

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

Por la cual se otorga una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E)

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 30 de mayo de 2019 con el N° NC2019/0005712, por ARVINAS OPERATIONS, INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “PROTAC DIRIGIDOS A LA PROTEÍNA TAU Y MÉTODOS ASOCIADOS DE USO”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2017/059604 del 1 de noviembre de 2017.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 862 el 11 de junio de 2019, habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIOS LEGRAND S.A., la cual una vez fue estudiada por esta Oficina, se estableció que no desvirtúa la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará más adelante.

Análisis de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

El Opositor argumenta, que la presente solicitud no cumple varios requisitos de patentabilidad y, particularmente, a que el capítulo reivindicatorio se refiere a excepciones a la patentabilidad, no tiene claridad, ni soporte en la descripción y además señala el Opositor, que el estado de la Técnica US20150291562 anticipaba compuestos bifuncionales con la estructura ULM-L-PTM y otras características reivindicadas por la solicitud. Señala que la solicitud carece de novedad y nivel inventivo a la luz de la materia que se revelaba previamente en la publicación US20150291562.

Particularmente, el Opositor presenta los siguientes argumentos con respecto a las enseñanzas del documento US20150291562: Señala que, como se observa en la figura I y se enseña en la descripción, párr. [0014], los compuestos bifuncionales además comprenden un enlazador o linker, en cuyo caso se definen como PTM-L-CLM, en donde, PTM representa un parte de marcadora de polipéptido/proteína, L representa el enlazador y CLM representa un ligando de unión a la ligasa ubiquitina cereblon E3 y que la ubiquitina ligasa E3 es cereblon, el CLM del compuesto bifuncional comprende químicos tales como restos derivados de imida, amida, tioamida, tioimida; o un grupo ftalimido o un análogo o derivado del mismo. El Opositor también menciona, que dicha anterioridad enseña composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto PTM-L-CLM juntos con otros compuestos anti-VIH como ritonavir.

Por lo anterior, el Opositor manifiesta que la presente solicitud no cumple los requisitos de patentabilidad, tales como novedad y nivel inventivo.

Respuesta del solicitante a argumentos de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

El Solicitante manifiesta que la presente solicitud cumple los requisitos de patentabilidad y señala que las reivindicaciones presentadas no están afectadas por excepción a la

Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

patentabilidad, son lo suficientemente claras y están soportadas en el campo técnico del capítulo descriptivo. Señala que, en caso de encontrar reivindicaciones que estén excluidas por ley, procederá a cancelarlas o modificarlas.

Frente al documento US20150291562, el Solicitante manifiesta su desacuerdo con que afecte la materia reclamada por novedad y nivel inventivo, dado que, según el Solicitante, dicha anterioridad describe de manera genérica una PTM-L-ULM, pero las reivindicaciones de la presente solicitud no son tan amplias como para ser anticipadas por dicha estructura tan genérica. Señala que la anterioridad en mención no describe la proteína Tau ni enseña ninguna estructura capaz de unirse a dicha proteína, además, tampoco proporciona ninguna estructura PTM capaz de unirse a la proteína Tau o que al unirse puedan degradar la proteína Tau. Concluye afirmando que el documento US20150291562 no afecta la novedad ni el nivel inventivo de la solicitud, puesto que ni siquiera describe todos los elementos reclamados ni permite la creación de los compuestos reclamados.

Respuesta de la Oficina

Una vez analizados los argumentos de la sociedad Opositora, así como los contraargumentos del Solicitante, esta oficina encuentra lo siguiente:

Con respecto a las objeciones por excepción a la patentabilidad, claridad y soporte, se encuentra que el solicitante presentó varias modificaciones al pliego reivindicatorio y por tanto en este punto del trámite administrativo no se encuentran objeciones de este tipo.

Frente a las enseñanzas del documento US20150291562 y considerando las nuevas limitaciones presentadas en el último pliego reivindicatorio y las estructuras específicas que conforman los compuestos de la reivindicación 1 del pliego reivindicatorio y sus reivindicaciones dependientes, se encuentra que dicha anterioridad no anticipa ni sugiere compuestos tales como los que se reclaman, es decir compuestos que contengan las estructuras específicas en la fracción PTM y/o ULM.

Por lo tanto, se considera que el documento US20150291562 no afecta los requisitos de novedad ni de nivel inventivo.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 14749 de 16 de septiembre de 2022, 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 presentó junto a la respuesta radicada el 12 de diciembre de 2022, bajo el radicado No. NC2019/0005712, nuevas reivindicaciones 1 a 16 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 16 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0005712 del 12 de diciembre de 2022, cumplen los requisitos indicados en el

Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

considerando anterior, toda vez que se refieren a compuestos que modifican la ubiquitinación intracelular, que difieren de la información del estado de la técnica más cercano US2015291562, en que los compuestos de la presente invención contienen una fracción PTM en su estructura, la cual es una porción de direccionamiento a proteínas/polipéptidos de la proteína Tau, y que se encuentra representada por 18 estructuras específicas del tipo heteroarilos ligados y/o fusionados, mientras que los compuestos del estado de la técnica en la posición equivalente a la PTM no mencionan estructuras de este tipo.

Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia el efecto relacionado con la modulación de la ubiquitinación dirigida de una variedad de polipéptidos y otras proteínas tipo Tau, que luego son degradados y/o inhibidos. Por tanto tienen utilidad contra patologías tales como cáncer. Los compuestos de la invención demuestran una actividad con una IC₅₀ de menos de aproximadamente 500 µM (pág. 175, líneas 26 a 31).

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 16 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y esta Oficina encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante bajo el radicado No. NC2019/0005712 del 12 de diciembre de 2022 y teniendo en cuenta el objeto de la invención, el título quedará de la siguiente manera: “COMPUESTOS PROTAC DIRIGIDOS A LA PROTEÍNA TAU Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN”.

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

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Declarar infundada la oposición presentada por LABORATORIOS LEGRAND S.A de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO 2: 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 PROTAC DIRIGIDOS A LA PROTEÍNA TAU Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN”

Clasificación IPC: C07D 471/04, A61K 31/437, A61K 31/4035, A61K 31/4439.

Reivindicaciones: 1 a 16 incluidas en el radicado bajo el No NC2019/0005712 del 12 de diciembre de 2022, de acuerdo con el Anexo No. 1.

Titular: ARVINAS OPERATIONS, INC.

Dirección: 5 SCIENCE PARK, NEW HAVEN CT 0651 CONNECTICUT, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

Inventores: Michael BERLIN, Hanqing DONG, Andrew P. CREW, John J. FLANAGAN y Alexey ISHCENKO.

Prioridad N°: 1/11/2016, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/415,830.

Solicitud internacional N°: PCT/US2017/059604. **Fecha:** 1 de noviembre de 2017.

Vigente desde: 1 de noviembre de 2017.

Hasta: 1 de noviembre de 2037.

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., y en calidad de Opositor a LABORATORIOS LEGRAND S.A., 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 23 de enero de 2023

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),



Firmado digitalmente
por: JUAN CAMILO
DURAN TELLEZ
Fecha: 2023.01.23
09:07:15 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

Resolución N° 869

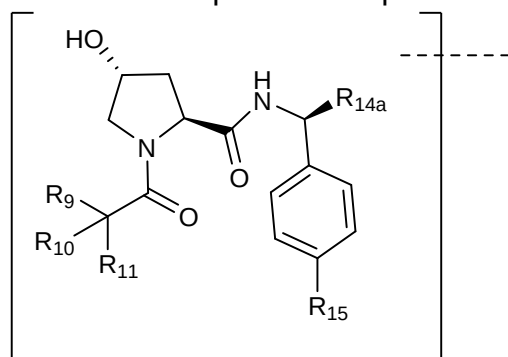
Ref. Expediente N° NC2019/0005712

ANEXO No. 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un compuesto que tiene la estructura química:
ULM—L—PTM,
o una de sus sales aceptables farmacéuticamente,
en donde:

la ULM está representada por la estructura:

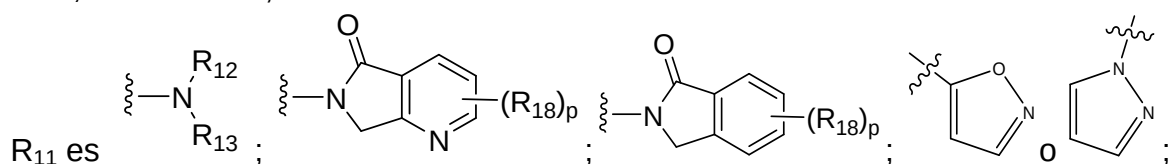


en donde:

es H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alquilo-OH, o ciclopropilo;

R₉ es H;

R₁₀ es H, etilo, isopropilo, tert-butilo, sec-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;



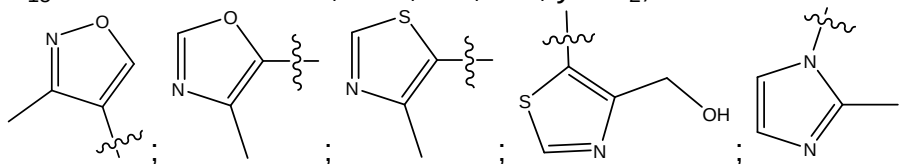
p es 0, 1, 2, 3, o 4;

cada R₁₈ es independientemente halo, alcoxi, ciano, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi;

R₁₂ es H, C=O;

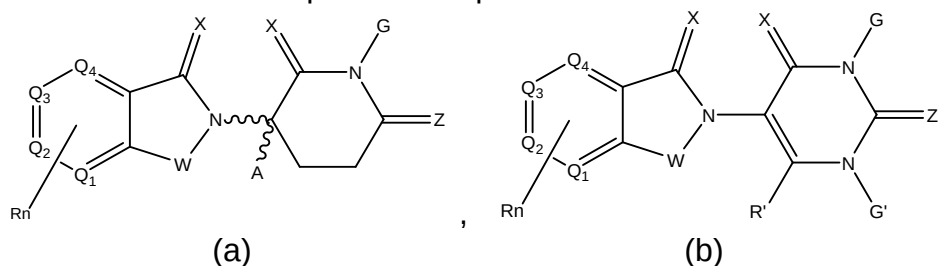
R₁₃ es H, C₁₋₆ alquilo, o C₁₋₆ alquilcarbonilo; y

R₁₅ se selecciona de H, halo, CN, OH, y NO₂;



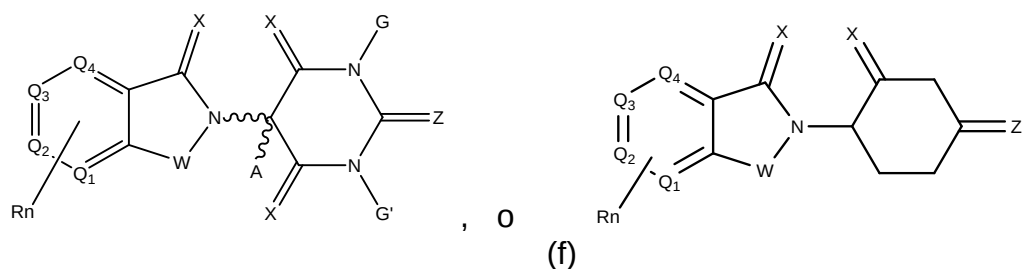
en donde la línea discontinua indica el punto de acoplamiento de una porción de enlazador químico;

o en donde la ULM está representada por la estructura:



Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712



en donde:

W es CH₂ o C=O;

cada X se selecciona independientemente de O, S, y H₂;

Z se selecciona de O, S, y H₂;

G y G' se seleccionan independientemente cada una de H, C₁₋₆ alquilo, OH, y bencilo opcionalmente sustituido con R';

Q₁, Q₂, Q₃, y Q₄ representan un carbono sustituido con un grupo independientemente seleccionado de R', N o N-óxido;

A se selecciona independientemente de H, Cl, y F;

R comprende -CONR'R'', -OR', -NR'R'', -SR', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -CR'R''-, -CR'NR'R'', -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, o -OCF₃;

