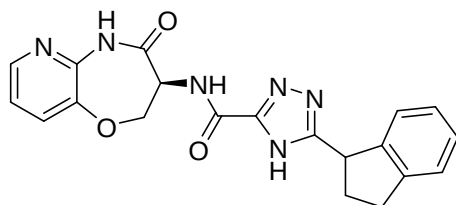


Resolución N° 24324

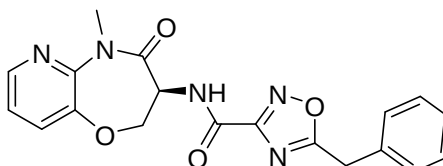
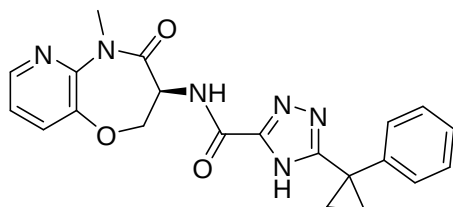
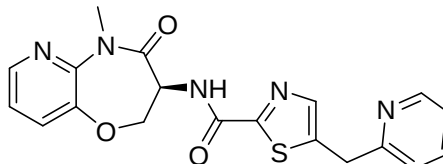
Ref. Expediente N° NC2018/0008707



Primer isómero eluyente

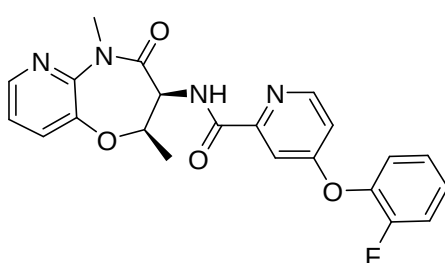
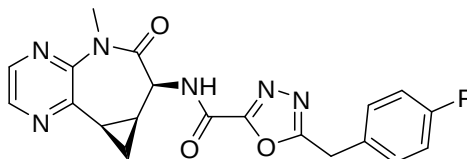
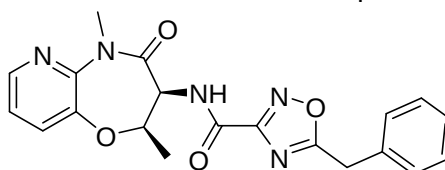
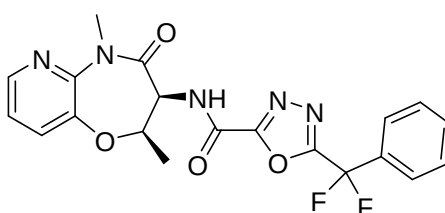
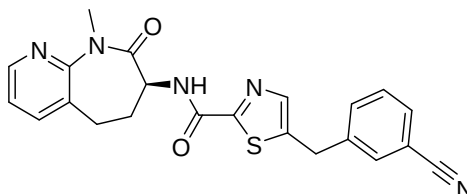
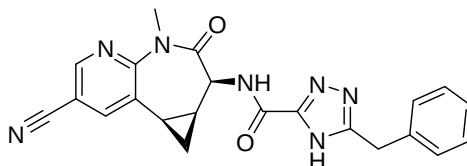
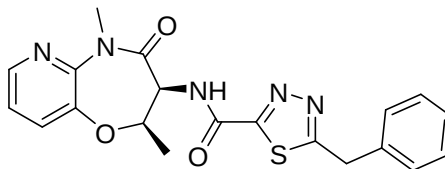
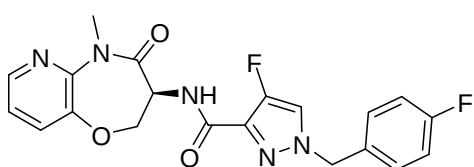
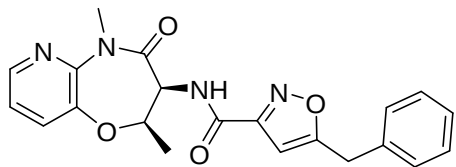
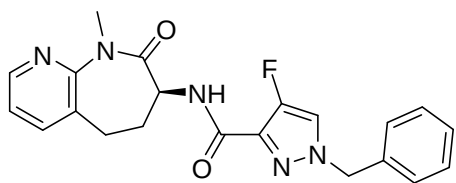
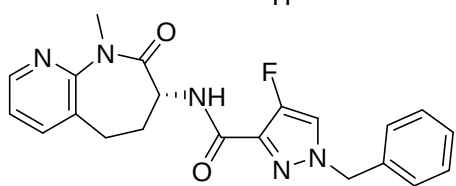
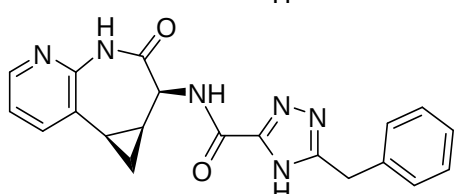
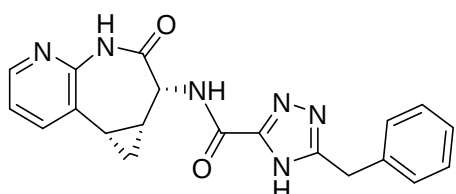
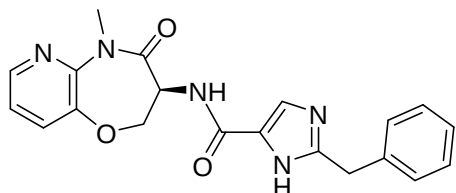
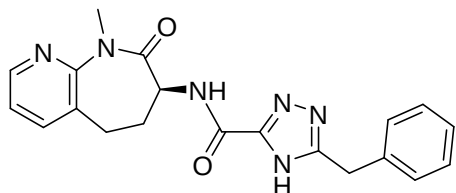
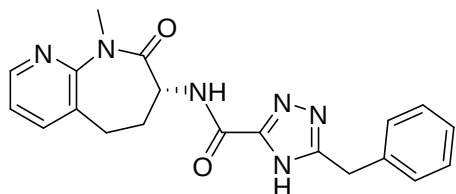


