

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145

Por la cual se otorga parcialmente 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:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 23 de agosto de 2019, con el N° NC2019/0009145, por ARVINAS OPERATIONS, INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “MODULADORES DE LA PROTEOLISIS DEL RECEPTOR DE ESTROGENO Y MÉTODOS ASOCIADOS DE USO”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2018/015574 del 26 de enero de 2018.

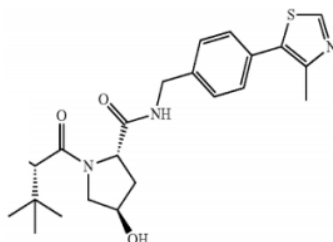
Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 883 el 17 de enero de 2020, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 14635, notificado el 16 de septiembre de 2021, 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.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2019/0009145 el 10 de diciembre de 2021, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 22 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

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.*”

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 17 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0009145 el 10 de diciembre de 2021, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que refieren a compuestos bifuncionales que difieren del estado de la técnica más cercano, US2016368911, en la estructura específica de la fracción CLM, que para la presente invención se selecciona de las estructuras (a), (b), (c), (d), (e) y (f), y en el documento del estado de la técnica en la posición equivalente se encuentra una fracción del tipo:



Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145

Adicionalmente, esta diferencia no se encuentra sugerida en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia el efecto como compuestos anticancerígenos. Como se aprecia en el capítulo descriptivo, página 381 y subsiguientes, se realizó un ensayo de luciferasa alfa ERE para los compuestos de la invención, y se puede evidenciar un IC₅₀ del orden nanomolar y que en la mayoría de los datos reportados no superaron los 100 nM (D1: ver tablas 1 a 3). Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 17 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.

Que por otra parte, las reivindicaciones 18 a 22 incluida en el radicado bajo el N° NC2019/0009145 el 10 de diciembre de 2021, no cumple los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Excepción a la Patentabilidad (Art. 20 Decisión 486 literal (d))

En virtud de lo dispuesto en el artículo 20, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala: *“No serán patentables: (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales(...).”*

El objeto de las reivindicaciones 18 a 22 no es patentable, por cuanto están referidas a: *“(...) para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto (...)”* que corresponde a un método de tratamiento terapéutico el cual no es patentable a la luz de la normatividad vigente.

Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante afirma que las antiguas reivindicaciones 26 a 31 (objetadas en el examen de fondo por excepción a la patentabilidad), correspondientes respectivamente a las reivindicaciones enmendadas 17 a 22 que ahora se presentan junto con la respuesta al primer examen de fondo, fueron modificadas para superar las objeciones de patentabilidad planteadas por el examinador. Adicionalmente, señala el solicitante que la reivindicación enmendada 17, correspondiente a la anterior reivindicación 26, aunque el examinador da a entender que la anterior reivindicación 26, correspondiente a la actual reivindicación 17, no cumple con lo establecido en el artículo 14 de la decisión 486 por mencionar “en donde el agente bioactivo adicional es un agente anti-cáncer”, se indica que dicha reivindicación cumple con lo establecido en dicho artículo.

Frente a dichos argumentos, esta Oficina se permite responder respectivamente lo siguiente: 1) Si bien el solicitante modificó las nuevas reivindicaciones 18 a 22, eliminando de ellas las oraciones: *“el método comprende administrar la composición a un sujeto que lo necesite”* y *“cantidad eficaz es una cantidad para el tratamiento de una”*, no es suficiente esto para superar la objeción por excepción a la patentabilidad, ya que como se lee en las nuevas reivindicaciones 18 a 22, se hace una referencia explícita de que las composiciones son *“para el tratamiento de una enfermedad o trastorno”* y que además *“el compuesto es eficaz en tratar o aliviar al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno”*, señalando también las diferentes enfermedades asociadas a



Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145

dicho tratamiento. Por lo anterior, es claro que se trata de diferentes métodos de tratamientos terapéuticos que no son susceptibles de protección a la luz del artículo citado anteriormente.

Frente a la reivindicación 17, esta Oficina considera que se ha superado la objeción relativa al uso con las modificaciones presentadas y por tanto no se vio afectada en la decisión.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante bajo el radicado No. NC2019/0009145 el 10 de diciembre de 2021, y teniendo en cuenta el objeto concedido, el título de la invención quedará de la siguiente manera: “MODULADORES DE LA PROTEÓLISIS DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENO QUE COMPRENDEN UNA PORCIÓN DE UNIÓN A LA PROTEÍNA DIANA Y UNA PORCIÓN DE UNIÓN A LA LIGASA DE UBIQUITINA E3 Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN”.

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

RESUELVE

ARTÍCULO 1: 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:

“MODULADORES DE LA PROTEÓLISIS DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENO QUE COMPRENDEN UNA PORCIÓN DE UNIÓN A LA PROTEÍNA DIANA Y UNA PORCIÓN DE UNIÓN A LA LIGASA DE UBIQUITINA E3 Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN”

Clasificación IPC: C07D 409/12, C07D 409/14, C07D 471/04, A61K 31/381, A61P 35/00.

Reivindicaciones: 1 a 17 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0009145 el 10 de diciembre de 2021, de acuerdo con el Anexo 1.

Titular: ARVINAS OPERATIONS, INC.

Domicilio: 5 SCIENCE PARK, NEW HAVEN, CT 06511, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Inventores: Jing WANG, Hanqing DONG, Andrew, P. CREW, Yimin QIAN, Keith R. HORNBERGER y Craig M. CREWS.

Prioridades N°: 26/01/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/450,740.
16/11/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/587,378.

Solicitud internacional N°: PCT/US2018/015574. **Fecha:** 26 de enero de 2018.

Vigente desde: 26 de enero de 2018.

Hasta: 26 de enero de 2038.

ARTÍCULO 2: Denegar la patente de invención solicitada para las reivindicaciones 18 a 22, de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente resolución.

Resolución N° 9223

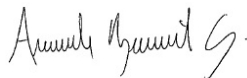
Ref. Expediente N° NC2019/0009145

ARTÍCULO 3: 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 4: Notificar el contenido de la presente resolución a ARVINAS OPERATIONS, 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., a los 28 de febrero de 2022



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZÁLEZ
Fecha: 2022.02.28
23:00:53 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.



ANEXO 1

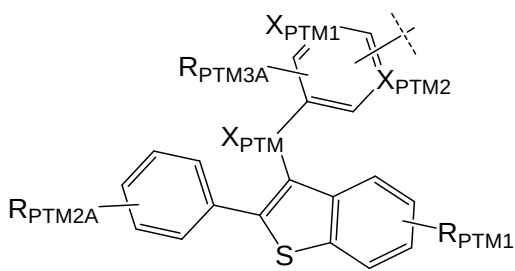
REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un compuesto bifuncional que tiene la estructura química:
CLM—L—PTM,

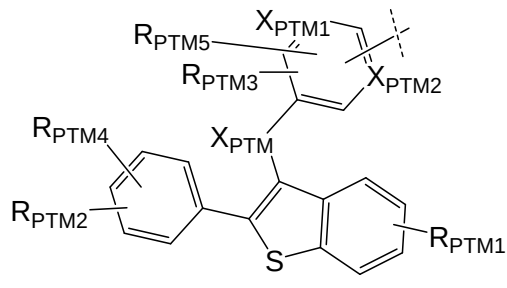
o una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros, o solvatos aceptables farmacéuticamente,

en donde:

la PTM tiene una estructura seleccionada del grupo PTM-I y PTM-II:

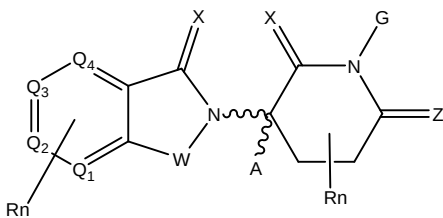


PTM I

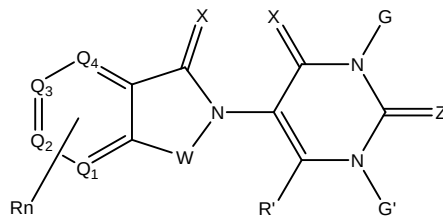


PTM II

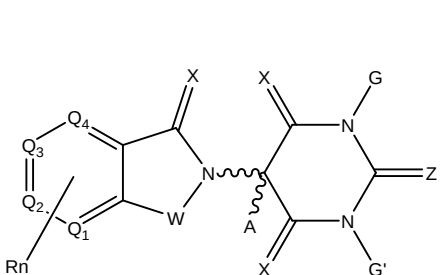
la CLM es una porción de unión de ligasa de ubiquitina E3 cereblon de molécula pequeña representada por la estructura química;



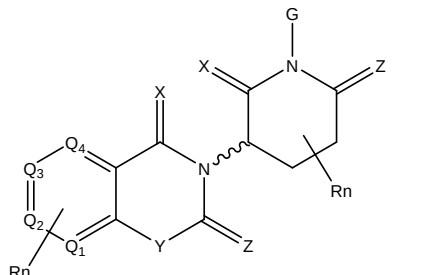
(a)



(b)



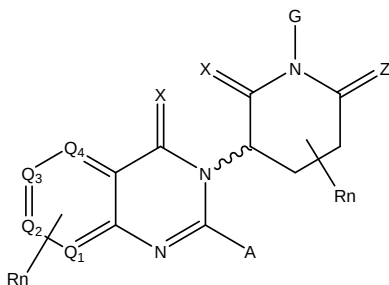
(c)



(d)

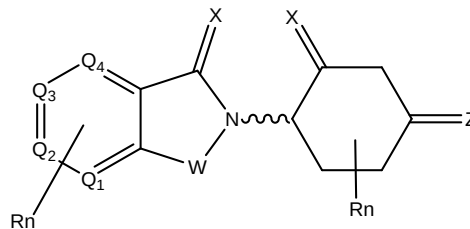
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



(e)

; o



(f)

;

el L es una porción de enlazador químico que comprende una unidad estructural química representada por la fórmula $-(A^L)_q-$, en donde $(A^L)_q$ es un grupo que está conectado a la CLM y la PTM;

X_{PTM} es O o C=O;

cada uno de X_{PTM1} y X_{PTM2} se seleccionan independientemente de N o CH;

R_{PTM1} se selecciona independientemente de OH, $O(CO)R_{PTM}$, y $O-C_{1-3}$ alquilo, en donde R_{PTM} es un C_{1-6} alquilo o arilo;

R_{PTM2} está ausente o 1-2 grupos independientemente seleccionados de OH, halógeno, CN, CF_3 , SO_2 -alquilo, y $O-C_{1-3}$ alquilo;

R_{PTM2} y R_{PTM4} se seleccionan independientemente de ausente, OH, halógeno, CN, CF_3 , SO_2-C_{1-3} alquilo, $O-C_{1-3}$ alquilo;

R_{PTM3} y R_{PTM5} se seleccionan independientemente de ausente y halógeno;

R_{PTM3A} está ausente o 1-2 halógenos independientemente seleccionados;



el de la PTM es el punto de unión de la porción del enlazador químico;

W se selecciona del grupo que consiste en CH_2 , CHR, C=O, SO_2 , NH, y N-alquilo;

cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en ausente, O y S;

Y se selecciona del grupo que consiste en CH_2 , $-C=CR'$, NH, $N-C_{1-6}$ alquilo, N-arilo, N-hetarilo, N-cicloalquilo, N-heterociclilo, O, y S;

Z se selecciona del grupo que consiste en ausente, O y S;

G y G' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, C_{1-6} alquilo lineal o ramificado, OH, $R'OCOOR$, $R'OCONRR''$, CH_2 -heterociclilo opcionalmente sustituido con R', y bencilo opcionalmente sustituido con R';

Q_1 , Q_2 , Q_3 , y Q_4 representan un N o un C con un grupo independientemente seleccionado de H o R;

A se selecciona independientemente del grupo H, Cl, F, cicloalquilo, C_{1-6} alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, hidroxilo, =O, CN, NO_2 , halógeno, C_{1-6} alcoxilo y amina.

n es un entero de 1 a 10;

Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145

R comprende -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', -SO₂R', -SO₂NR'R", -CR'R"- , -CR'NR'R"-, -arilo, -heteroarilo, - C₁₋₆ alquilo, -cicloalquilo, -heterocicloalquilo, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, -CF₃, -CN, -NR'SO₂NR'R", -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", -NR'C(=C-NO₂)NR'R", -SO₂NR'COR", -NO₂, -CO₂R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", -SF₅ y -OCF₃ en donde un R es covalentemente unido a la porción de enlazador químico (L);