R' y R'' se seleccionan independientemente de un enlace, H, N, N-óxido, o -C(=O)R;

~~~~ representa un enlace que puede ser estereoespecífico o no estereoespecífico;

y

en donde n es 1, 2, 3, or 4, y en donde

cuando n es 1, R<sub>n</sub> está modificada para estar unida covalentemente al grupo enlazador (L), y

cuando n es 2, 3, o 4, entonces un R<sub>n</sub> está modificada para estar unida covalentemente al grupo enlazador (L);

la PTM se representa mediante una estructura química seleccionada de:

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|  |  |  |

en donde:

la PTM esta modificada para estar covalentemente unida a L;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de H, C<sub>1-6</sub>\_alquilo opcionalmente sustituido 1-3 veces con halo; y

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de H, C<sub>1-6</sub>\_alquilo, C<sub>1-6</sub>\_haloalquilo, halo, hidroxilo, amino, acetilamino, o ciano;

o dos grupos R<sup>9</sup> tomados juntos con el átomo al que se unen para, formar heterociclilo de 3-11 miembros; y

el L está representado por la fórmula:



en donde:

A es un grupo que se conecta a la porción ULM o PTM; y

q es 1-50,

en donde A se selecciona de un enlace, CR<sup>L1</sup>R<sup>L2</sup>, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>L3</sup>, CO, CR<sup>L1</sup>=CR<sup>L2</sup>, C≡C, cicloalquilo de C<sub>3-11</sub> opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>L1</sup> y/o R<sup>L2</sup>, heterociclilo de 3-11 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>L1</sup> y/o R<sup>L2</sup>, C<sub>6-10</sub> arilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>L1</sup> y/o R<sup>L2</sup>, heteroarilo de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>L1</sup> y/o 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 C<sub>3-11</sub> cicloalquilo y/o heterociclilo de 3-11 miembros opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos R<sup>L5</sup>;

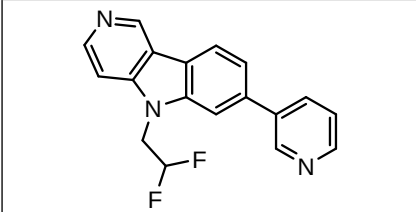
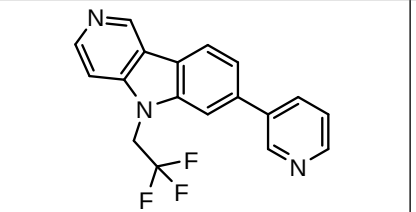
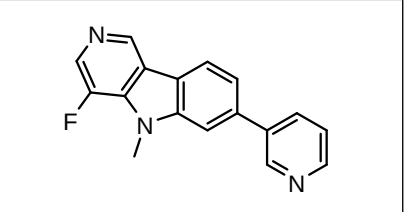
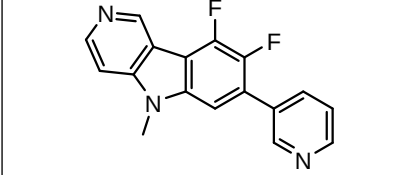
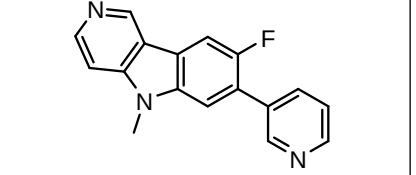
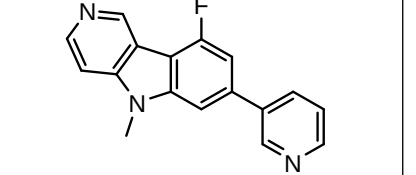
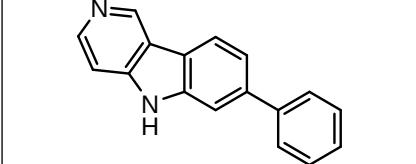
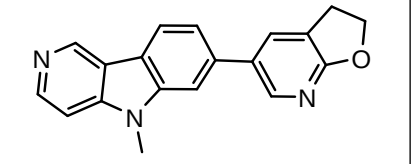
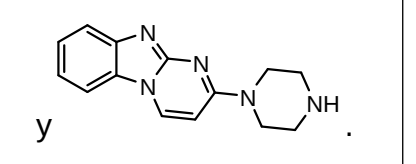
R<sup>L1</sup>, R<sup>L2</sup>, R<sup>L3</sup>, R<sup>L4</sup> y R<sup>L5</sup> son, cada uno independientemente, seleccionados de halo, alquilo de C<sub>1-8</sub>, OC<sub>1-8</sub>alquilo, SC<sub>1-8</sub>alquilo, NHC<sub>1-8</sub>alquilo, N(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, C<sub>3-11</sub>cicloalquilo, heterociclilo de 3-11 miembros, OC<sub>1-8</sub>cicloalquilo, SC<sub>1-8</sub>cicloalquilo, NHC<sub>1-8</sub>cicloalquilo, N(C<sub>1-8</sub>cicloalquilo)<sub>2</sub>, N(C<sub>1-8</sub>cicloalquilo)(C<sub>1-8</sub>alquilo), OH, NH<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>, 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>, 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>, y NH SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde la PTM se representa mediante una estructura química seleccionada de:

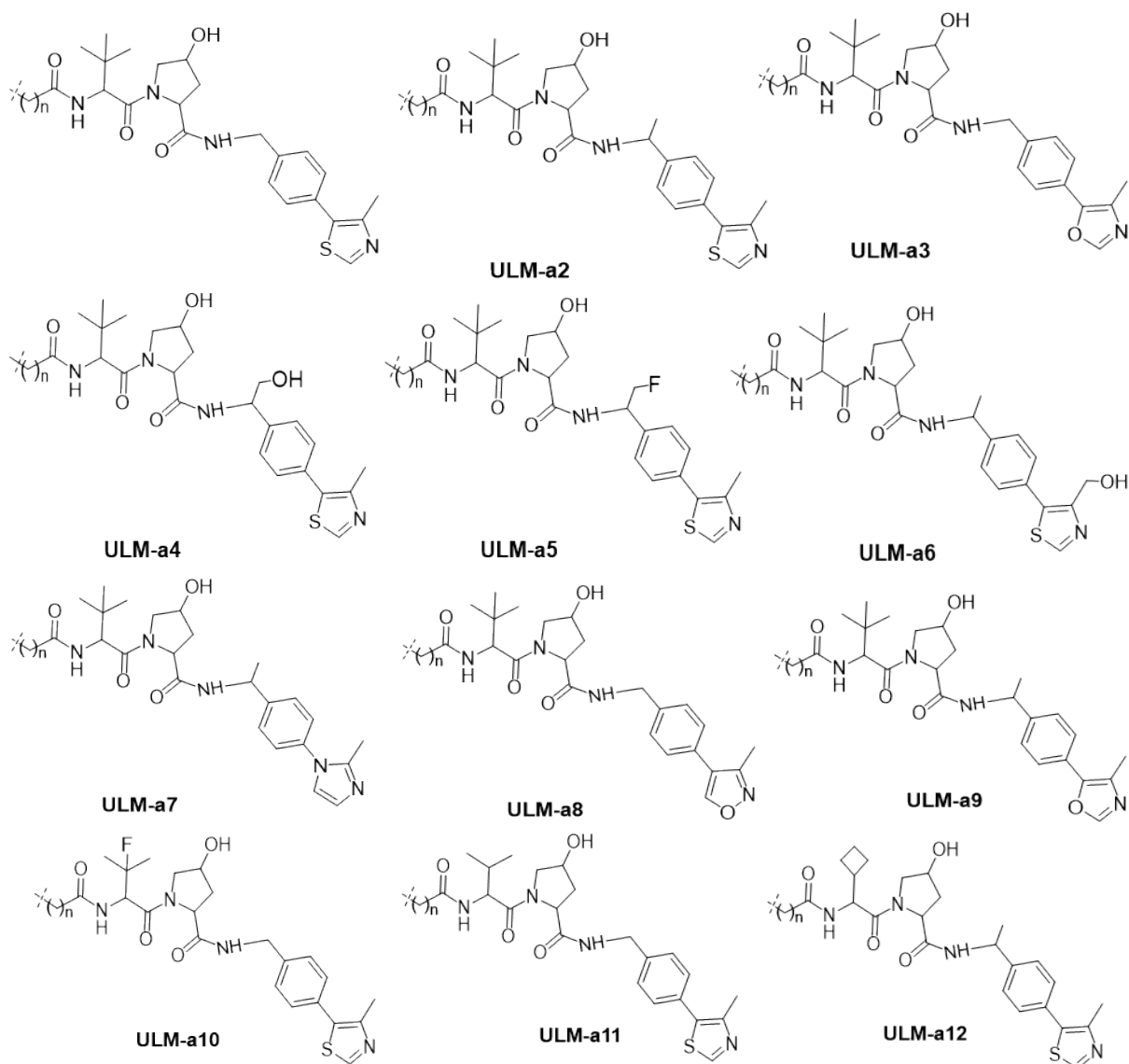
|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

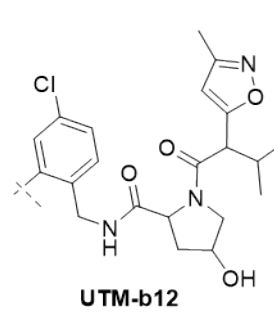
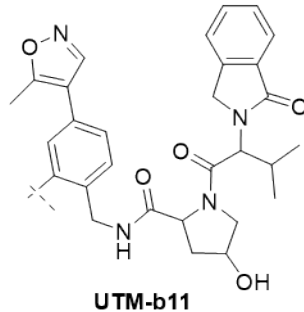
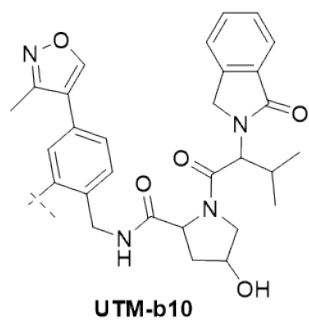
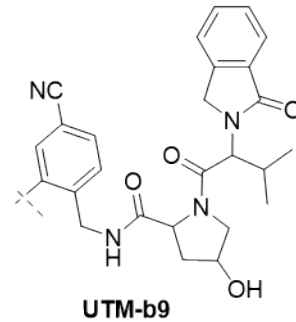
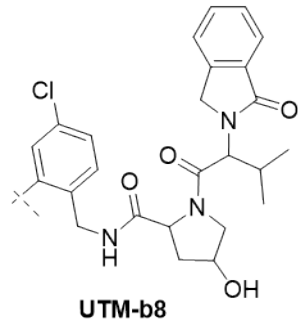
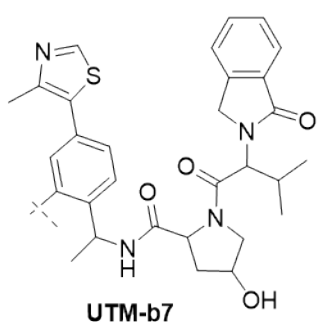
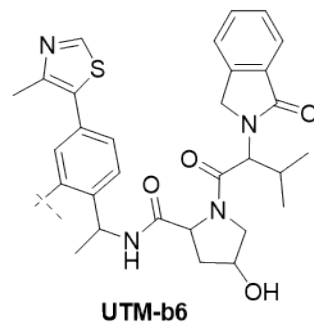
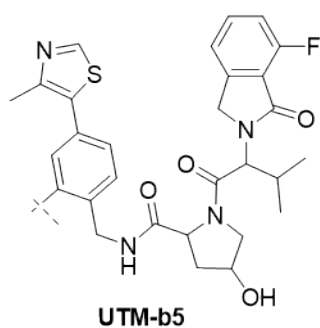
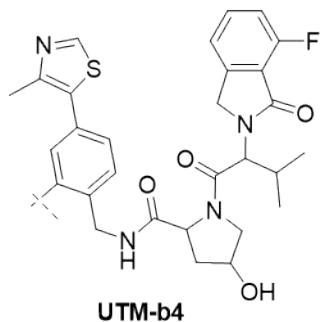
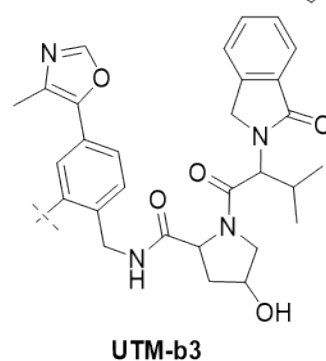
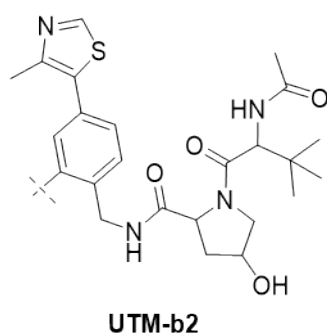
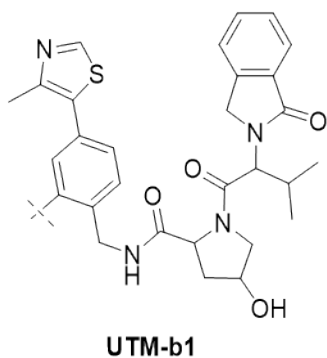
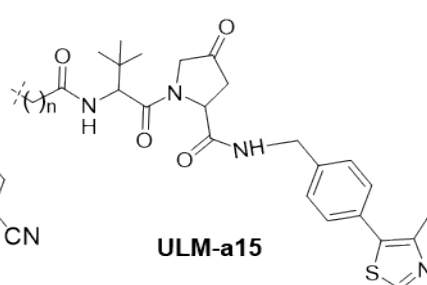
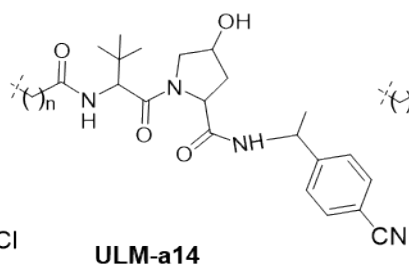
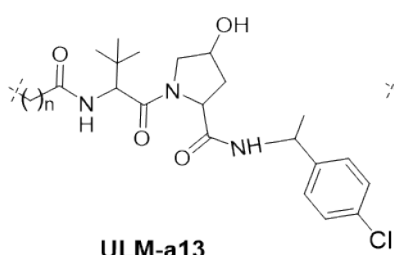
|                                                                                   |                                                                                    |                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde la ULM comprende un grupo seleccionado de:



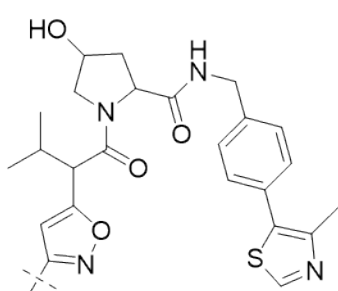
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

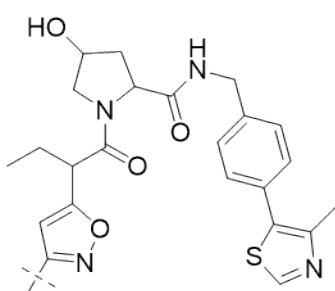


Resolución N° 869

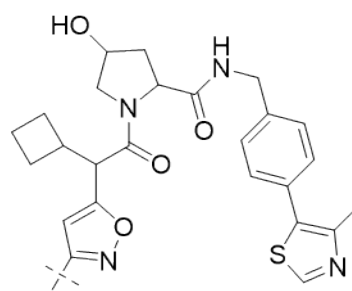
Ref. Expediente N° NC2019/0005712



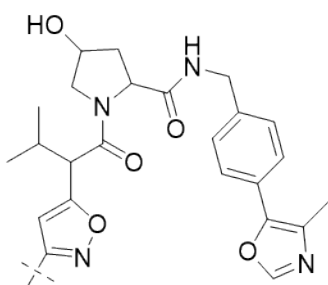
UTM-c1



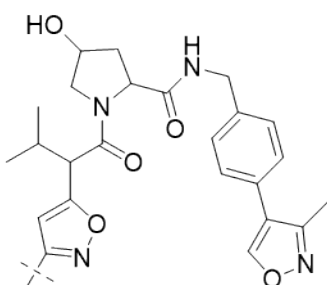
UTM-c2



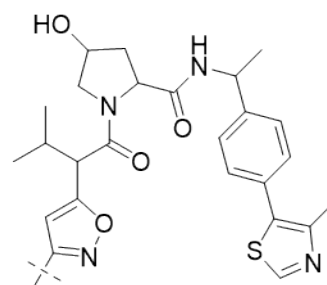
UTM-c3



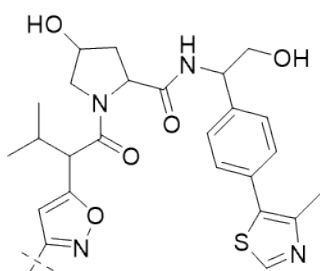
UTM-c4



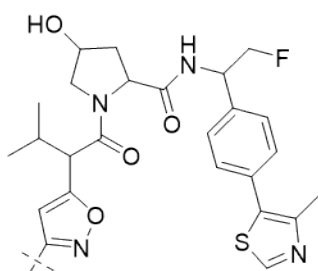
UTM-c5



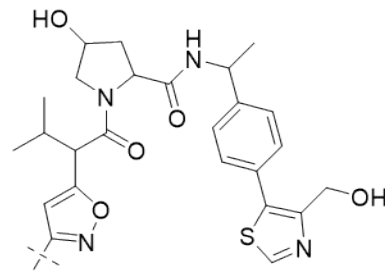
UTM-c6



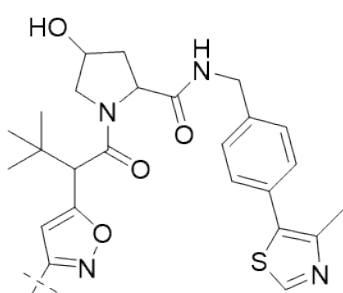
UTM-c7



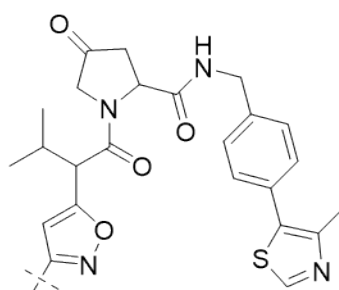
UTM-c8



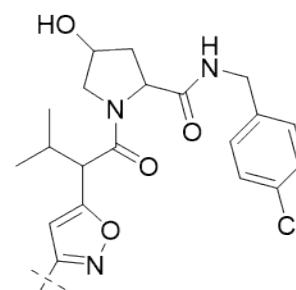
UTM-c9



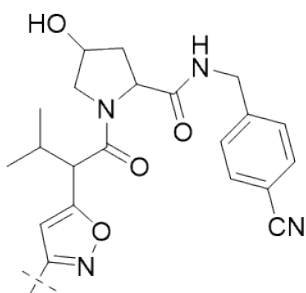
UTM-c10



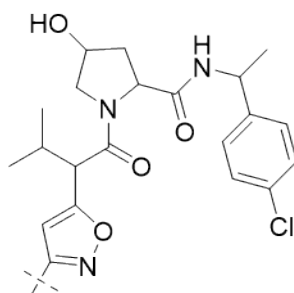
UTM-c11



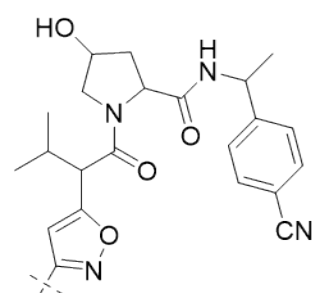
UTM-c12



UTM-c13



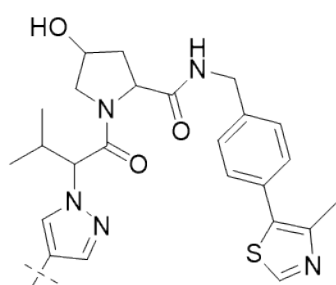
UTM-c14



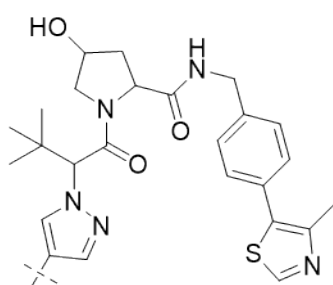
UTM-c15

Resolución N° 869

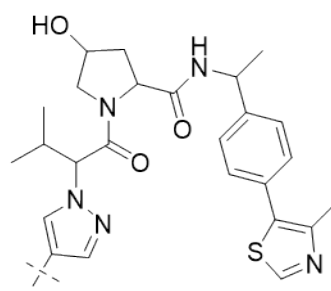
Ref. Expediente N° NC2019/0005712



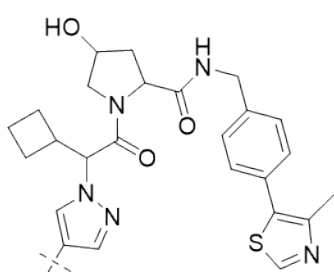
UTM-d1



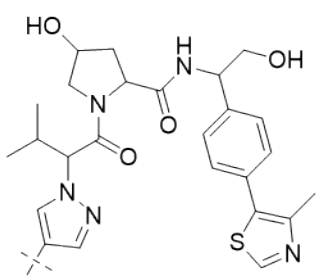
UTM-d2



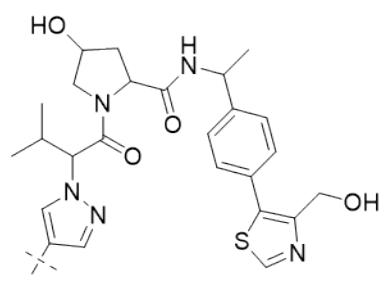
UTM-d3



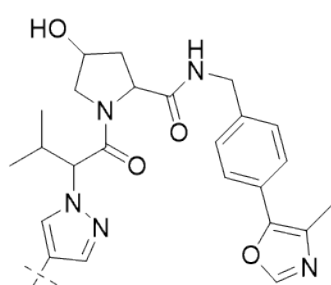
UTM-d4



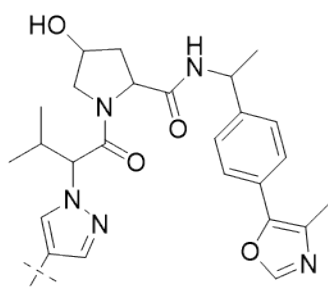
UTM-d5



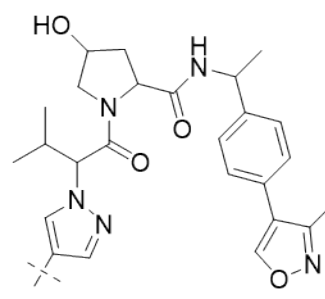
UTM-d6



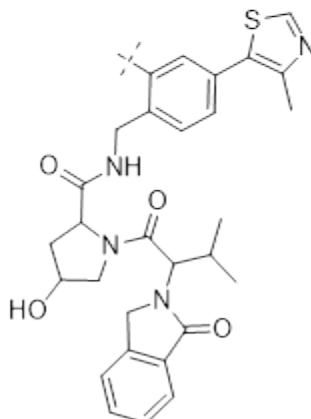
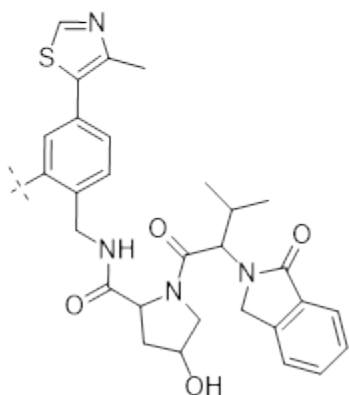
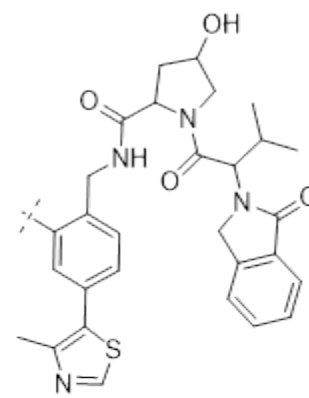
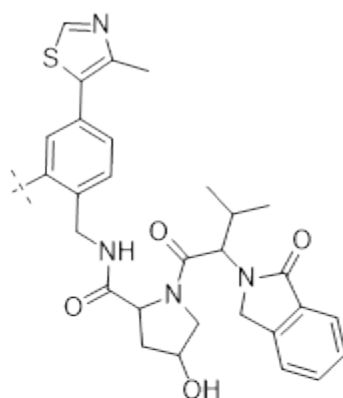
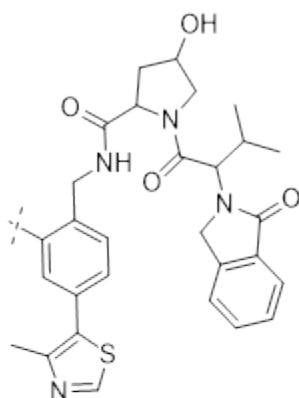
UTM-d7



UTM-d8



UTM-d9



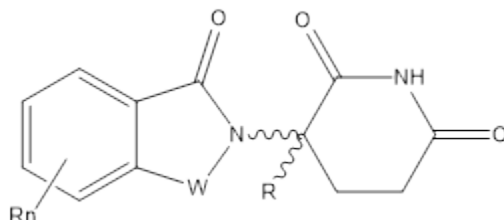
en donde el anillo fenilo en la ULM-a1 hasta la ULM -a15, ULM -b1 hasta la ULM-b12, ULM-c1 hasta la ULM-c15 y ULM-d1 hasta la ULM-d9 se sustituye opcionalmente con

Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

fluor, y en donde la línea discontinua indica el punto de acoplamiento de la porción de enlazador químico.

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



en donde:

W se selecciona independientemente del grupo CH<sub>2</sub>, C=O, y NH;

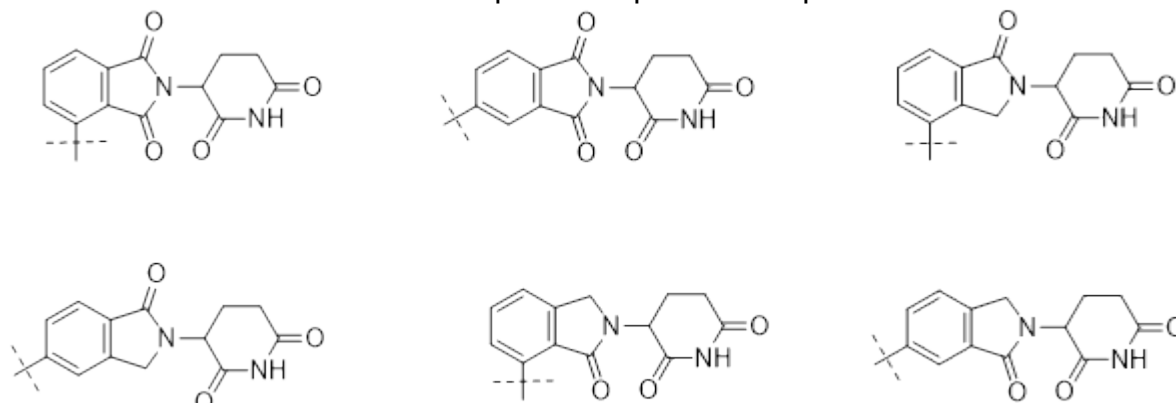
R se selecciona independientemente de un H o C<sub>1-6</sub> alquilo;

~~~~ representa un enlace que puede ser estereoespecífico o no estereoespecífico;

y

Rn comprende un grupo enlazador químico (L), que está modificado para estar covalentemente unido a la PTM.