Segundo isómero eluyente



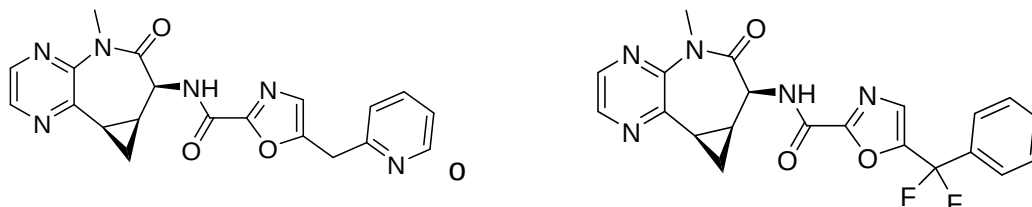
Resolución N° 24324

Ref. Expediente N° NC2018/0008707



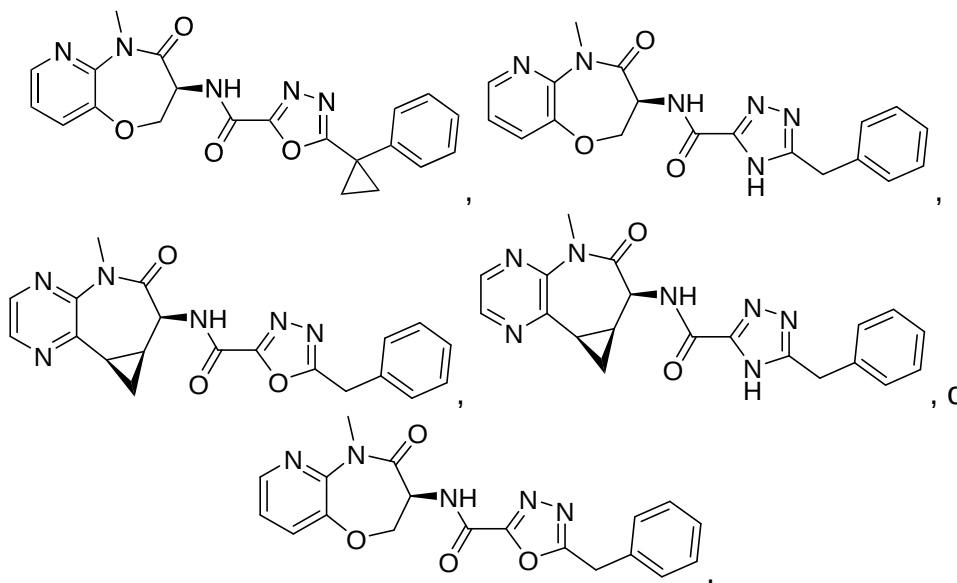
Resolución N° 24324

Ref. Expediente N° NC2018/0008707



o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

50. El compuesto de la reivindicación 49, en donde el compuesto es:



o una de sus sales, profármacos, tautómeros, estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

51. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de acuerdo con cualquier reivindicación precedente y un excipiente.

52. Un método *in vitro* para la inhibición de la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor, que comprende poner en contacto una proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor con un compuesto, o un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–50 o la composición farmacéutica de la reivindicación 51.