R' y R" se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un enlace, H, C₁₋₆ alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, hidroxilo, =O, tiol, carboxilo, CN, NO₂, halógeno, C₁₋₆ alcoxilo, amina, C₁₋₆ alquilamina, C₁₋₆ dialquilamina, amido no sustituido, amido sustituido con uno o dos grupos C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcanol, C₁₋₆ ácido alcanoico, -(CH₂)_nOH, y -(CH₂)_nCOOH, y cada n de del sustituyente es un entero de 1 a 6;

~~~~~ representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico;

q es un entero mayor o igual a 1;

cada A<sup>L</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en CR<sup>L1</sup>R<sup>L2</sup>, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>L3</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>L3</sup>, SONR<sup>L3</sup>, CONR<sup>L3</sup>, NR<sup>L3</sup>CONR<sup>L4</sup>, NR<sup>L3</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>L4</sup>, CO, CR<sup>L1</sup>=CR<sup>L2</sup>, C≡C, SiR<sup>L1</sup>R<sup>L2</sup>, P(O)R<sup>L1</sup>, P(O)OR<sup>L1</sup>, NR<sup>L3</sup>C(=NCN)NR<sup>L4</sup>, NR<sup>L3</sup>C(=NCN), NR<sup>L3</sup>C(=CNO<sub>2</sub>)NR<sup>L4</sup>, C<sub>3-11</sub>cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R<sup>L1</sup> y/o grupos R<sup>L2</sup>, C<sub>3-11</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-6 R<sup>L1</sup> y/o grupos R<sup>L2</sup>, arilo opcionalmente sustituido con 1-6 R<sup>L1</sup> y/o grupos R<sup>L2</sup>, y heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-6 R<sup>L1</sup> y/o grupos R<sup>L2</sup>, donde R<sup>L1</sup> o R<sup>L2</sup>, cada uno independientemente se unen opcionalmente a otros grupos para formar porciones cicloalquilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R<sup>L5</sup>; y

R<sup>L1</sup>, R<sup>L2</sup>, R<sup>L3</sup>, R<sup>L4</sup> y R<sup>L5</sup> son, cada uno independientemente, H, halogeno, C<sub>1-8</sub> alquilo, OC<sub>1-8</sub>alquilo, SC<sub>1-8</sub>alquilo, NHC<sub>1-8</sub>alquilo, N(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, C<sub>3-11</sub>cicloalquilo, arilo, heteroarilo, C<sub>3-11</sub>heterociclilo, OC<sub>3-8</sub>cicloalquilo, SC<sub>3-8</sub>cicloalquilo, NHC<sub>3-8</sub>cicloalquilo, N(C<sub>3-8</sub>cicloalquilo)<sub>2</sub>, N(C<sub>3-8</sub>cicloalquilo)(C<sub>1-8</sub>alquilo), OH, NH<sub>2</sub>, SH, SO<sub>2</sub>C<sub>1-8</sub>alquilo, P(O)(OC<sub>1-8</sub>alquilo)(C<sub>1-8</sub>alquilo), P(O)(OC<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, CC-C<sub>1-8</sub>alquilo, CCH, CH=CH(C<sub>1-8</sub>alquilo), C(C<sub>1-8</sub>alquilo)=CH(C<sub>1-8</sub>alquilo), C(C<sub>1-8</sub>alquilo)=C(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, Si(OH)<sub>3</sub>, Si(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>3</sub>, Si(OH)(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, COC<sub>1-8</sub>alquilo, CO<sub>2</sub>H, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, NO<sub>2</sub>, SF<sub>5</sub>, SO<sub>2</sub>NHC<sub>1-8</sub>alquilo, SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, SONHC<sub>1-8</sub>alquilo, SON(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, CONHC<sub>1-8</sub>alquilo, CON(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, N(C<sub>1-8</sub>alquilo)CONH(C<sub>1-8</sub>alquilo), N(C<sub>1-8</sub>alquilo)CON(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, NHCONH(C<sub>1-8</sub>alquilo), NHCON(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, NHCONH<sub>2</sub>, N(C<sub>1-8</sub>alquilo)SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-8</sub>alquilo), N(C<sub>1-8</sub>alquilo) SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, NH SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-8</sub>alquilo), NH SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, o NH SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