5. El compuesto de conformidad con alguna de las reivindicaciones 1, 2, o 4, en donde la CLM tiene una estructura química representada por:



en donde las líneas discontinuas indican los puntos de acoplamiento del enlazador.

6. El compuesto de conformidad con alguna de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el enlazador (L) comprende un grupo representado por una estructura general seleccionada de:

-N(R)-(CH₂)_m-O(CH₂)_n-O(CH₂)_o-O(CH₂)_p-O(CH₂)_q-O(CH₂)_r-OCH₂-;

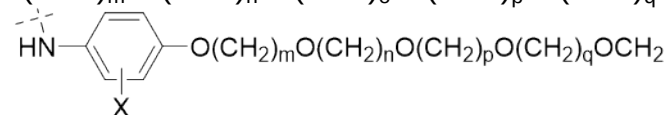
-O-(CH₂)_m-O(CH₂)_n-O(CH₂)_o-O(CH₂)_p-O(CH₂)_q-O(CH₂)_r-OCH₂-;

-O-(CH₂)_m-O(CH₂)_n-O(CH₂)_o-O(CH₂)_p-O(CH₂)_q-O(CH₂)_r-O-;

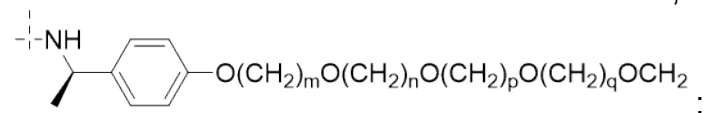
-N(R)-(CH₂)_m-O(CH₂)_n-O(CH₂)_o-O(CH₂)_p-O(CH₂)_q-O(CH₂)_r-O-;

-(CH₂)_m-O(CH₂)_n-O(CH₂)_o-O(CH₂)_p-O(CH₂)_q-O(CH₂)_r-O-;

-(CH₂)_m-O(CH₂)_n-O(CH₂)_o-O(CH₂)_p-O(CH₂)_q-O(CH₂)_r-OCH₂-;



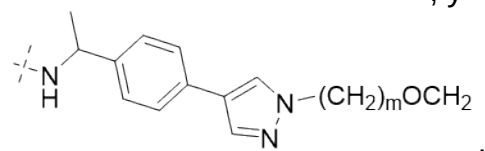
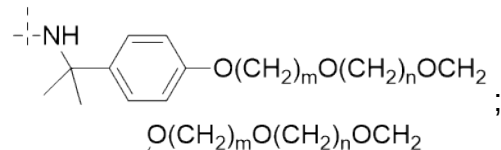
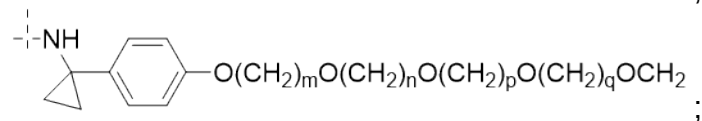
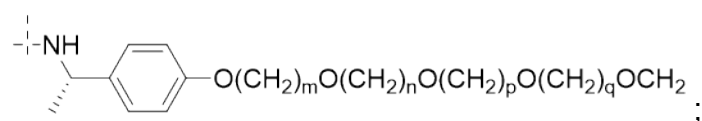
;



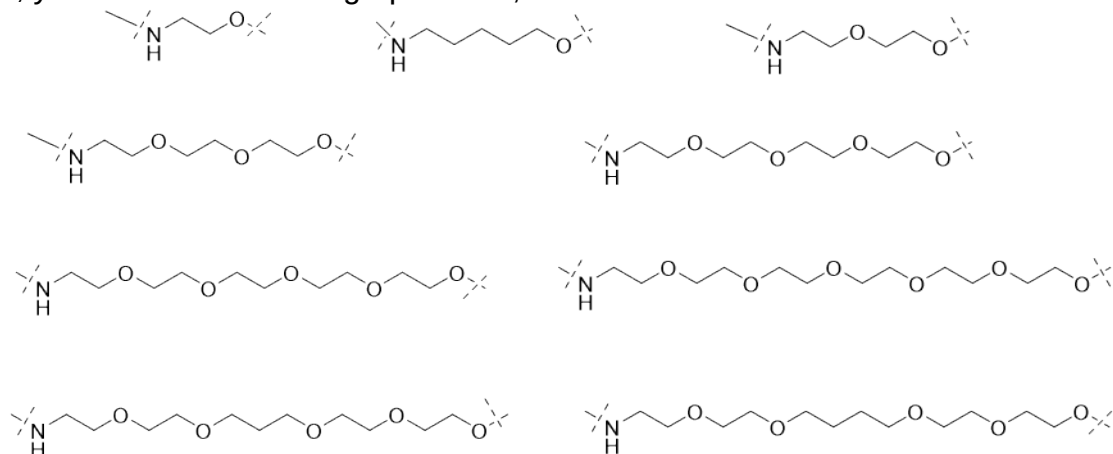
;

Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

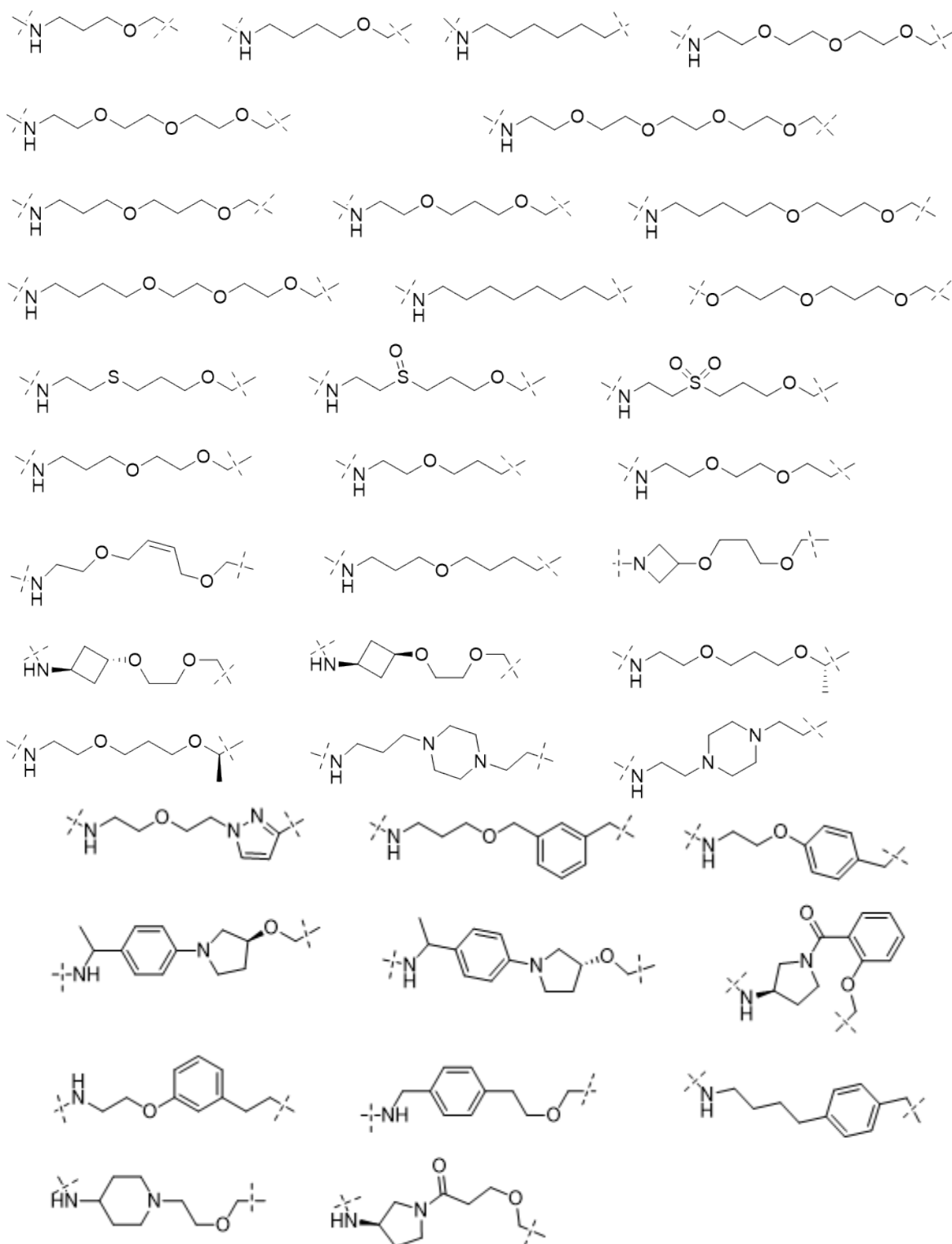


en donde cada m, n, o, p, q, y r, es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6, con la salvedad de que cuando el número es cero, no hay enlace N-O o O-O; R se selecciona de H, metilo o etilo, y X se selecciona del grupo H o F;



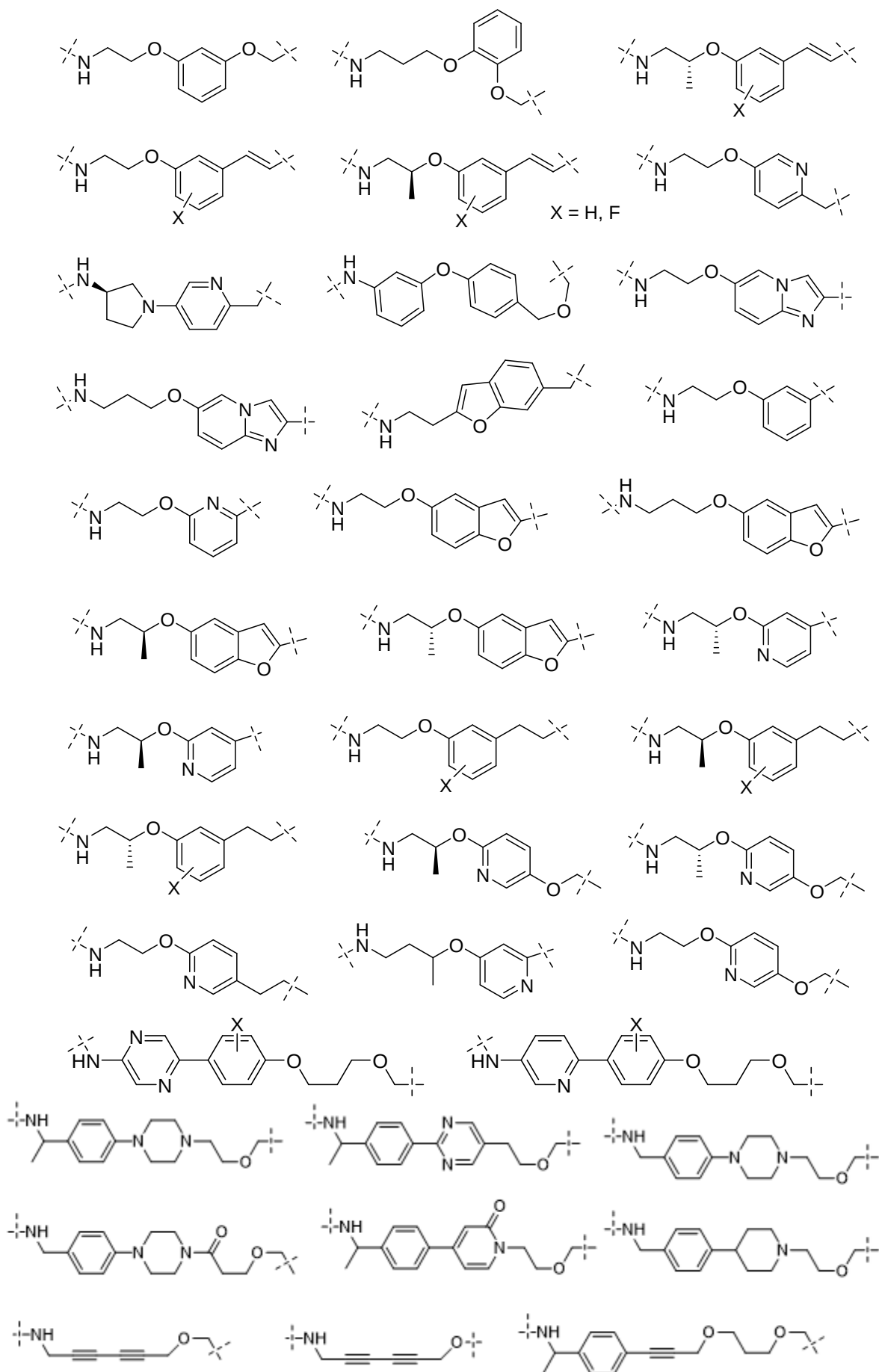
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712



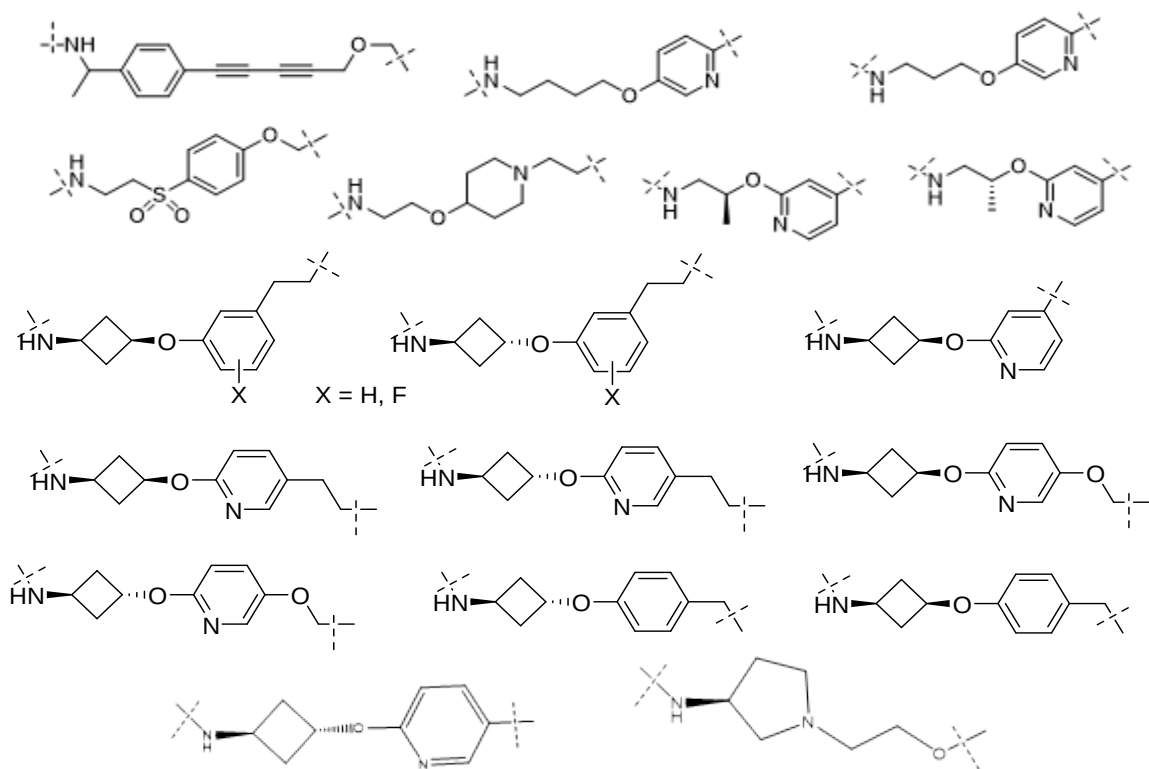
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712