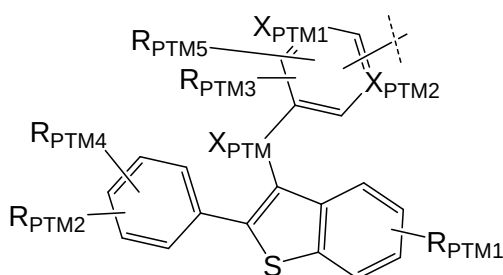
en donde cada arilo del compuesto bifuncional es un arilo de 5 o 6 miembros independientemente seleccionado, cada heteroarilo del compuesto bifuncional es un heteroarilo de 5 o 6 miembros independientemente seleccionado que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, S, y O, cada cicloalquilo del compuesto bifuncional es un C<sub>3-7</sub> cicloalquilo independientemente seleccionado, cada heterocicloalquilo del compuesto bifuncional es un C<sub>3-7</sub> heterocicloalquilo independientemente seleccionado que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de

Resolución N° 9223

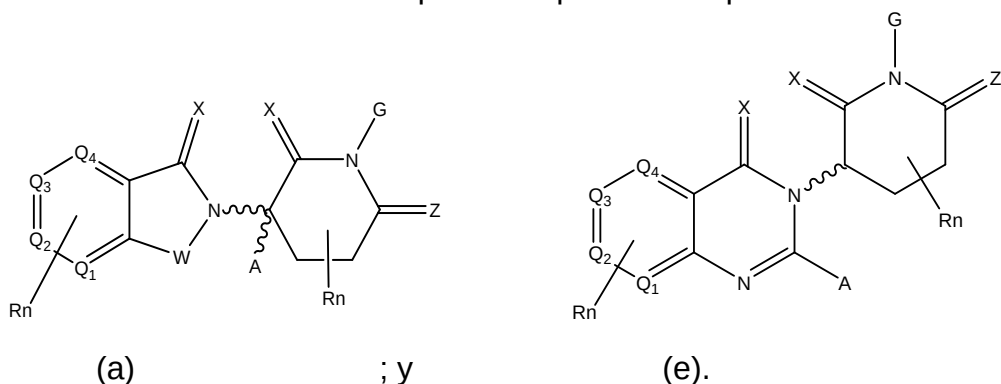
Ref. Expediente N° NC2019/0009145

N, S, y O, y cada heterociclilo del compuesto bifuncional es un C<sub>3-7</sub> heterociclilo independientemente seleccionado que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, S, y O.

2. El compuesto bifuncional de conformidad con la reivindicación 1, en donde la PTM tiene la estructura química:



3. El compuesto bifuncional de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en donde la CLM tiene una estructura química representada por:



4. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde:

cada A<sup>L</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en CR<sup>L1</sup>R<sup>L2</sup>, O, SO<sub>2</sub>, NR<sup>L3</sup>, CONR<sup>L3</sup>, NR<sup>L3</sup>CONR<sup>L4</sup>, NR<sup>L3</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>L4</sup>, CO, CR<sup>L1</sup>=CR<sup>L2</sup>, C≡C, C<sub>3-11</sub>cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R<sup>L1</sup> y/o grupos R<sup>L2</sup>, C<sub>3-11</sub>heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-6 R<sup>L1</sup> y/o grupos R<sup>L2</sup>, arilo opcionalmente sustituido con 1-6 R<sup>L1</sup> y/o grupos R<sup>L2</sup>, y heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-6 R<sup>L1</sup> y/o grupos R<sup>L2</sup>, donde R<sup>L1</sup> o R<sup>L2</sup>, cada uno independientemente se unen opcionalmente a otros grupos para formar porciones cicloalquilo y/o heterociclilo, opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R<sup>L5</sup>; y

R<sup>L1</sup>, R<sup>L2</sup>, R<sup>L3</sup>, R<sup>L4</sup> y R<sup>L5</sup> son, cada uno independientemente, H, halógeno, C<sub>1-8</sub> alquilo, OC<sub>1-8</sub>alquilo, NHC<sub>1-8</sub>alquilo, N(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, C<sub>3-11</sub>cicloalquilo, arilo, heteroarilo, C<sub>3-11</sub>heterociclilo, OH, NH<sub>2</sub>, CC-C<sub>1-8</sub>alquilo, CO<sub>2</sub>H, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, NO<sub>2</sub> o CONHC<sub>1-8</sub>alquilo.

Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145

5. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la porción de enlazador químico (L) es un grupo representado por una estructura seleccionada de:

-N(R)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-OCH<sub>2</sub>-,

-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-OCH<sub>2</sub>-,

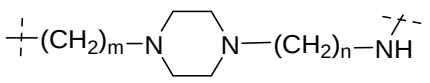
-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-O-;

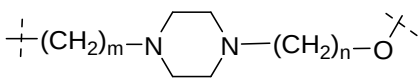
-N(R)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-O-;

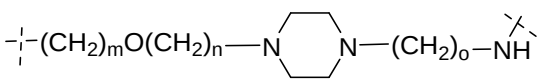
-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-O-;

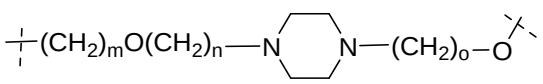
-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-OCH<sub>2</sub>-;

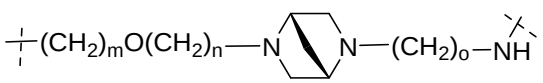
-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>- N  N-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>O (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-;

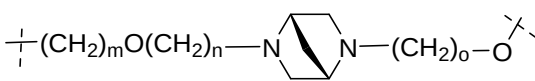
;

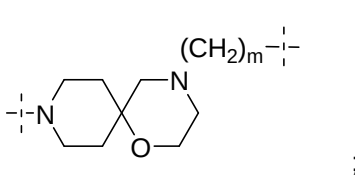
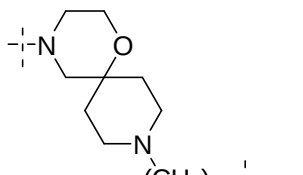