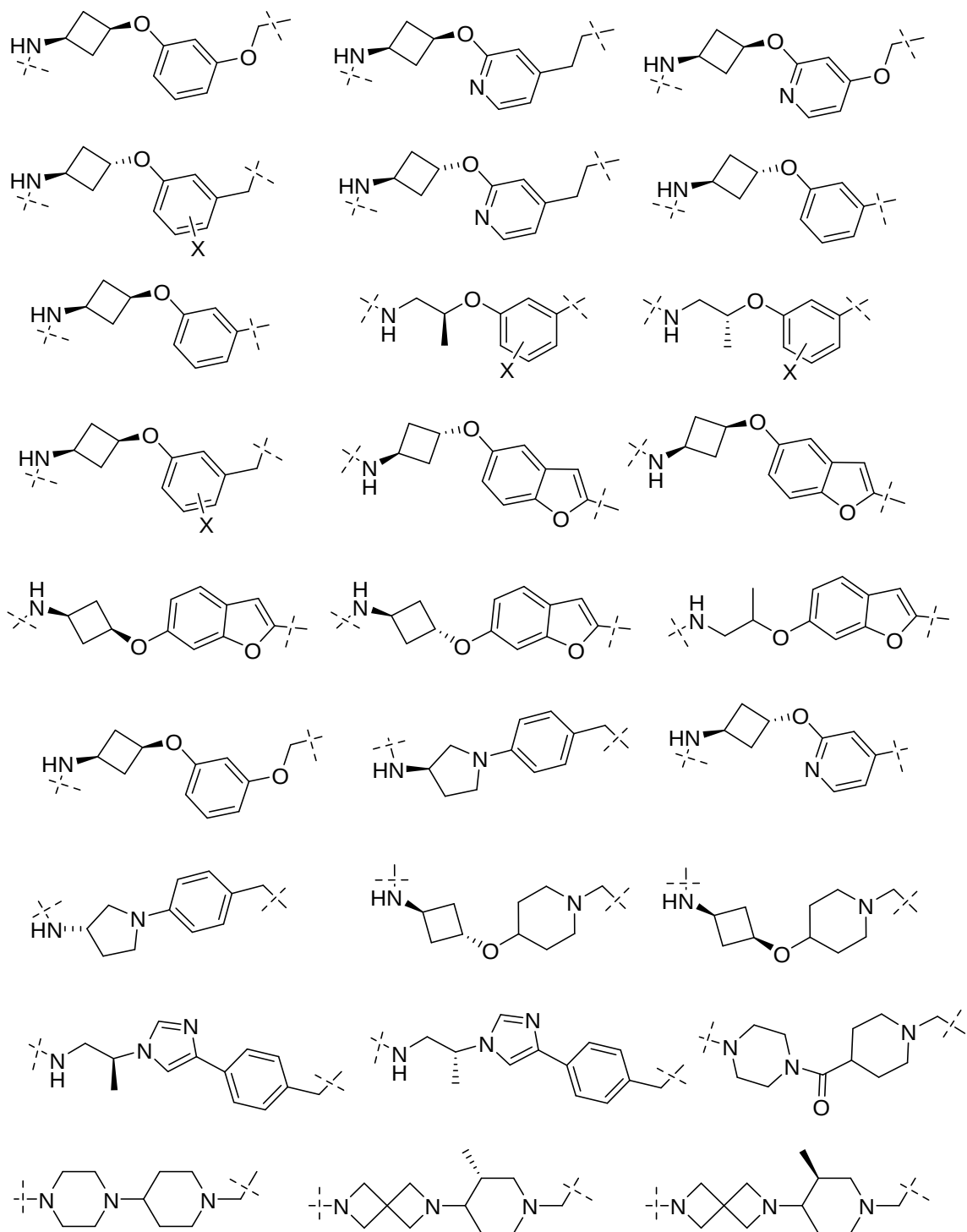
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712



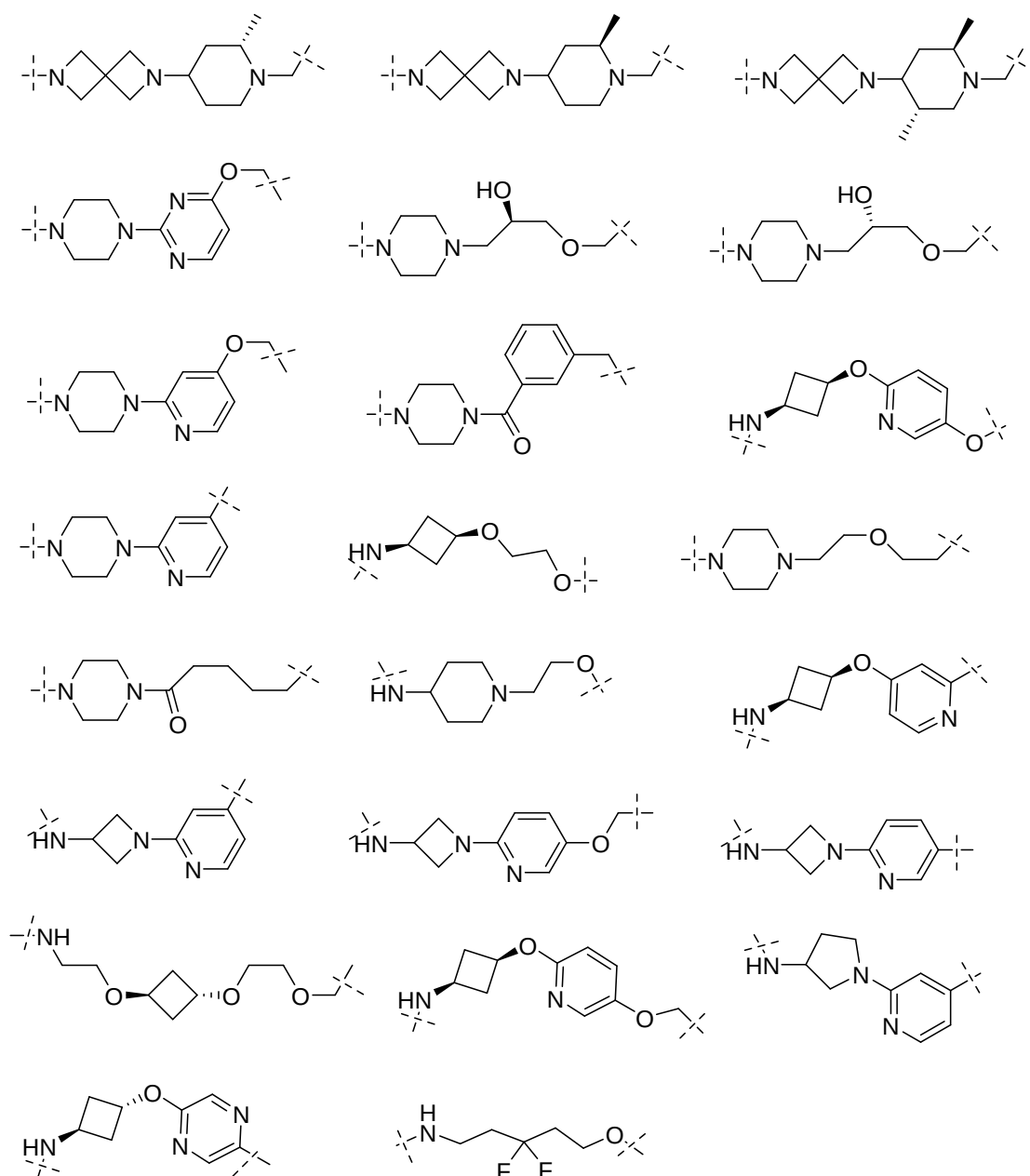
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

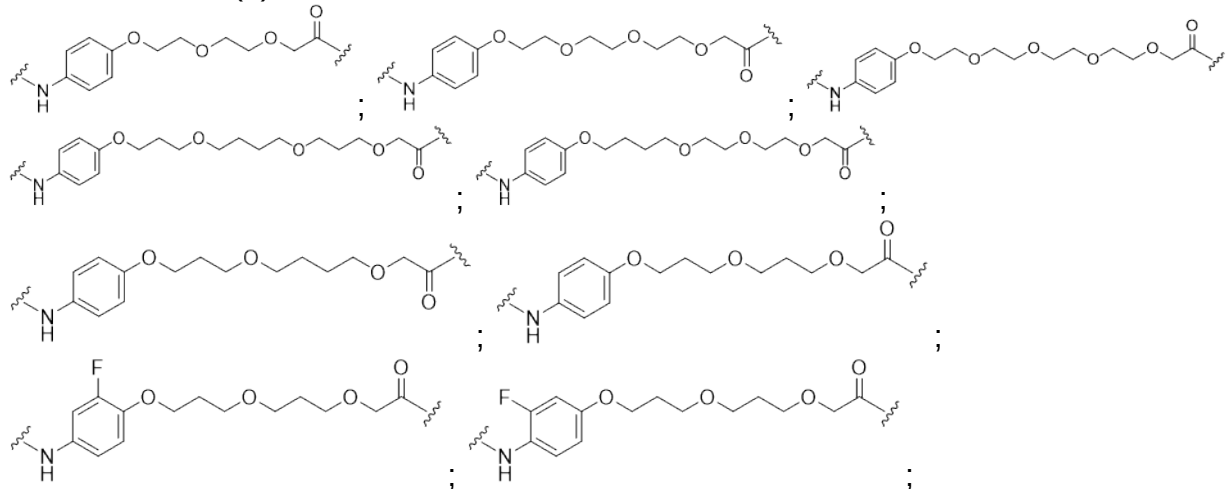


Resolución N° 869

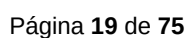
Ref. Expediente N° NC2019/0005712



7. El compuesto de conformidad con alguna de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el enlazador (L) se selecciona de:

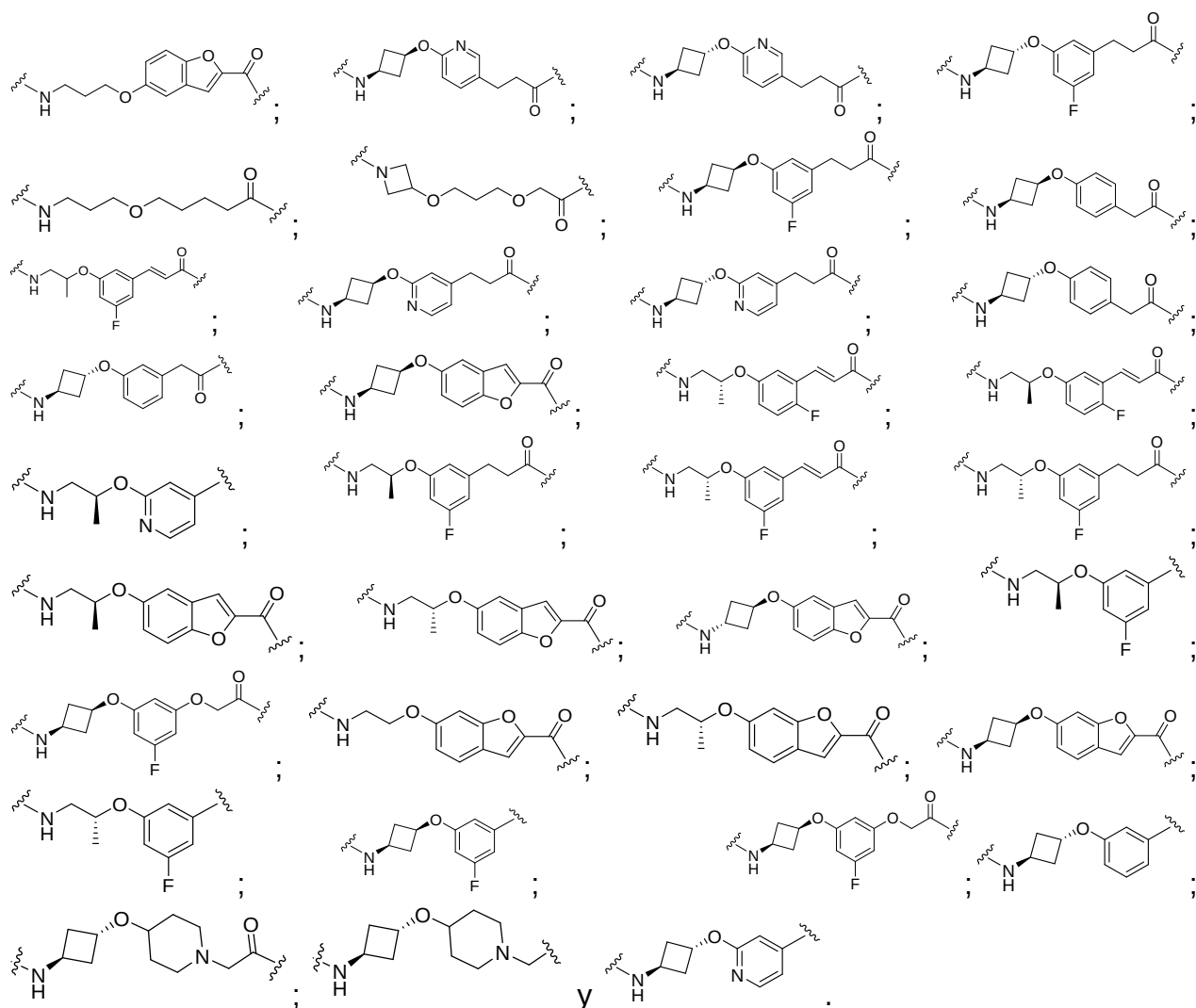


Ref. Expediente N° NC2019/0005712

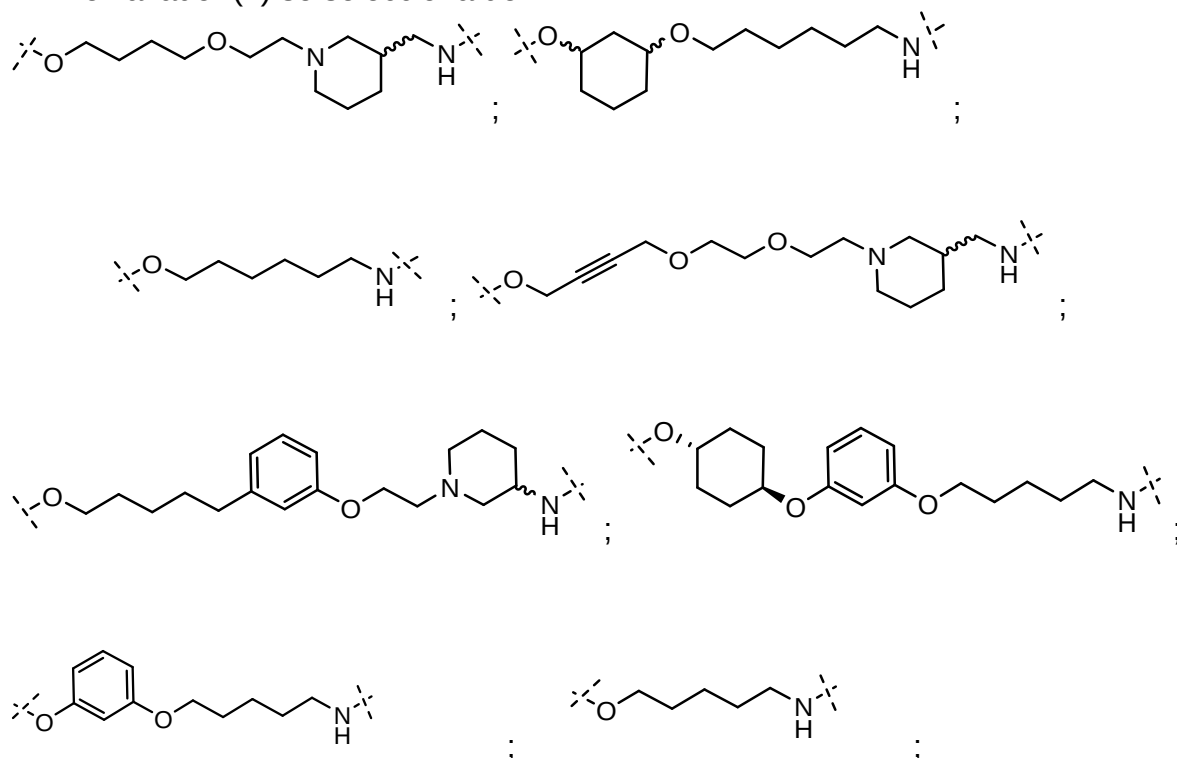


Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

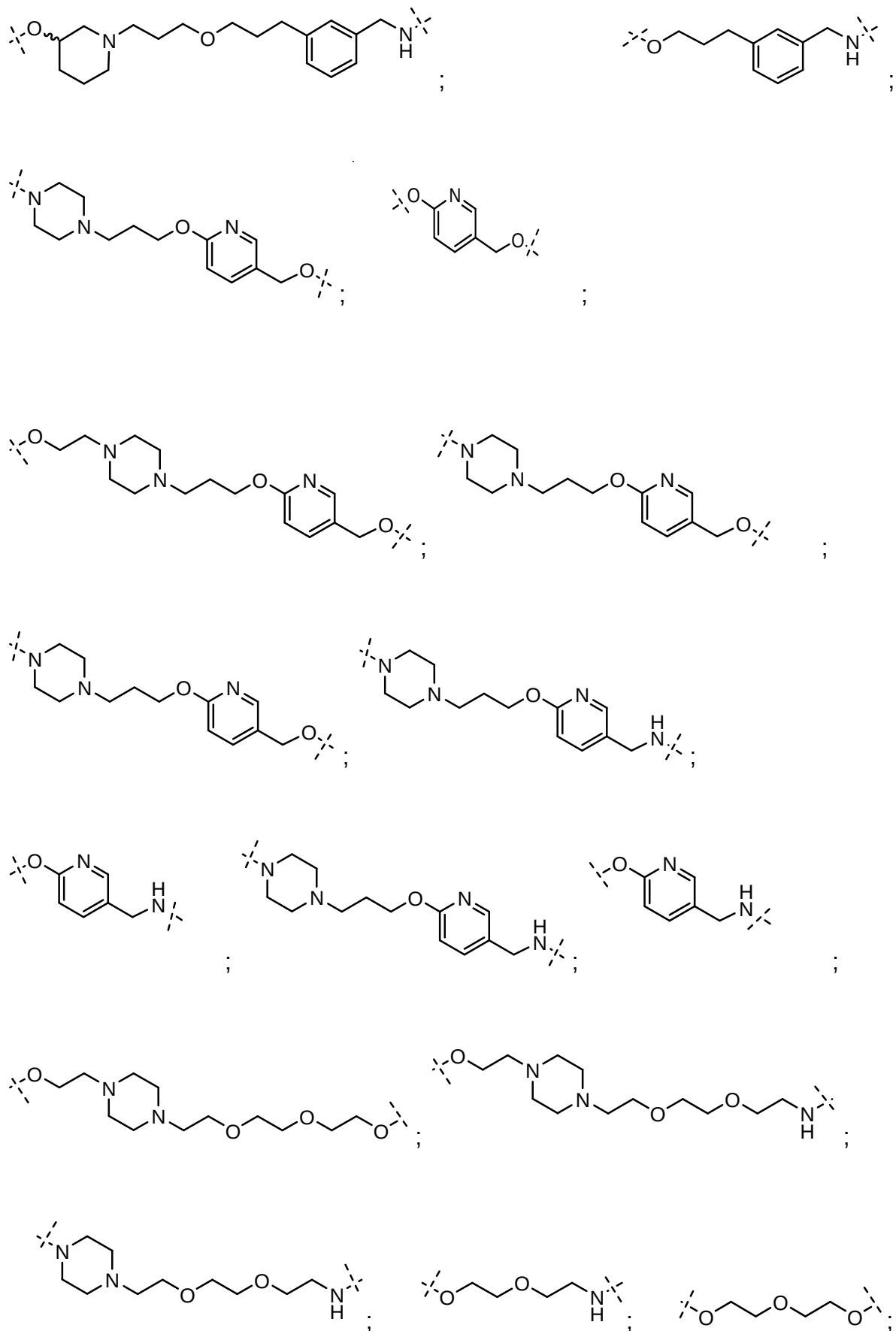


8. El compuesto de conformidad con alguna de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el enlazador (L) se selecciona de:



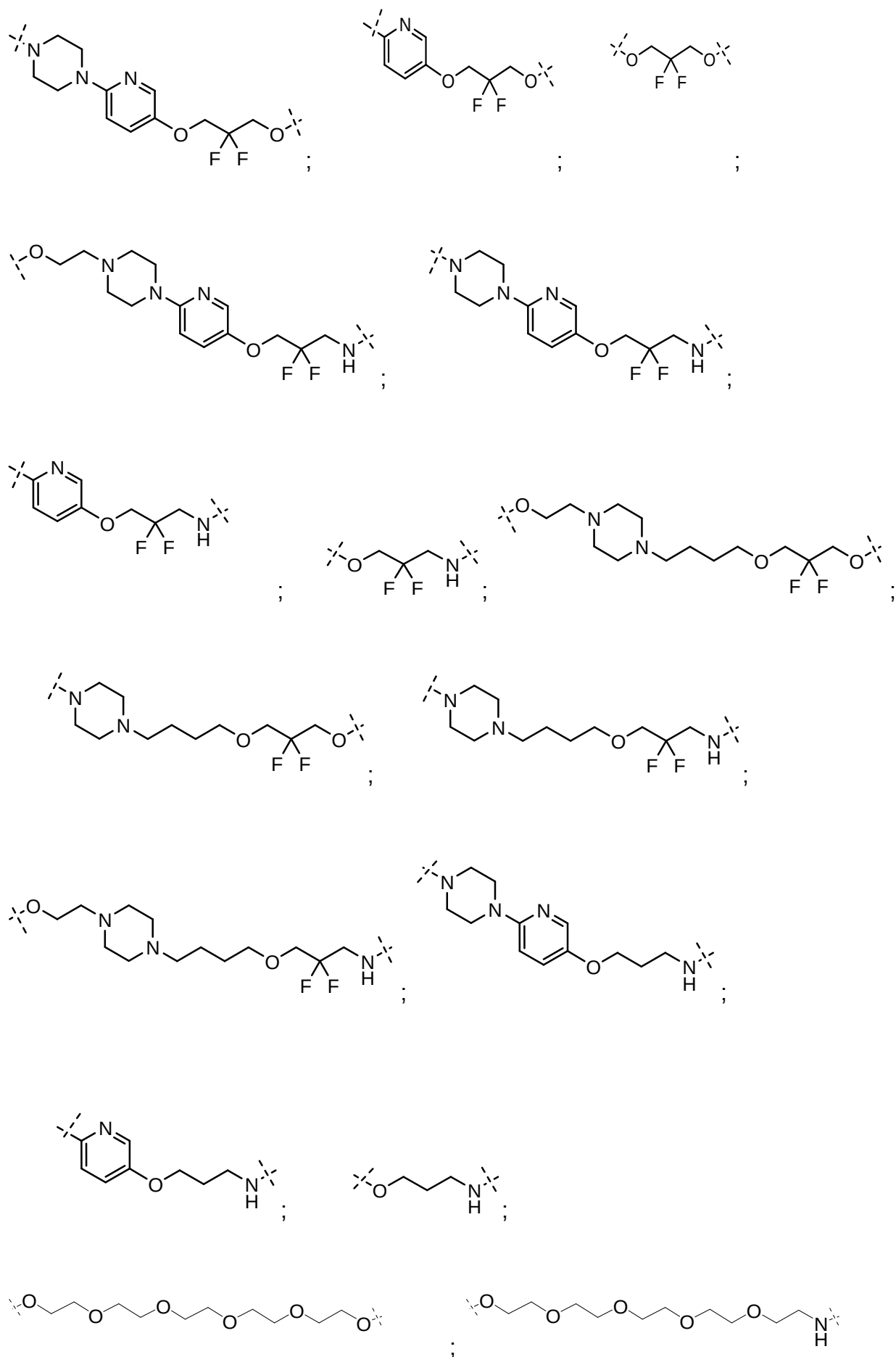
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712



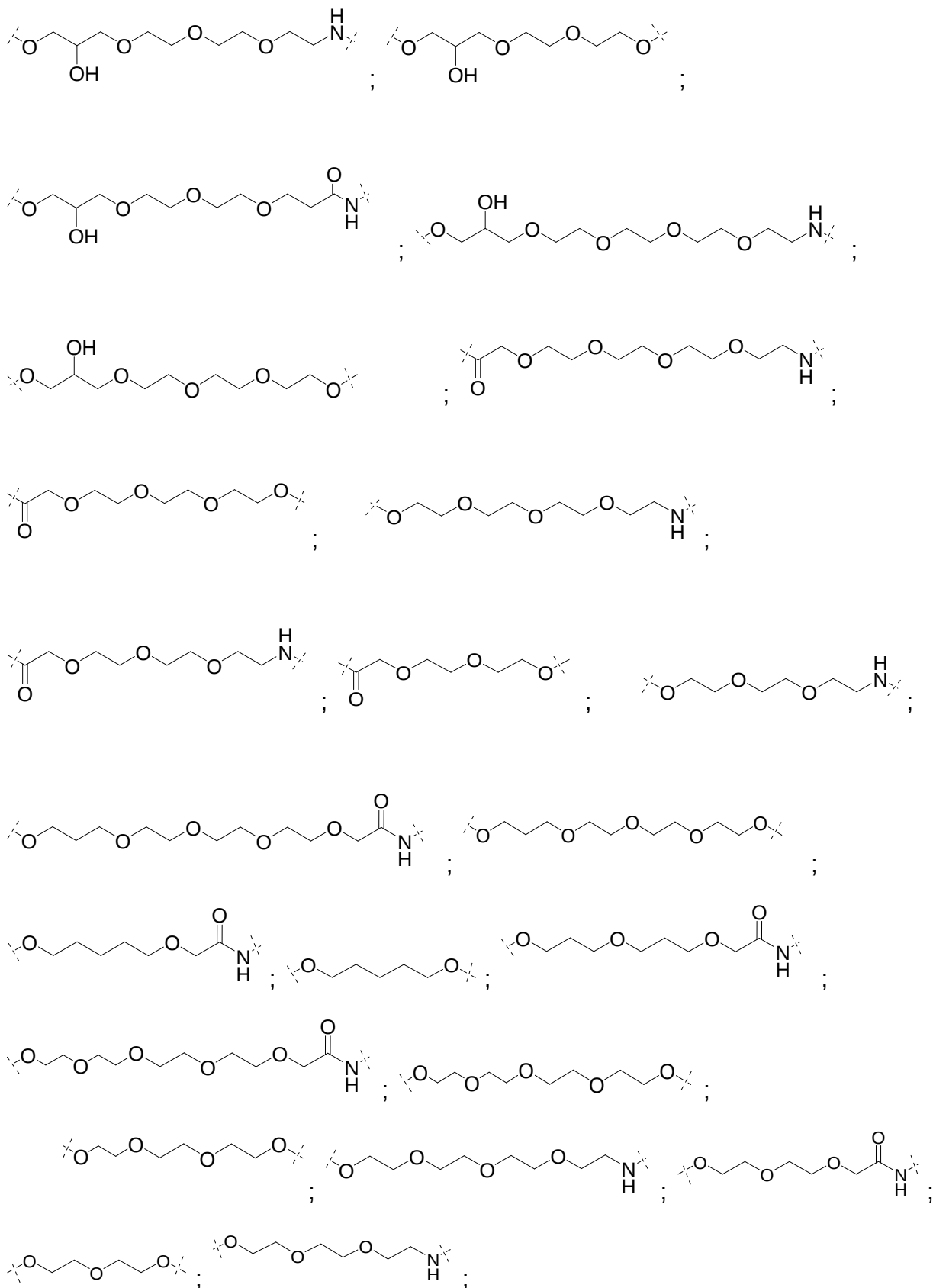
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712



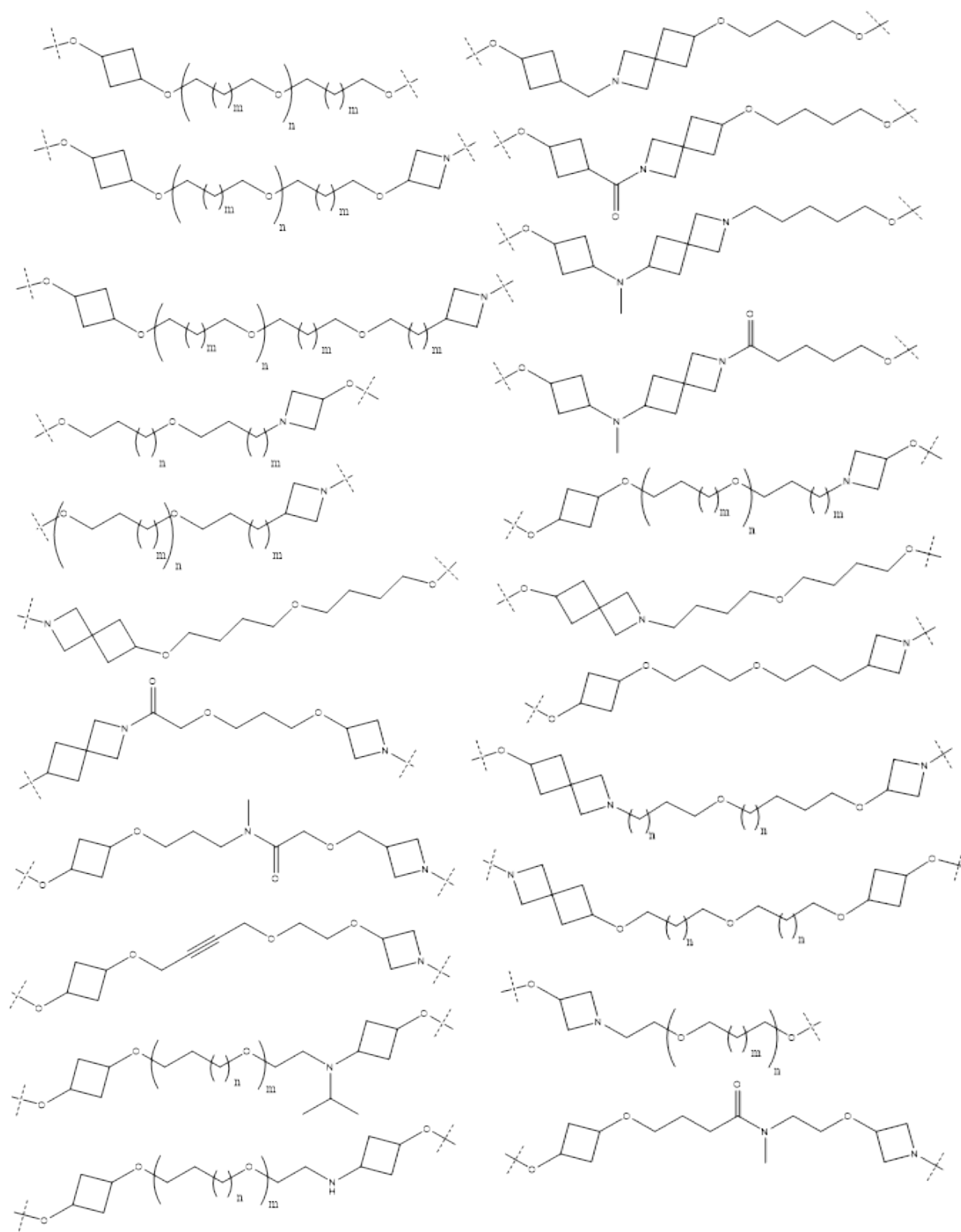
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712



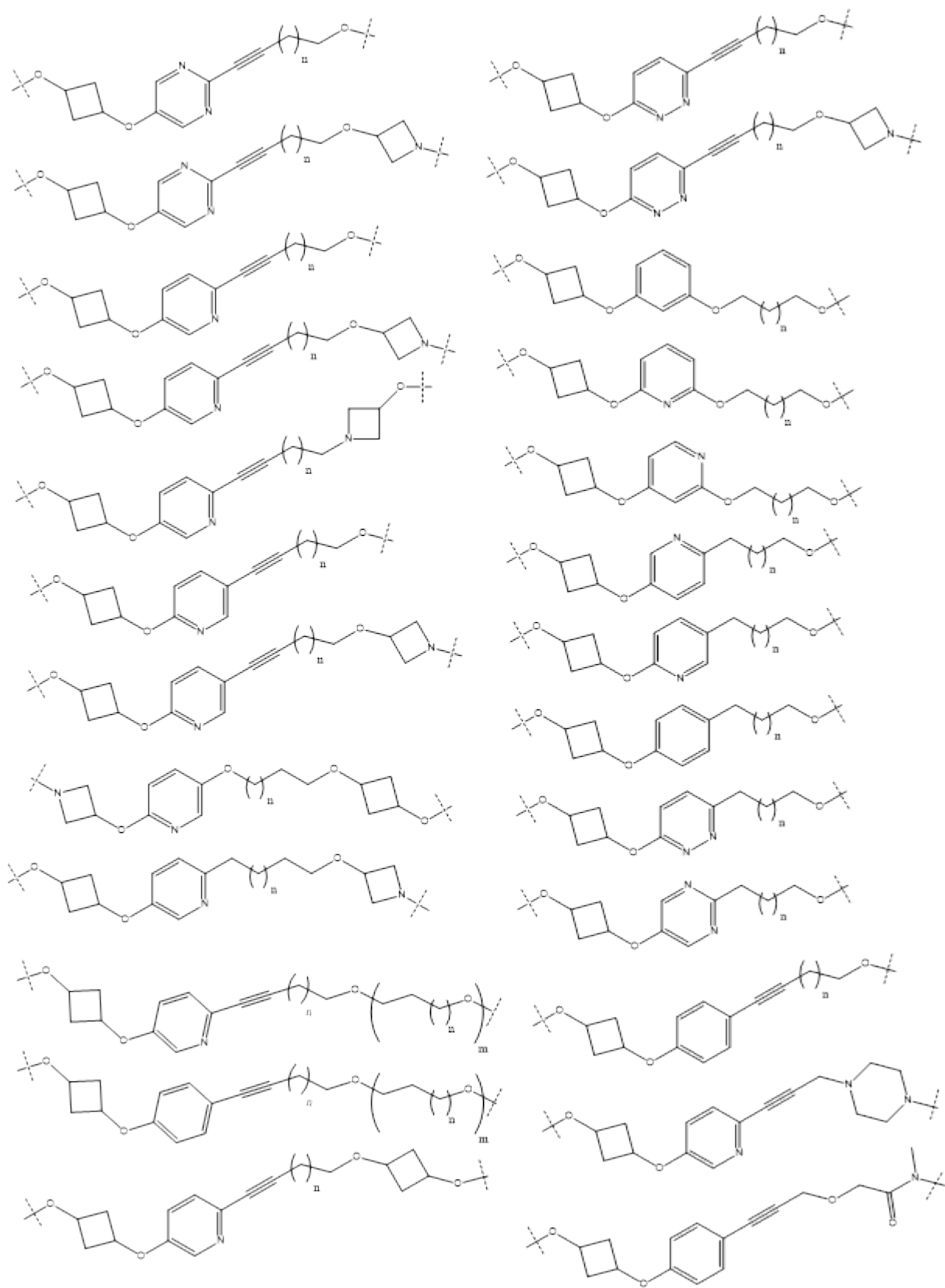
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712



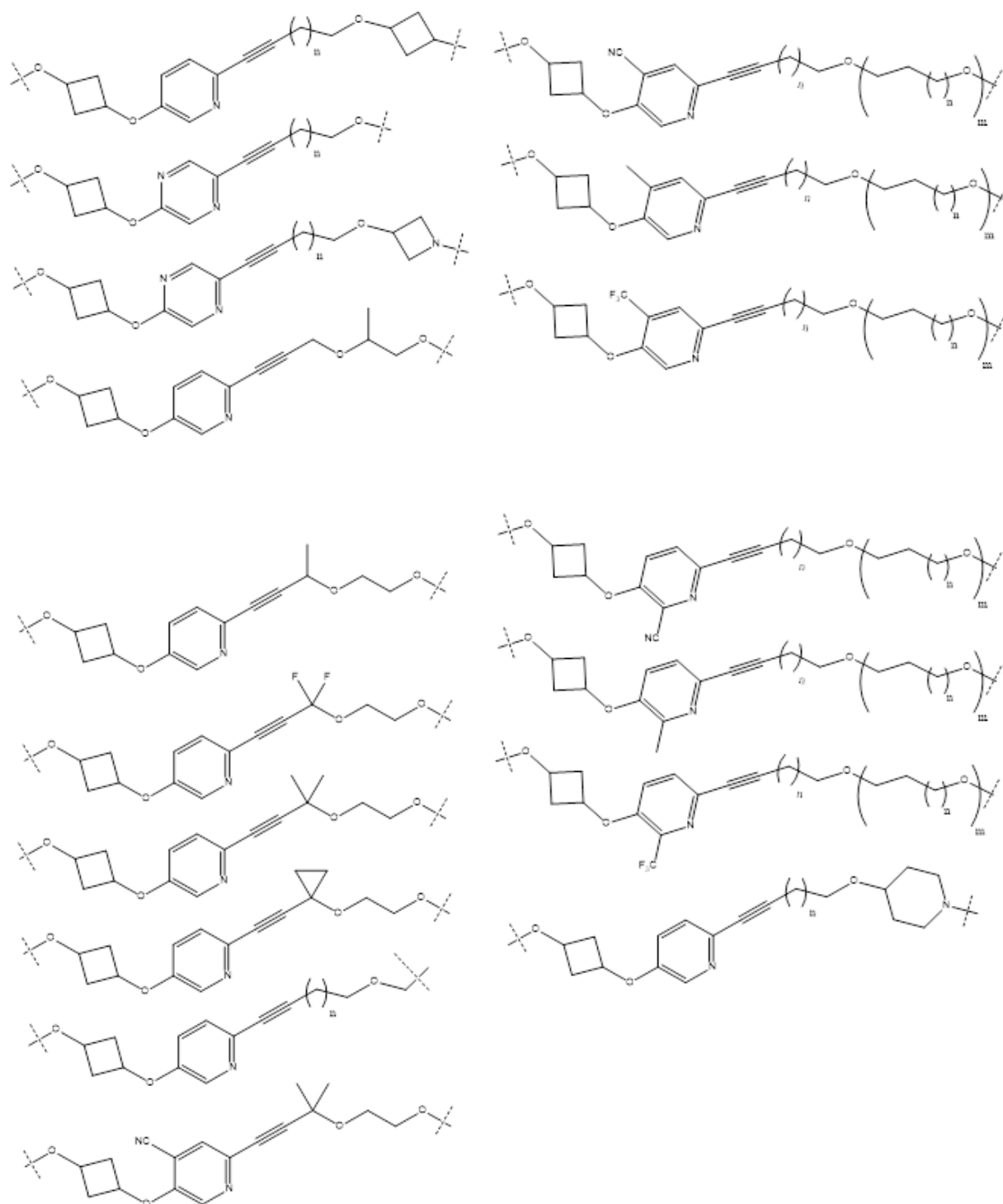
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712