;

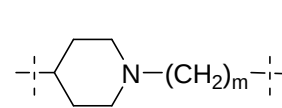
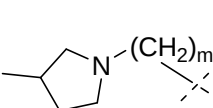
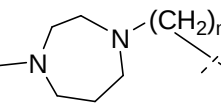
;

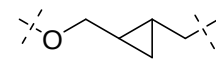
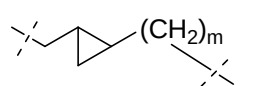
;

;

;

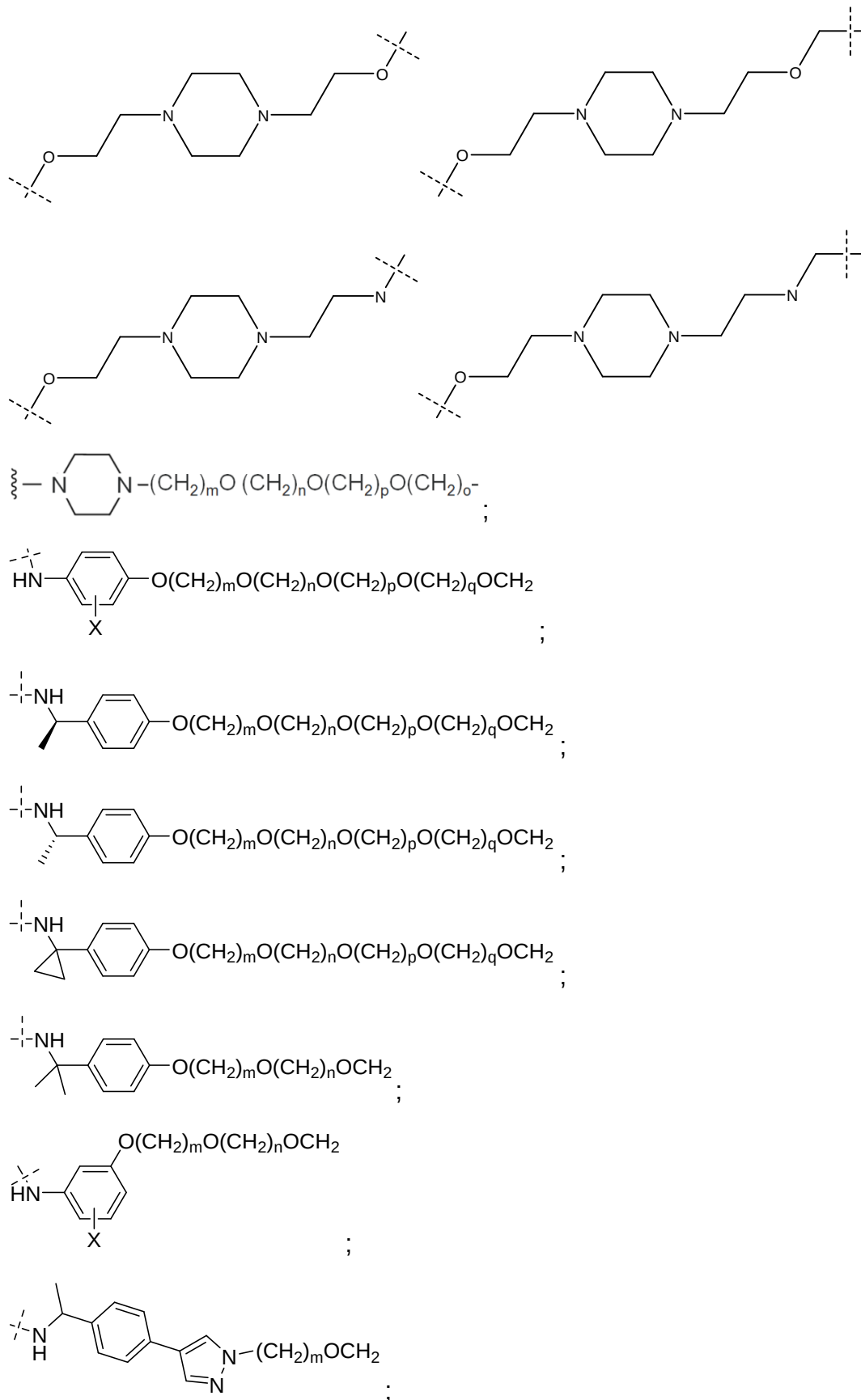
 ;  ;

 ;  ; 

 ;  ;

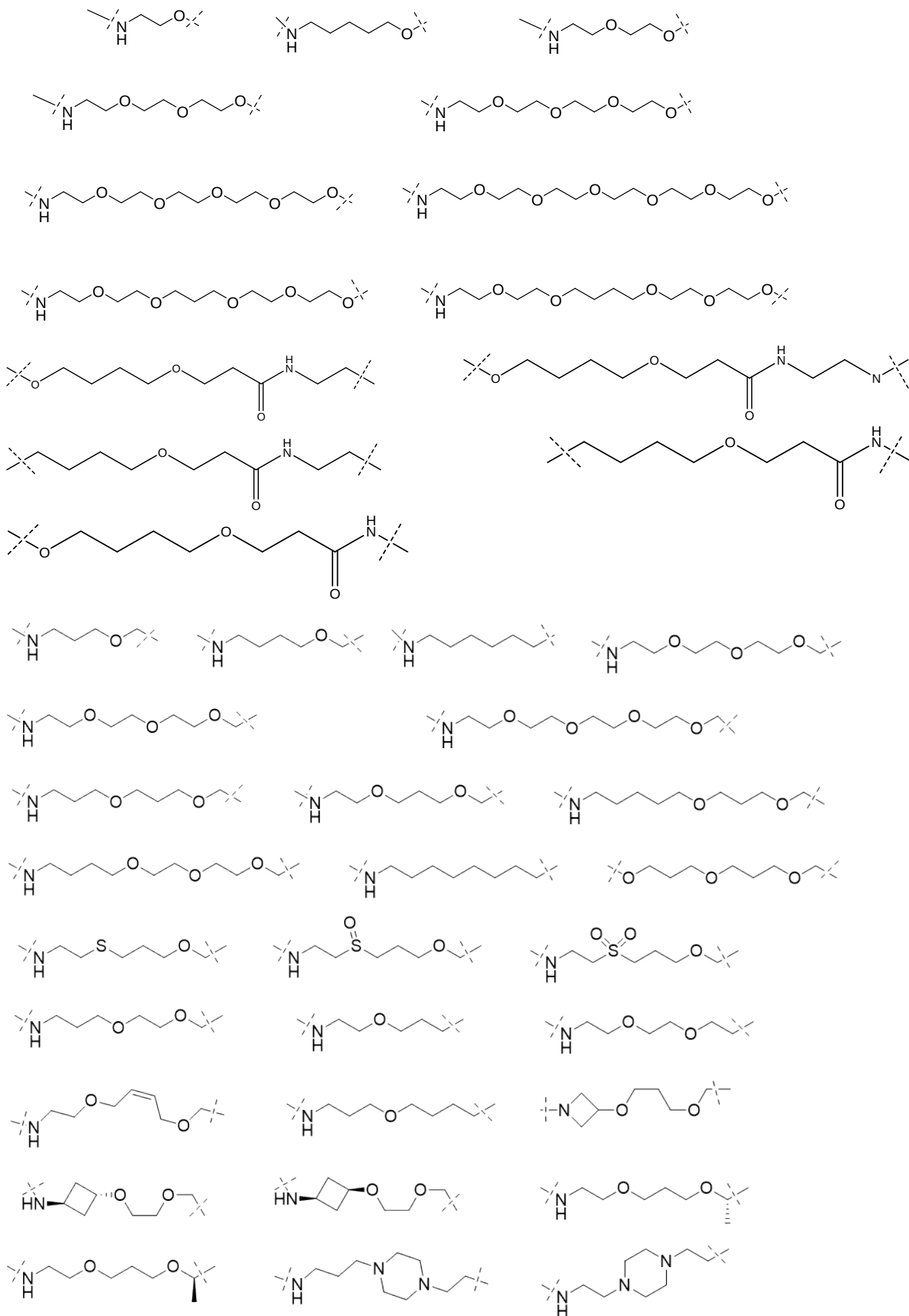
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



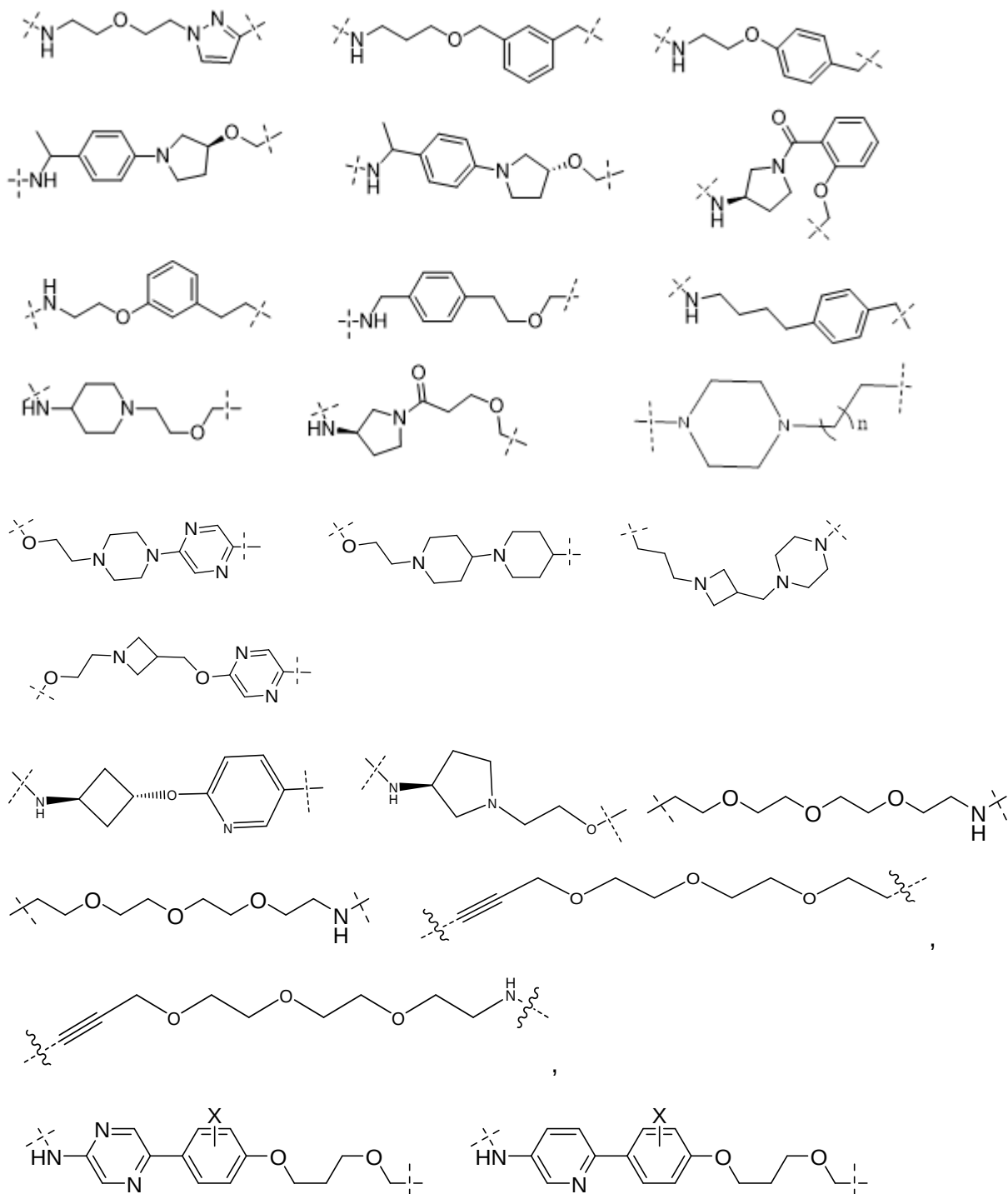
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



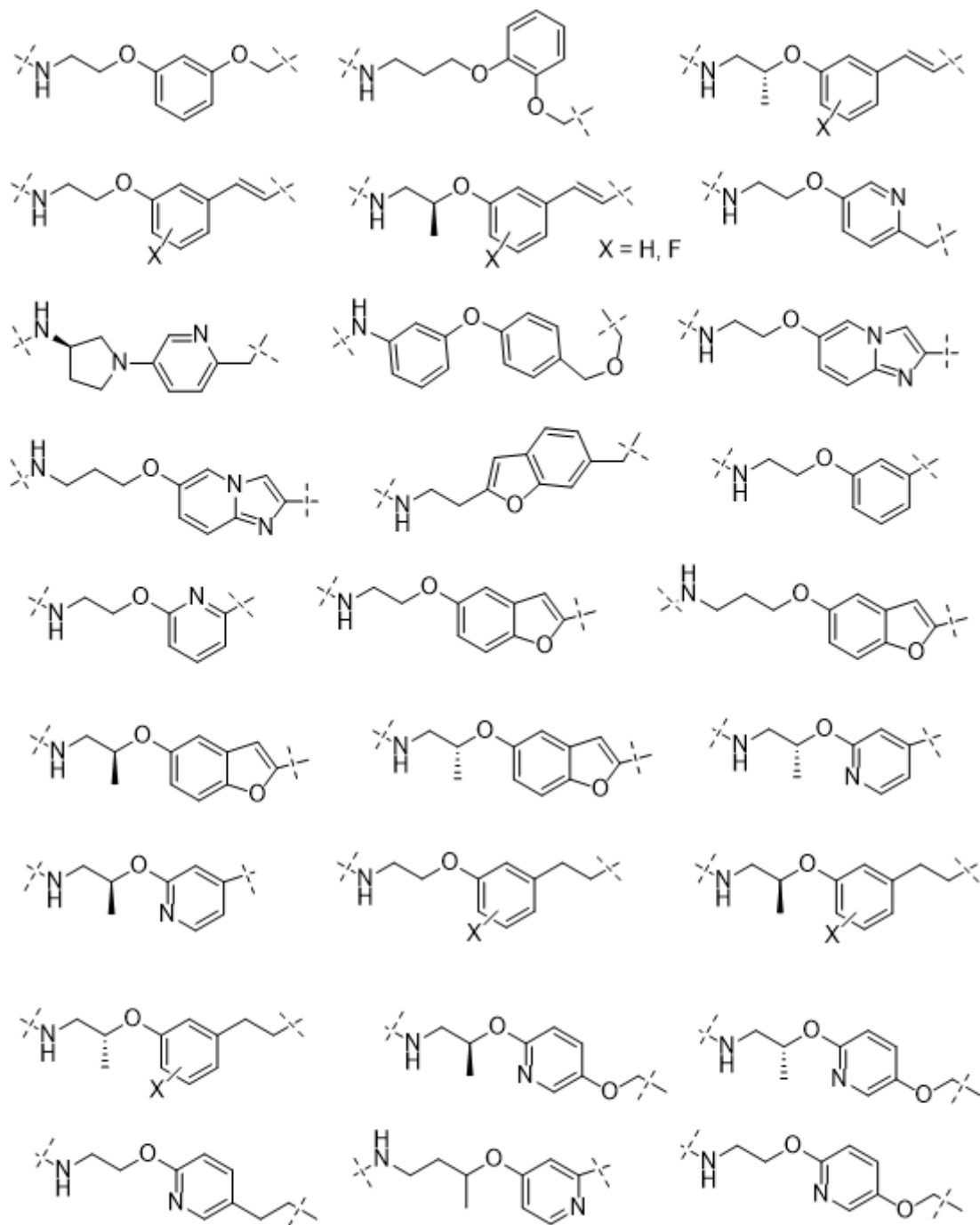
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



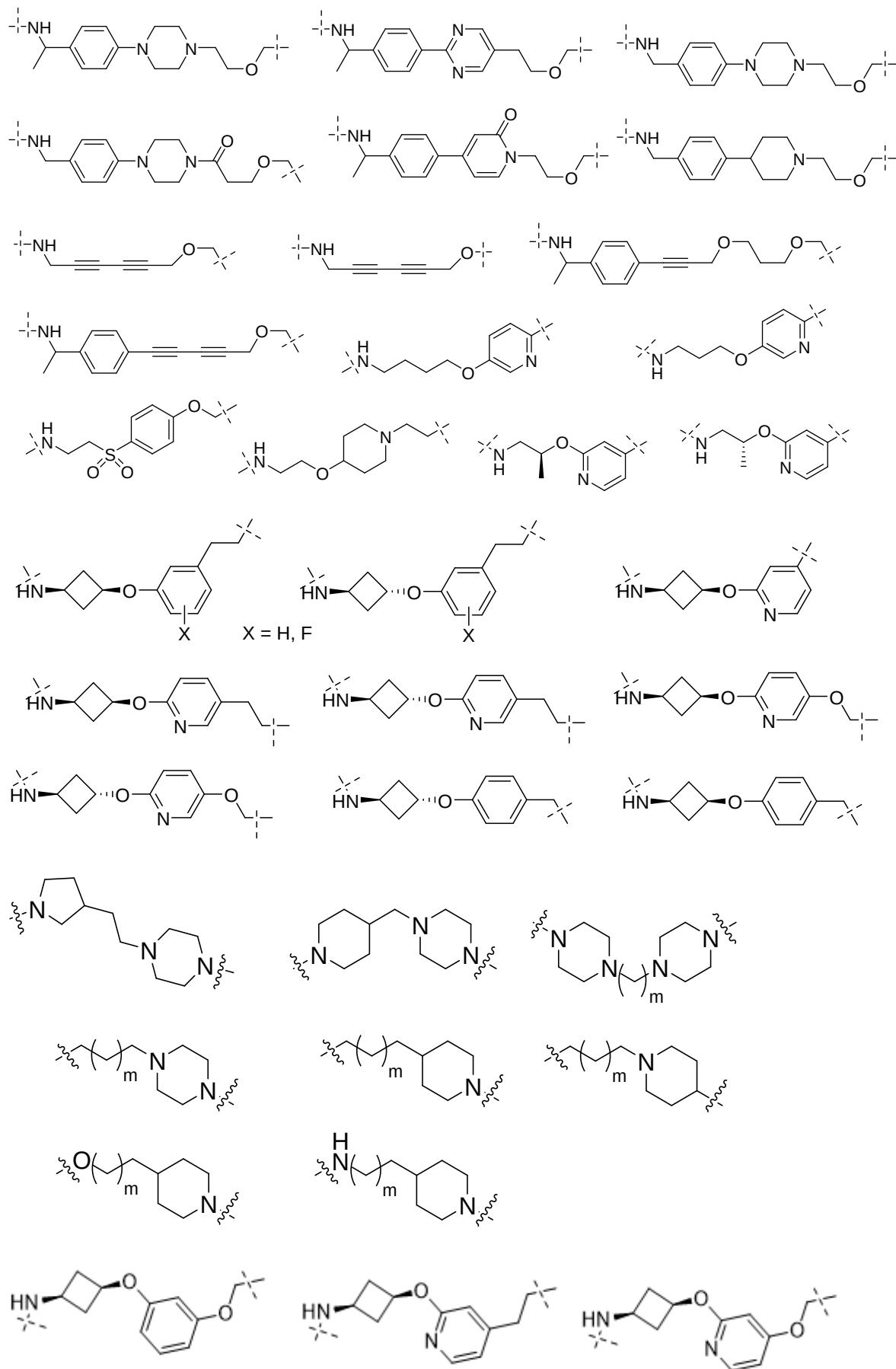
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



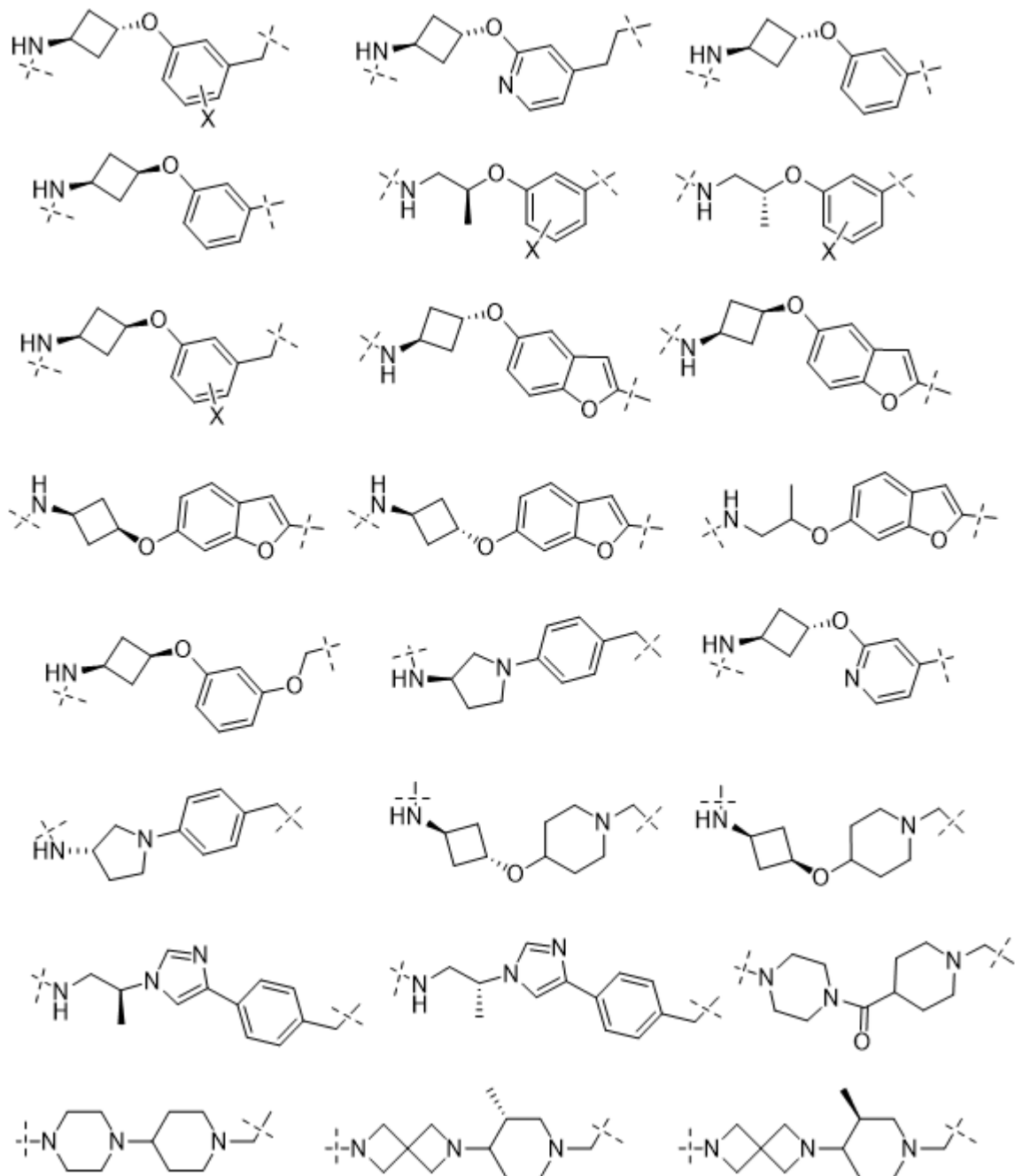
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



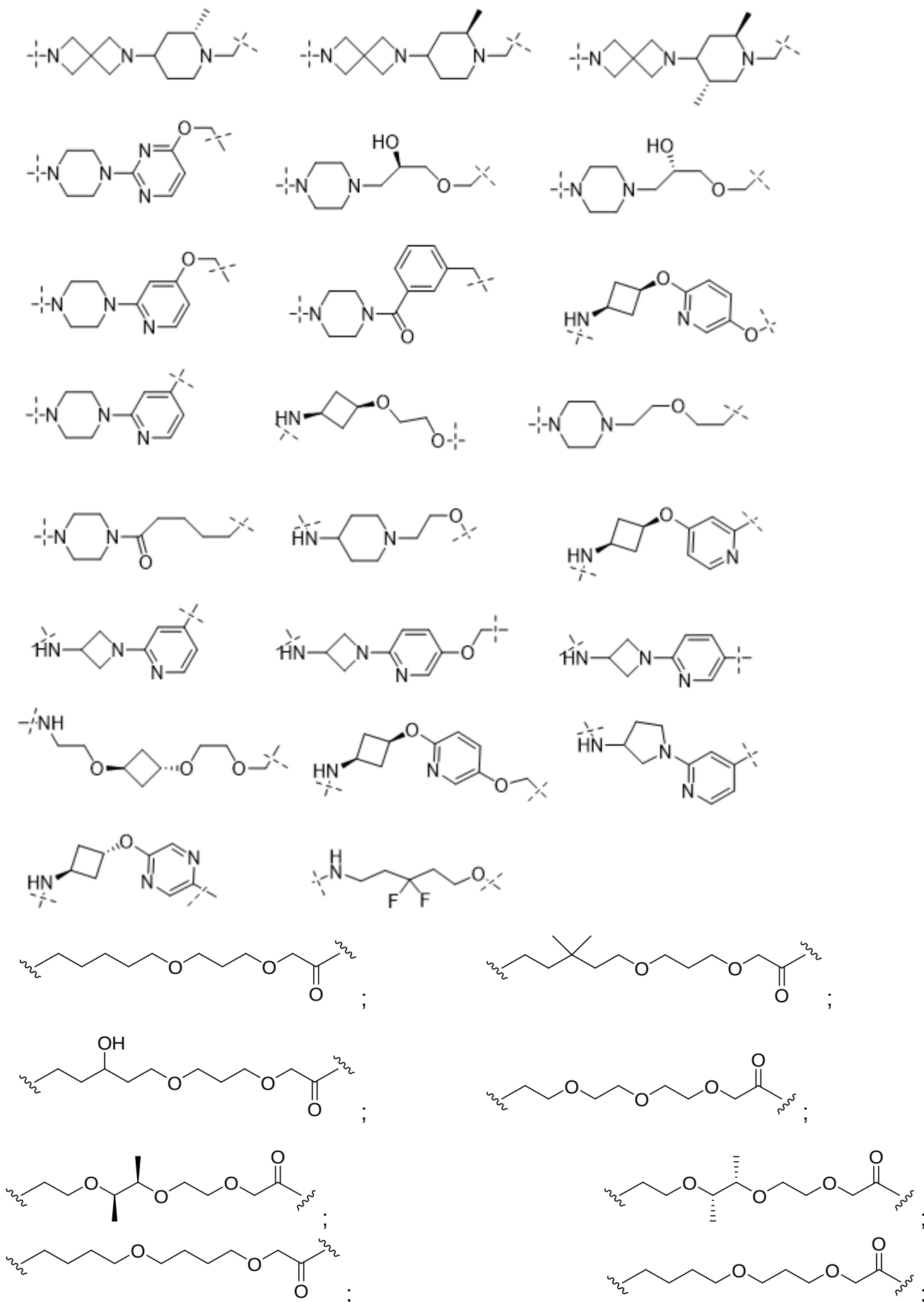
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



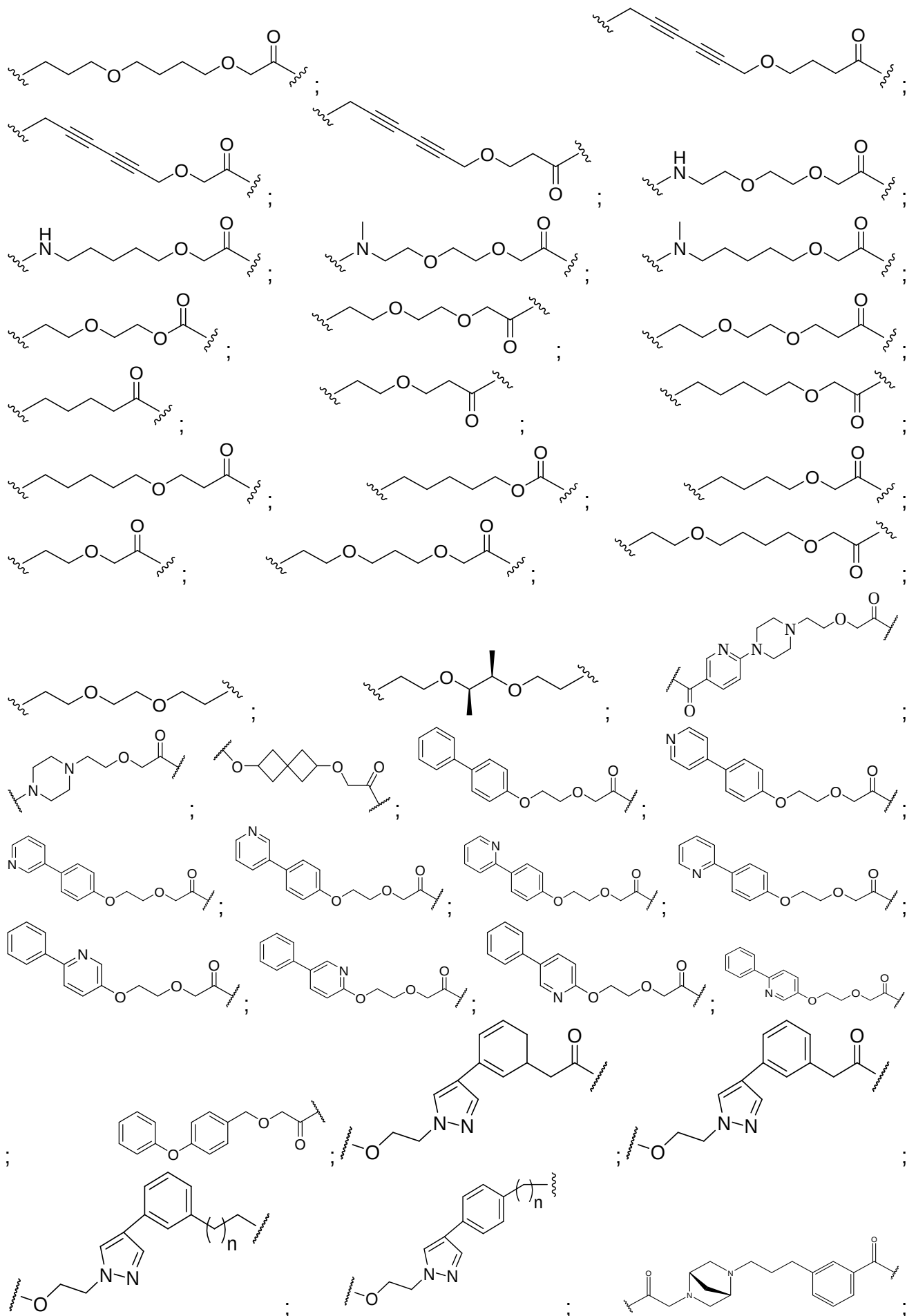
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



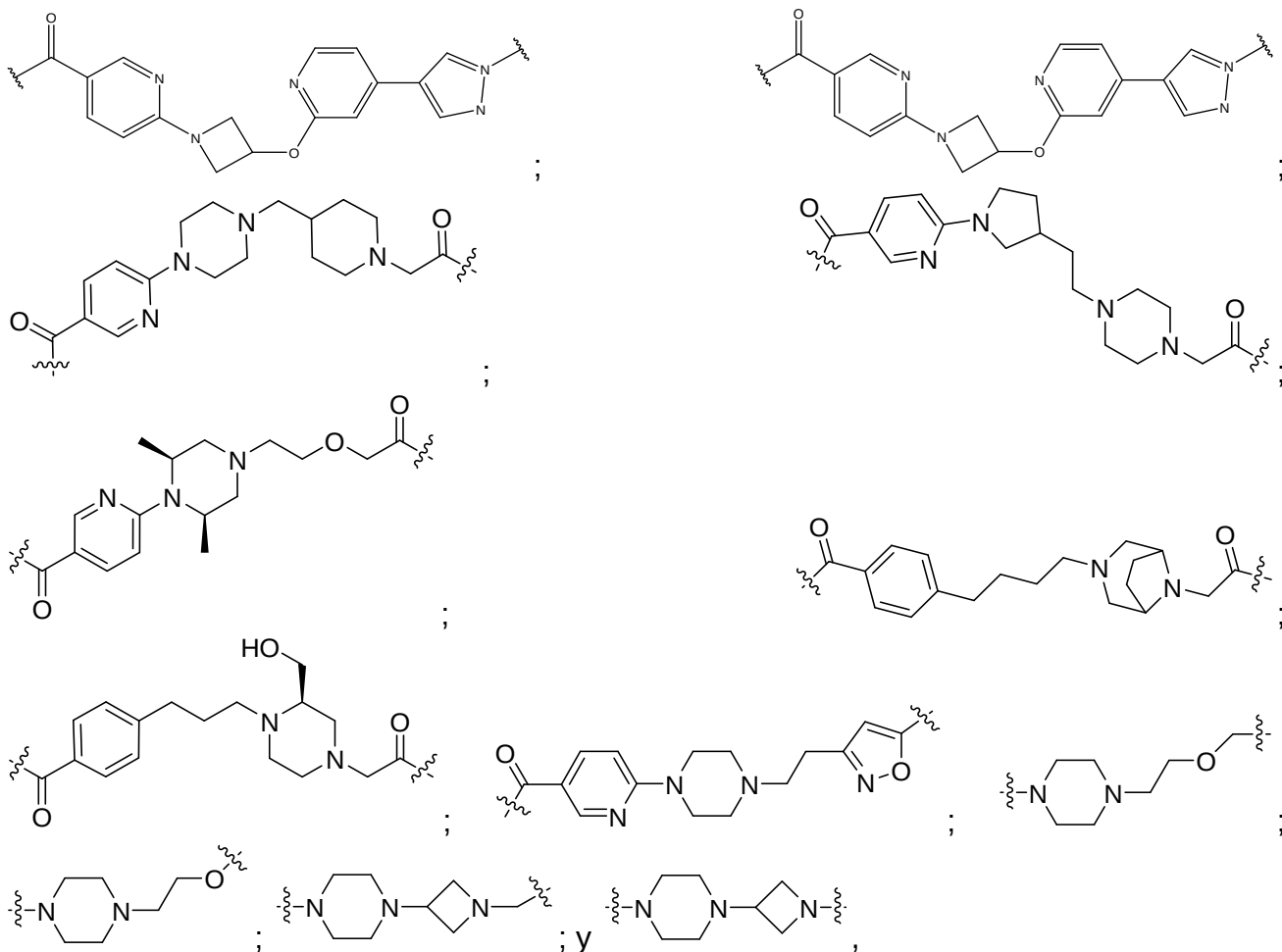
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



en donde

R de la porción de enlazador químico (L) se selecciona del grupo H, metilo y etilo;

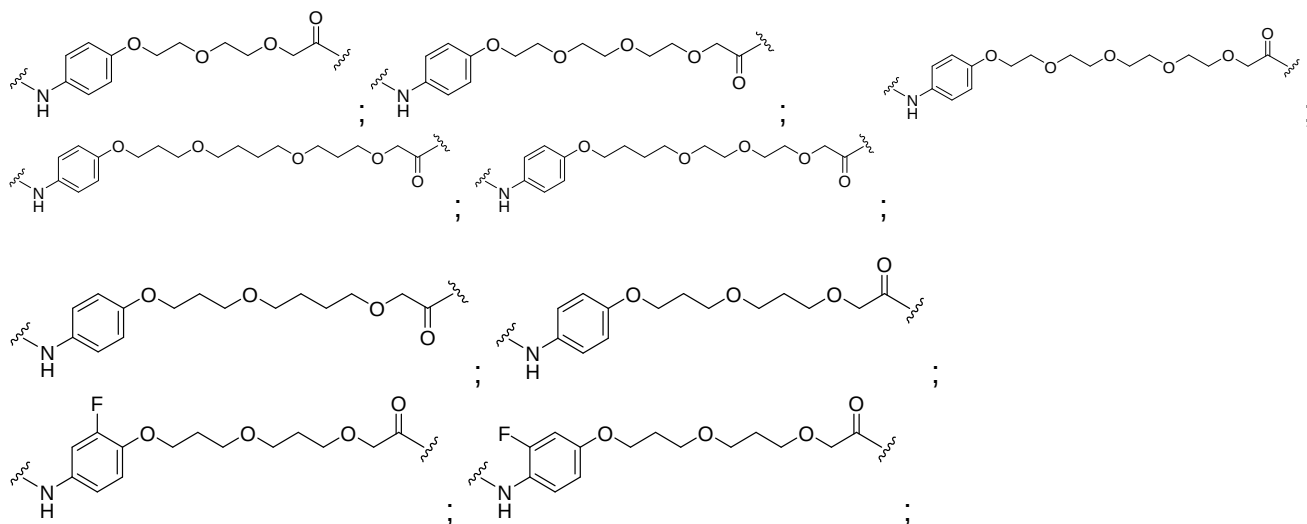
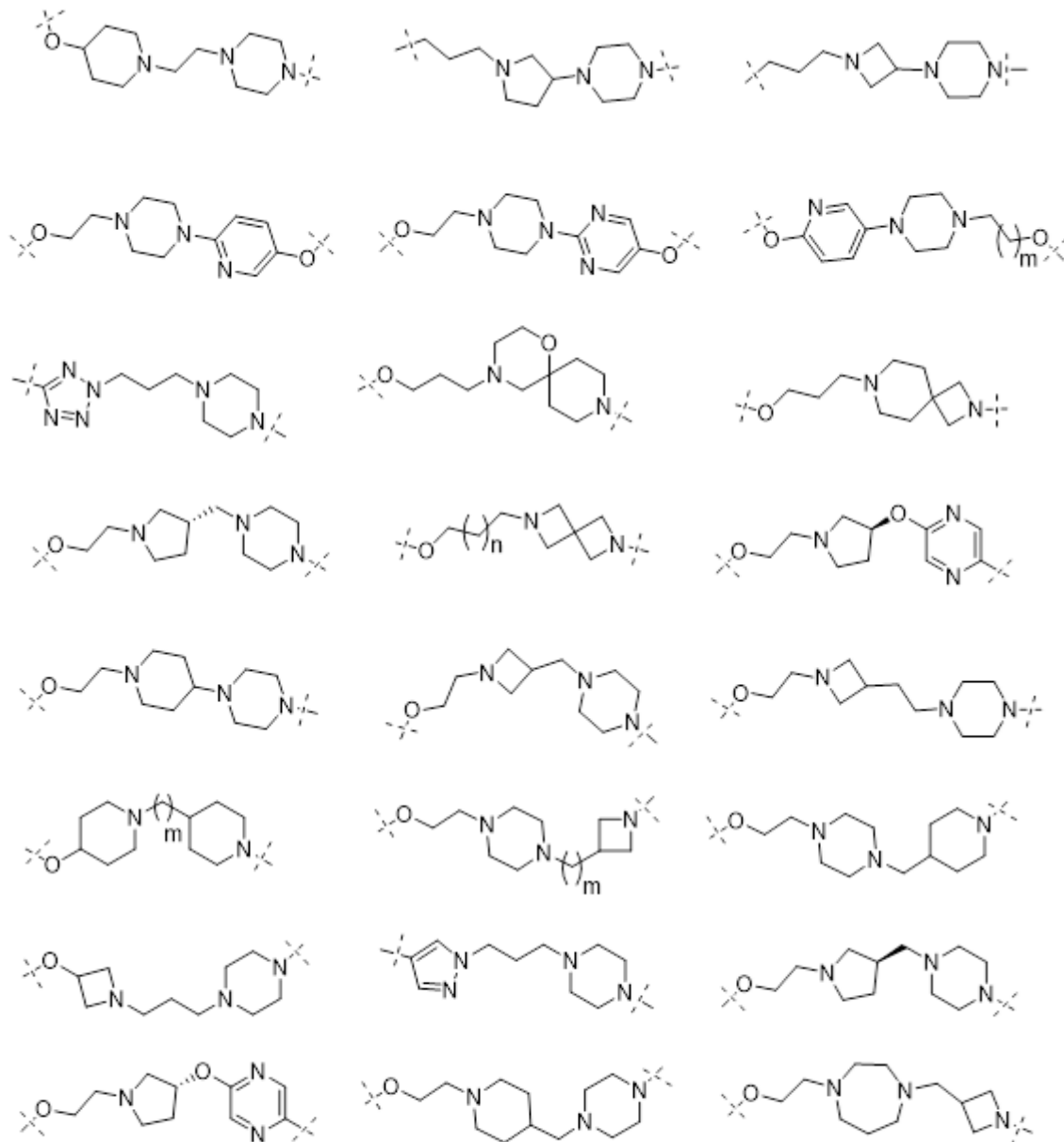
X de la porción de enlazador químico (L) se selecciona del grupo H y F; y

cada m, n, o, p, q, y r de la porción de enlazador químico (L) es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6, con la salvedad de que cuando el número es cero, no hay enlace N-O u O-O.

6. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la porción de enlazador químico (L) se selecciona de:

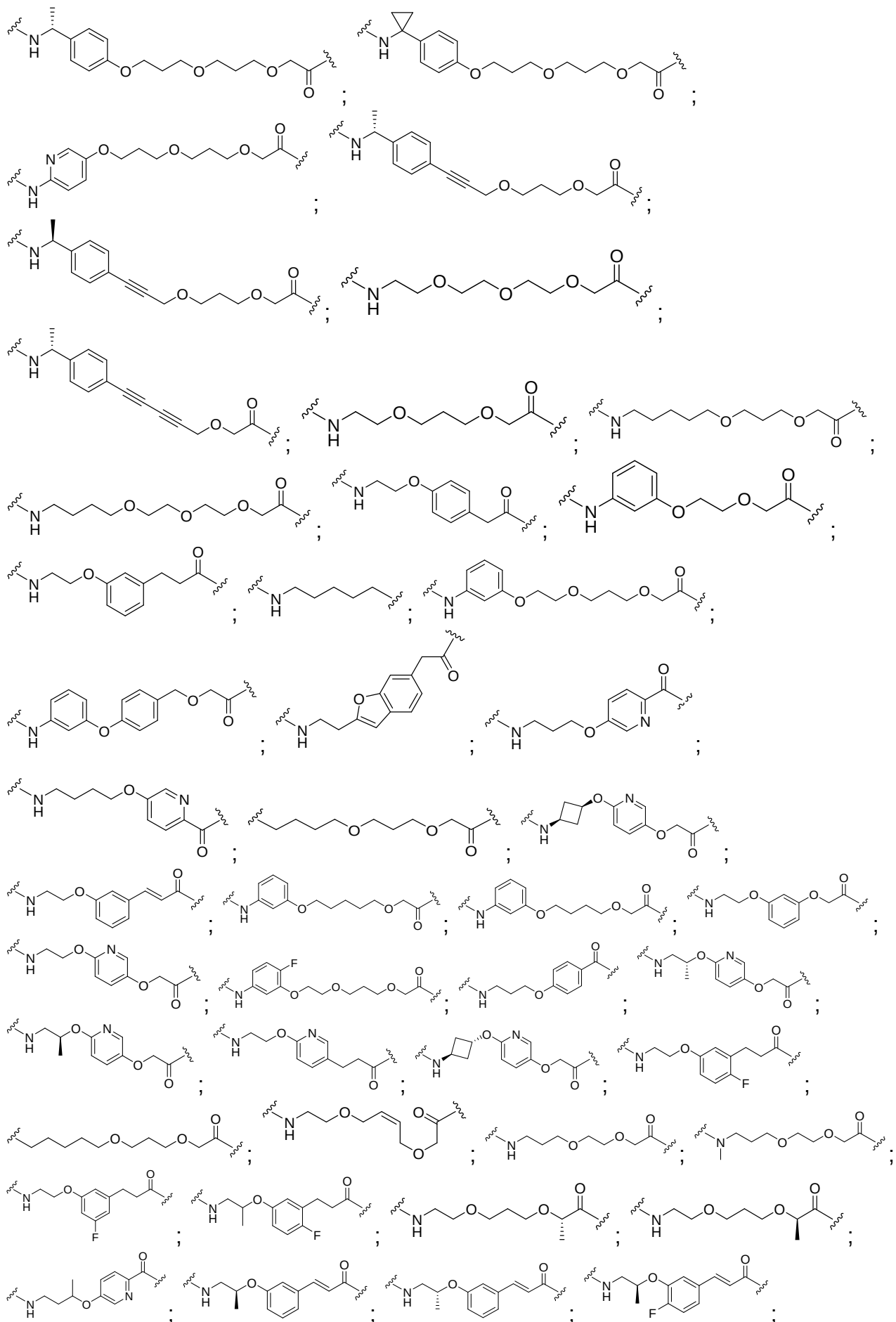
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



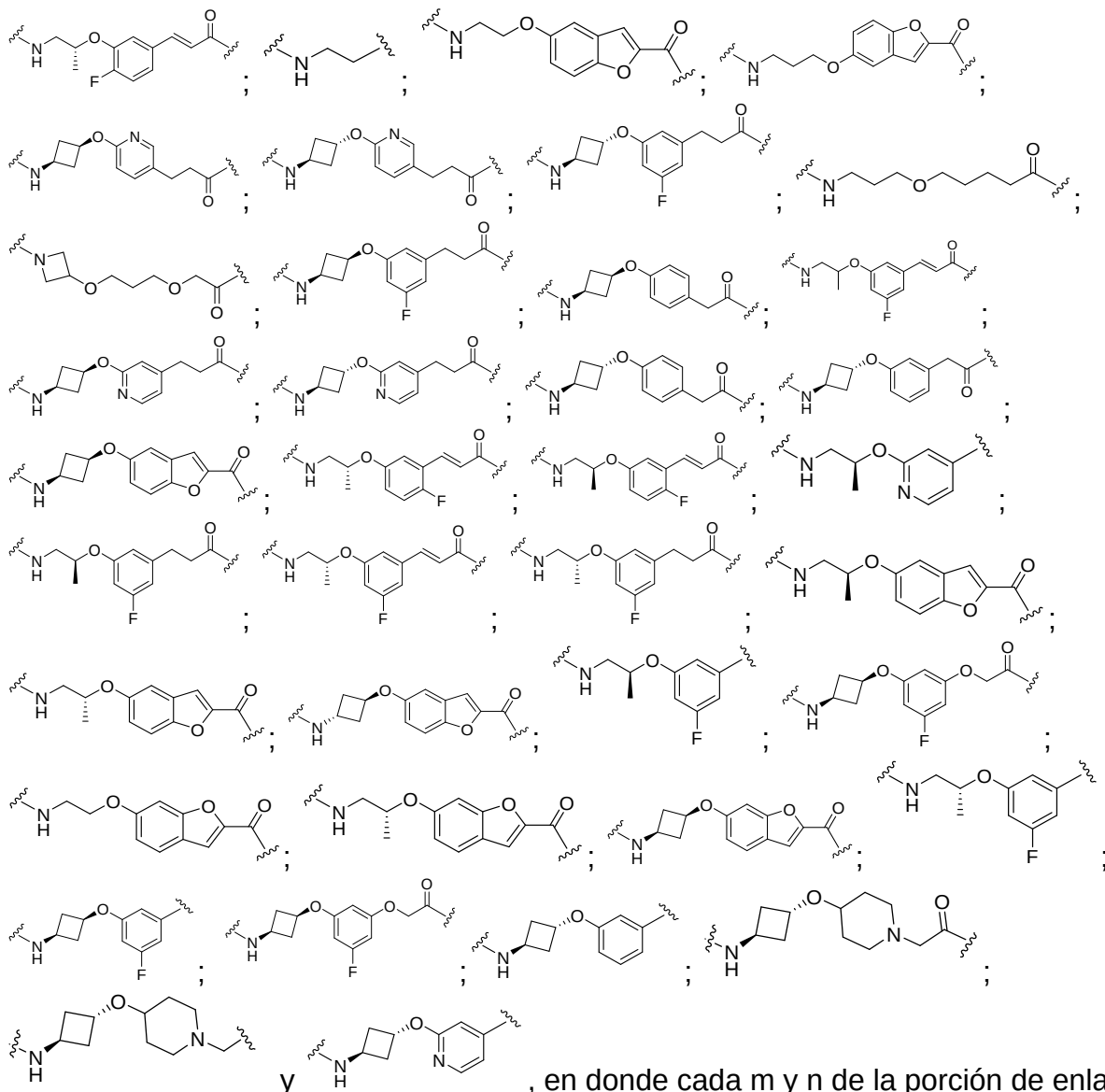
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



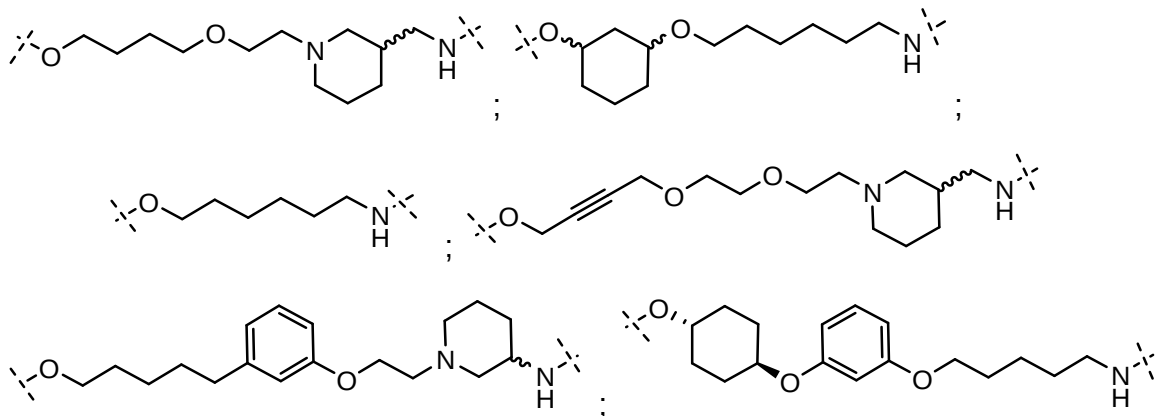
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



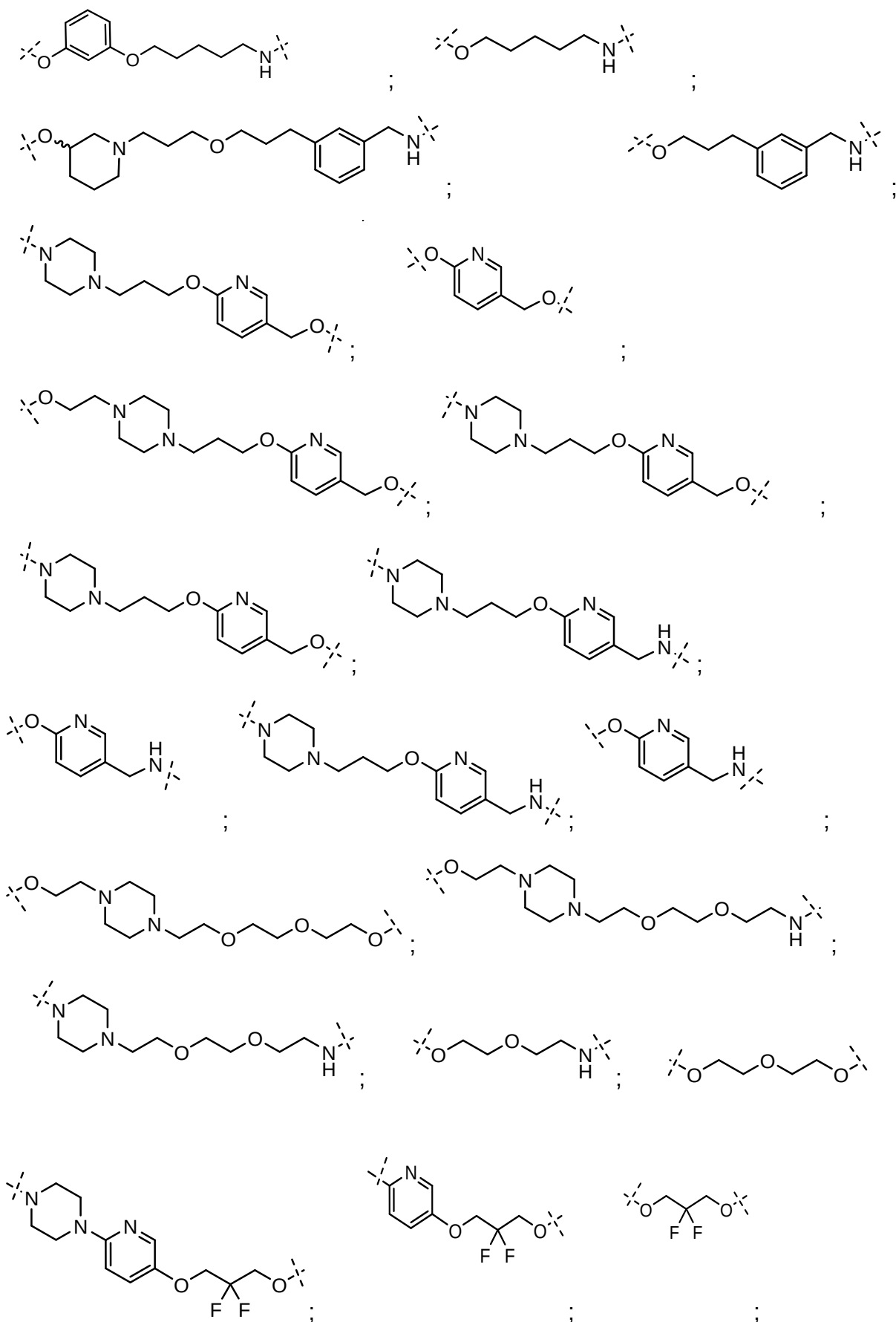
y , en donde cada m y n de la porción de enlazador químico (L) se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20.

7. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la porción de enlazador químico (L) se selecciona del grupo que consiste en:



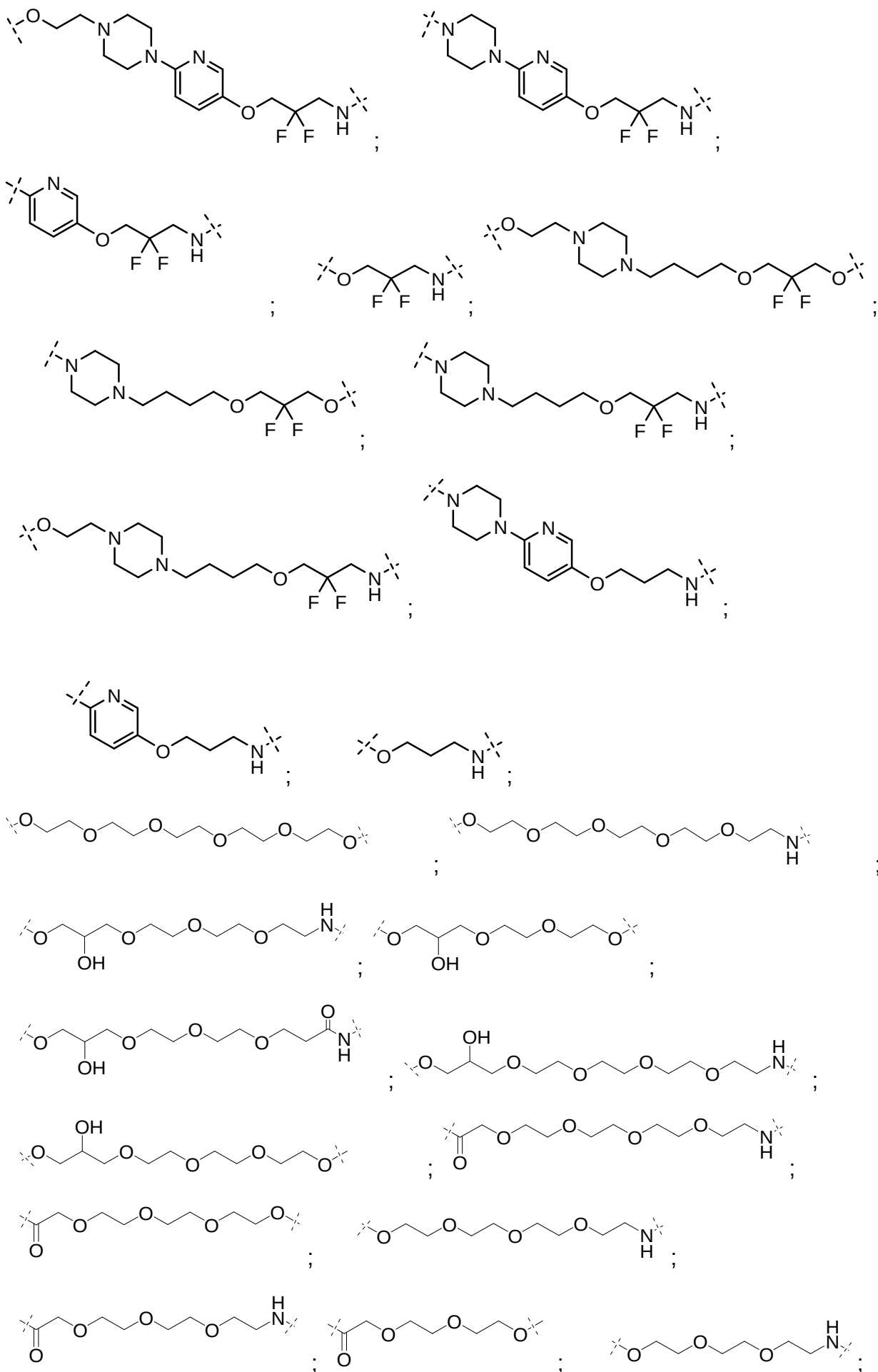
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



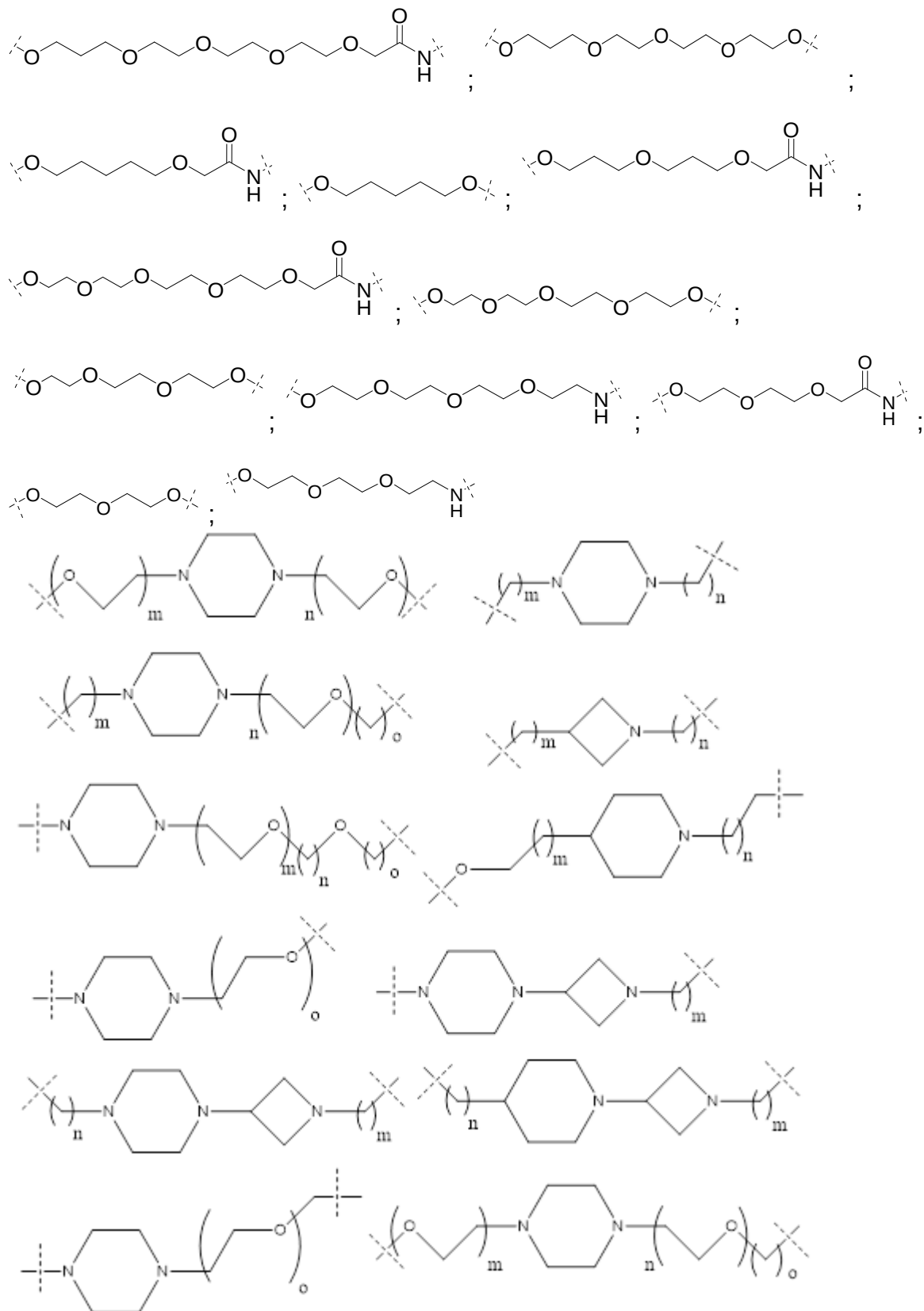
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



Resolución N° 9223

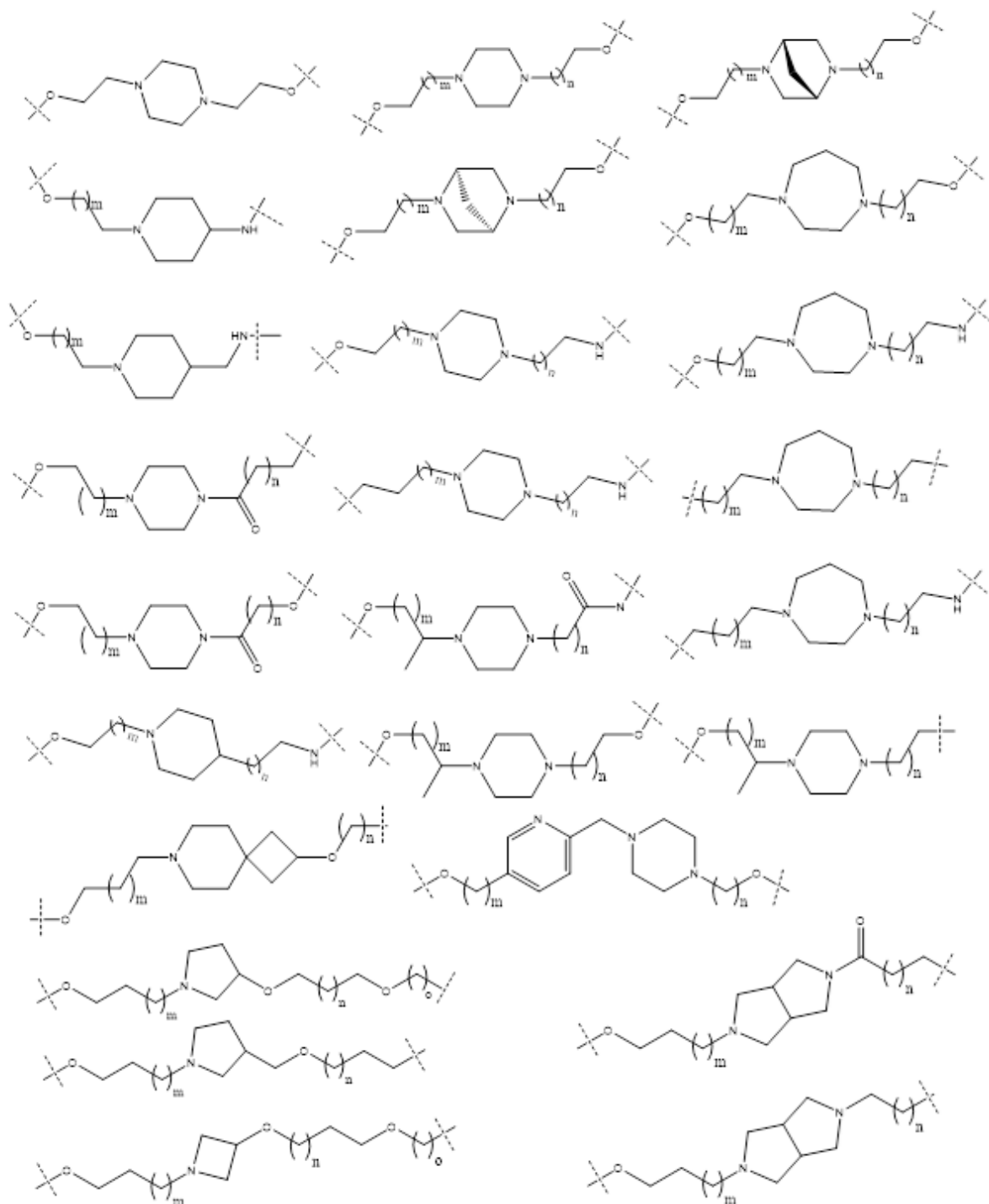
Ref. Expediente N° NC2019/0009145





Resolución N° 9223

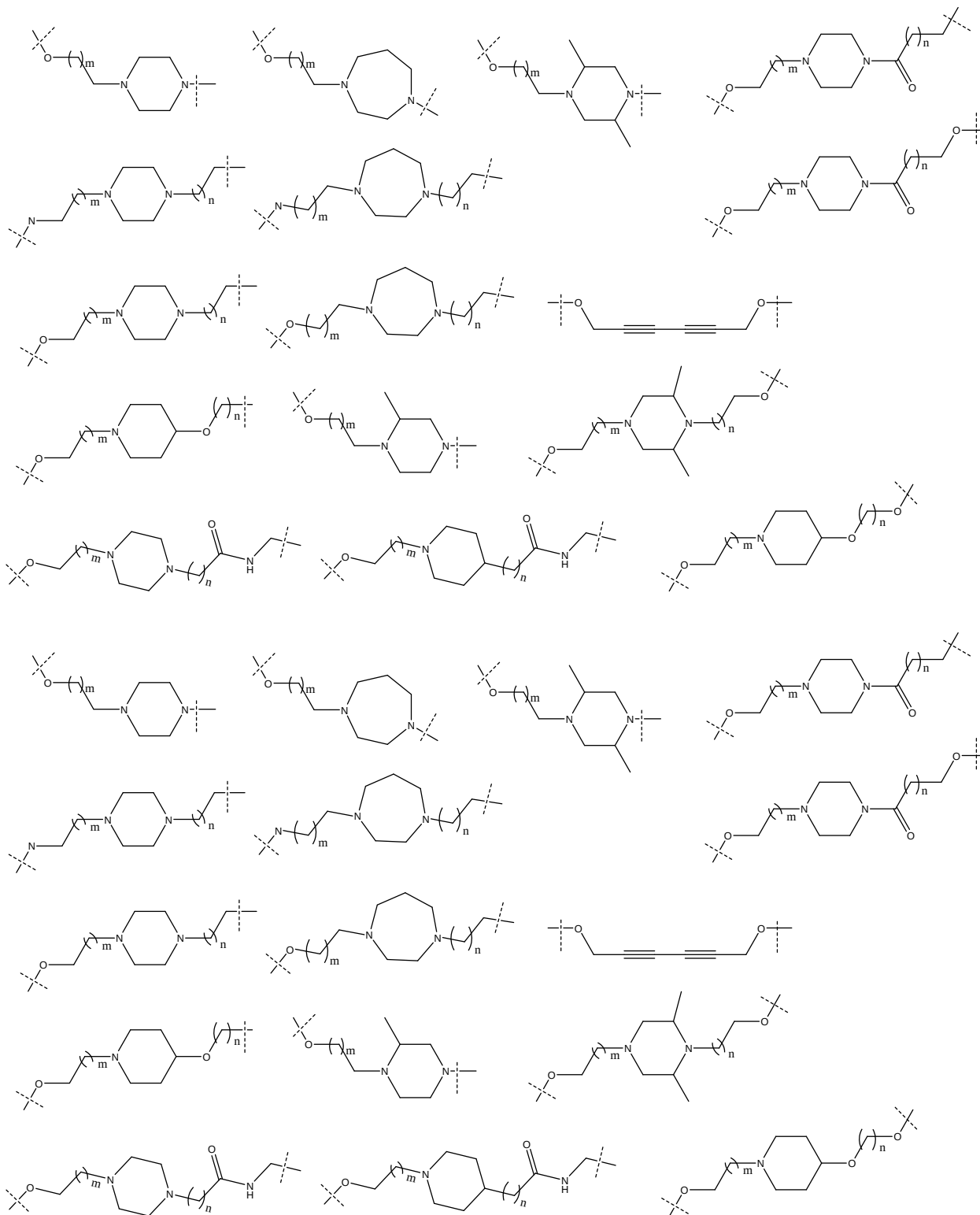
Ref. Expediente N° NC2019/0009145



The image displays 18 chemical structures of polyether copolymers, arranged in a grid. Each structure is a linear chain of repeating units, represented by parentheses with subscripts  $m$ ,  $n$ ,  $o$ ,  $p$ , and  $q$ . The units are connected by ether linkages ( $-O-$ ). The structures vary in the number and sequence of these units, and some include terminal functional groups like  $-NH-$  or  $-N-$ . The chains are terminated with dashed lines, indicating they are part of a polymer network.

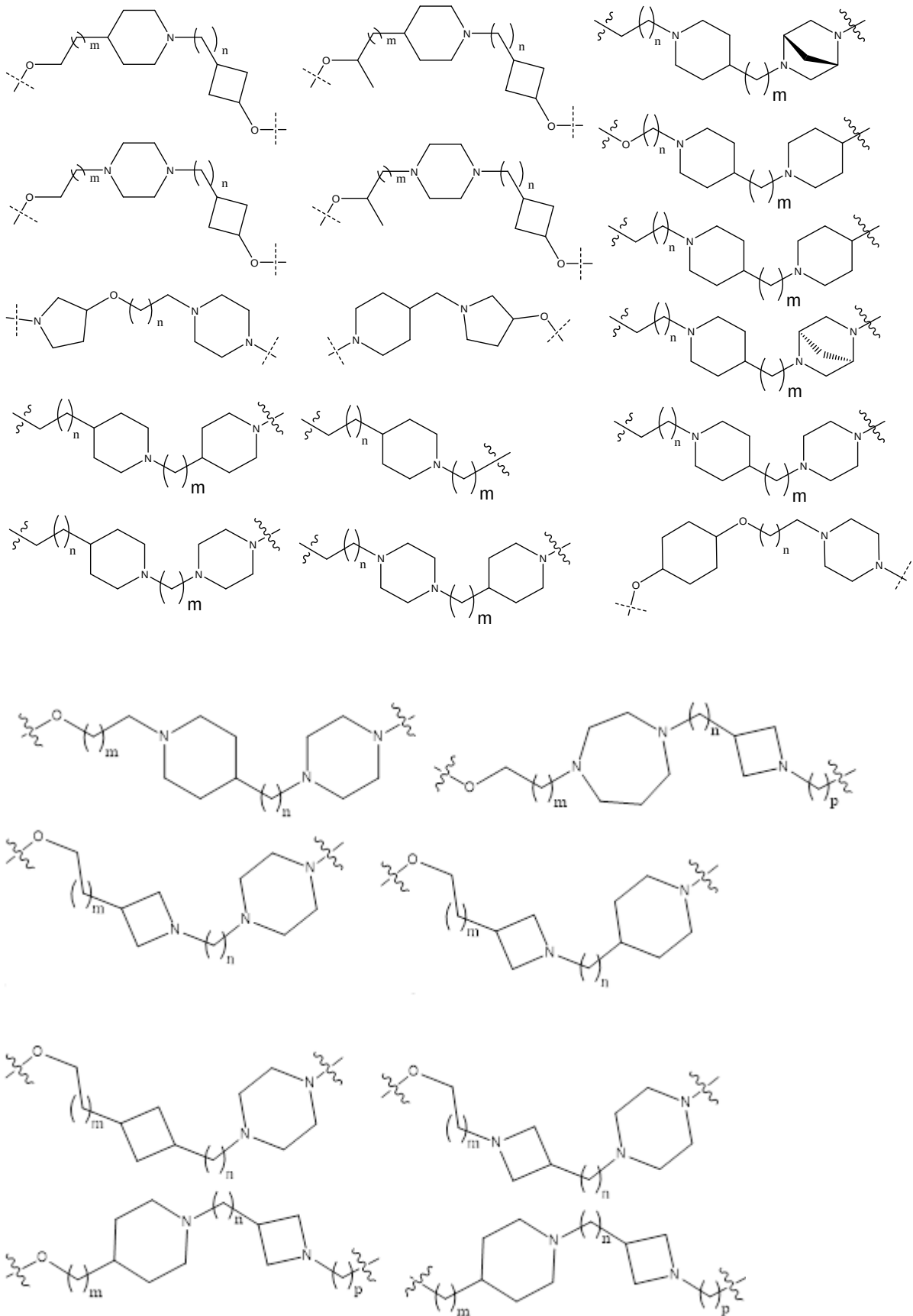
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



Resolución N° 9223

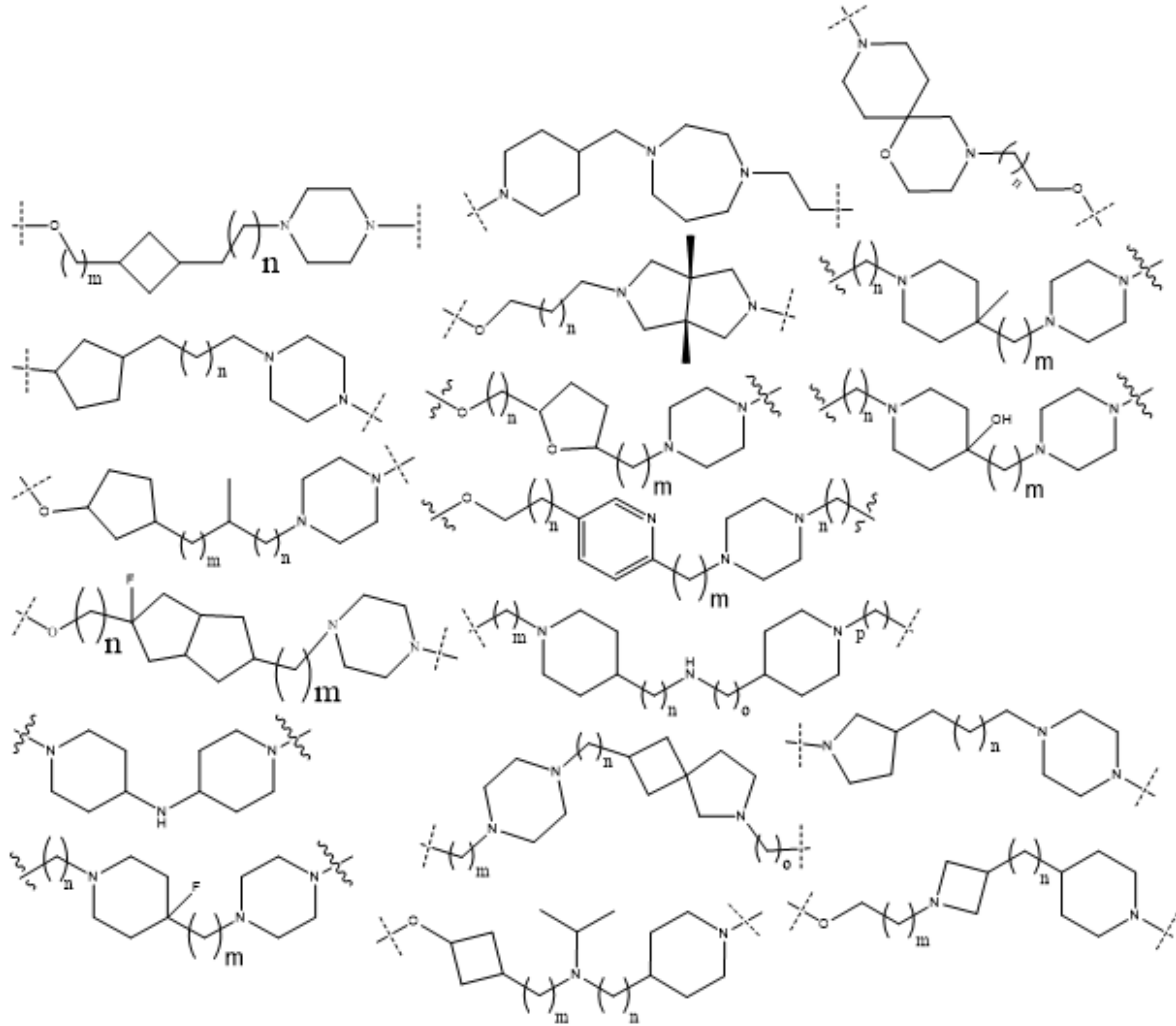
Ref. Expediente N° NC2019/0009145



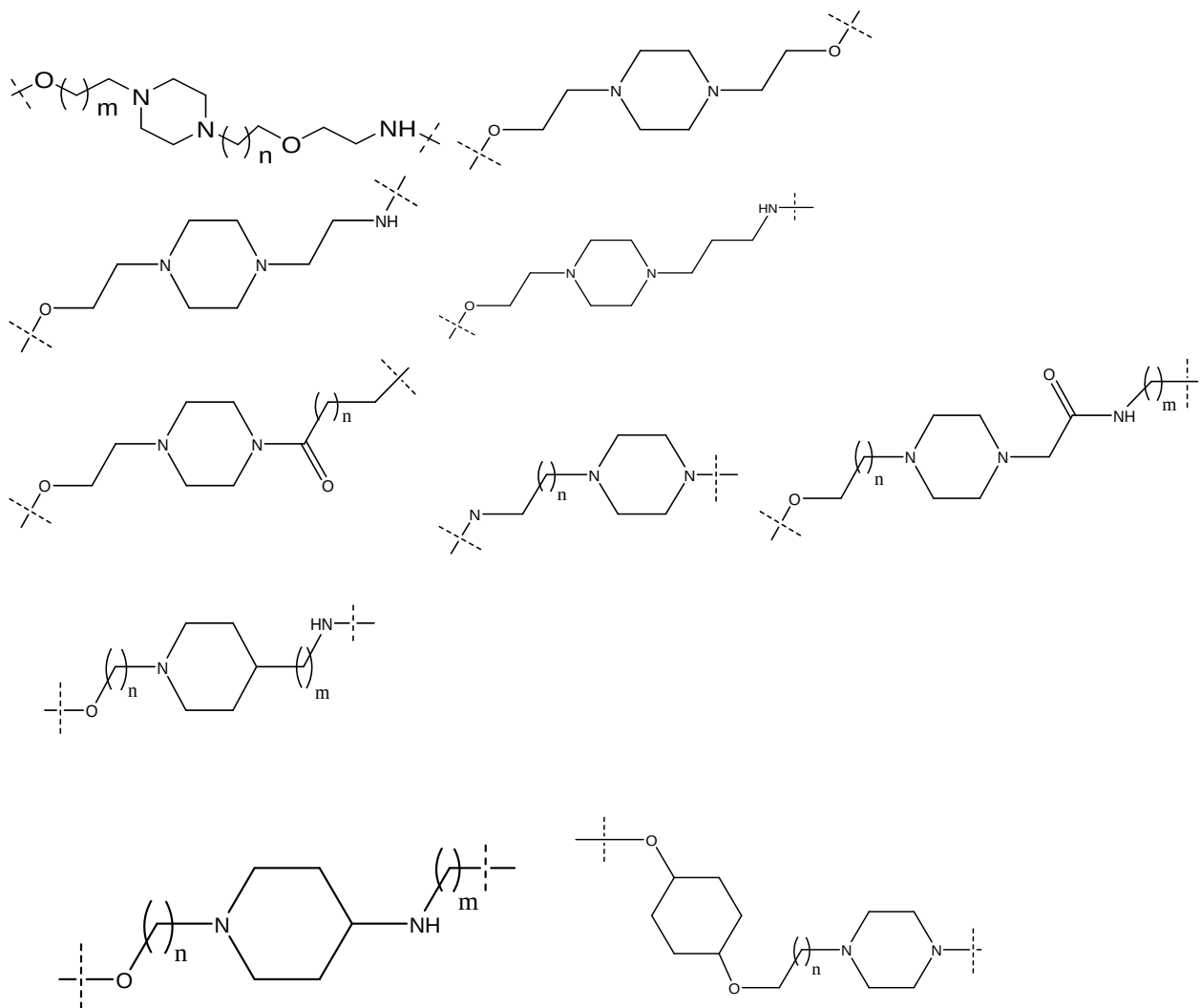


Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145

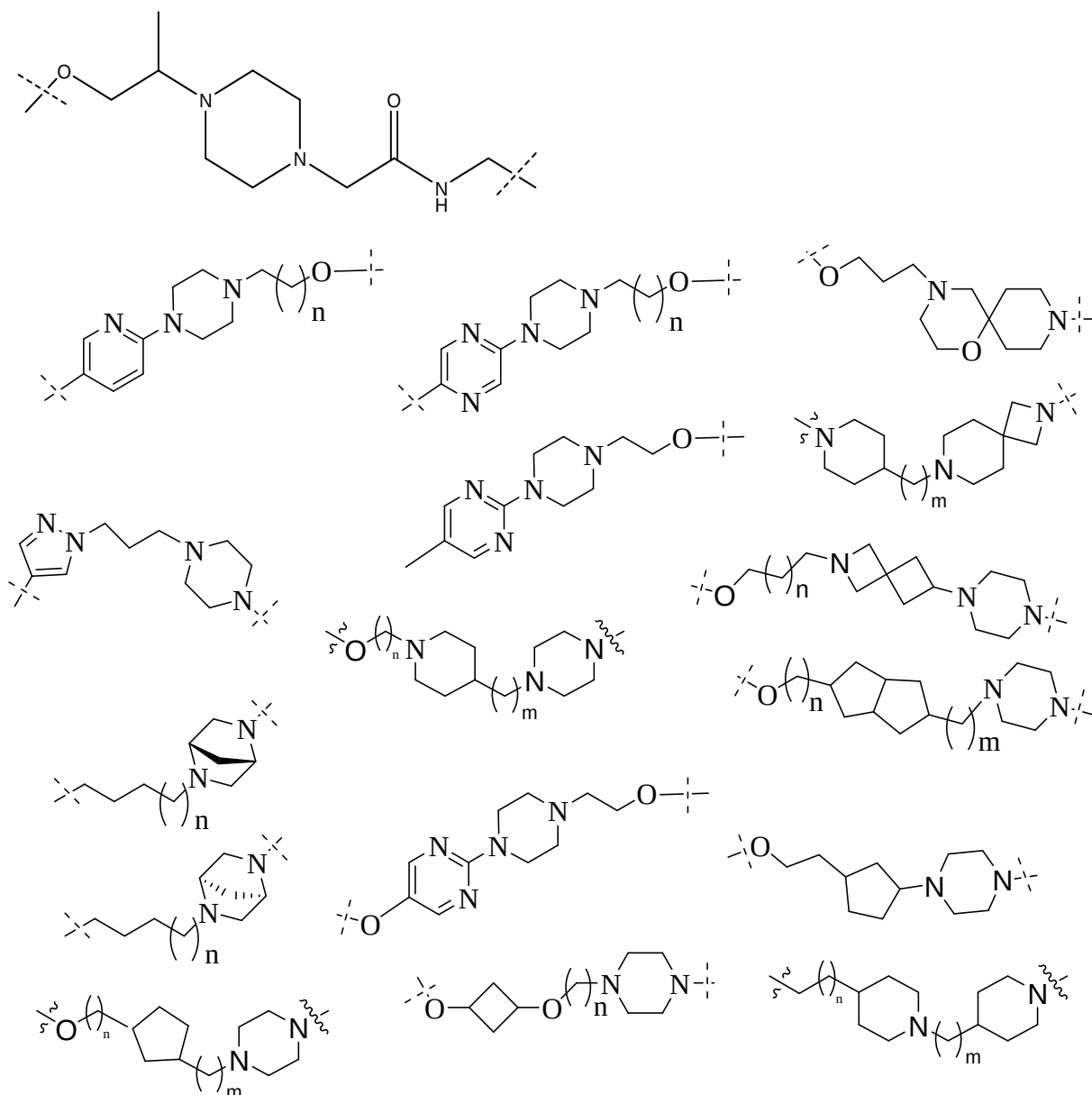