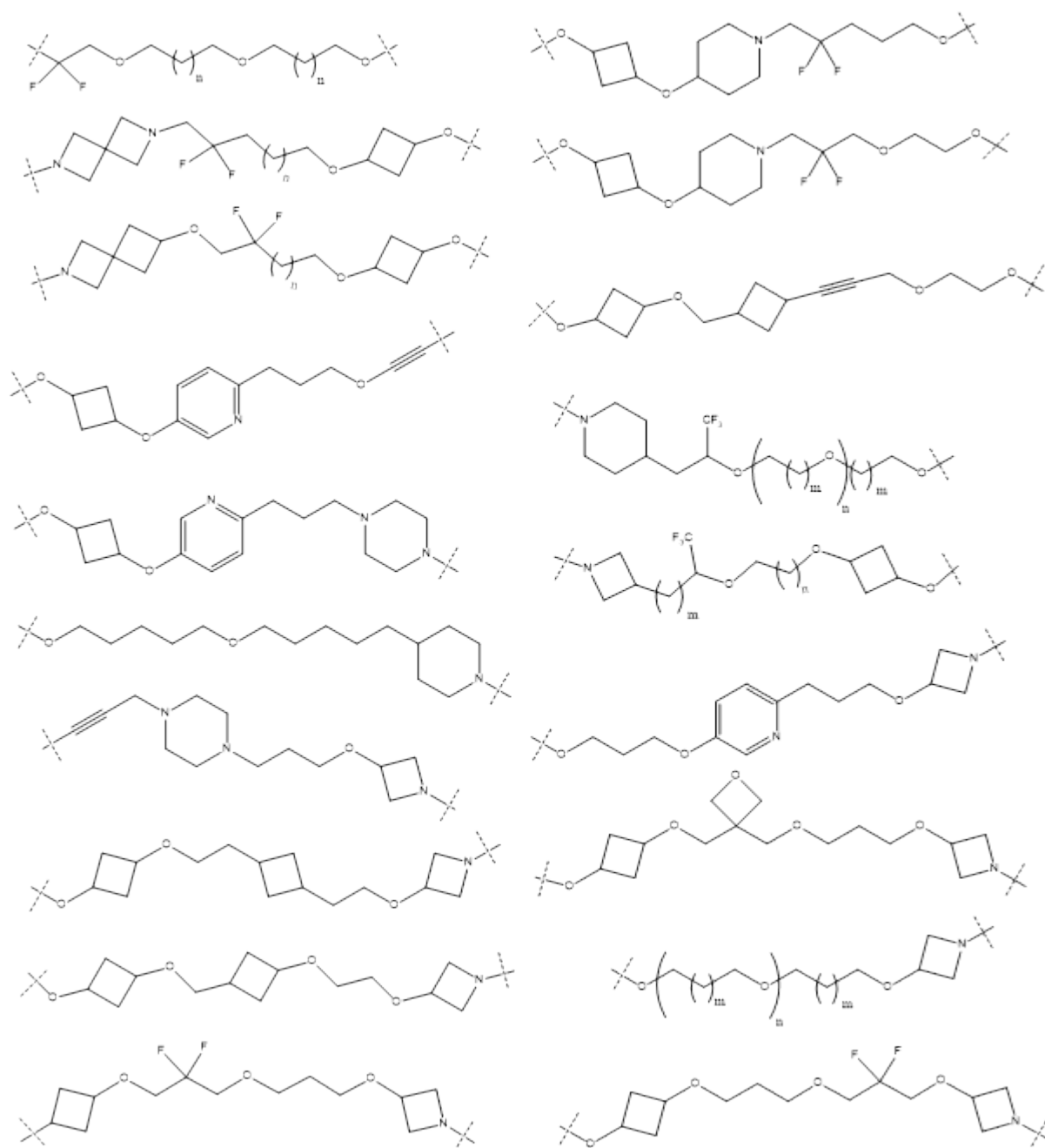
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712



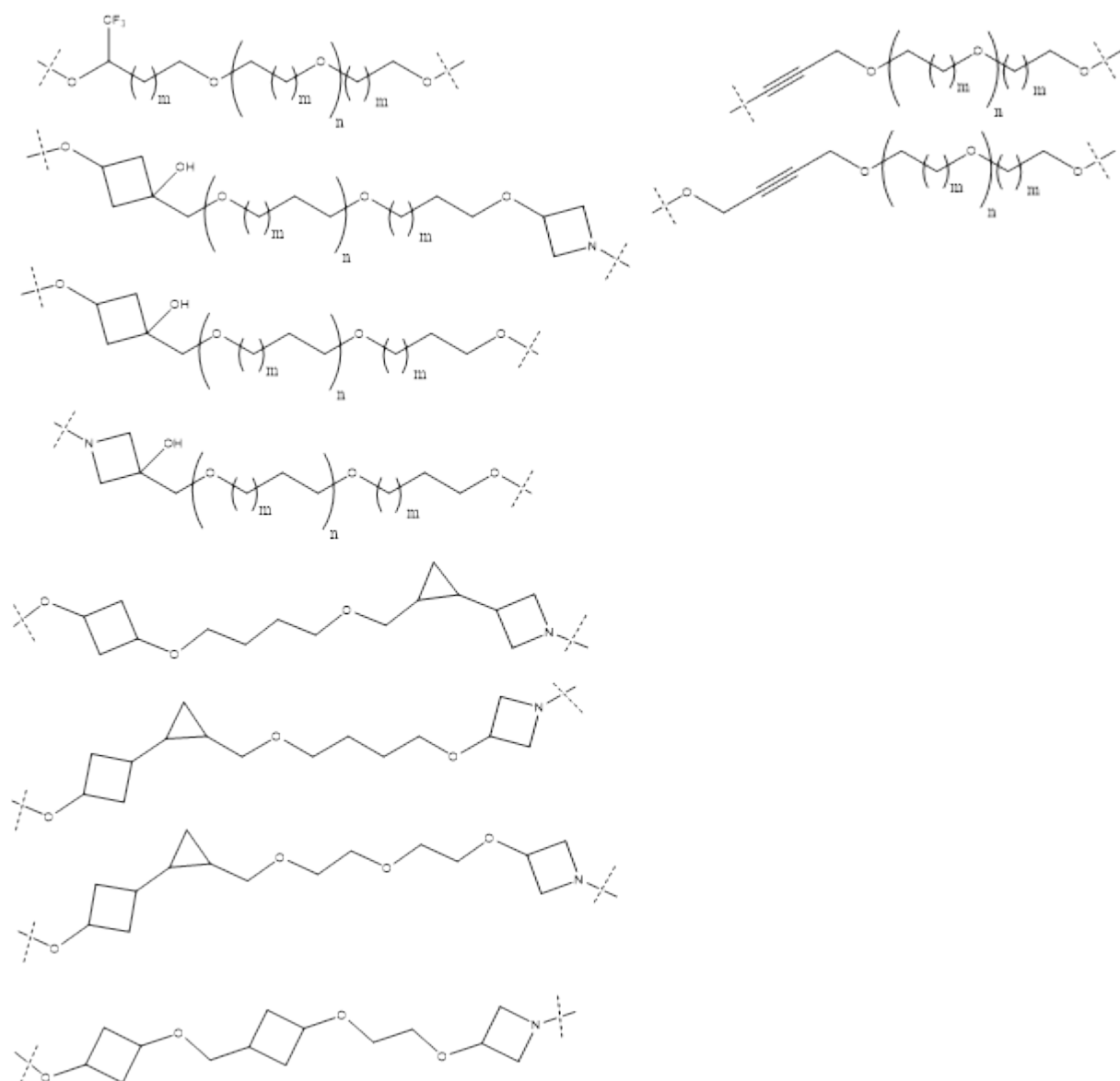
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712



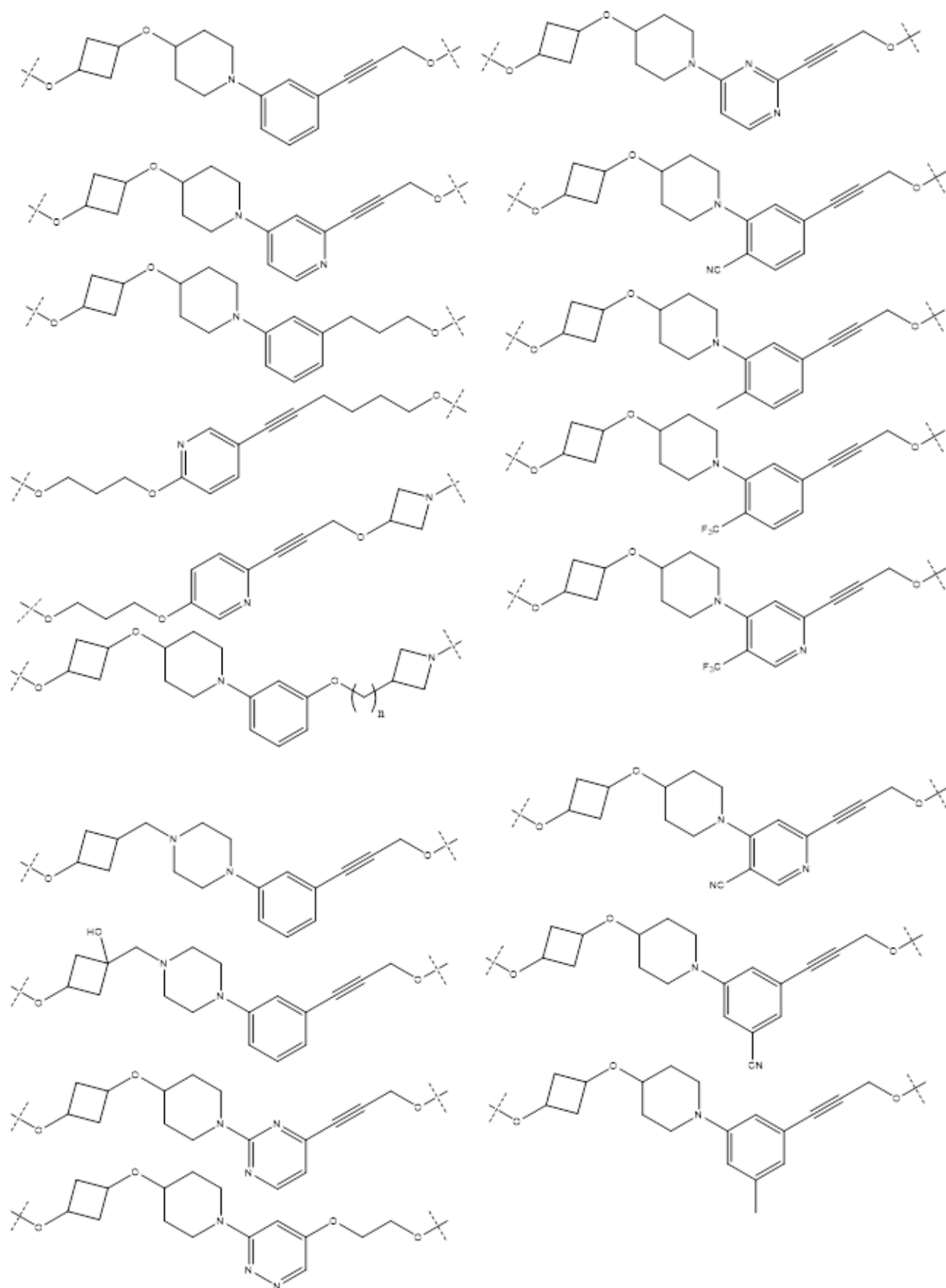
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712



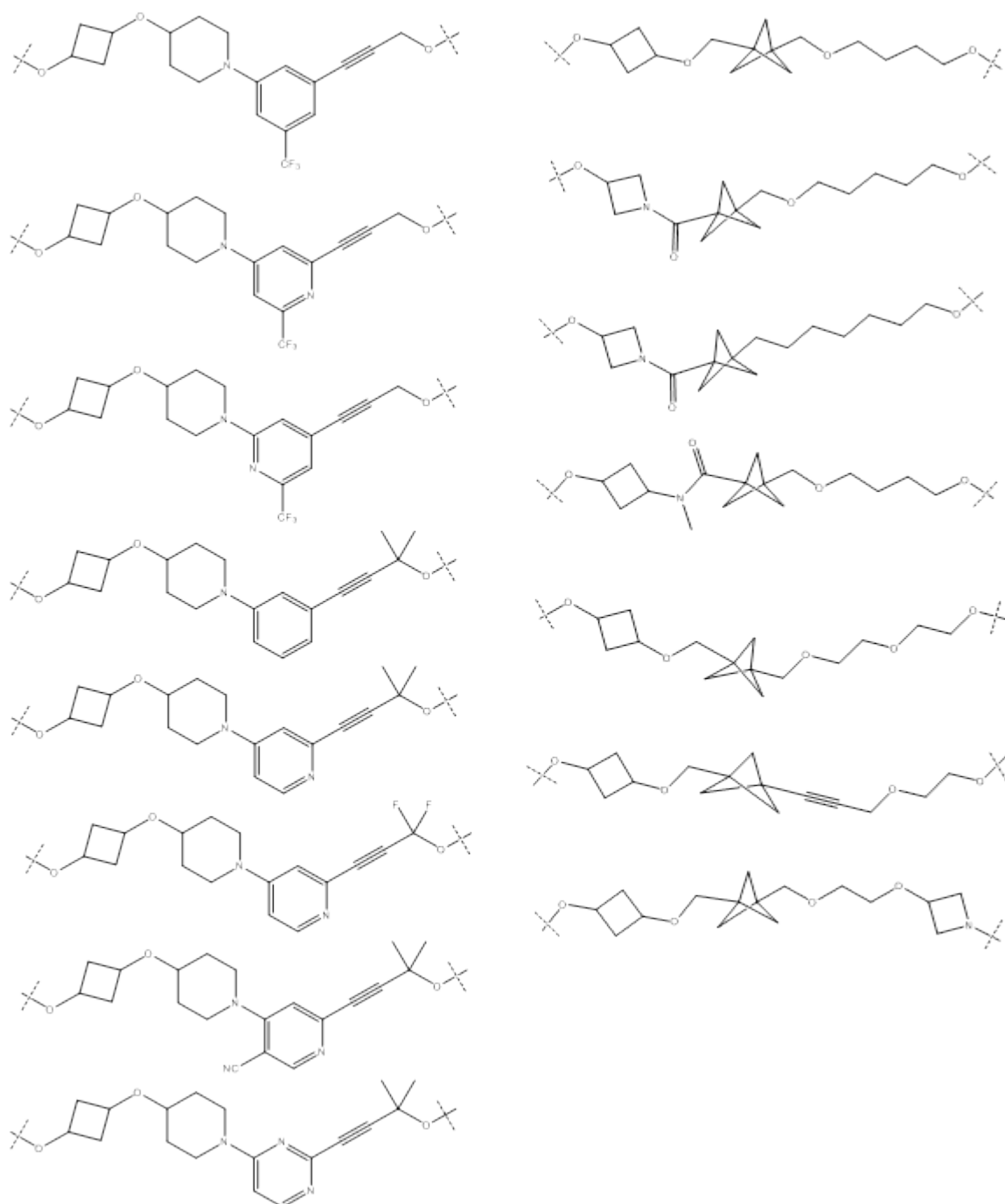
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712



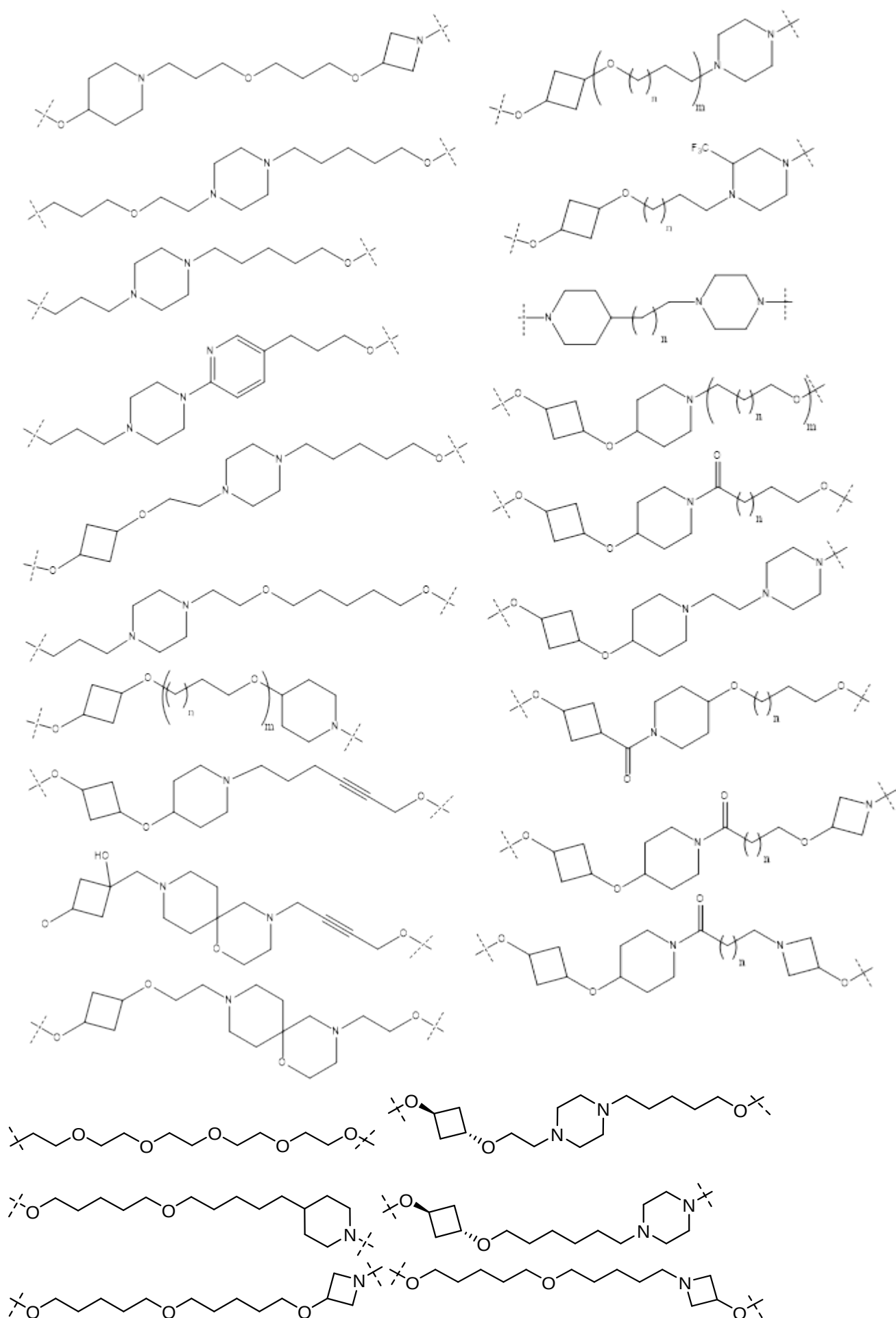
Resolución N° 869

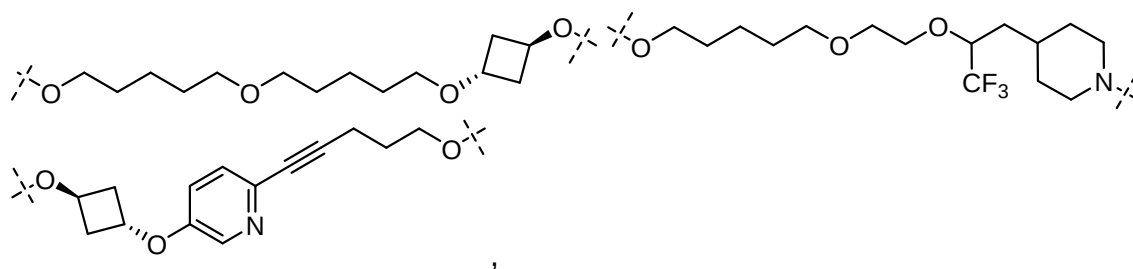
Ref. Expediente N° NC2019/0005712



Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712





Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

independientemente halo, OH, CN, CF₃, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo (lineal o ramificado), C₁₋₆ alcoxi (lineal o ramificado), NH₂, o NR^{YL1}R^{YL2}, o 2 grupos R^Q tomados juntos con el átomo al que se unen para, formar C₄₋₈ cicloalquilo o heterociclilo de 4-8 miembros;

cada Y^{L1} es independientemente un enlace, NR^{YL1}, O, S, CR^{YL1}R^{YL2}, C=O, SO, SO₂, C₁₋₆ alquilo (lineal o ramificado) y opcionalmente uno o más átomos de C se reemplazan con O;

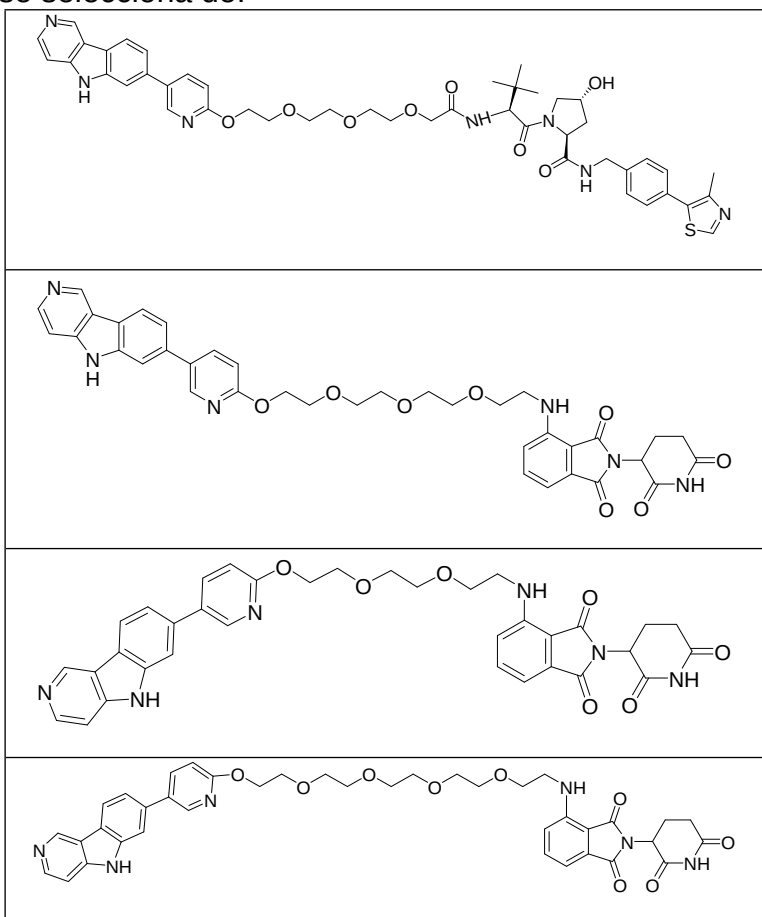
Q^L es un C₃₋₆ cicloalquilo, heterociclilo de 3-6 miembros, C₆ arilo, o heteroarilo de 5-6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^Q, cada R^Q es independientemente H, alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1 o más halo o alcoxi de C₁₋₆, o 2 grupos R^Q tomados juntos con el átomo al que se unen para, formar C₃₋₈ cicloalquilo y/o heterociclilo de 3-8 miembros;

R^{YL1} y R^{YL2} son cada uno independientemente H, OH, alquilo de C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por 1 o más halo o alcoxi de C₁₋₆;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10; y

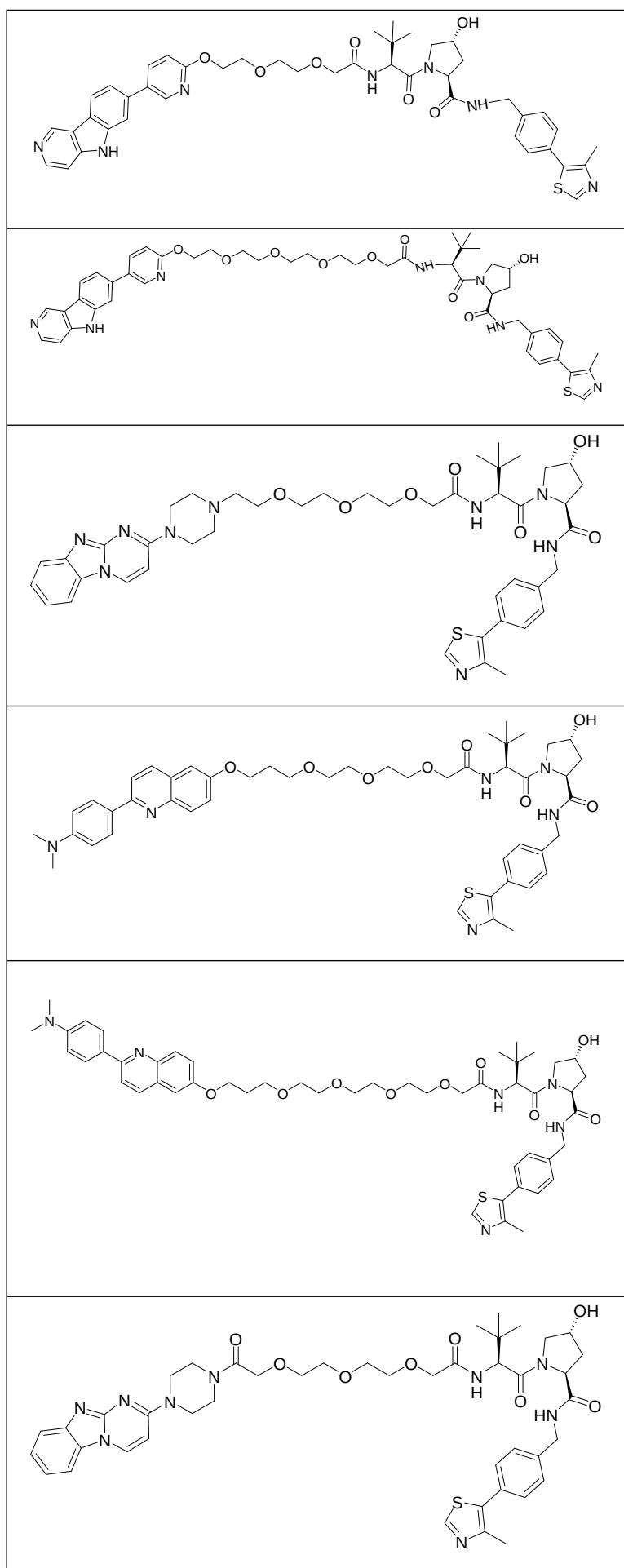
una línea discontinua indica el punto de acoplamiento a PTM o ULM.

11. El compuesto de conformidad con alguna de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el L es un grupo polietilenoxi opcionalmente sustituido con arilo de C₆₋₁₀ que comprende de 1 a 10 unidades de etilenglicol.
12. El compuesto bifuncional de alguna de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el compuesto se selecciona de:



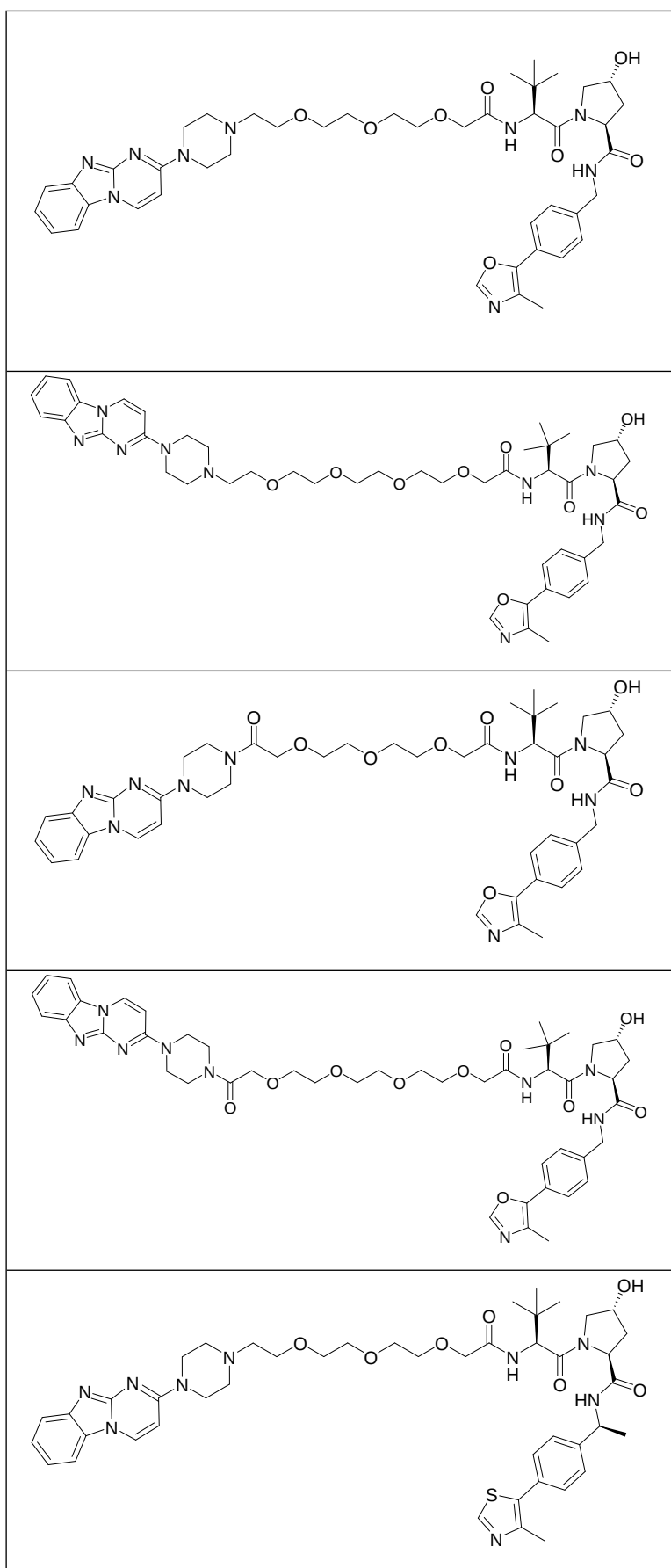
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712



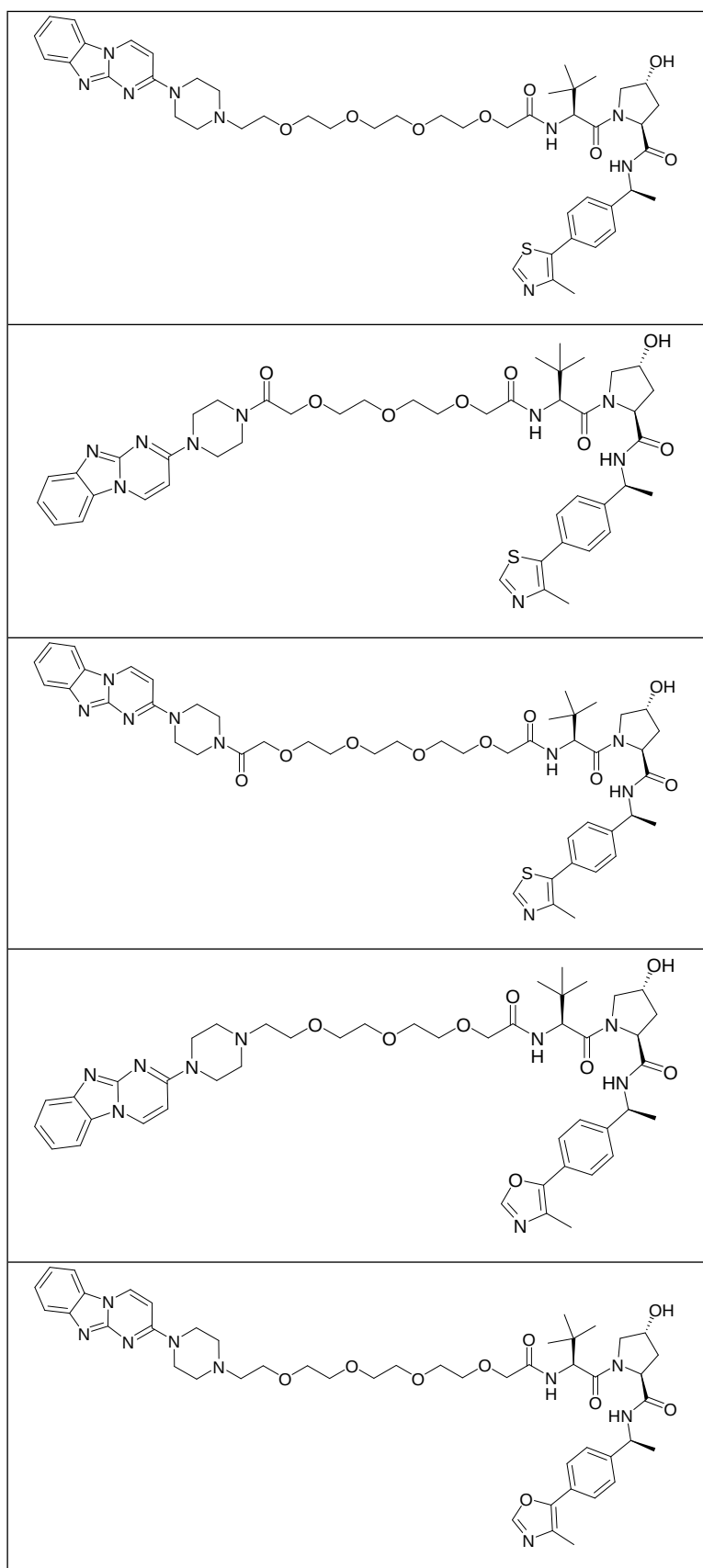
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712