The image displays a collection of chemical structures for various poly(ether amine)s. These structures are characterized by their repeating units, which typically consist of an amine group (primary, secondary, or tertiary) linked to an ether group, often with pendant functional groups or aromatic systems. The structures are shown in a grid-like arrangement, with some featuring pendant groups like pyrrolidine, piperidine, and various aromatic rings (including pyridine, furan, and thiophene). The structures are labeled with 'm' and 'n' to indicate the number of repeating units. The structures are shown in a grid-like arrangement, with some featuring pendant groups like pyrrolidine, piperidine, and various aromatic rings (including pyridine, furan, and thiophene). The structures are labeled with 'm' and 'n' to indicate the number of repeating units.



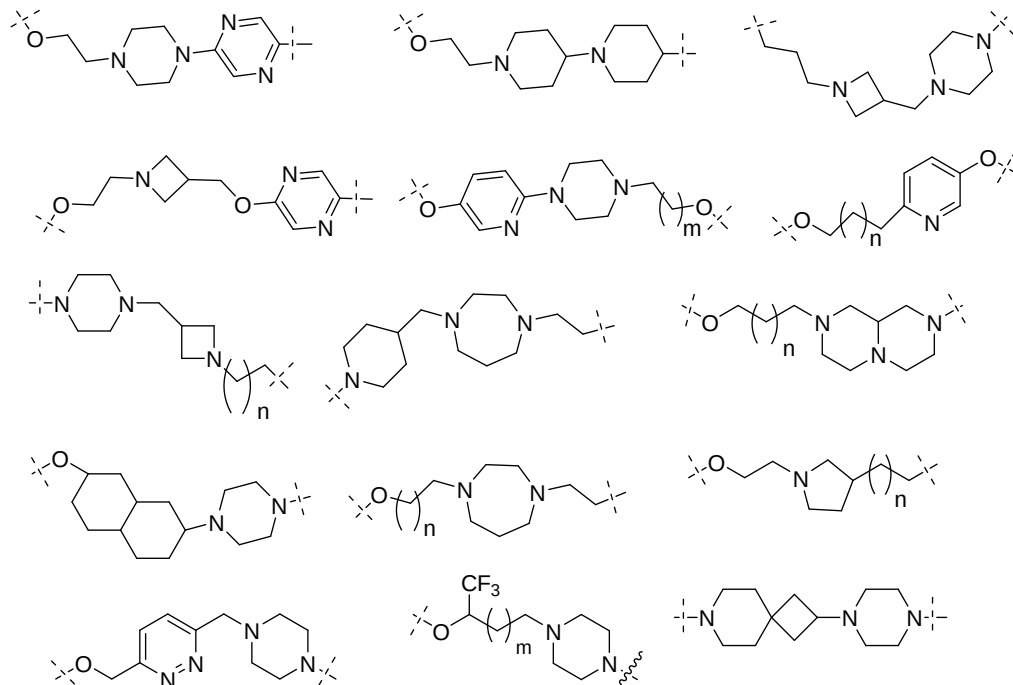
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



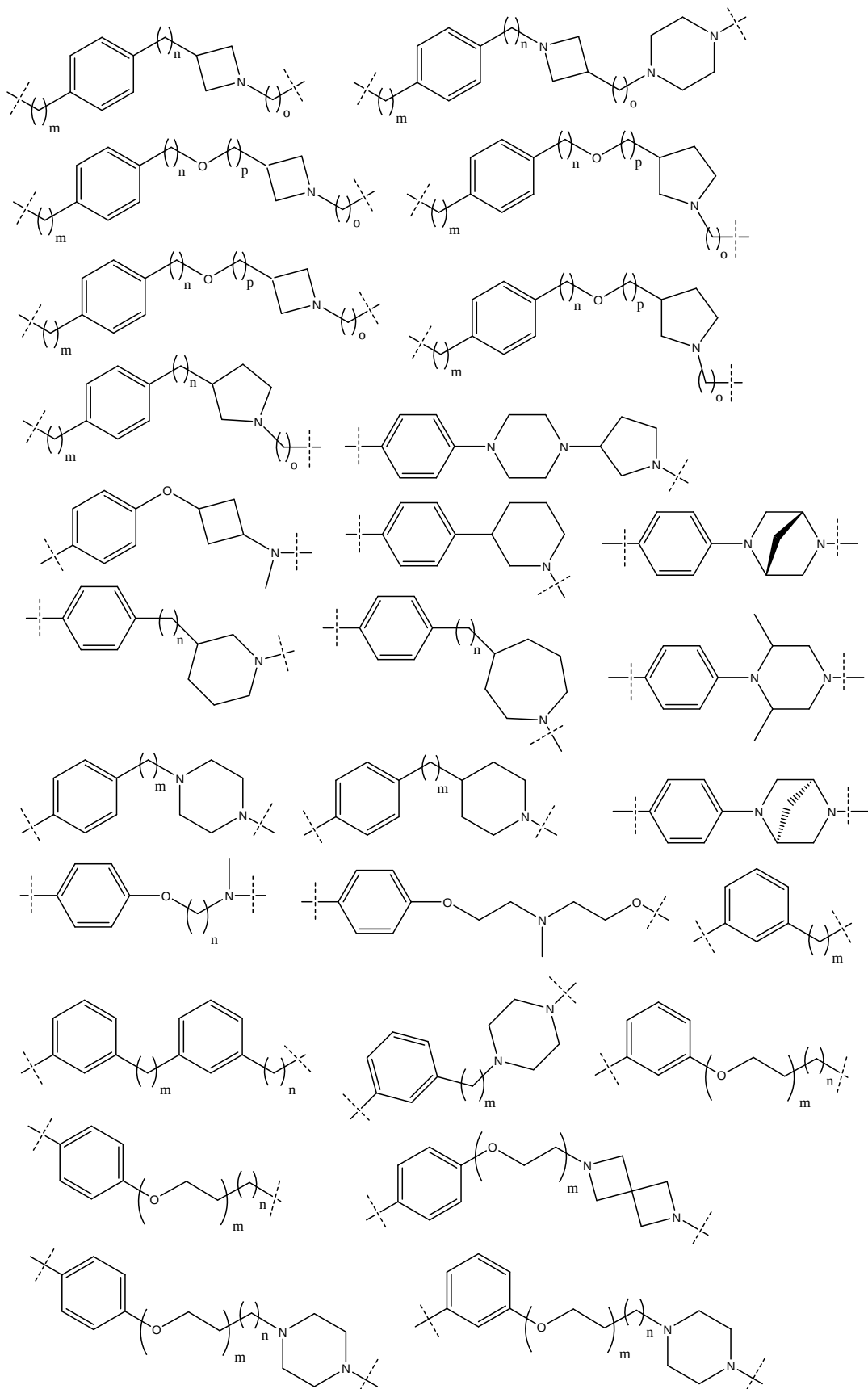
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



Resolución N° 9223

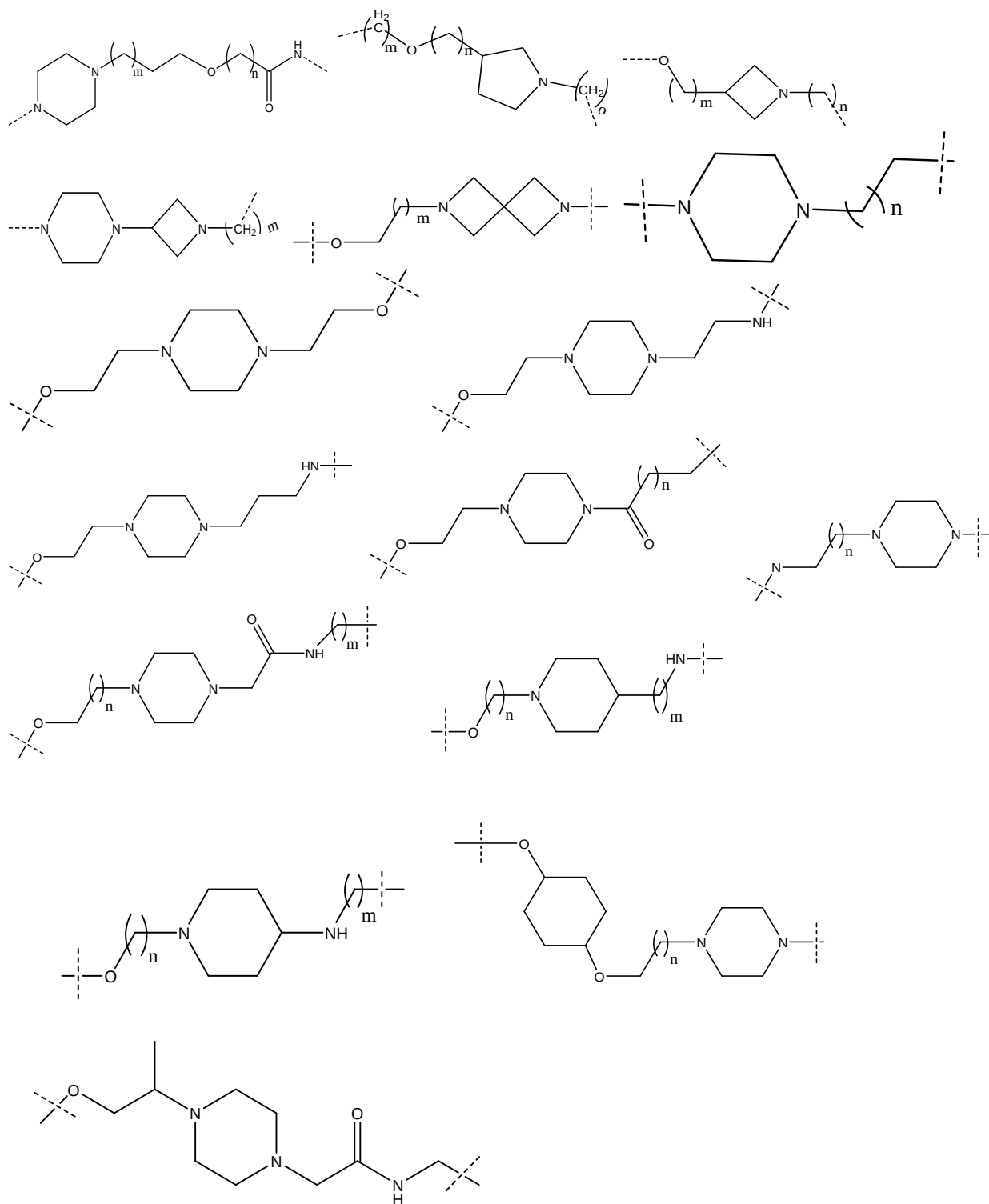
Ref. Expediente N° NC2019/0009145





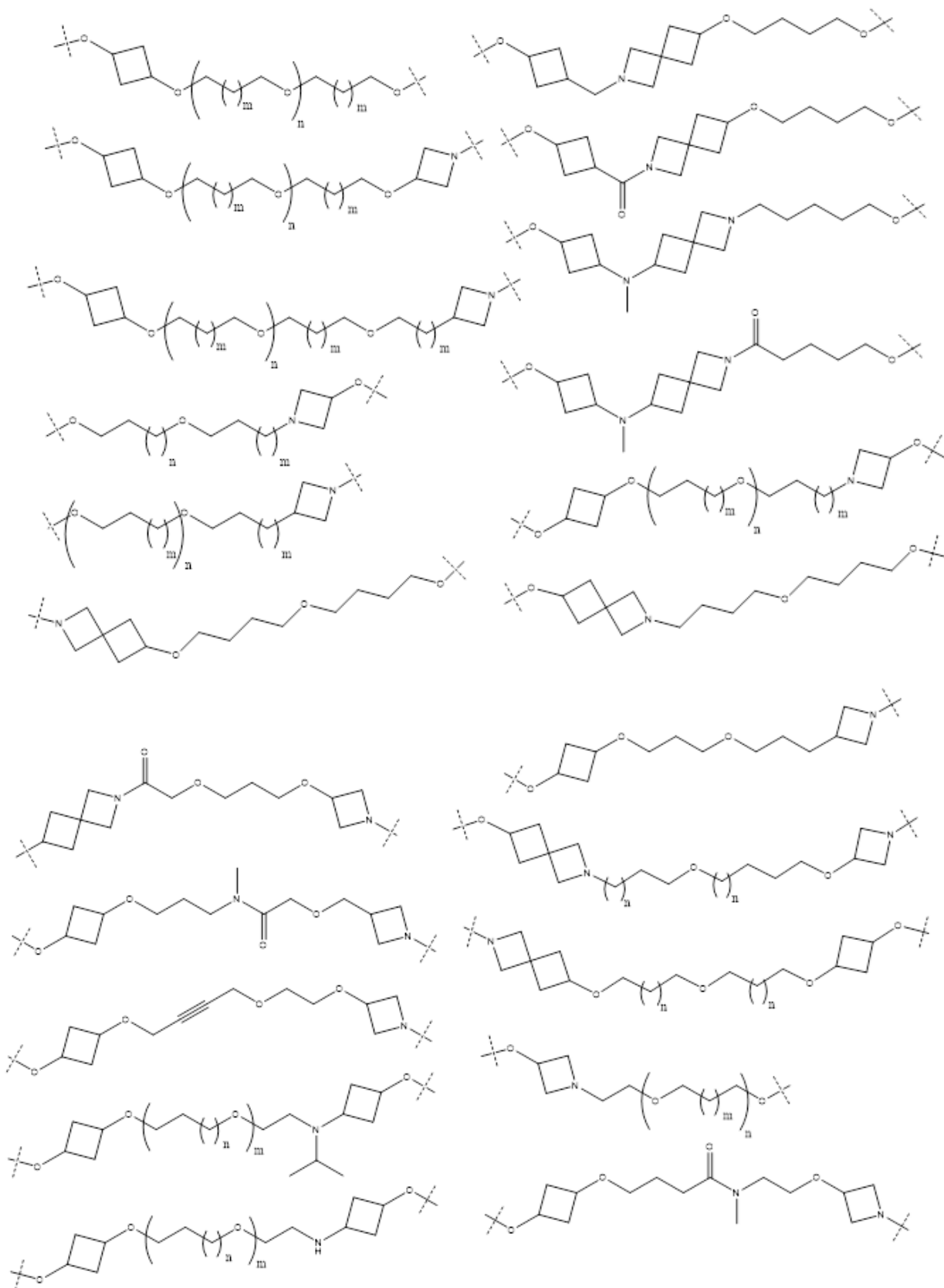
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



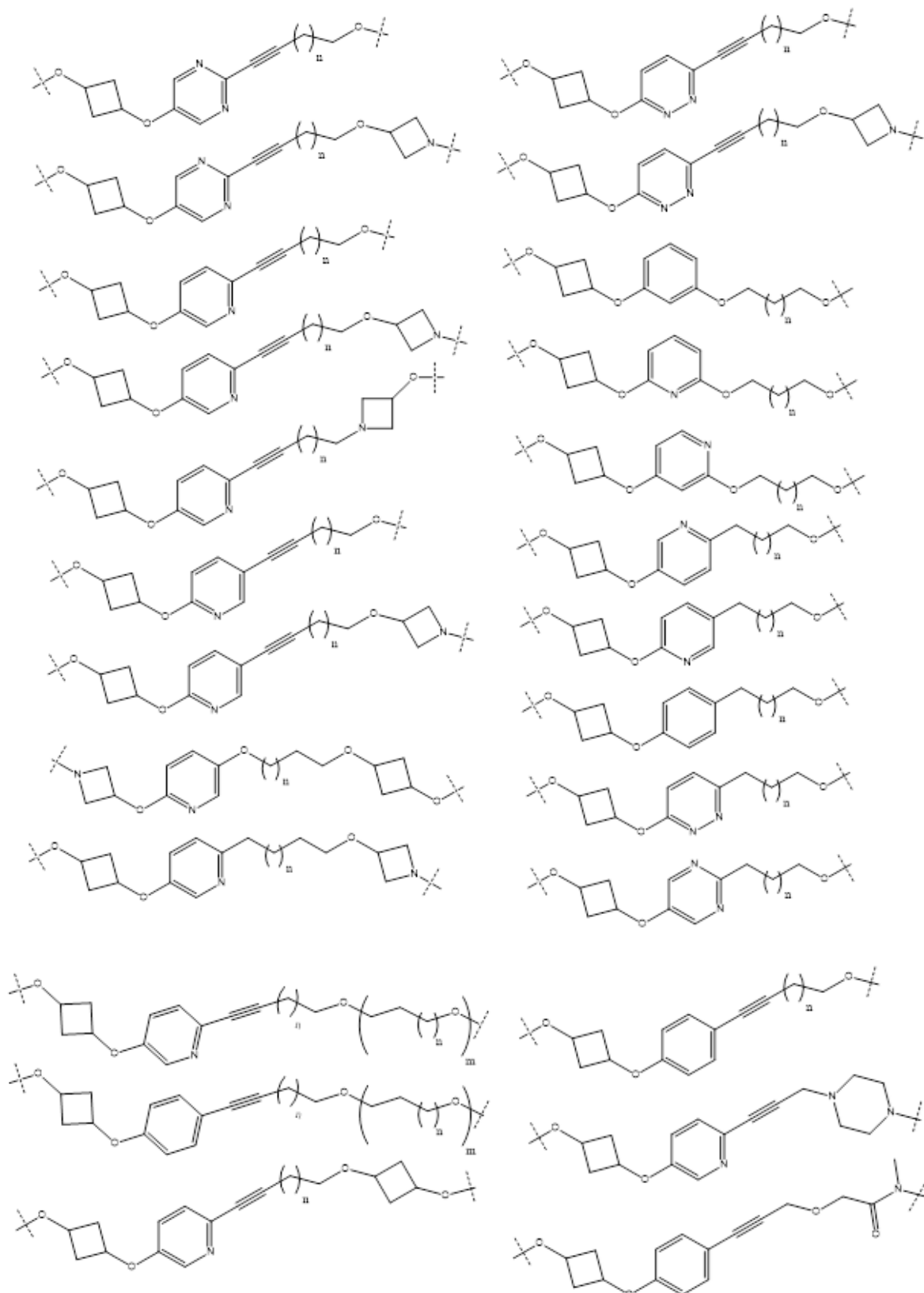
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



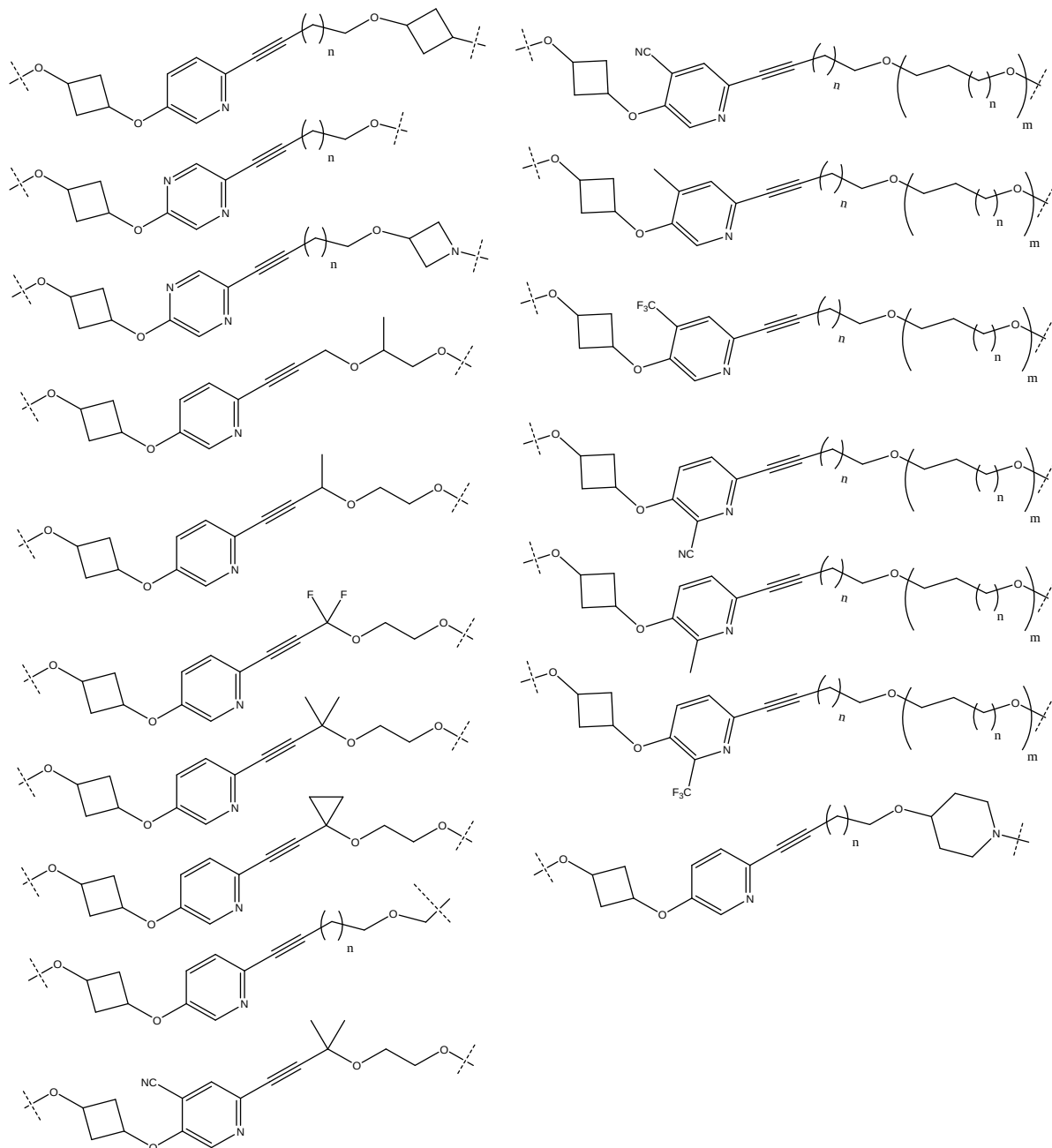
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



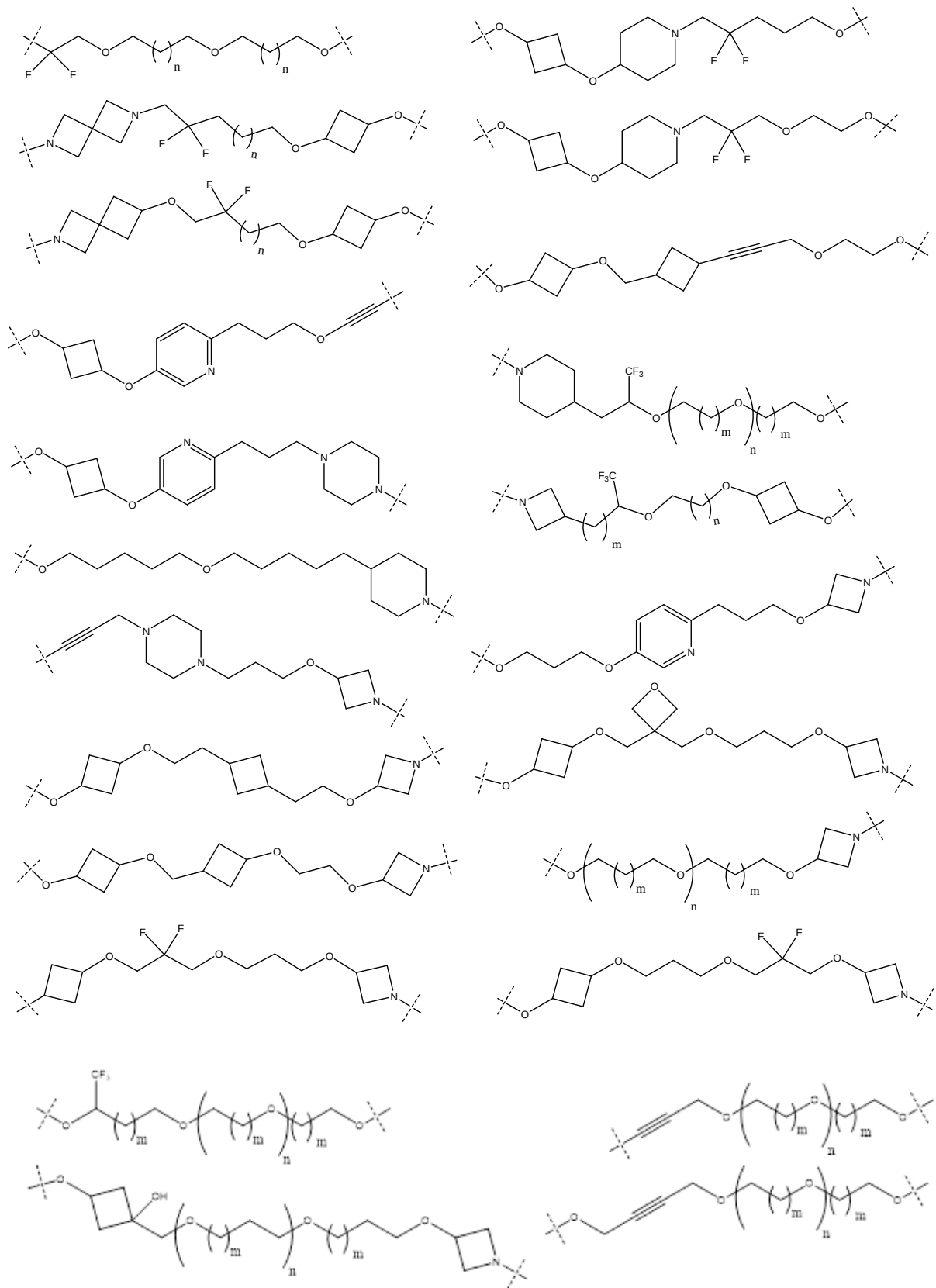
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



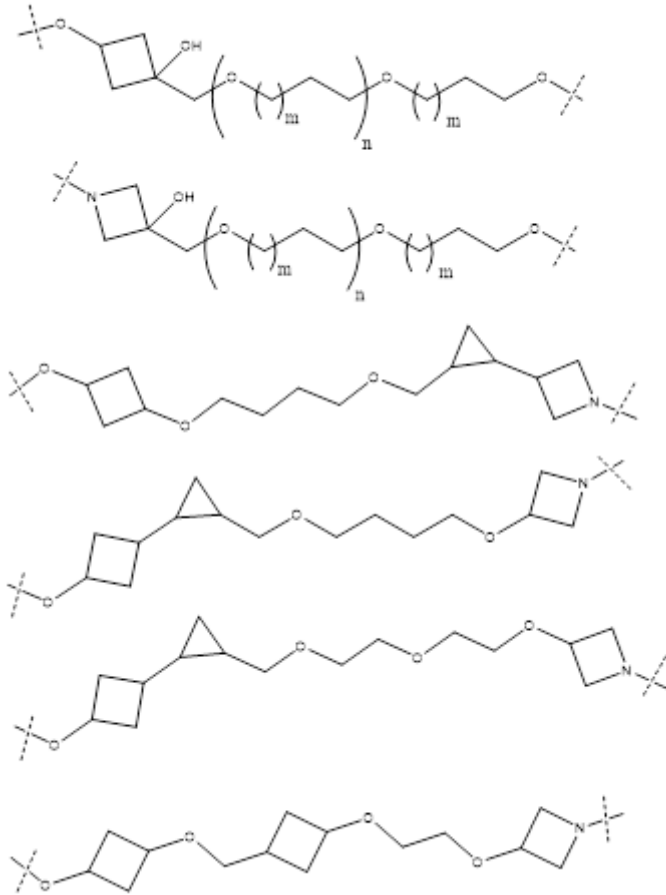
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



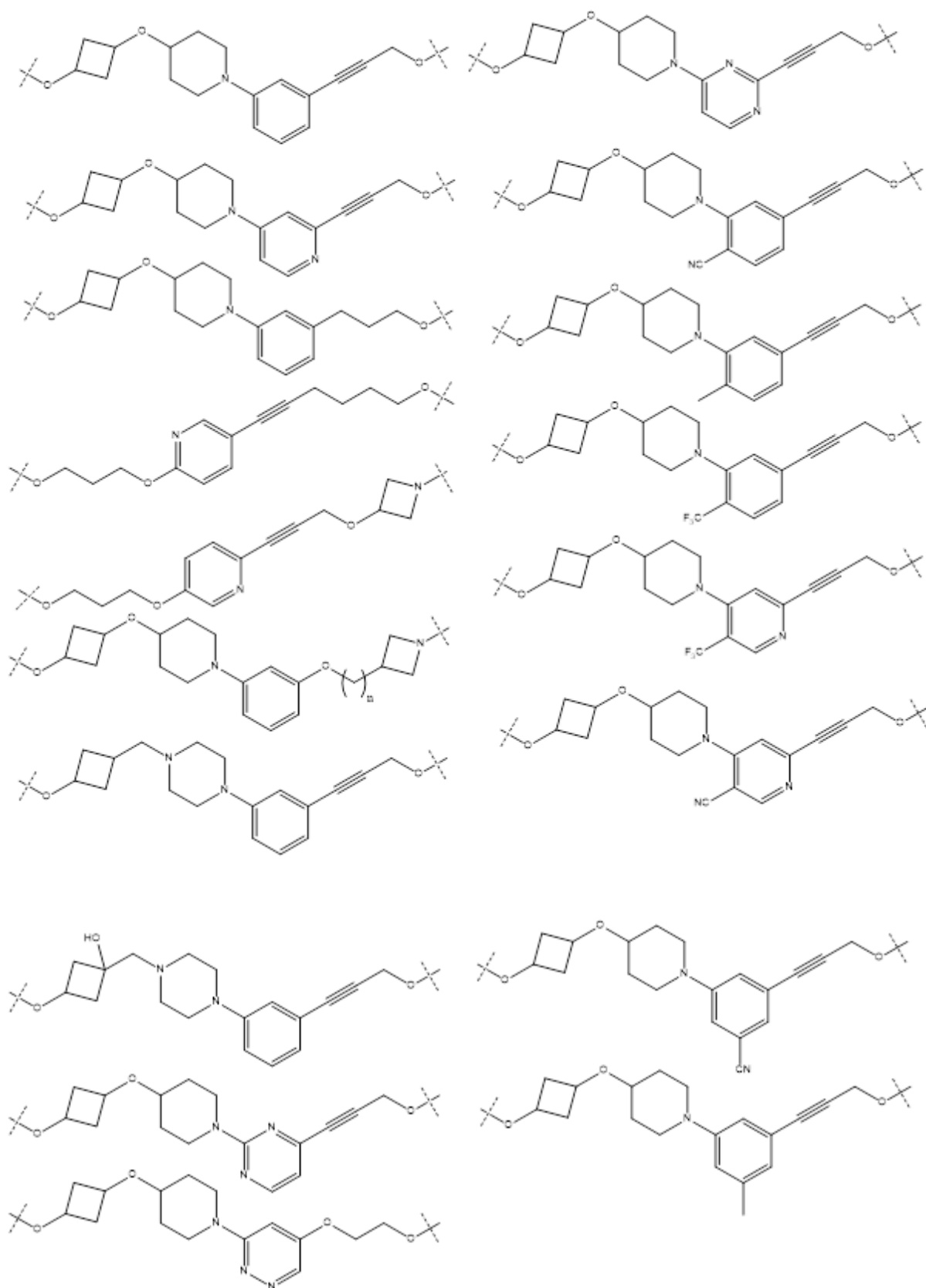
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



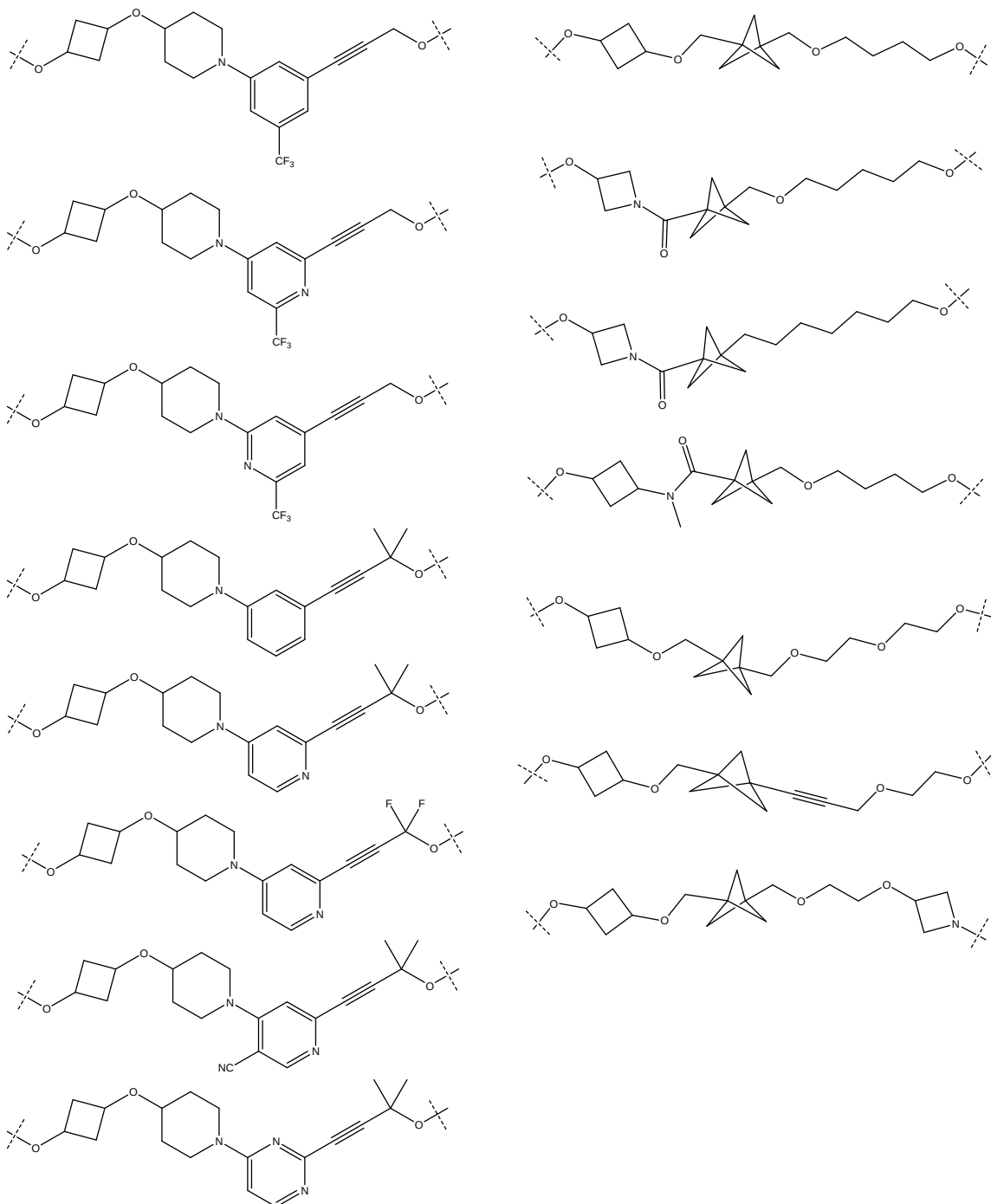
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



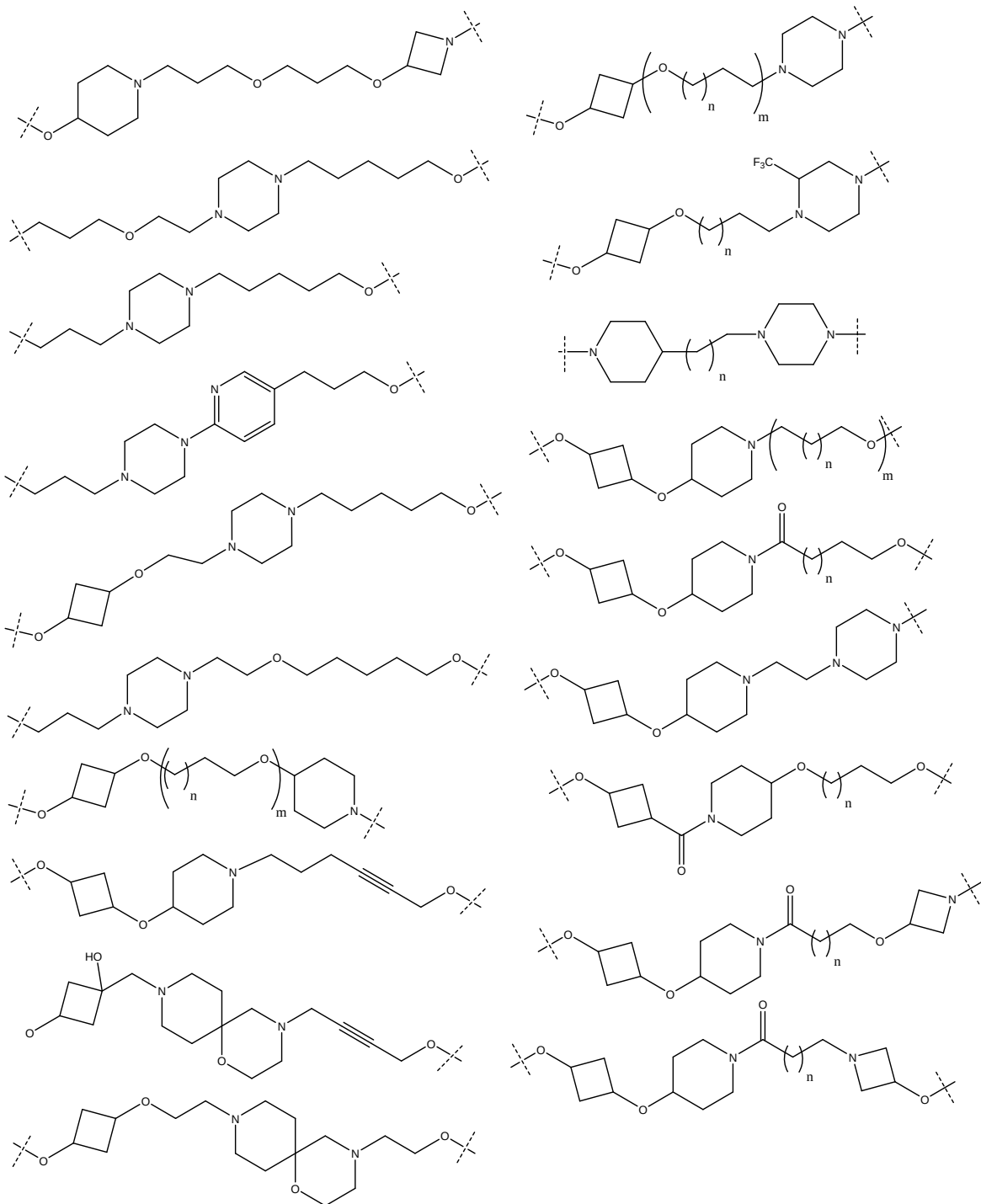
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



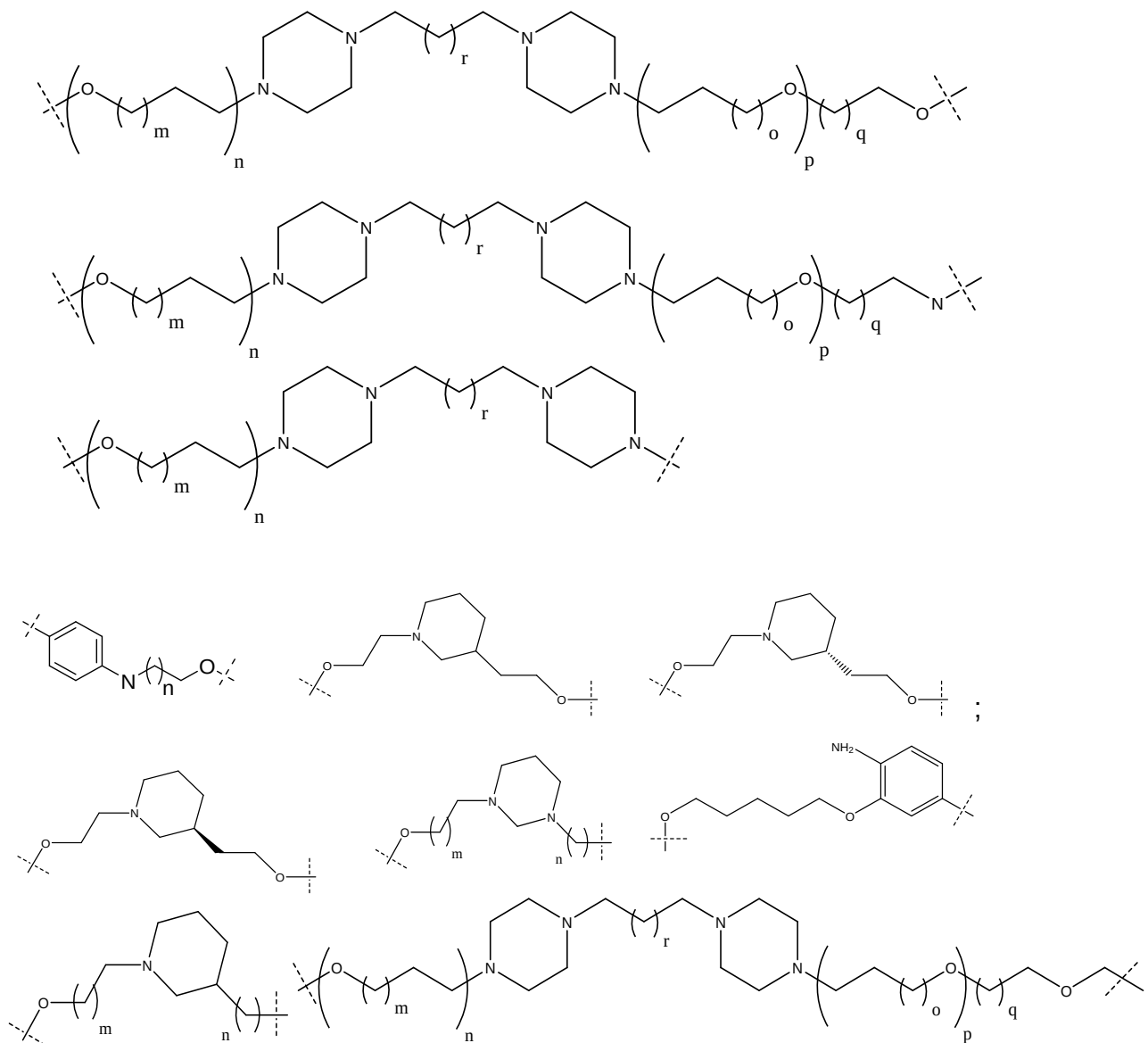
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



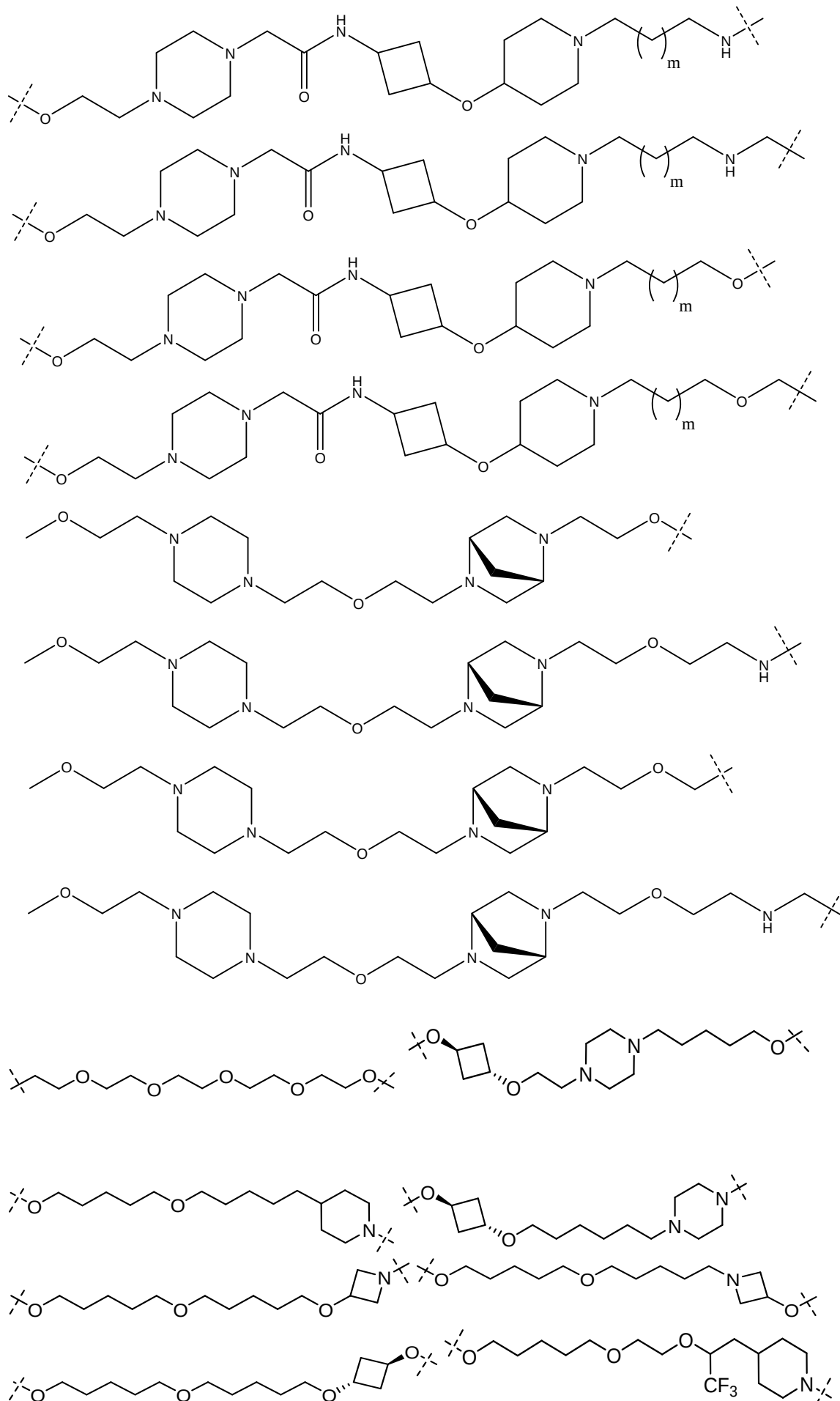
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



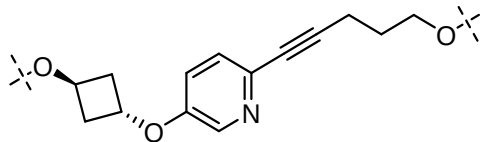
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



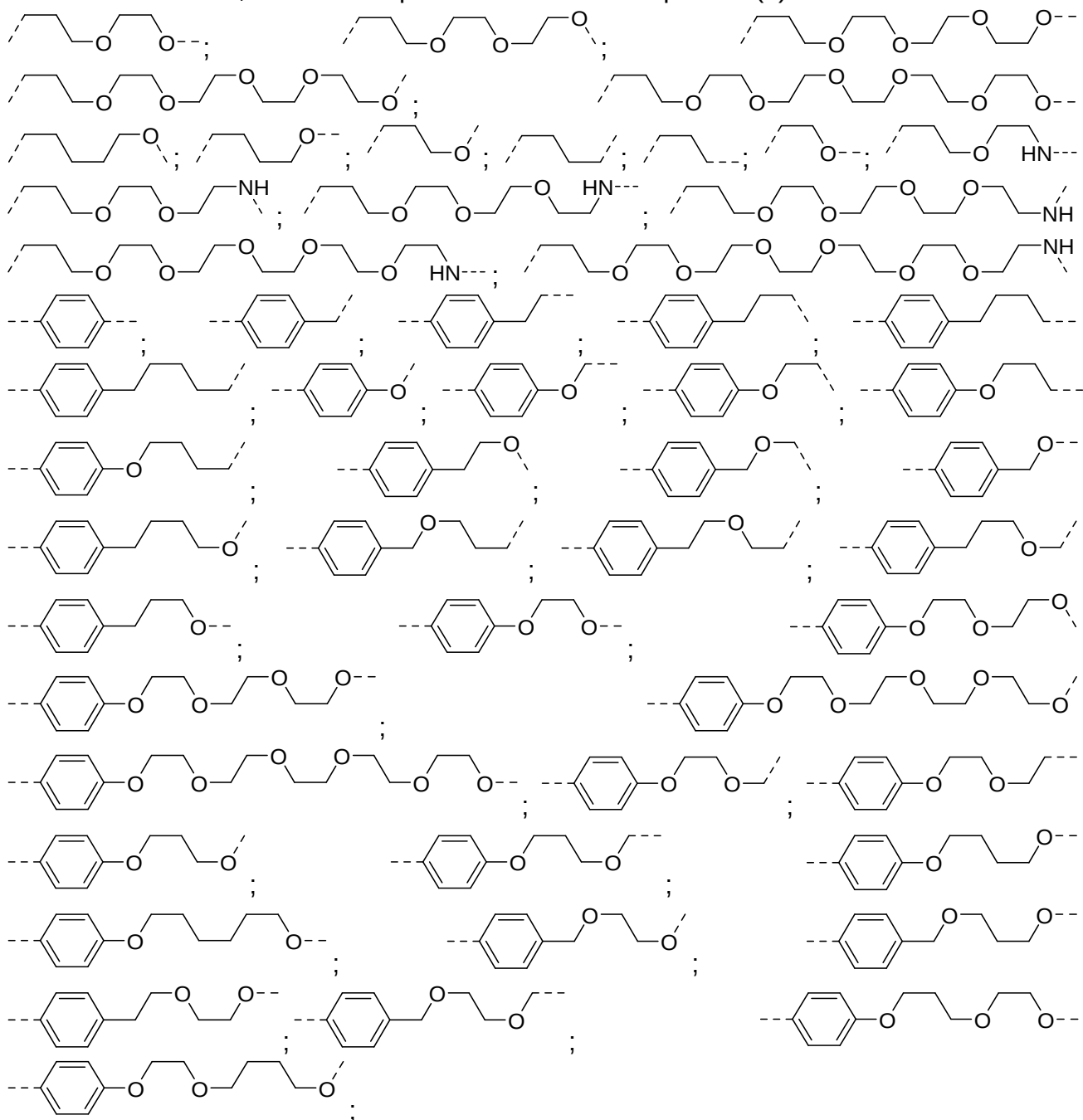
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



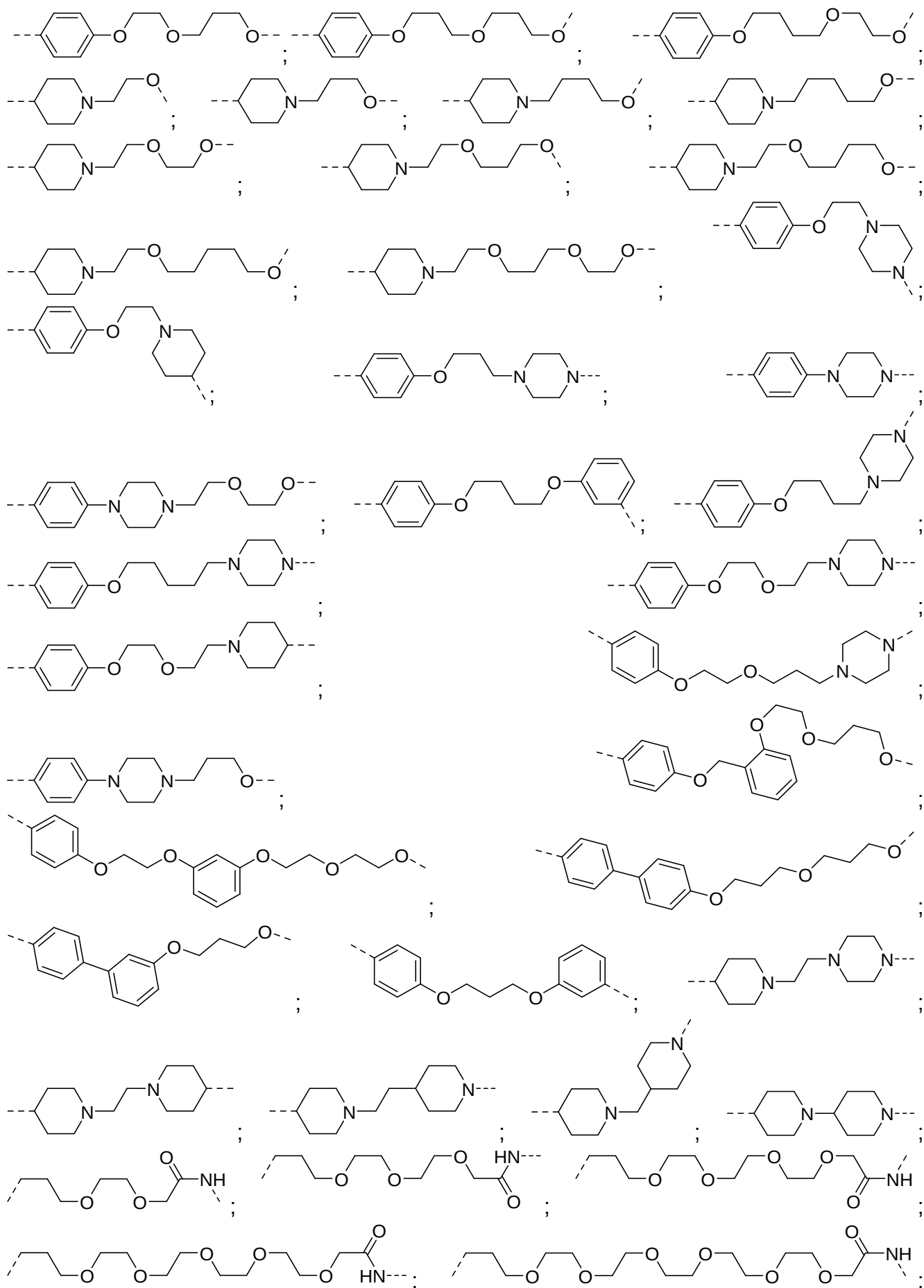
, en donde cada m, n, o, p, q, y r de la porción de enlazador químico (L) es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20.

8. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la porción de enlazador químico (L) se selecciona de:



Resolución N° 9223

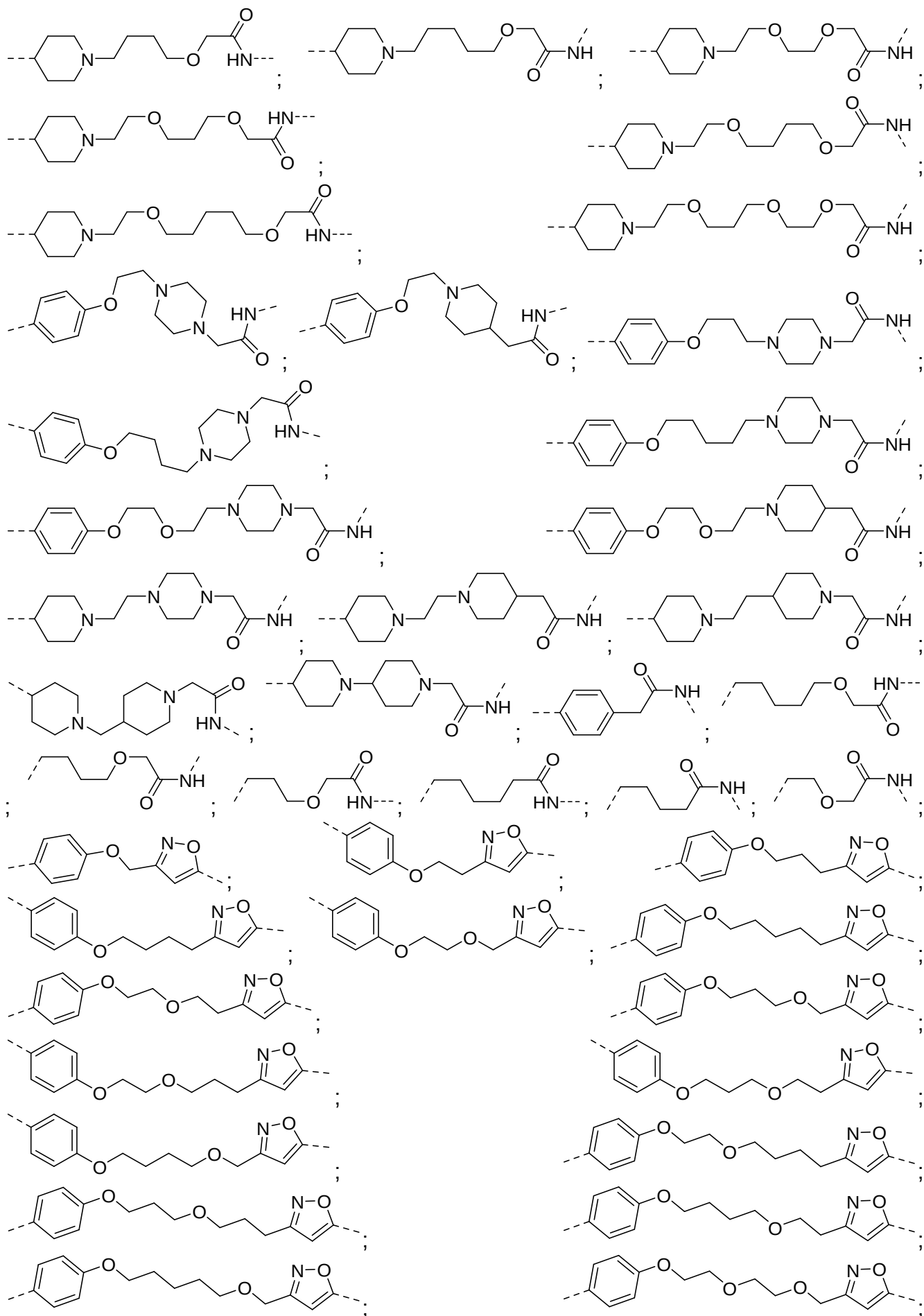
Ref. Expediente N° NC2019/0009145





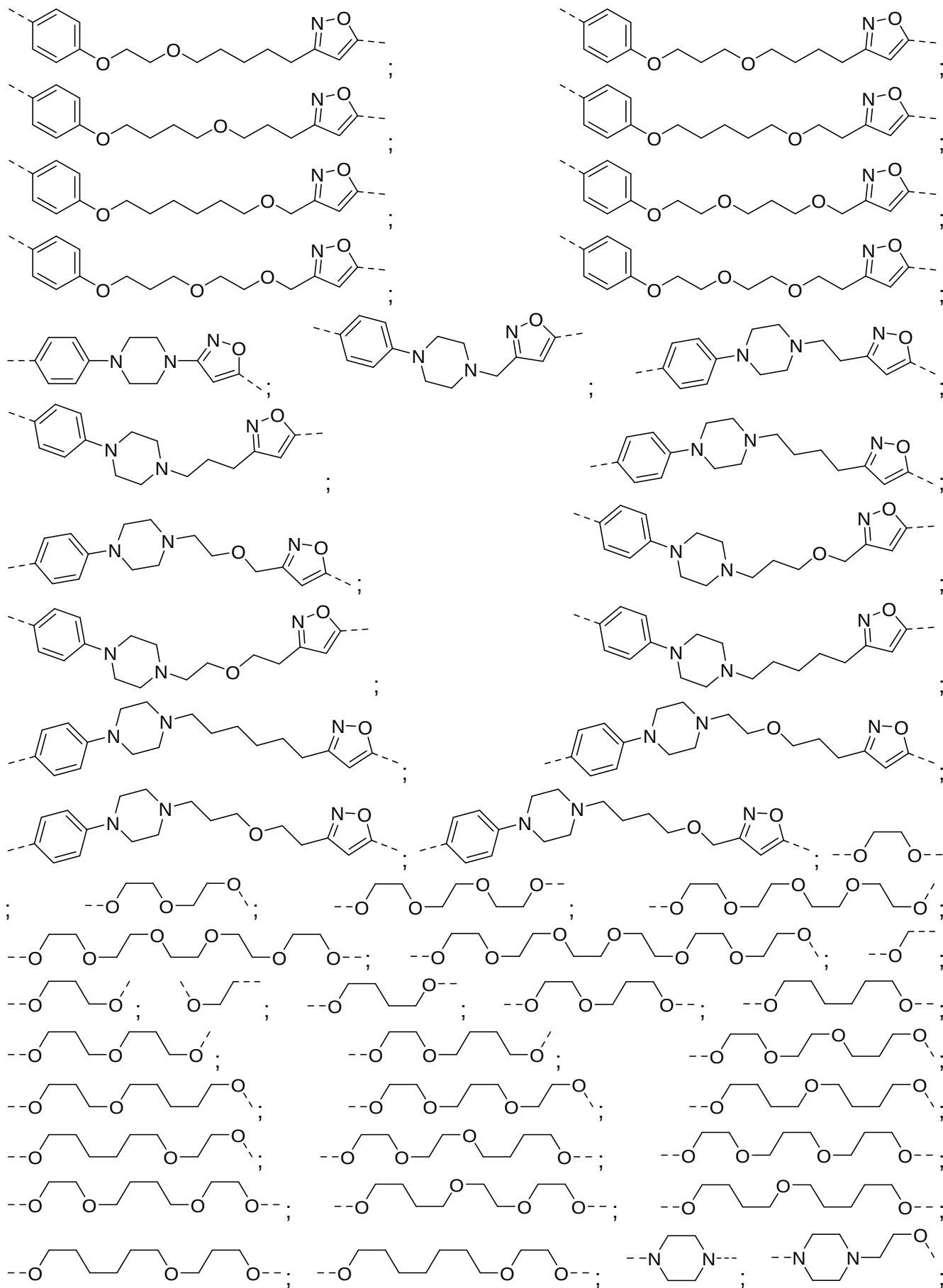
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



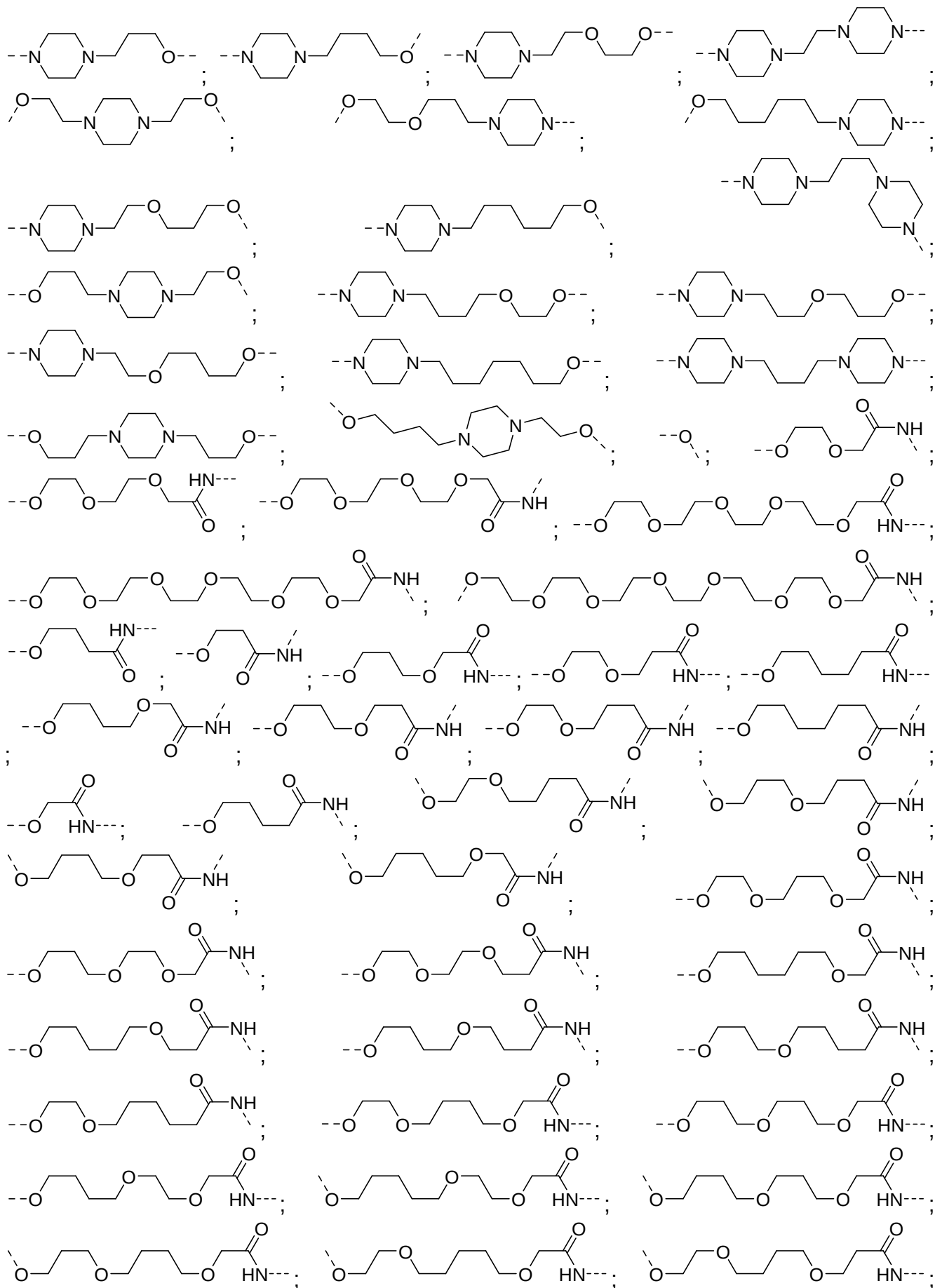
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



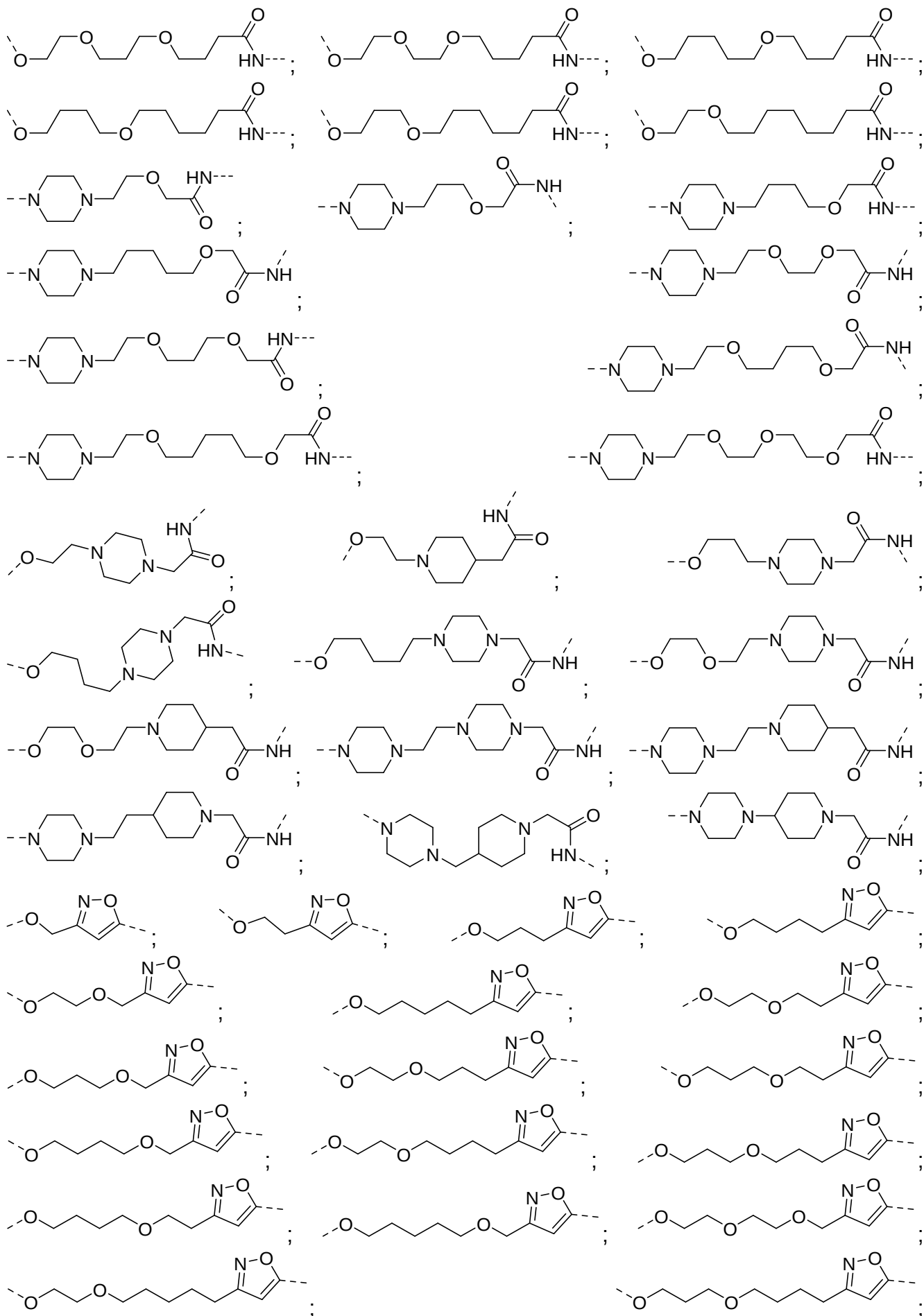
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



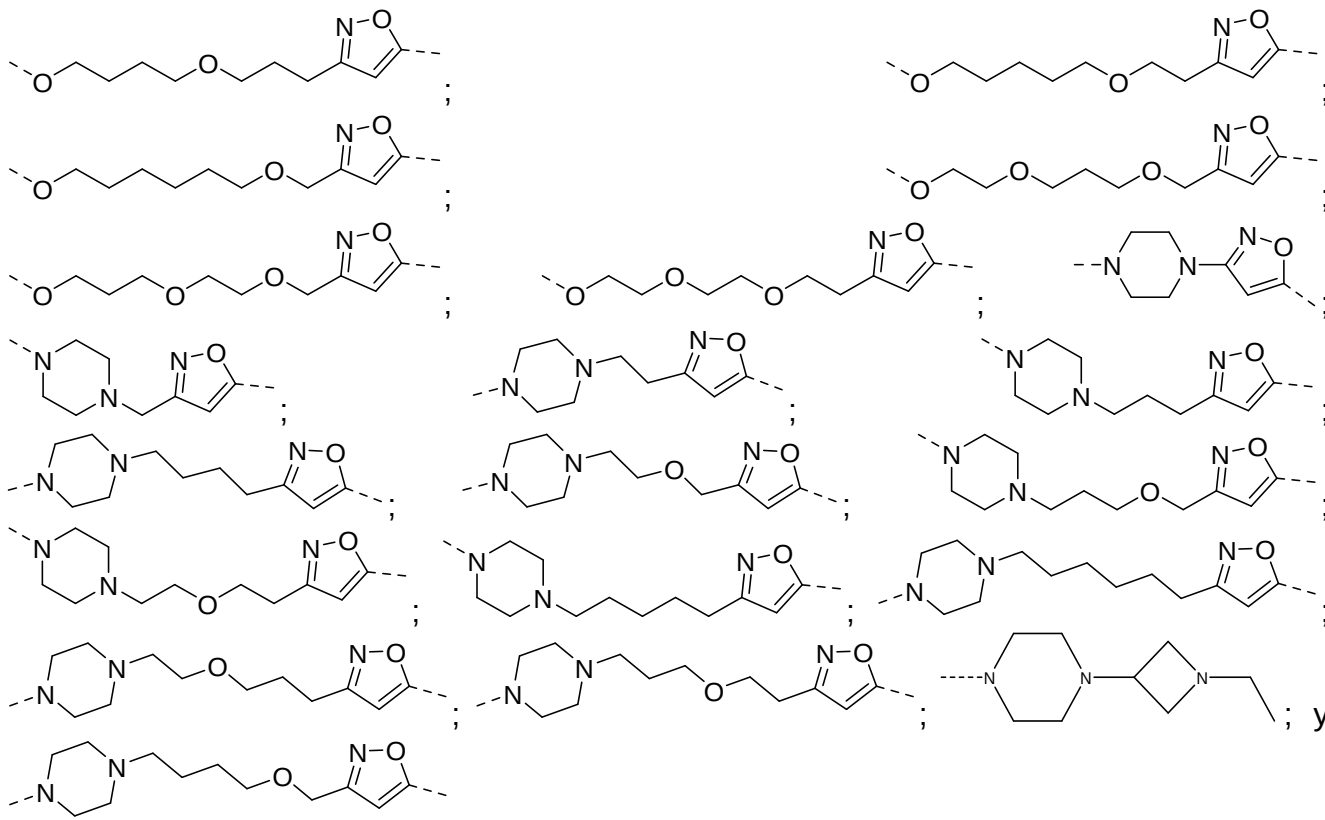
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



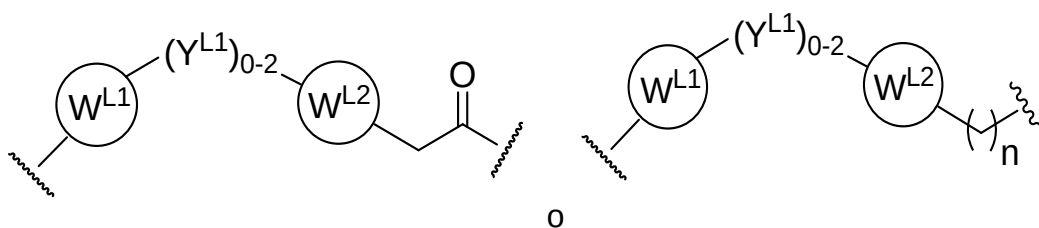
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



9. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la porción de enlazador químico (L) es un grupo polietilenoque comprende de 1 a 10 unidades de etilenglicol, opcionalmente sustituido con arilo o fenilo.

10. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la porción de enlazador químico (L) tiene la siguiente estructura química:



en donde:

$W^{L1}$  y  $W^{L2}$  son cada uno independientemente un anillo de 4-8 miembros con 0-4 heteroátomos, opcionalmente sustituidos con RQ, cada RQ es independientemente un halógeno, OH, CN,  $CF_3$ , C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido lineal o ramificado, C1-C6 alcoxi opcionalmente sustituido lineal o ramificado, o 2 grupos RQ tomados juntos con el átomo al cual ellos están unidos para formar un sistema de anillos de 4-8 miembros que contiene 0-4 heteroátomos;

Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145

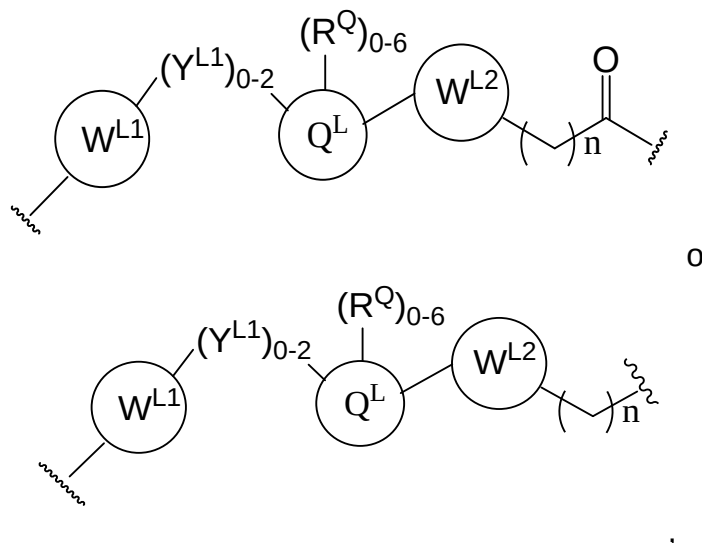
$Y^{L1}$  es cada uno independientemente un enlace, C1-C6 alcoxi opcionalmente sustituido lineal o ramificado, o C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido lineal o ramificado y opcionalmente uno o más átomos de C se reemplazan con O;

n es un entero de 0 a 10; y

el  indica el punto de unión a la PTM o la CLM,

en donde la sustitución opcional de  $W^{L1}$ ,  $W^{L2}$ , y  $Y^{L1}$  son cada uno independientemente 0, 1, 2, o 3 sustituciones, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> alquilamina, amido, hidroxilo, =O, tiol, carboxilo, CN, NO<sub>2</sub>, halógeno, C<sub>1-6</sub> alcoxi, C<sub>1-6</sub> acilo, éster con un C<sub>1-6</sub> alquilo, y amina.

11. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la porción de enlazador químico (L) tiene la siguiente estructura química:



en donde:

$W^{L1}$  y  $W^{L2}$  son cada uno independientemente arilo de 5 o 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, C<sub>3-7</sub> cíclico, C<sub>3-7</sub> heterocíclico, o C<sub>1-6</sub> alquilo, cada uno opcionalmente sustituido con RQ, cada RQ es independientemente un halógeno, OH, NH<sub>2</sub>, NR<sup>Y1</sup>R<sup>Y2</sup>, CN, CF<sub>3</sub>, hidroxilo, nitro, C≡CH, C<sub>2-6</sub> alqueno, C<sub>2-6</sub> alquino, C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido lineal o ramificado, C<sub>1-6</sub> alcoxi opcionalmente sustituido lineal o ramificado, OC<sub>1-3</sub>alquilo opcionalmente sustituido por 1 o más -F, o 2 grupos RQ tomados juntos con el átomo al cual ellos están unidos para formar un sistema de anillos de 4-8 miembros que contiene 0-4 heteroátomos;

$Y^{L1}$  es cada uno independientemente un enlace, NR<sup>YL1</sup>, O, S, NR<sup>YL2</sup>, CR<sup>YL1</sup>R<sup>YL2</sup>, C=O, C=S, SO, SO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> alcoxi opcionalmente sustituido lineal o ramificado, o C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido lineal o ramificado, y opcionalmente uno o más átomos de C se sustituyen con O;

$Q^L$  es un anillo alicíclico o aromático de 3-6 miembros con 0-4 heteroátomos, que opcionalmente establecen puentes, opcionalmente sustituido con 1-6 R<sup>Q</sup>, cada R<sup>Q</sup>

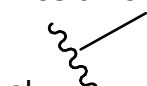
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145

es independientemente  $C_{1-6}$  alquilo lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por 1 o más halógenos, o  $C_{1-6}$  alcoxilo, o 2 grupos  $R^Q$  tomados juntos con el átomo al cual ellos están unidos para formar un sistema de anillos de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos;

$R^{YL1}$  y  $R^{YL2}$  son cada uno independientemente H, OH,  $C_{1-6}$  alquilo lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por 1 o más halógenos o  $C_{1-6}$  alcoxilo, o  $R^{YL1}$ ,  $R^{YL2}$  junto con el átomo al cual ellos están unidos para formar un sistema de anillos de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos;

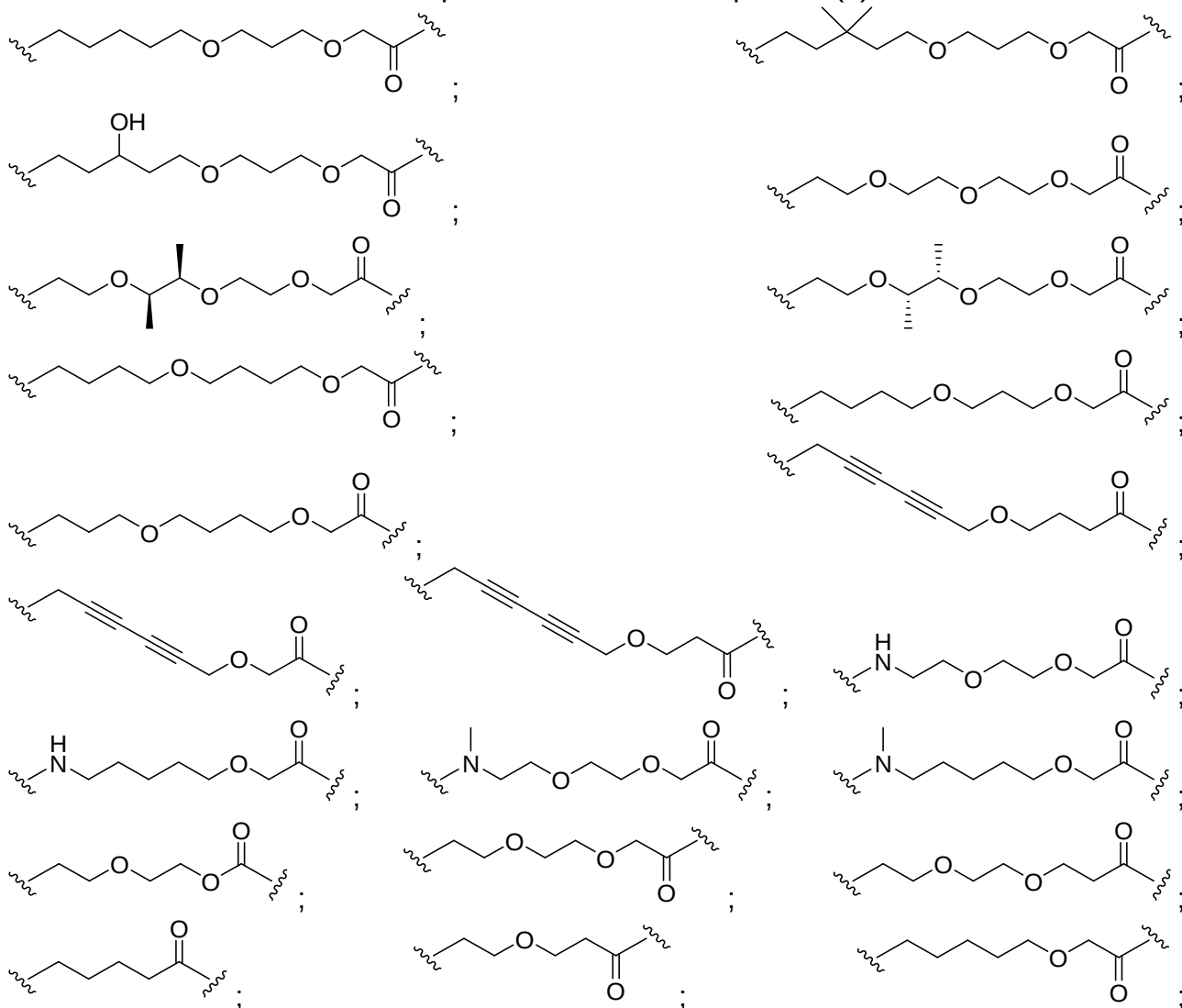
n es un entero de 0 a 10; y



el indica el punto de unión a la PTM o la CLM

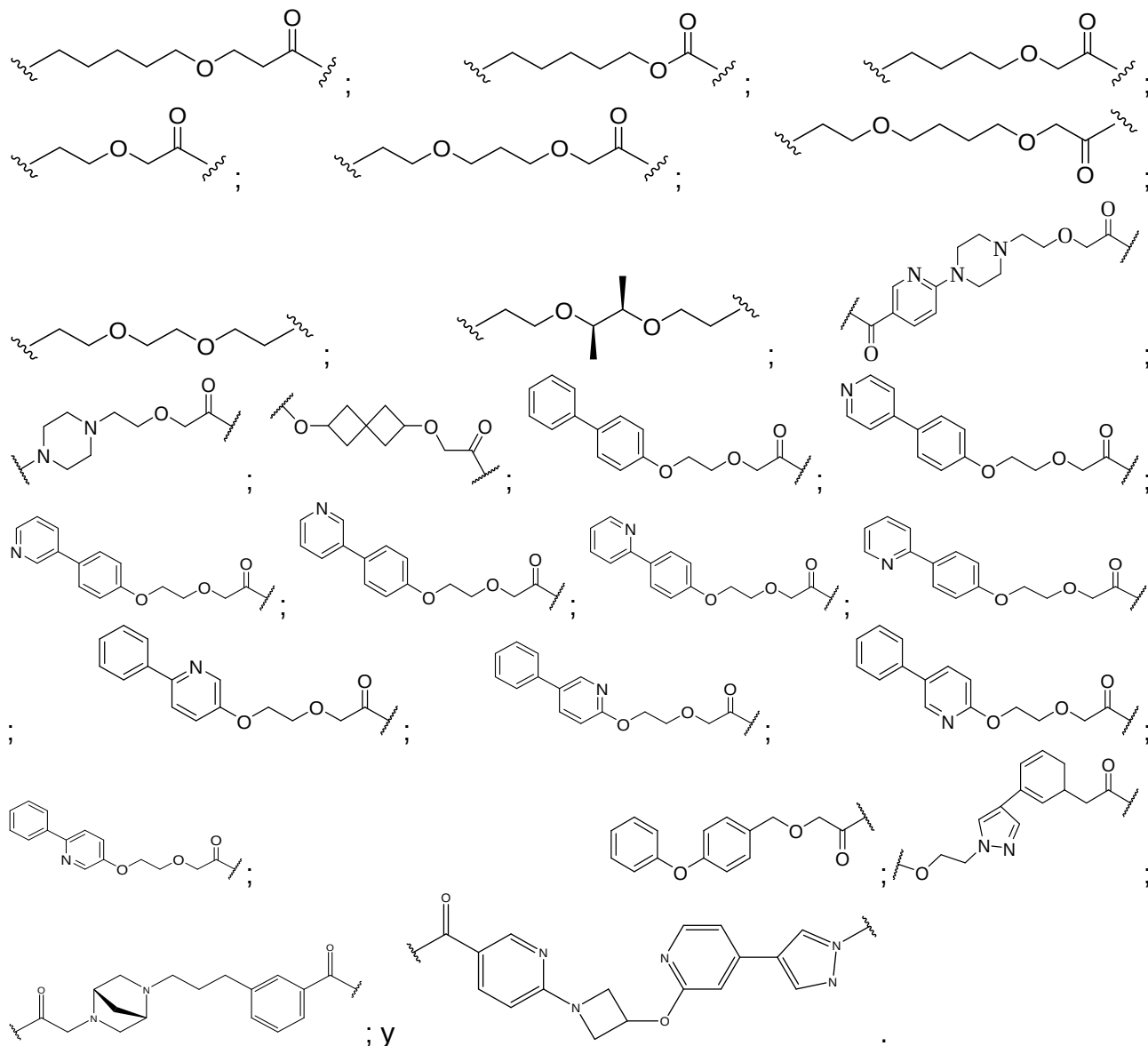
en donde la sustitución opcional de  $W^{L1}$ ,  $W^{L2}$ , y  $Y^{L1}$  son cada uno independientemente 0, 1, 2, o 3 sustituciones, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  alquilamina, amido, hidroxilo, =O, tiol, carboxilo, CN,  $NO_2$ , halógeno,  $C_{1-6}$  alcoxilo,  $C_{1-6}$  acilo, éster con un  $C_{1-6}$  alquilo, y amina.

12. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la porción de enlazador químico (L) se selecciona de:

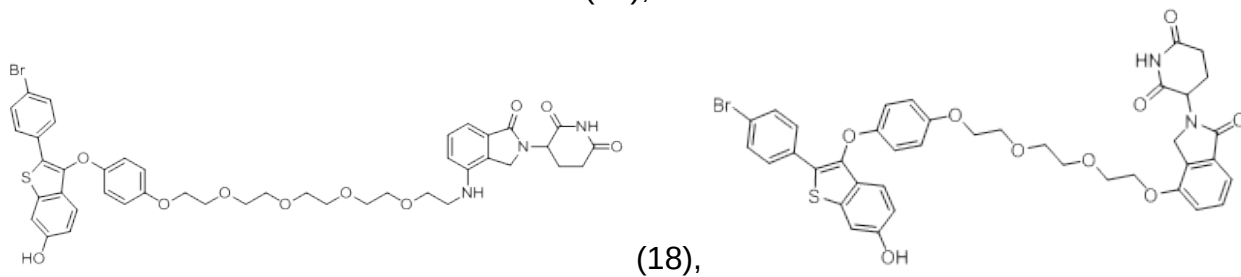
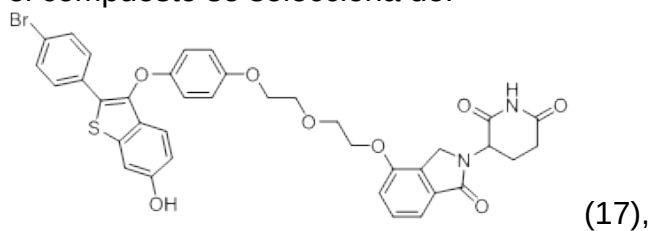


Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145

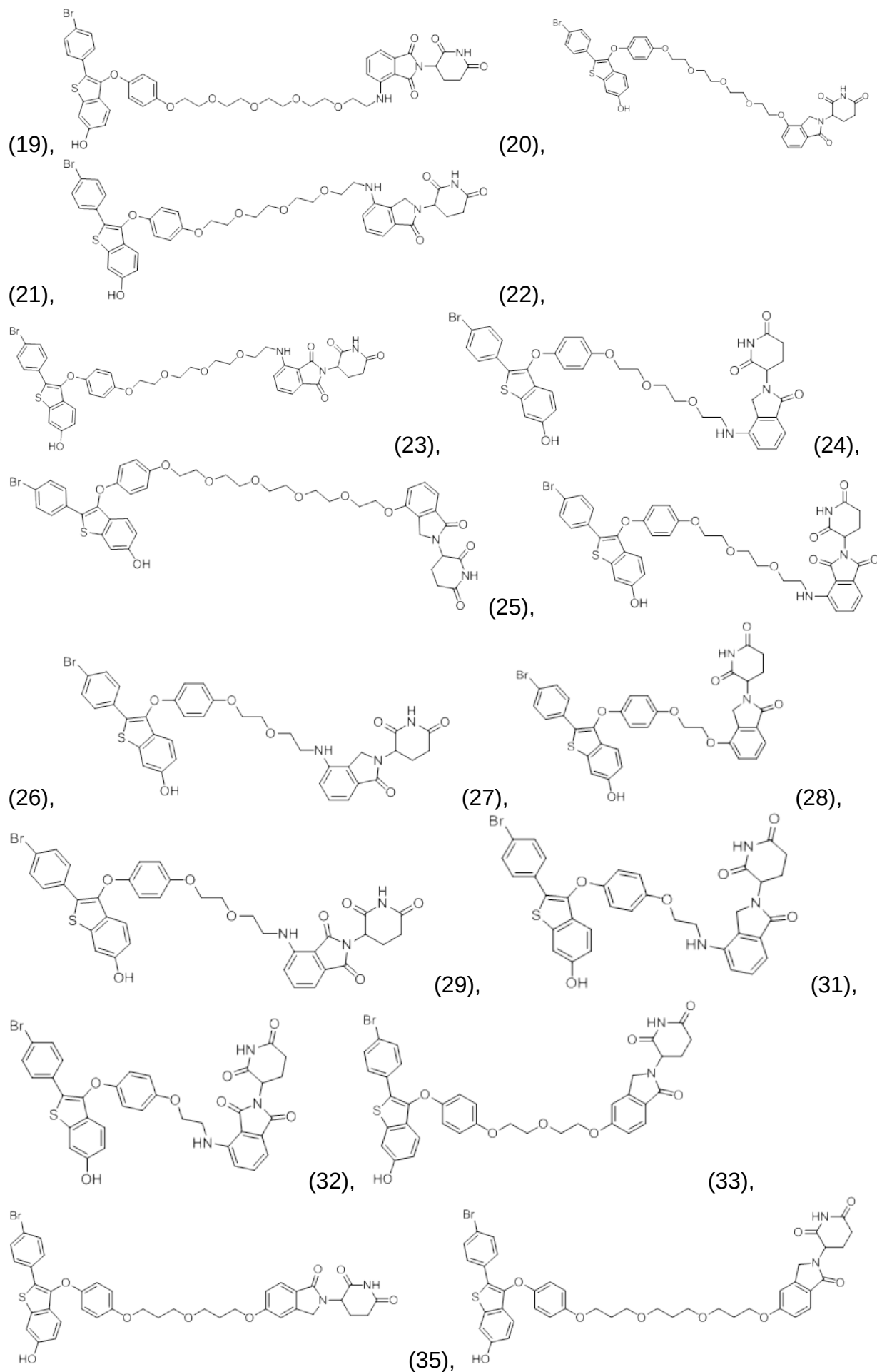


13. El compuesto bifuncional de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de:



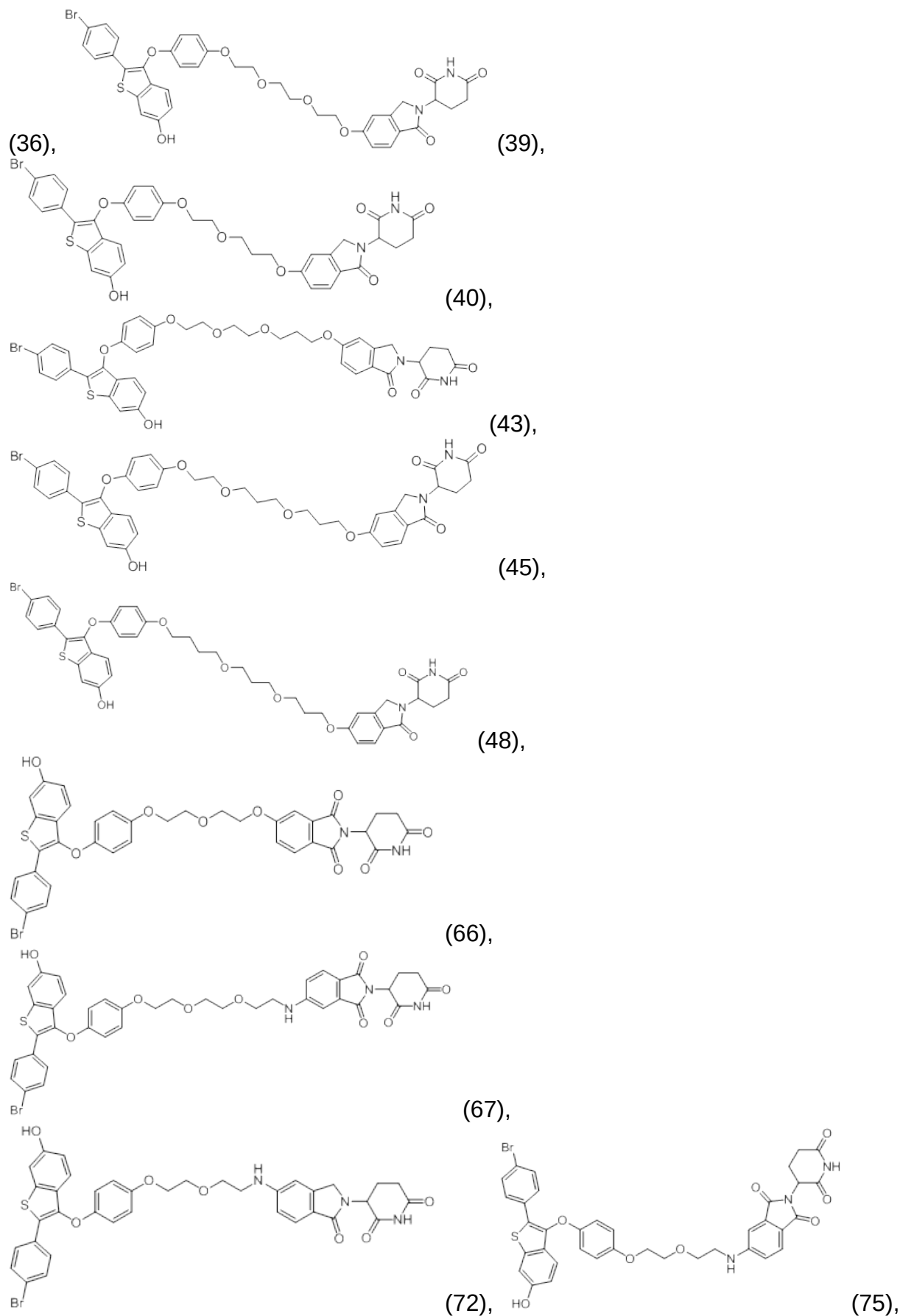
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



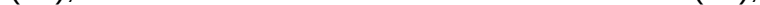
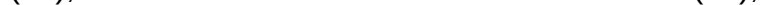
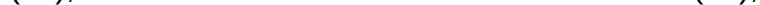
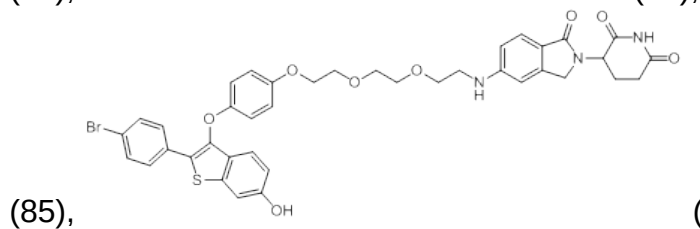
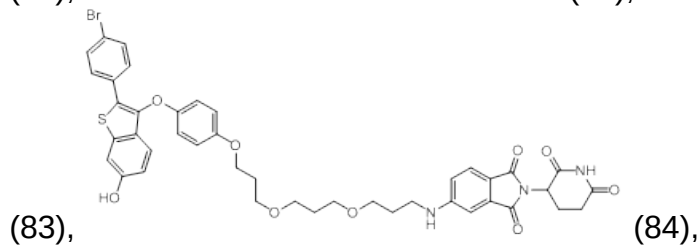
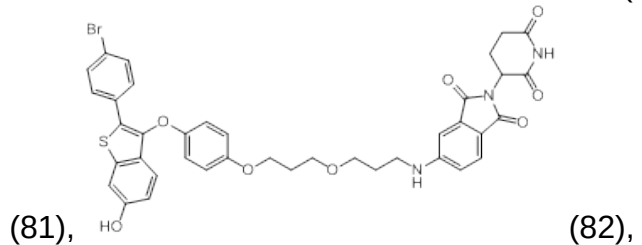
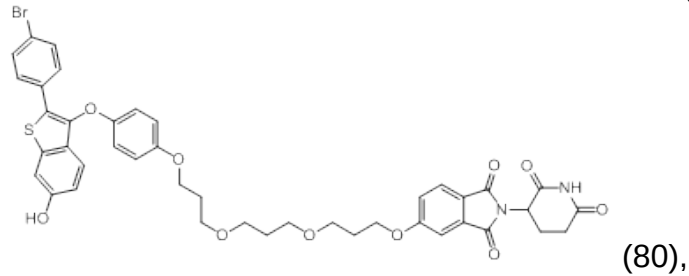
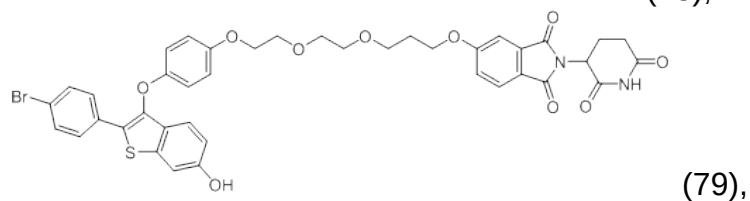
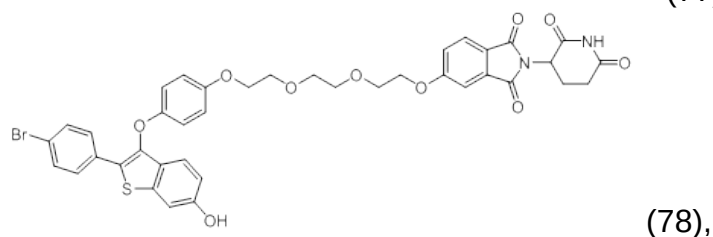
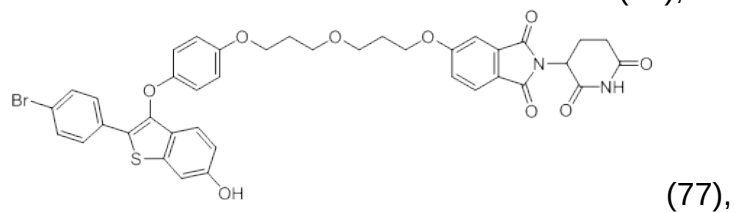
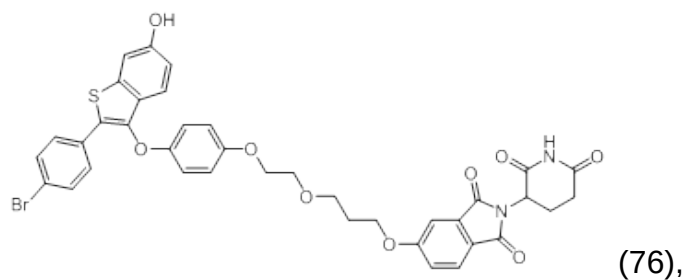
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



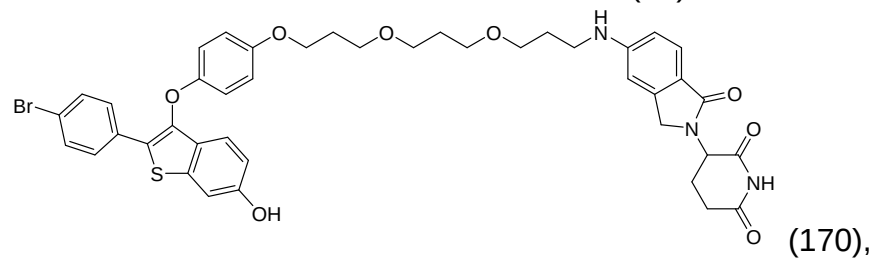
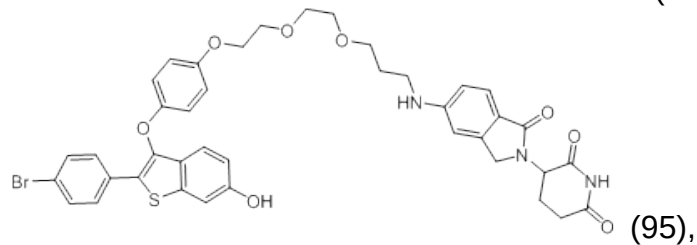
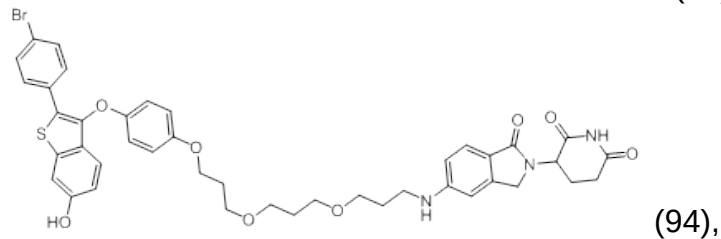
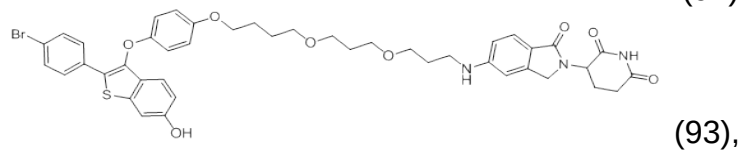
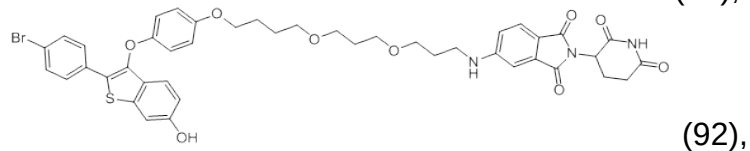
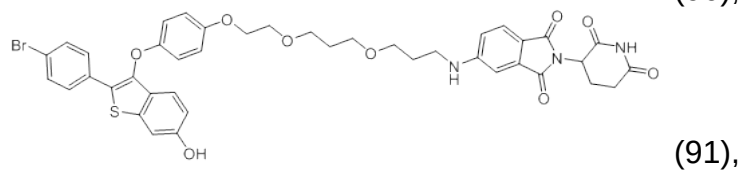
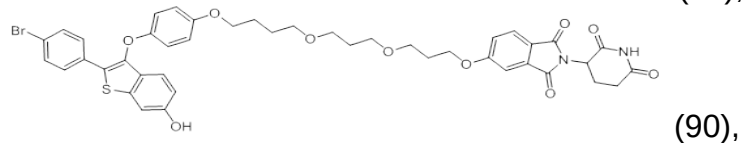
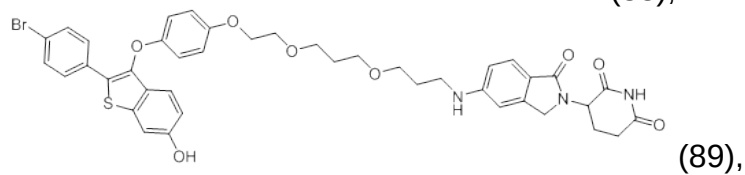
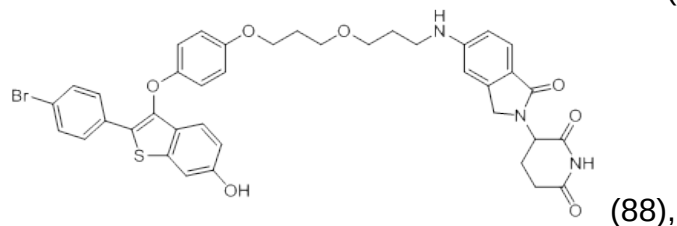
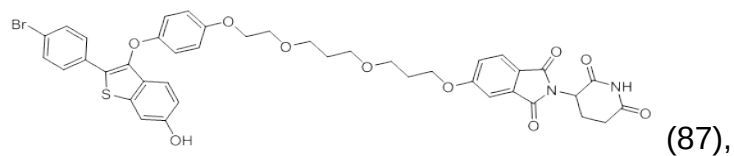
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



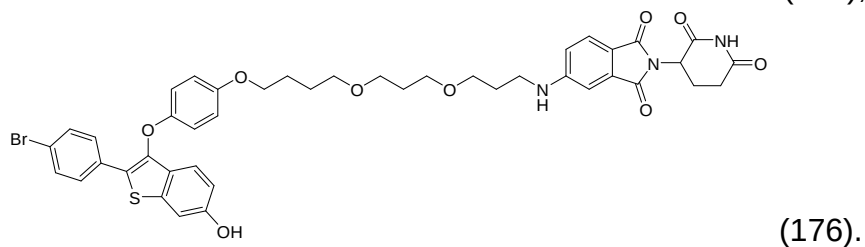
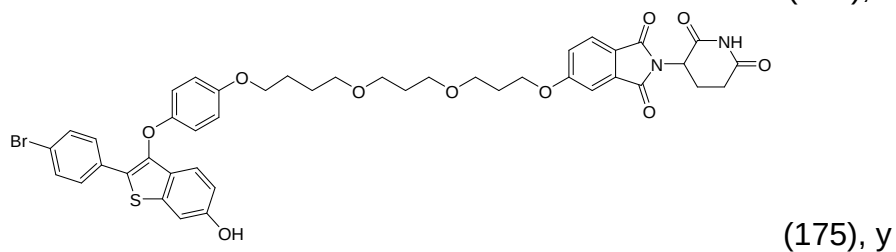
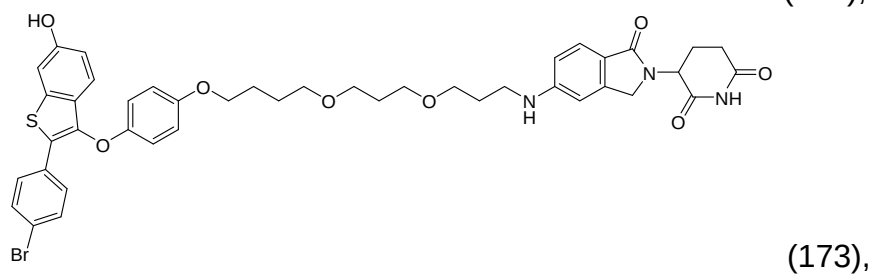
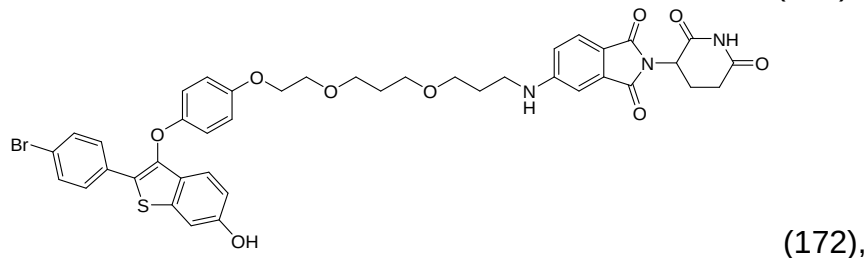
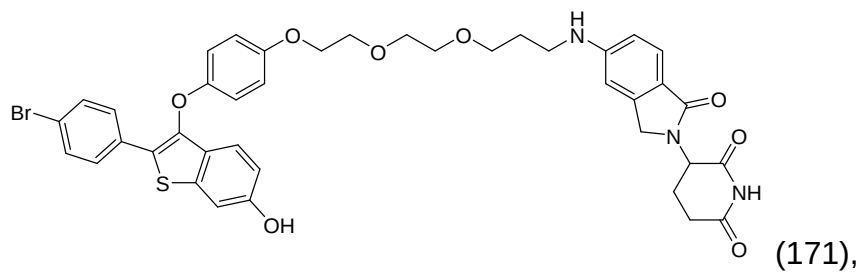
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145

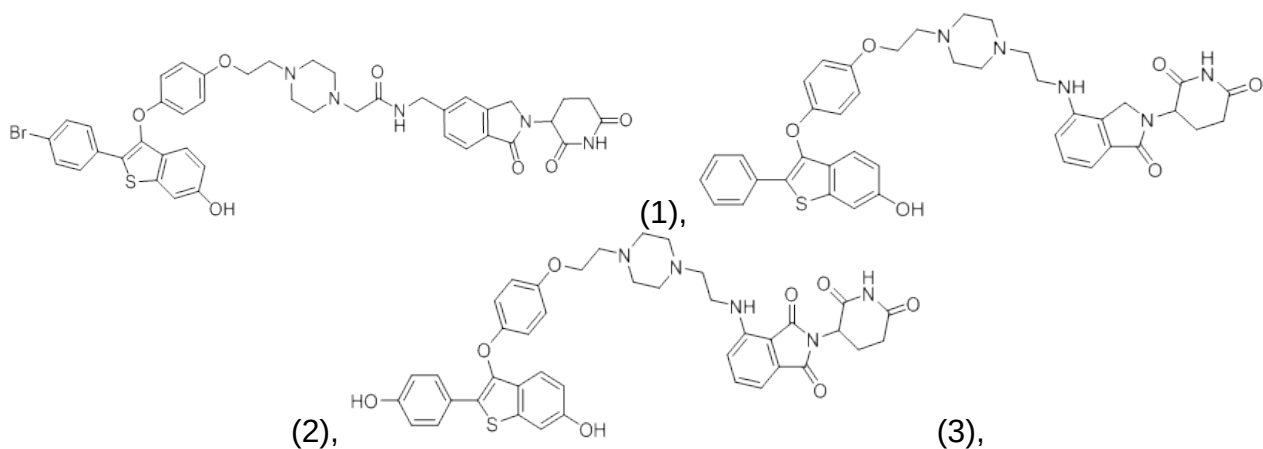


Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145

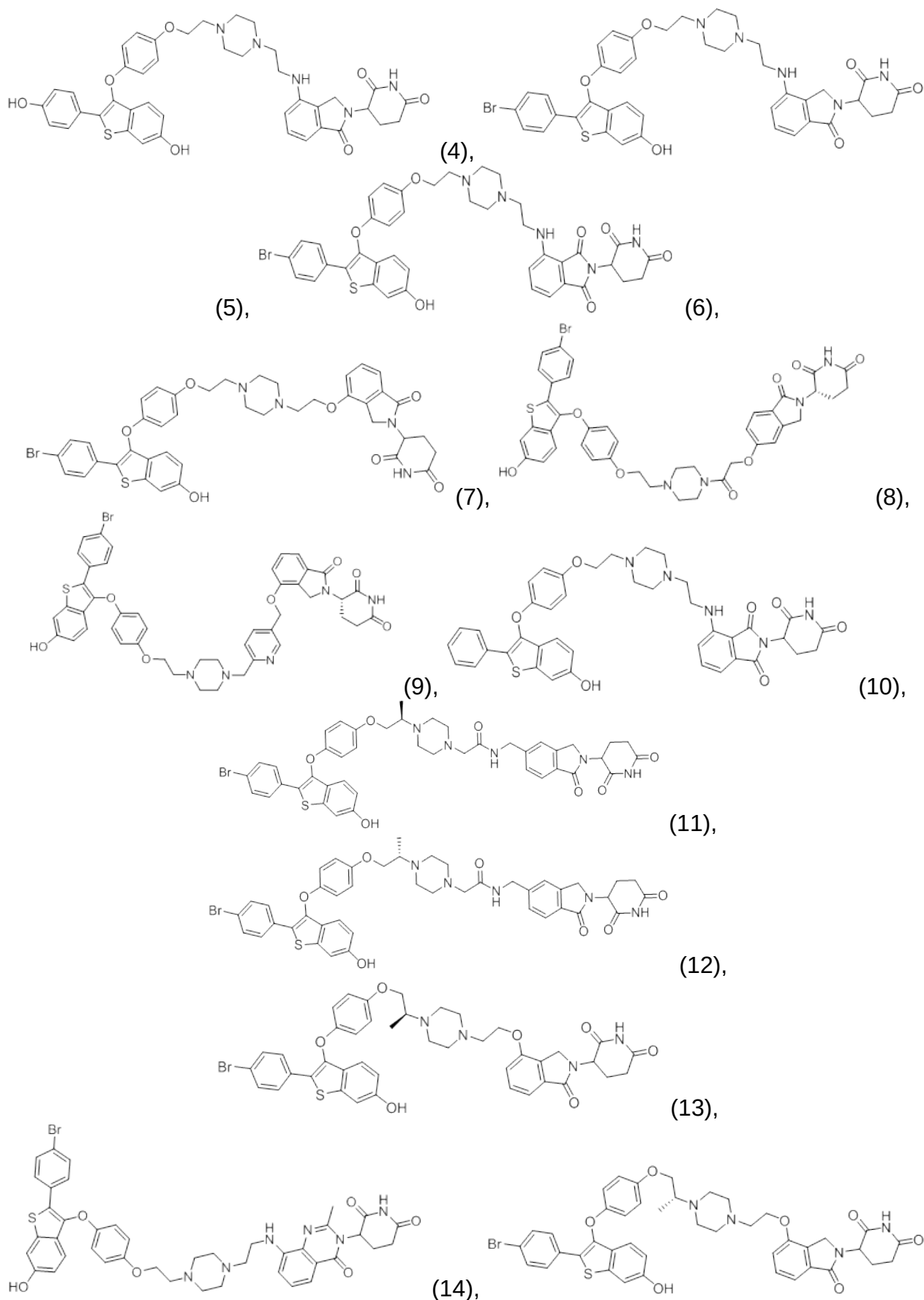


14. El compuesto bifuncional de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos de:



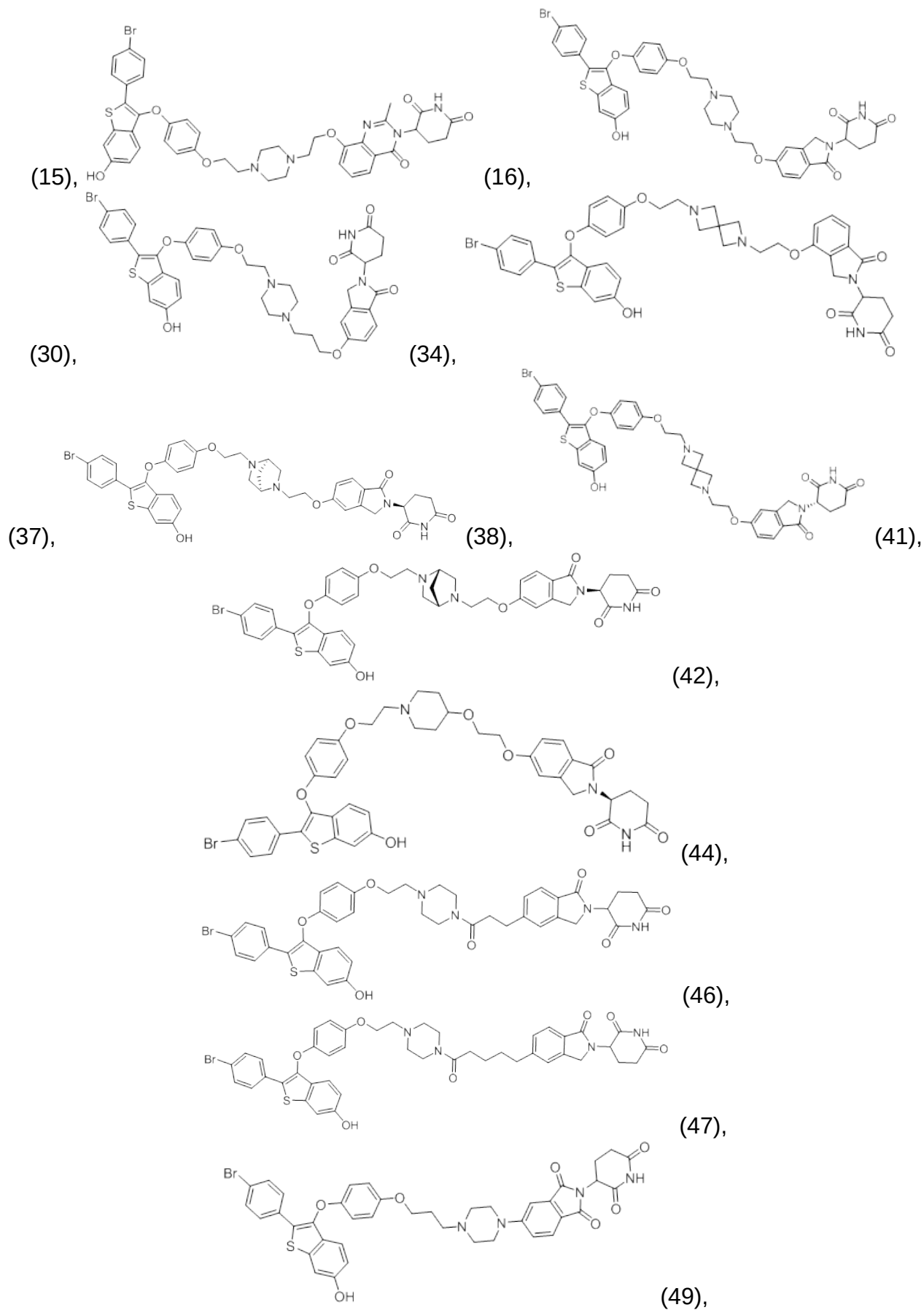
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



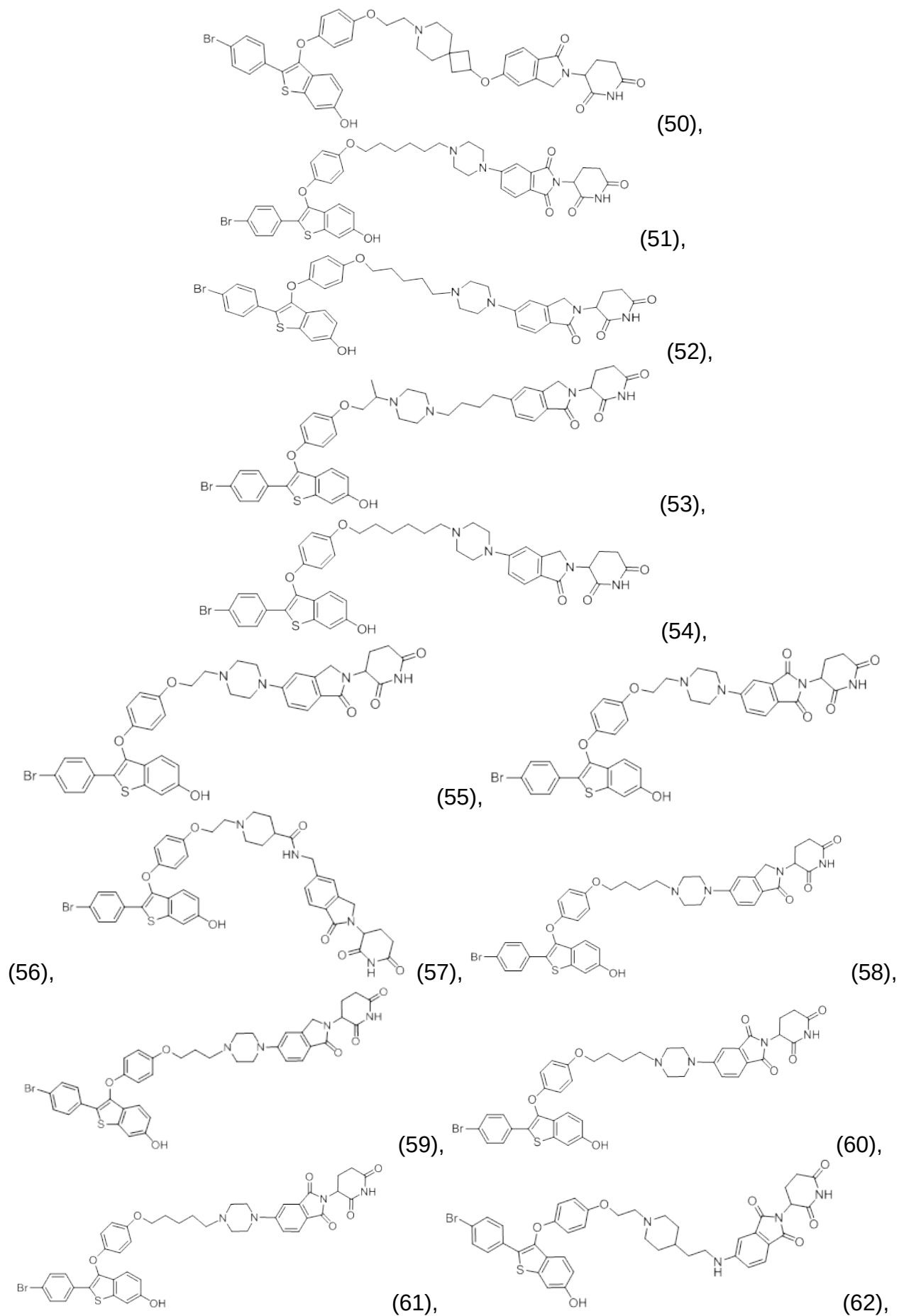
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



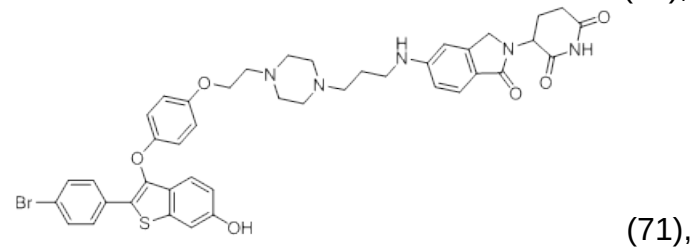
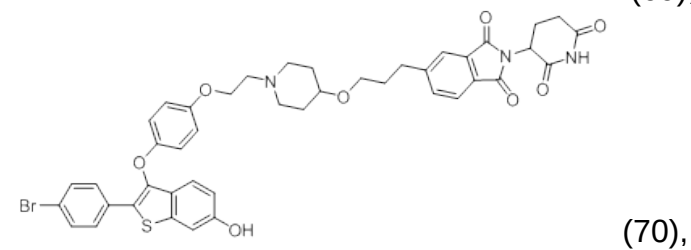
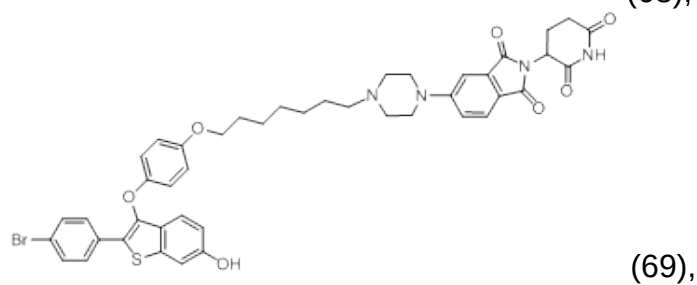
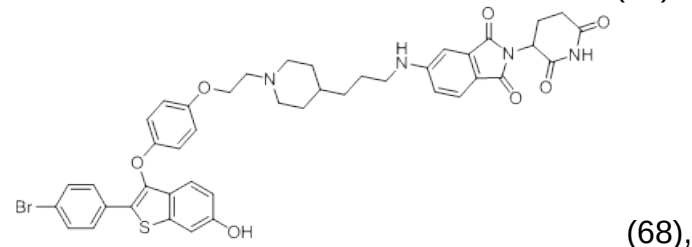
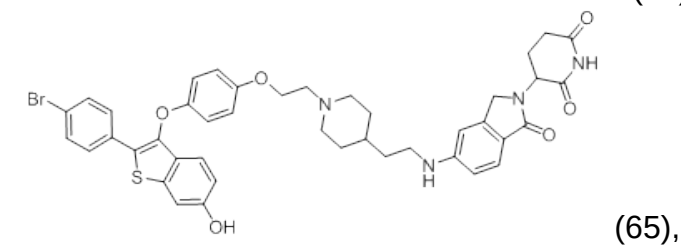
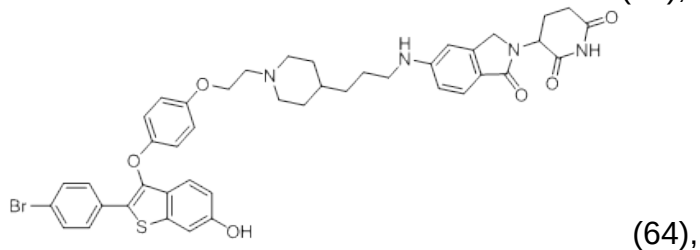
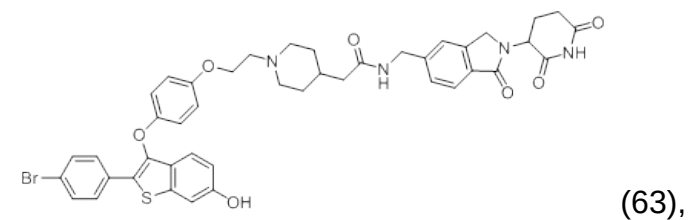
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



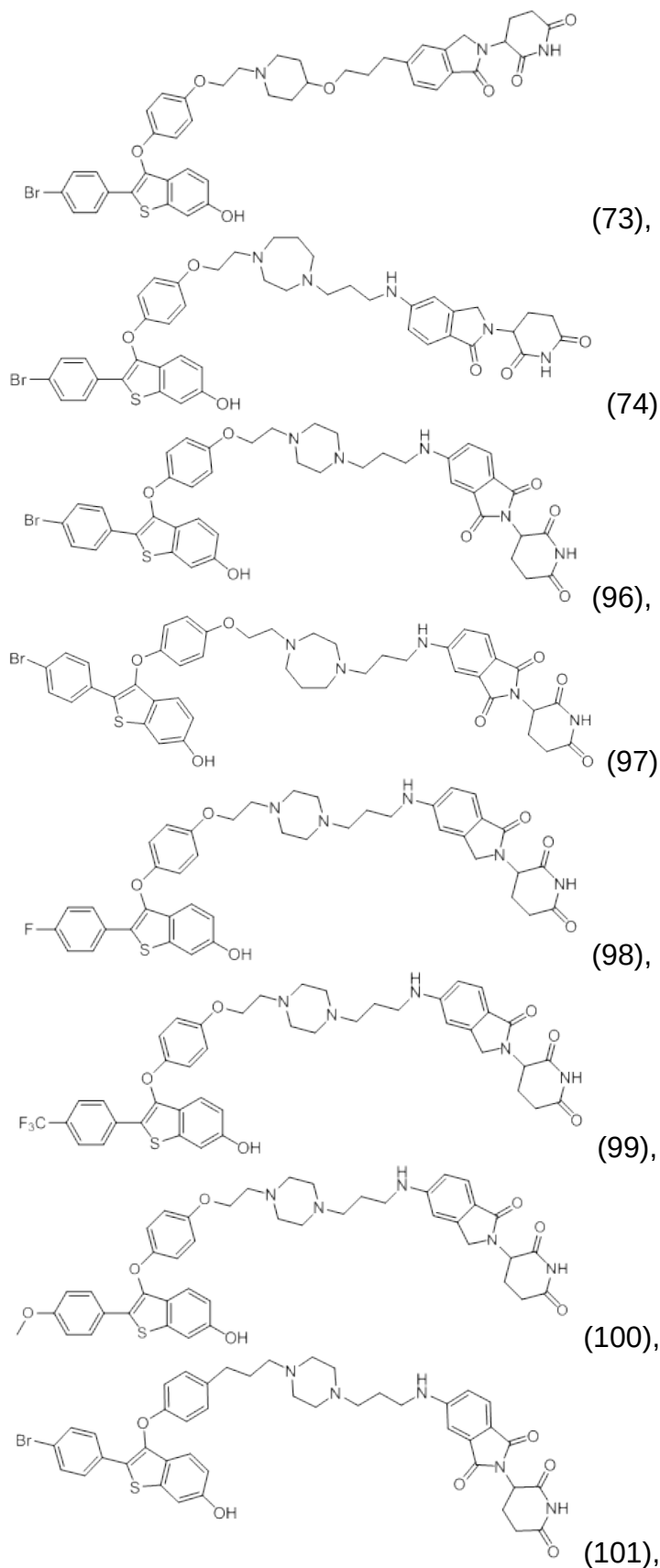
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



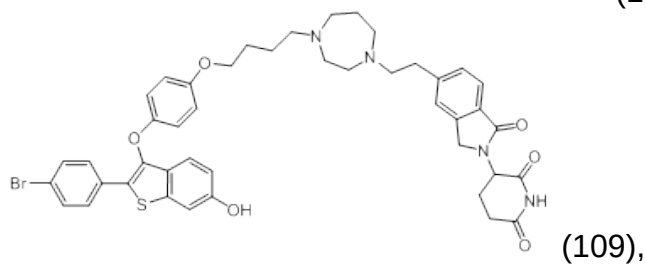
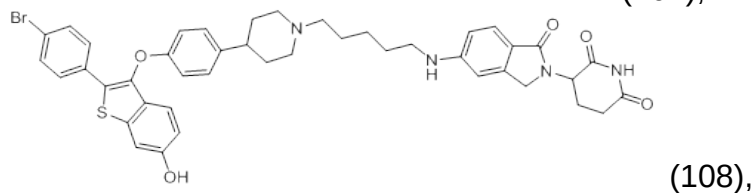
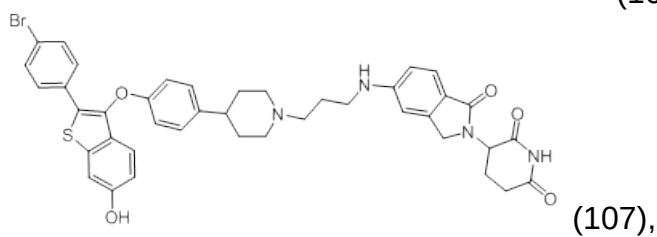
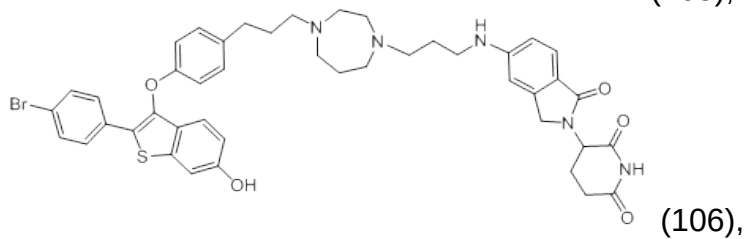
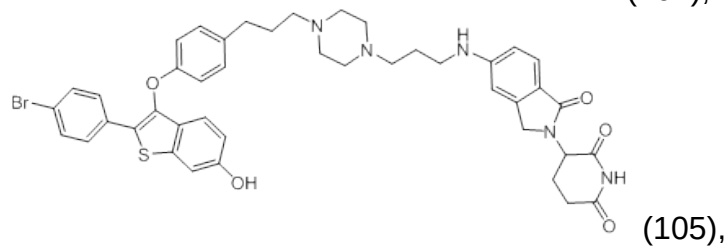
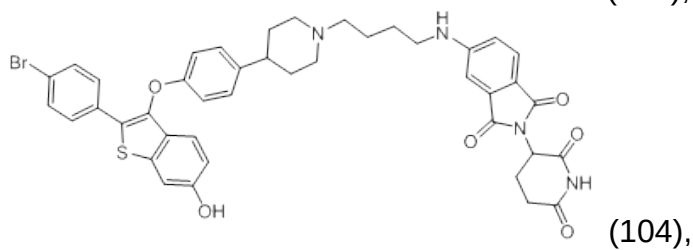
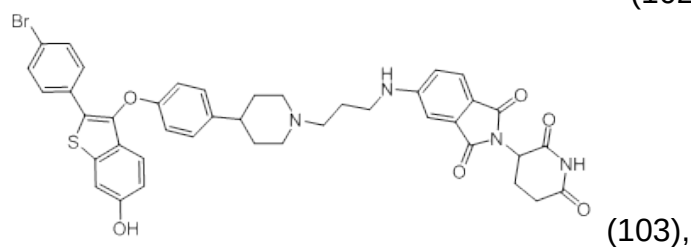
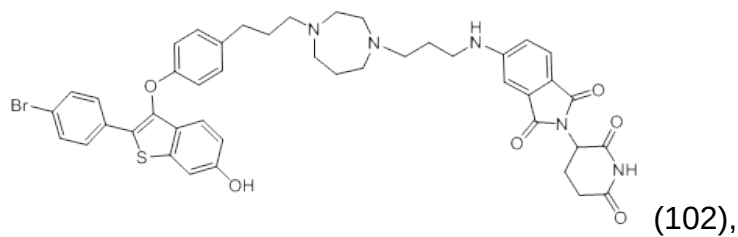
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



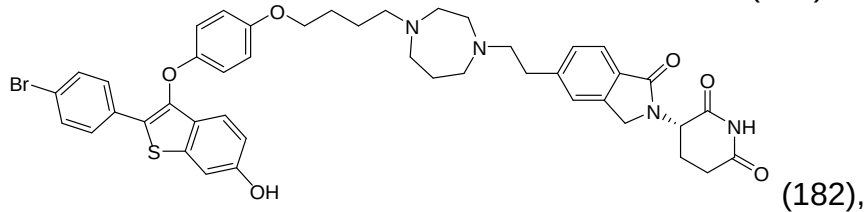
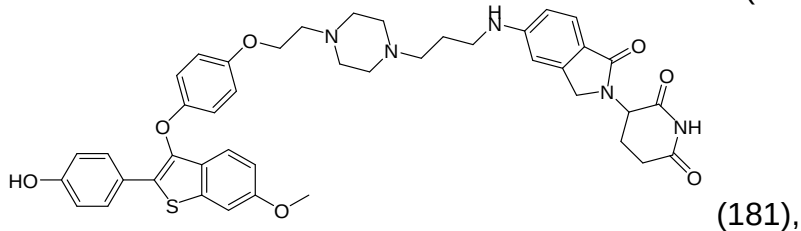
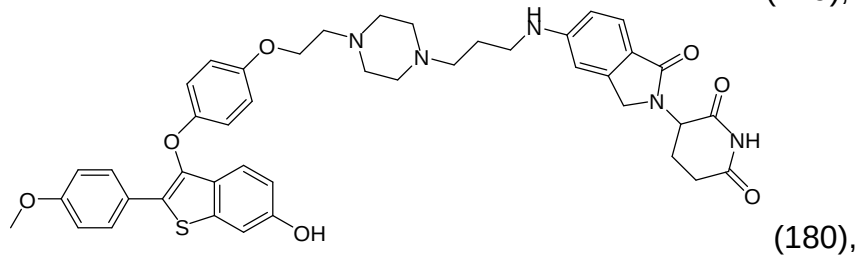
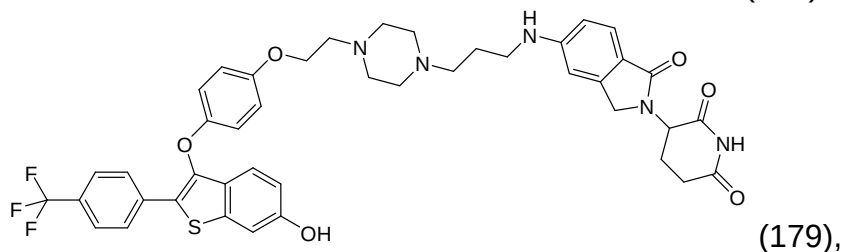
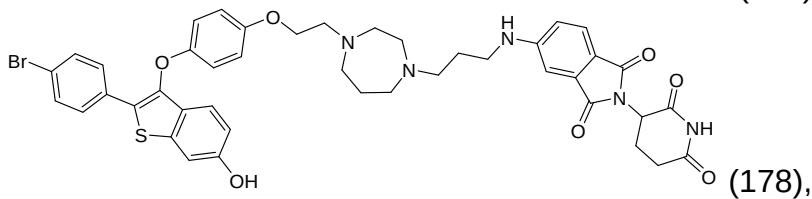
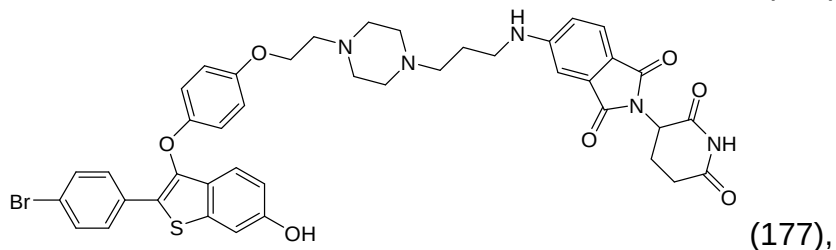
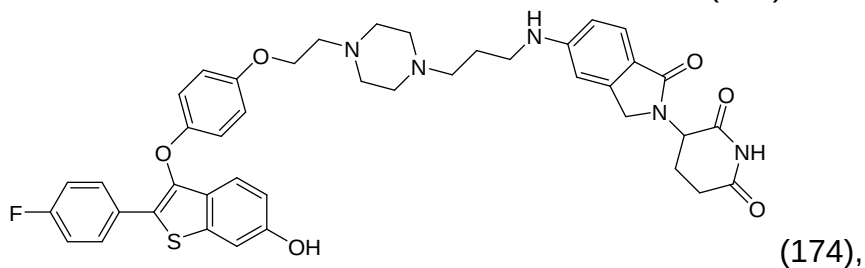
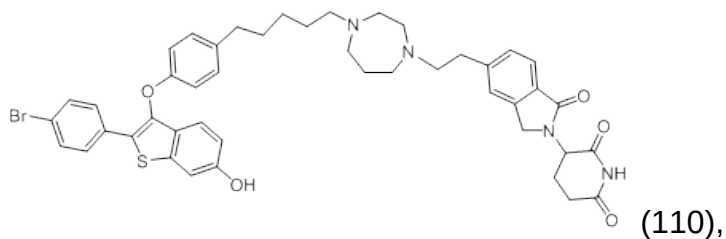
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



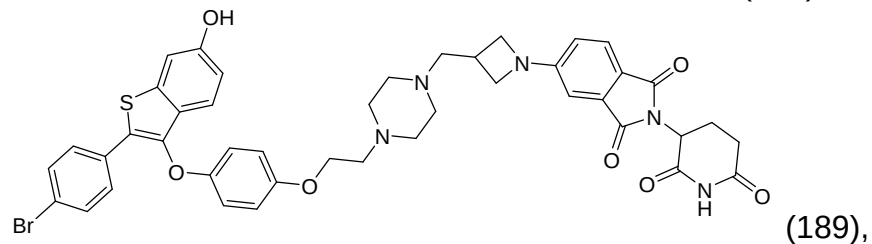
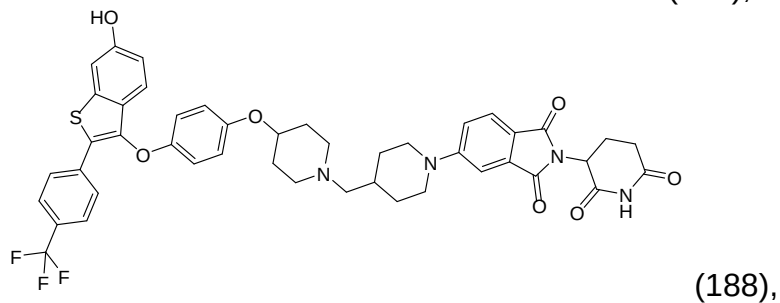
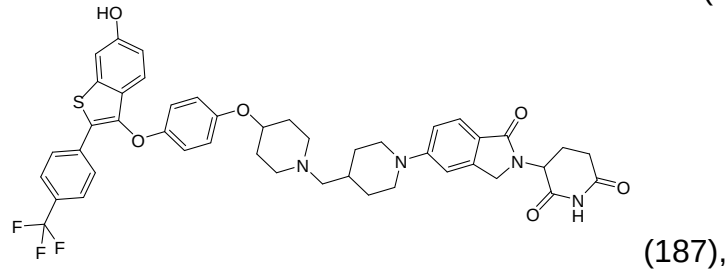
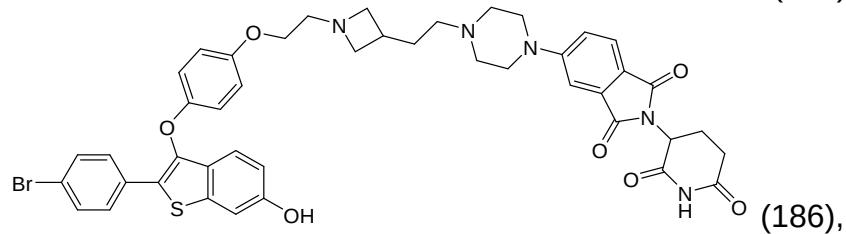
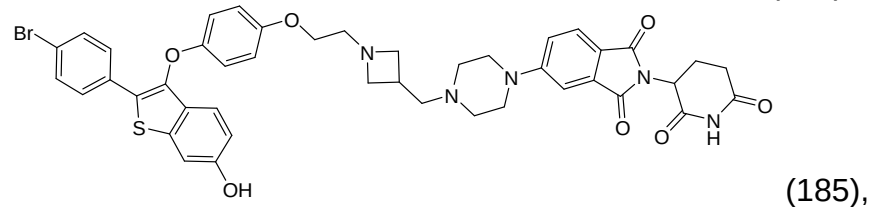
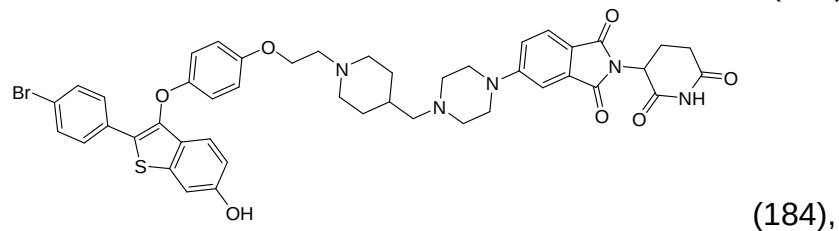
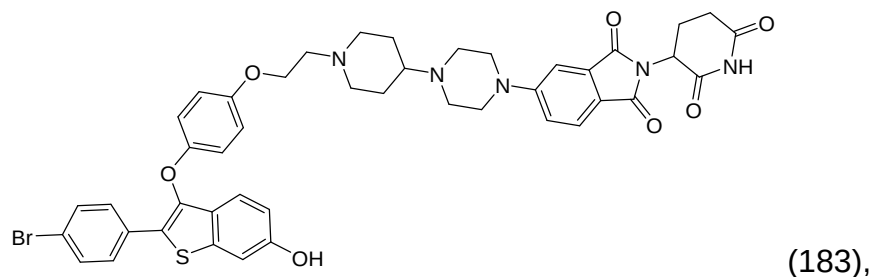
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



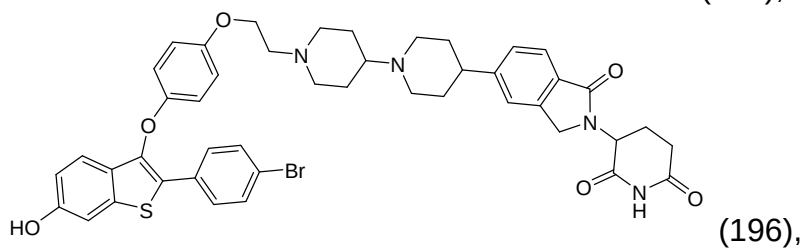
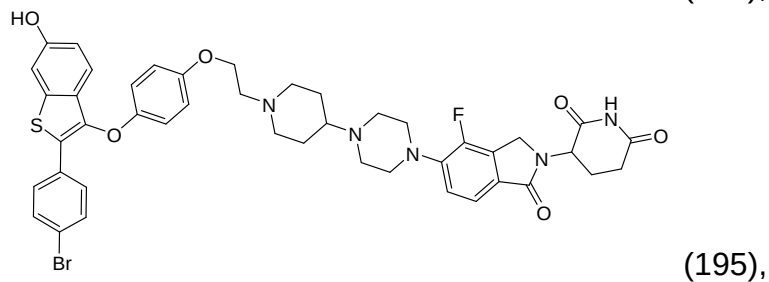
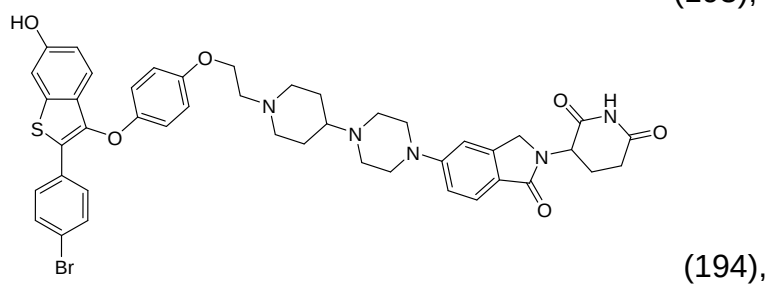
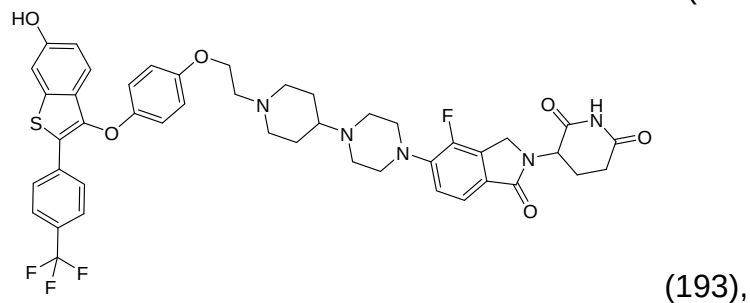
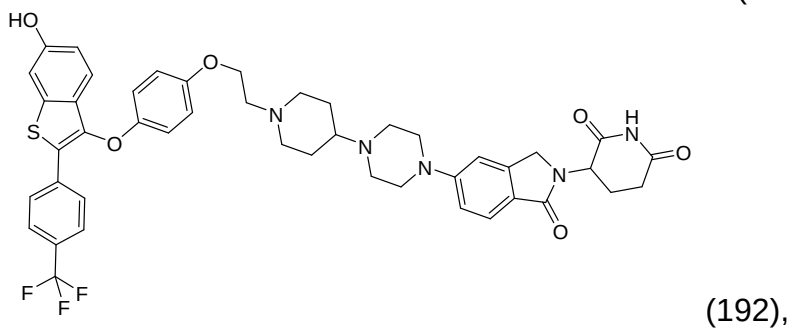
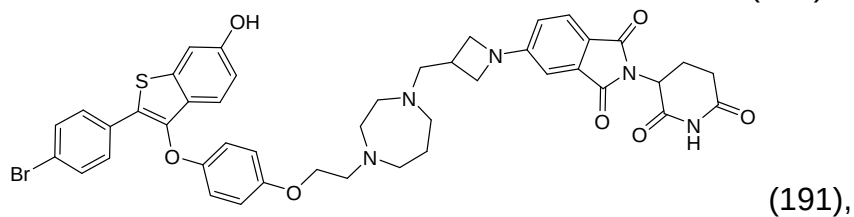
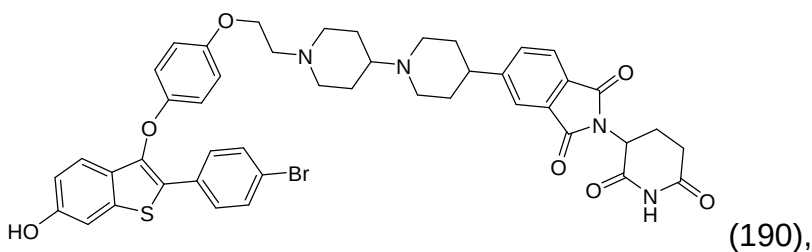
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



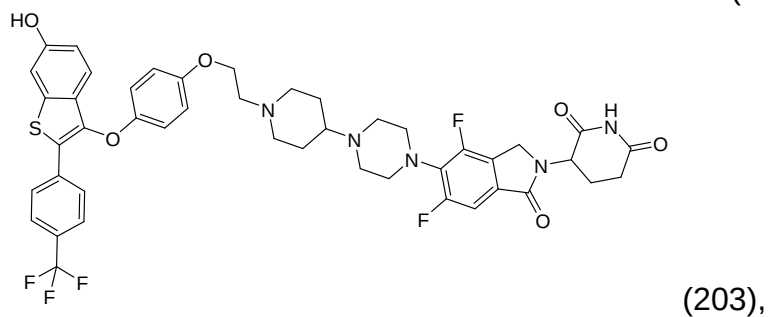
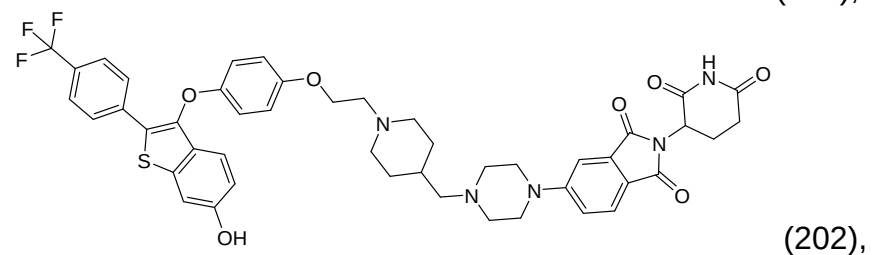
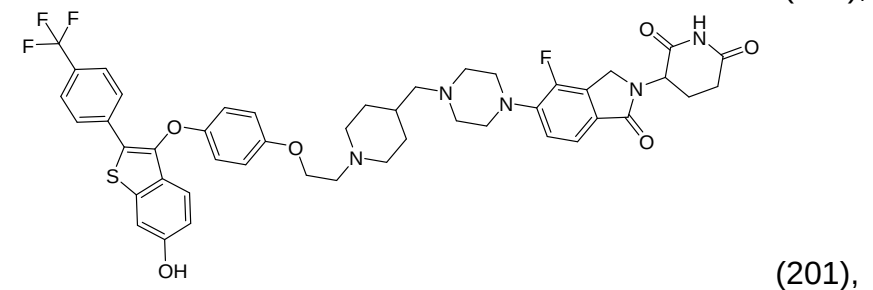
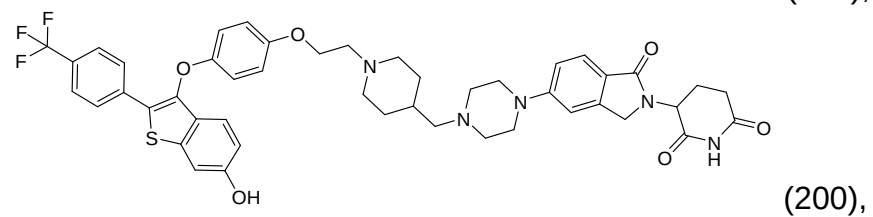
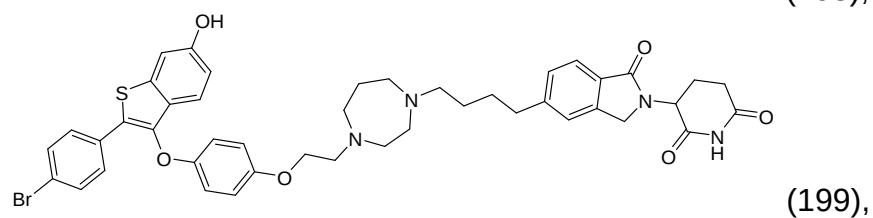
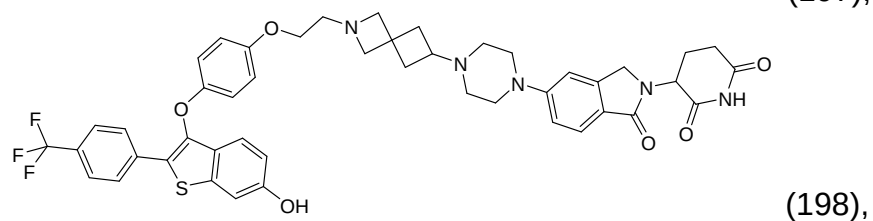
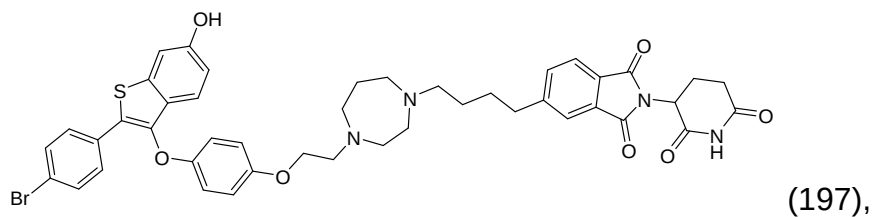
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



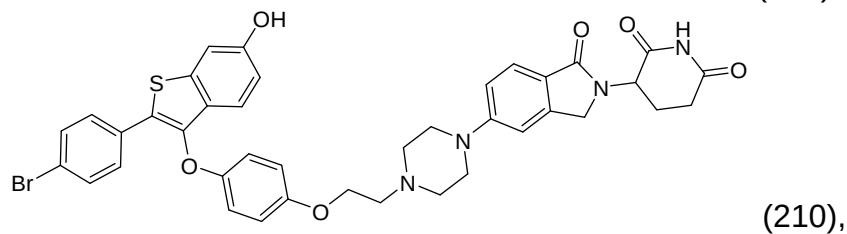
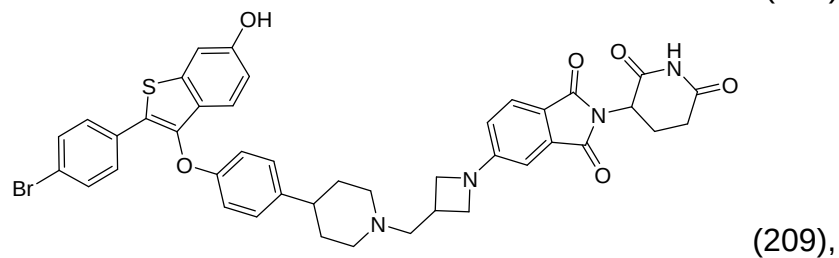
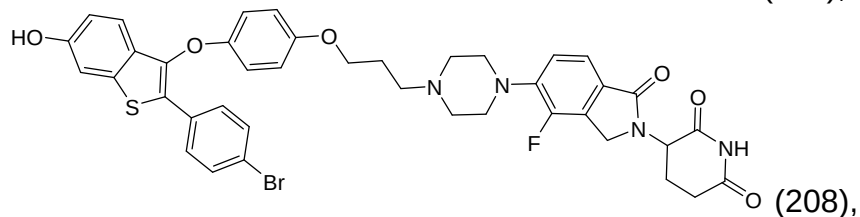
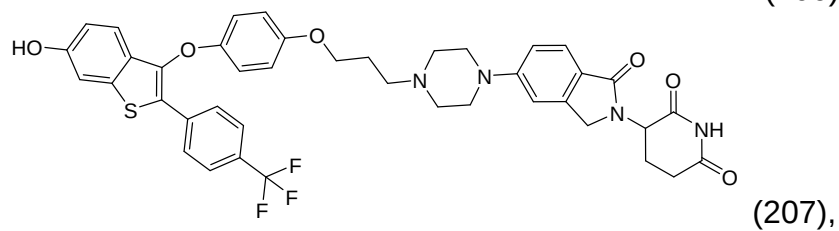
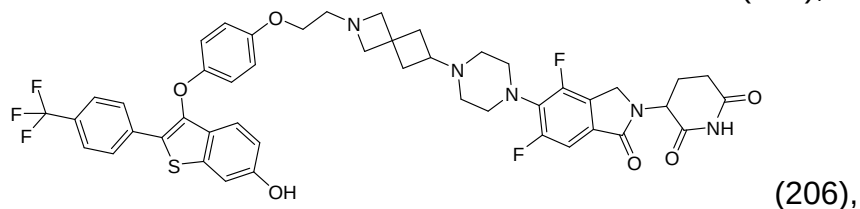
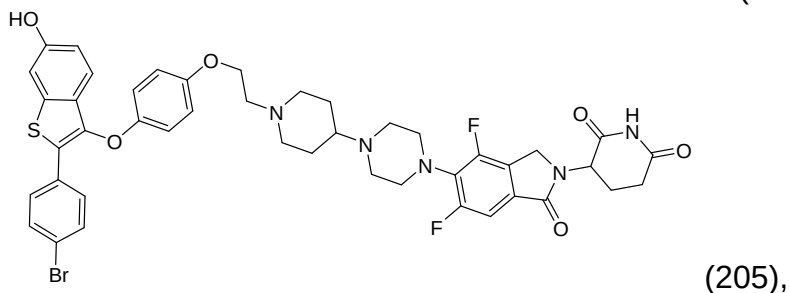
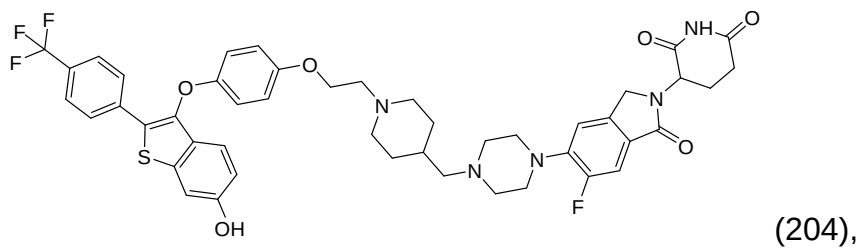
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



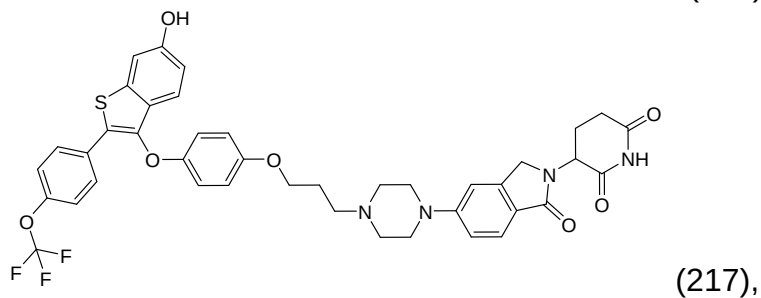
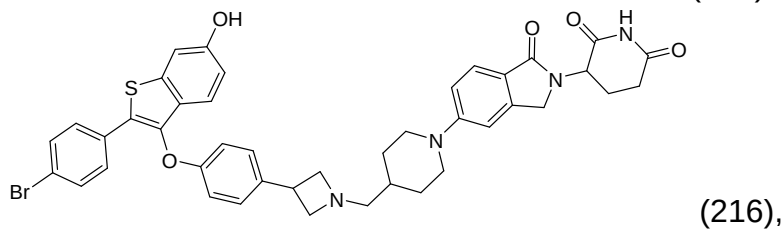
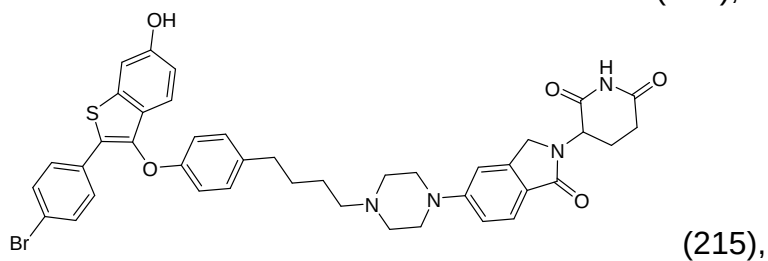
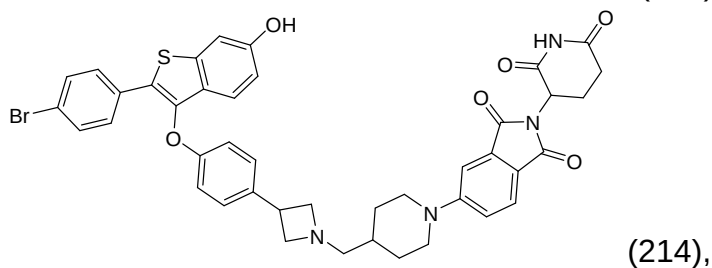
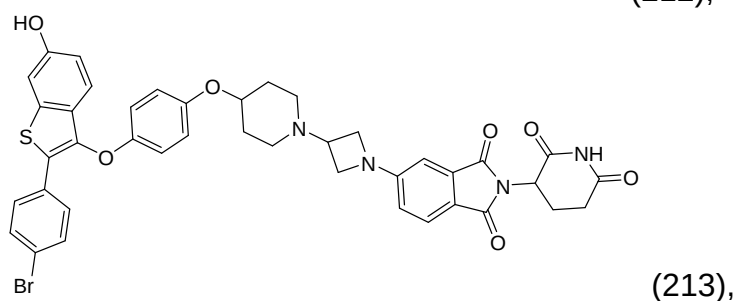
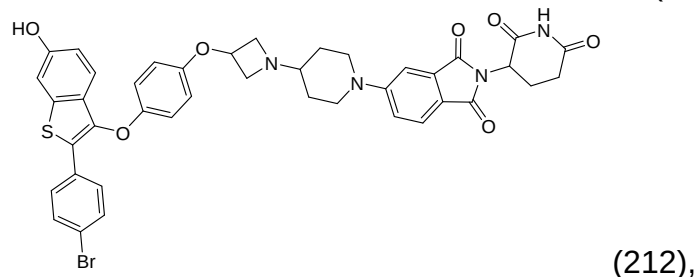
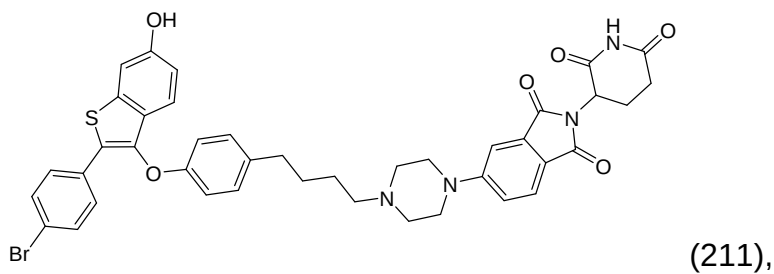
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



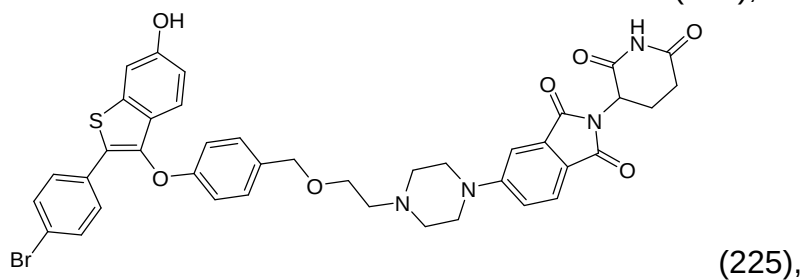
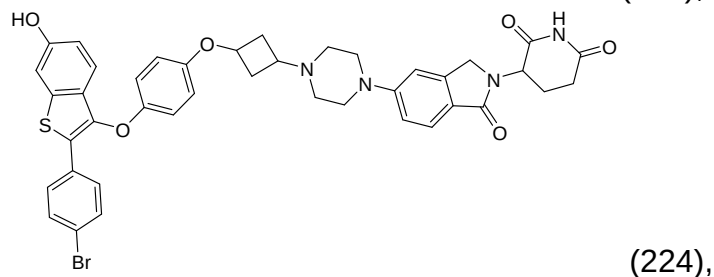
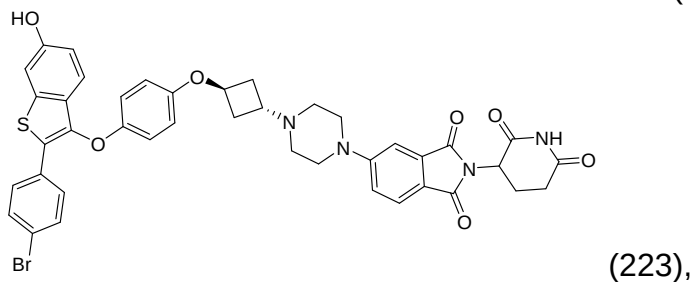
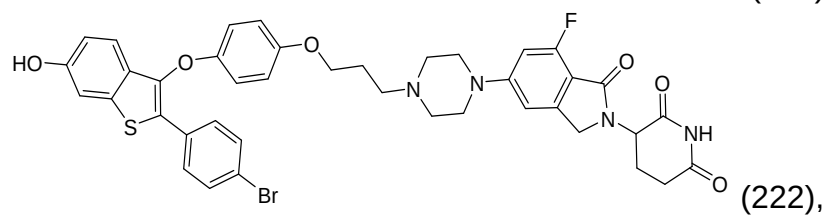
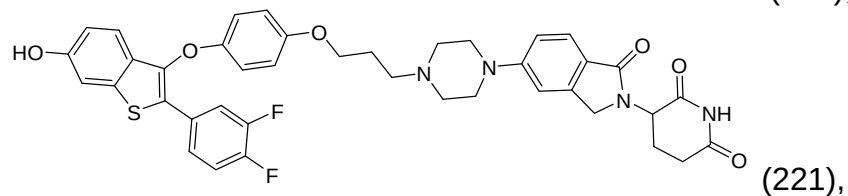
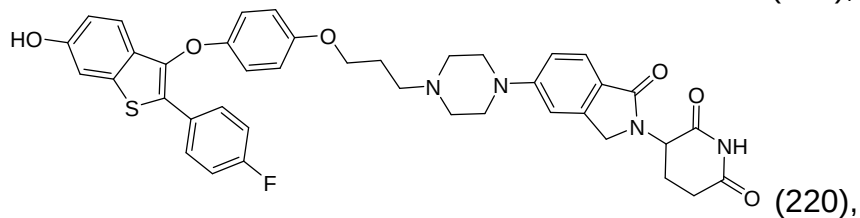
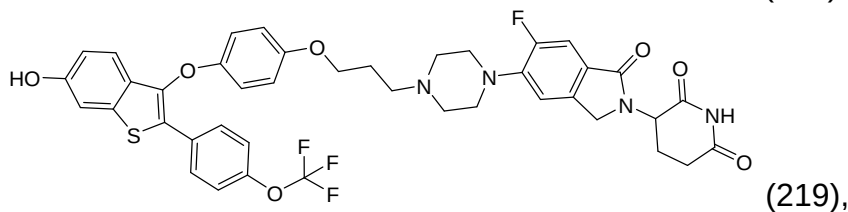
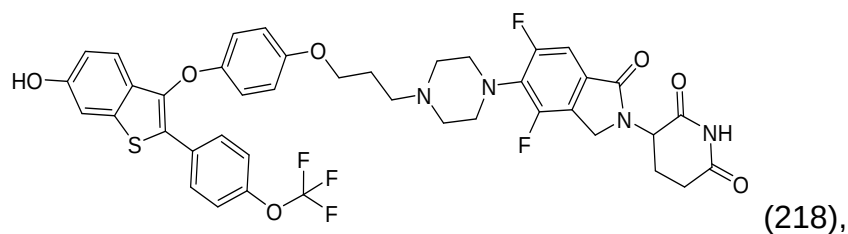
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



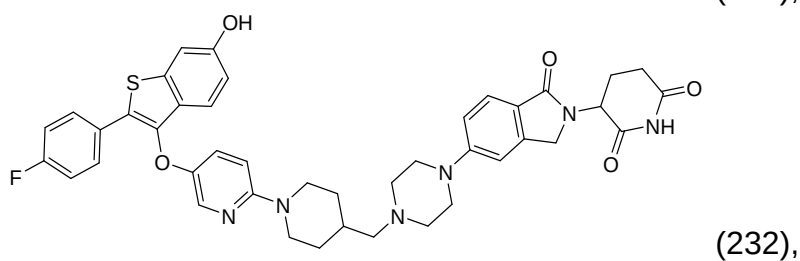
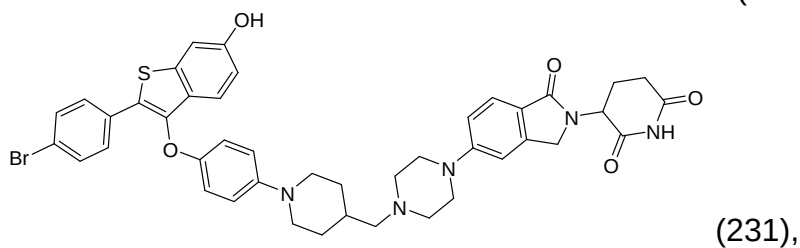
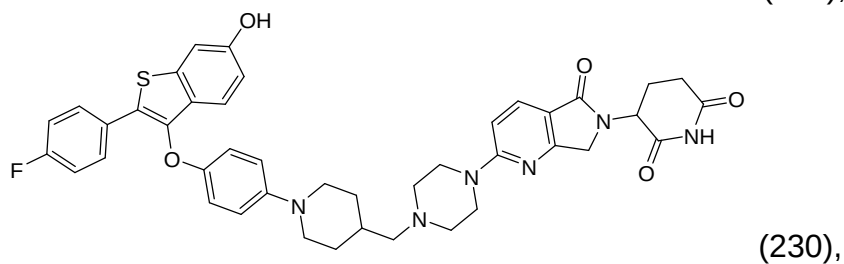
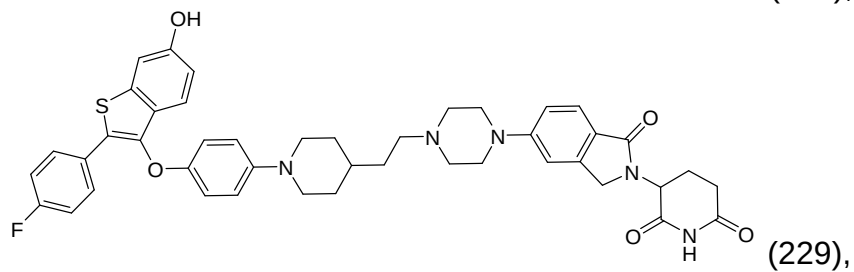
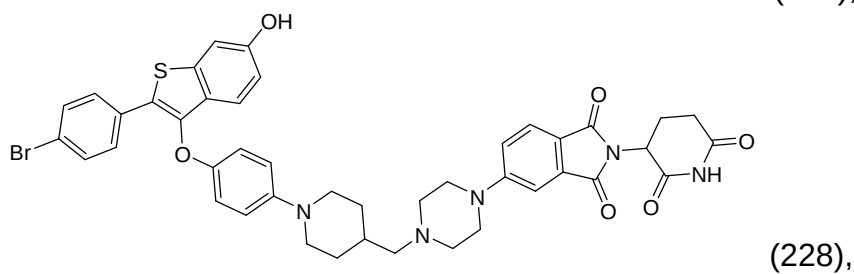
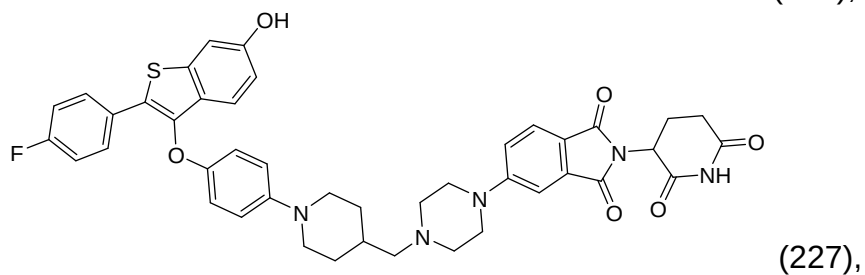
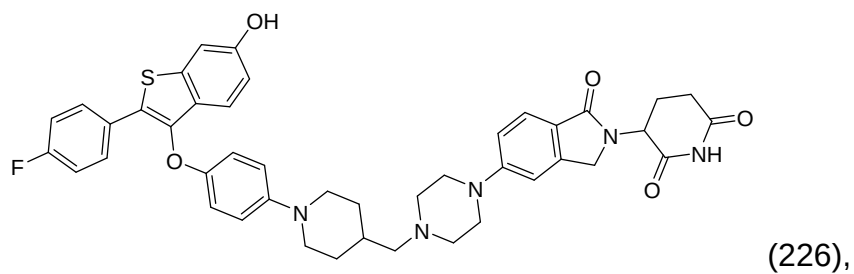
Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145



Resolución N° 9223

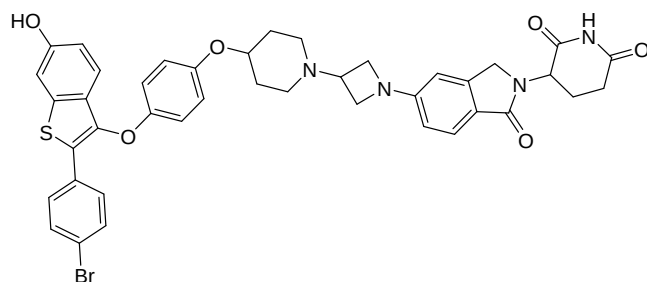
Ref. Expediente N° NC2019/0009145



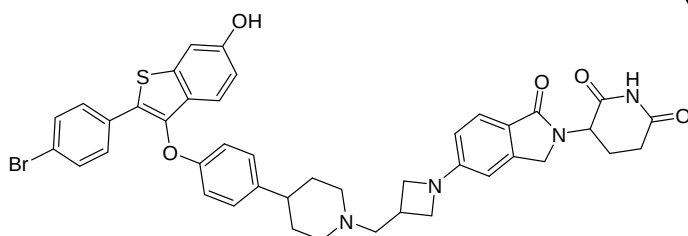


Resolución N° 9223

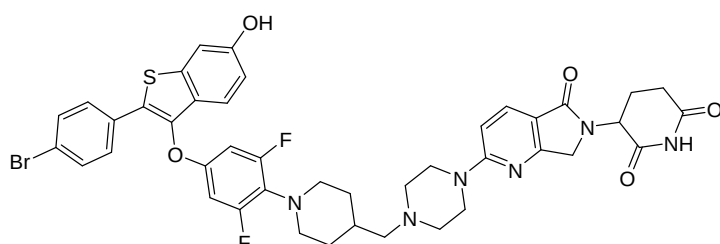
Ref. Expediente N° NC2019/0009145



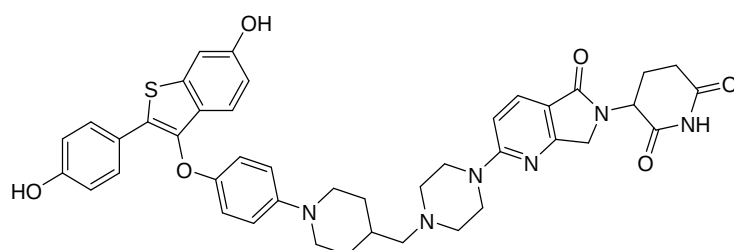
(240),



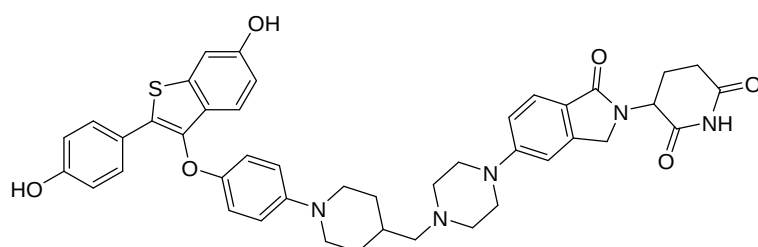
(241),



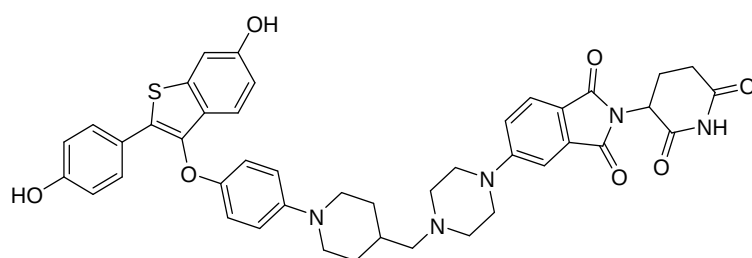
(242),



(243),



(244), y



(245).

15. Una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, y un portador aceptable farmacéuticamente.

Resolución N° 9223

Ref. Expediente N° NC2019/0009145

16. La composición de conformidad con la reivindicación 15, en donde la composición comprende, además, otro compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14.

17. La composición de conformidad con la reivindicación 15, en donde la composición además comprende un agente anti-cáncer seleccionado de everolimus, pazopanib, un inhibidor de FLT-3, un inhibidor de VEGFR, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de aurora quinasa, un modulador de PIK-1, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de HDAC, un inhibidor de c-MET, un inhibidor de PARP, un inhibidor de Cdk, un anticuerpo anti-HGF, un inhibidor de PI3 quinasa, un inhibidor de AKT, un inhibidor de mTORC1/2, un inhibidor de JAK/STAT, un inhibidor del punto de control-1 o 2, un inhibidor de la quinasa de adhesión focal, un inhibidor de Map quinasa quinasa (mek), un anticuerpo atrapador de VEGF, pemetrexed, erlotinib, ticilimumab, ipilimumab, vorinostat, etoposido, gemcitabina, doxorubicina, 5'-deoxi-5-fluorouridina, vincristina, temozolomida, PD0325901, capecitabina, camptothecin, irinotecan, tamoxifeno, citrato de toremifeno, anastrozol, letrozol, DES(dietilstilbestrol), estradiol, estrógeno, bevacizumab, acetato de goserelina, acetato de leuprolido, pamoato de triptorelina, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, raloxifeno, acetato de megestrol, carboplatino, cisplatino, dacarbazina, metotrexato, vinblastina, vinorelbina, finasterida, arzoxifeno, prednisona, docetaxel, mitoxantrona, estramustina, ketoconazol, histrelin, triptorelina, buserelina, ciproterona, flutamida, bicalutamida, nilutamida, pamidronato, oxaliplatino, trastuzumab, paclitaxel, epitilona B, fulvestrant, acolbifeno, lasofoxifeno, idoxifeno, topotecan, y mezclas de los mismos.