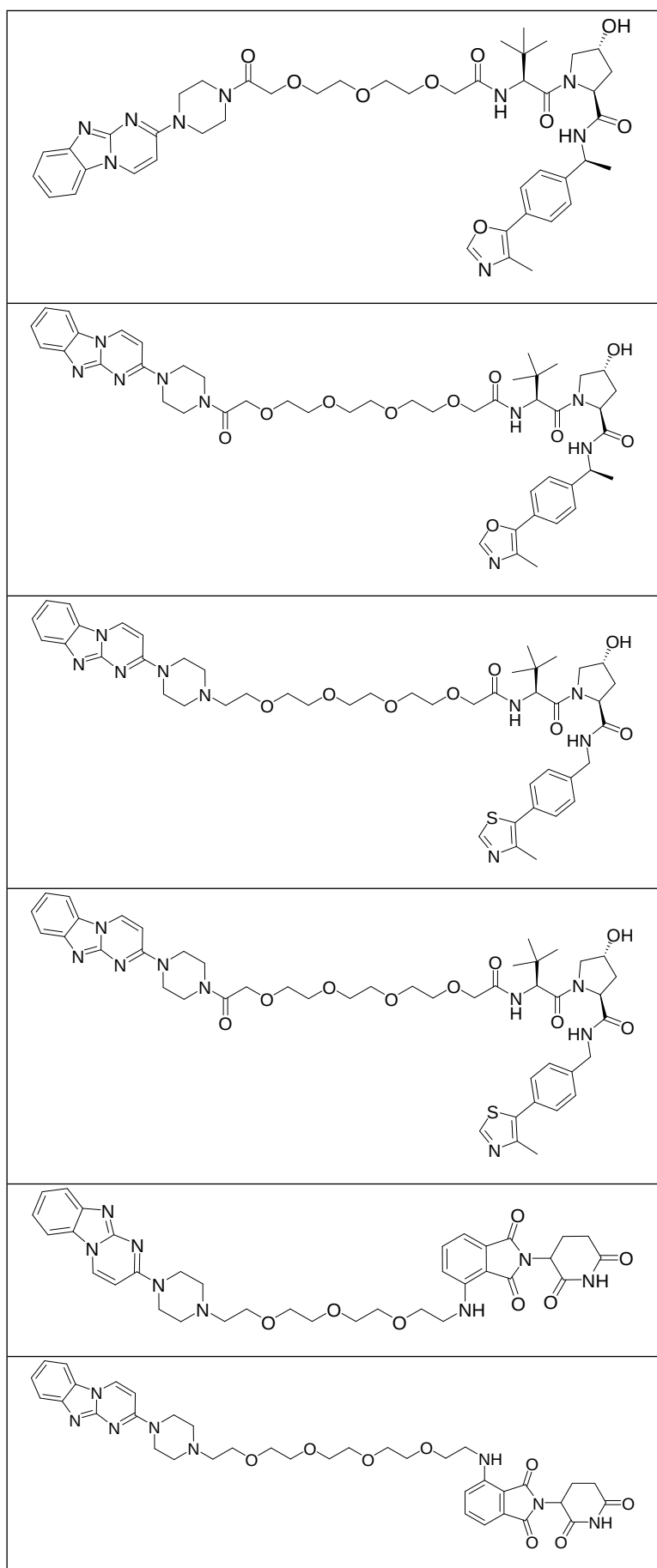
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712



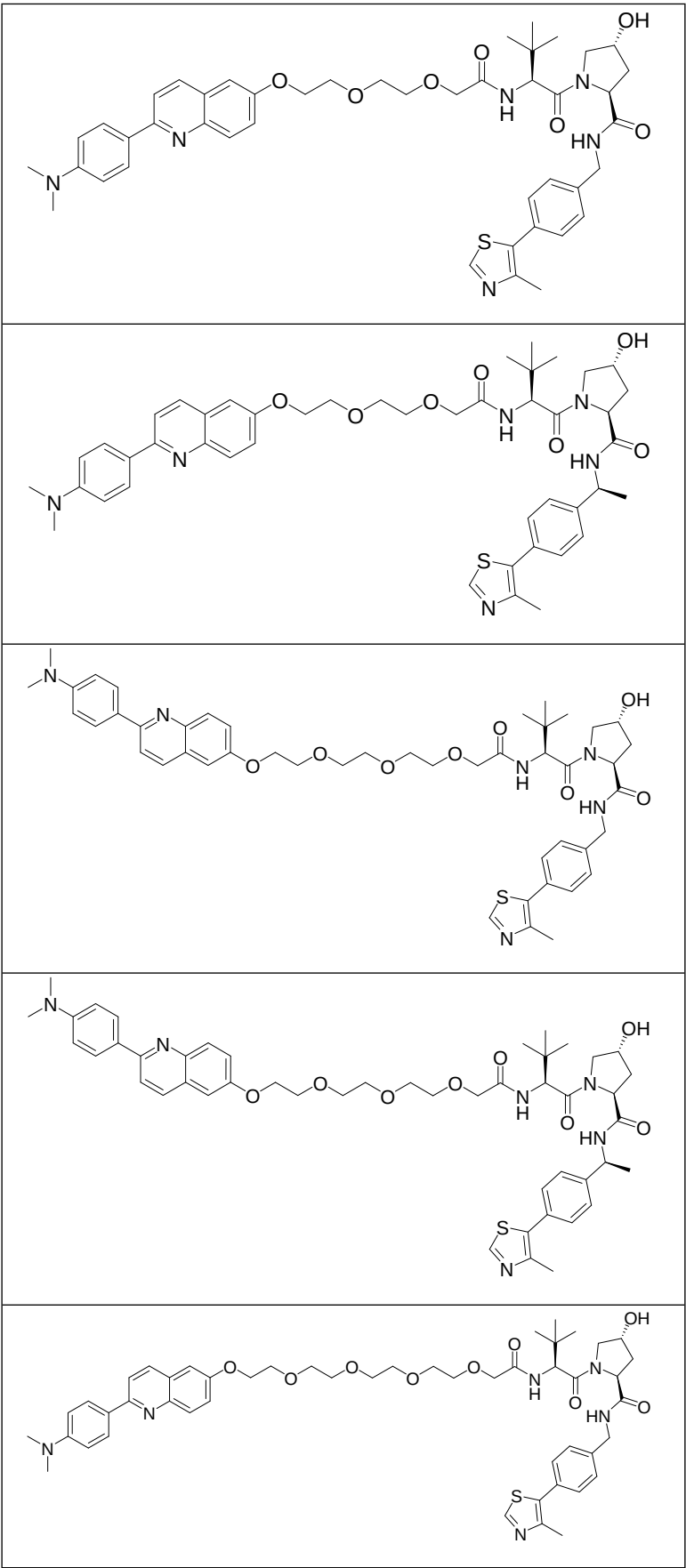
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712



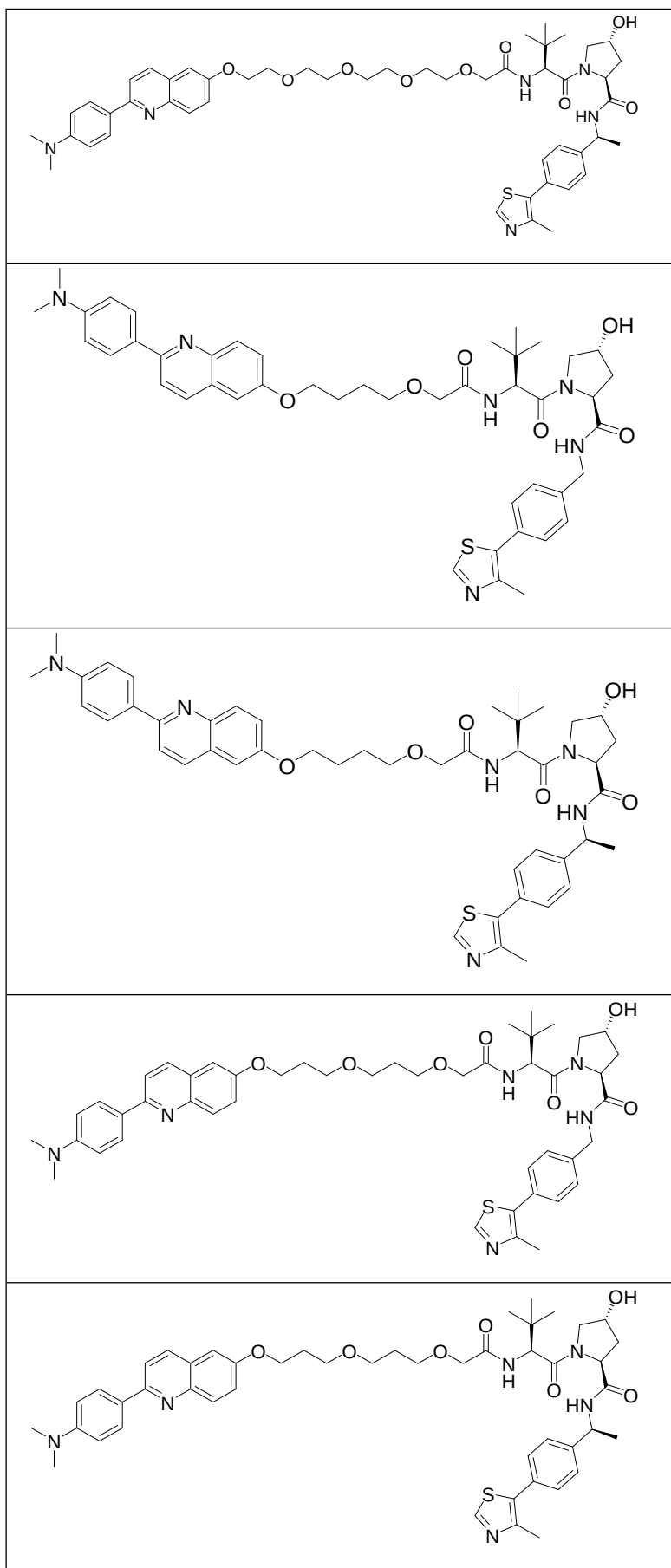
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712



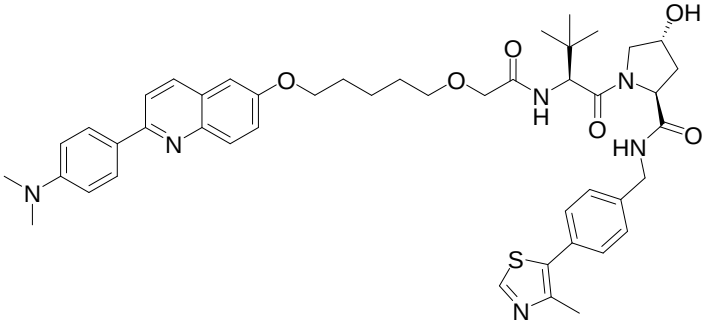
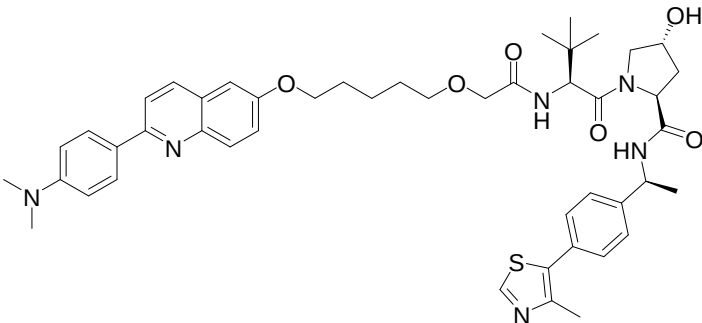
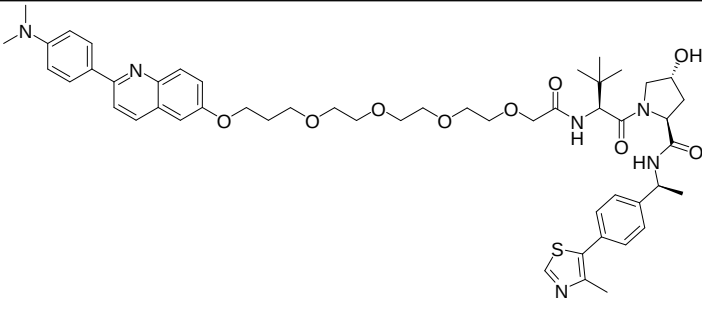
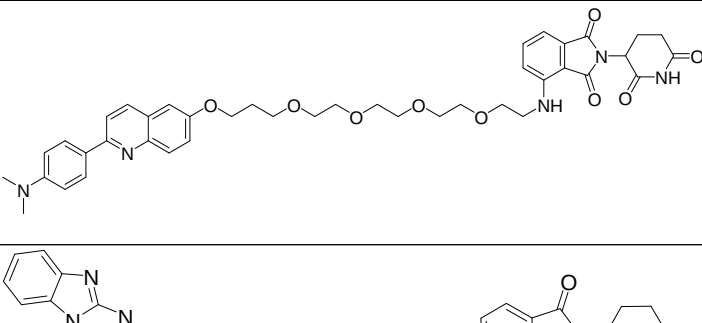
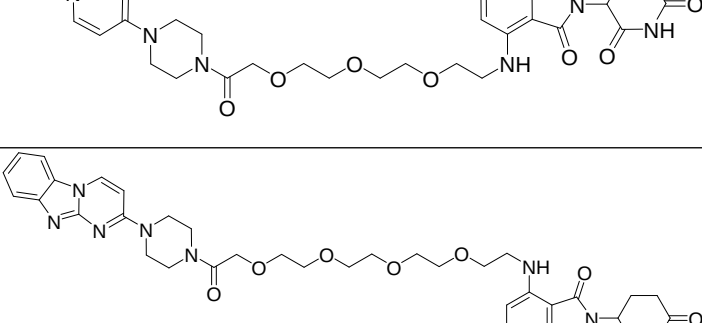
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712



Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

| |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |

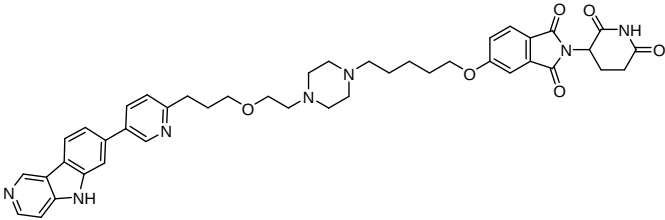
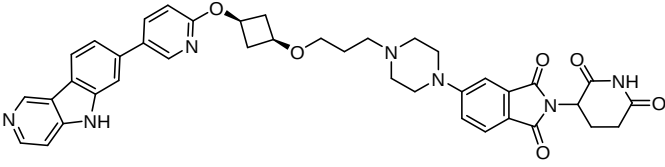
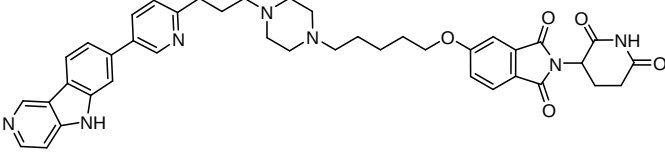
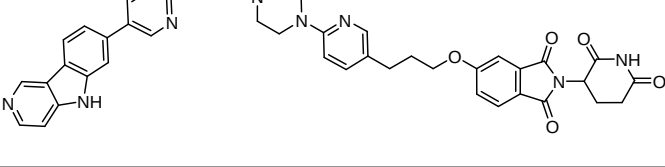
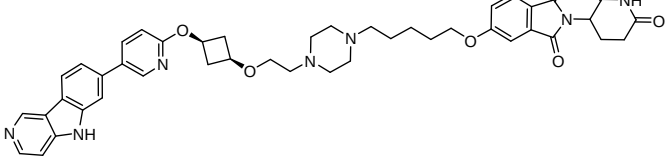
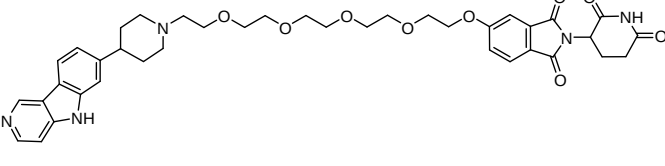
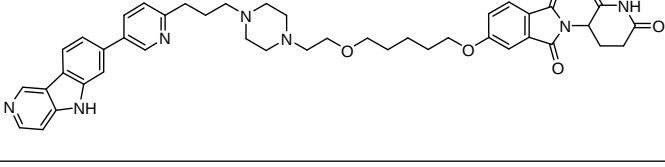
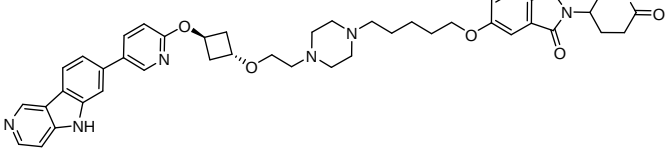
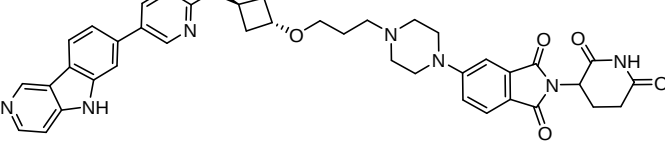
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

| |
|--|
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |

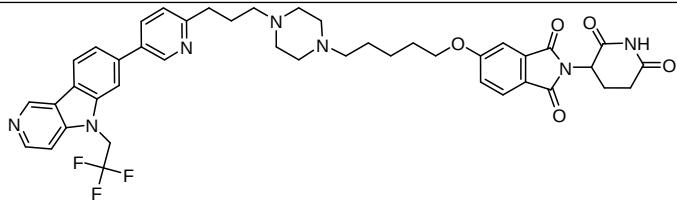
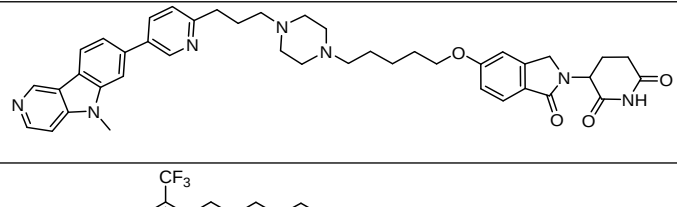
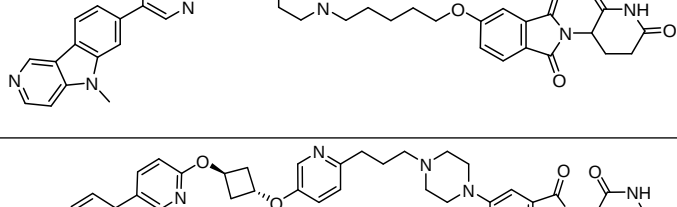
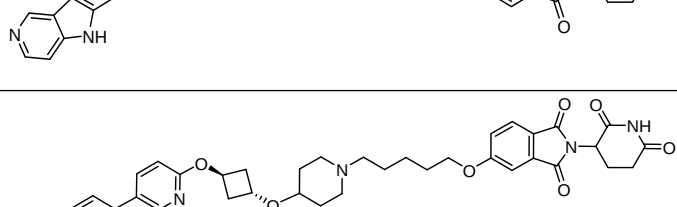
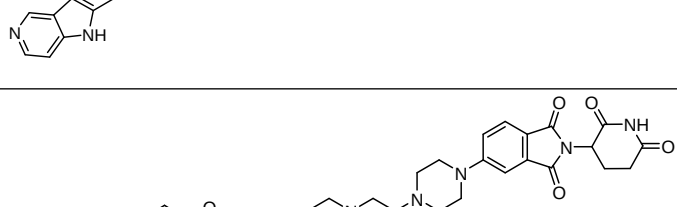
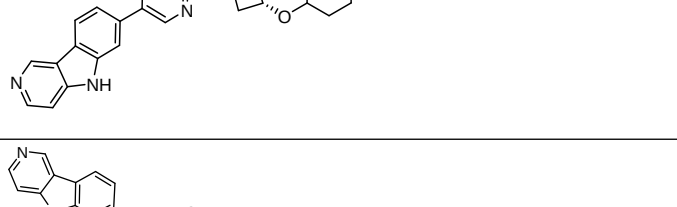
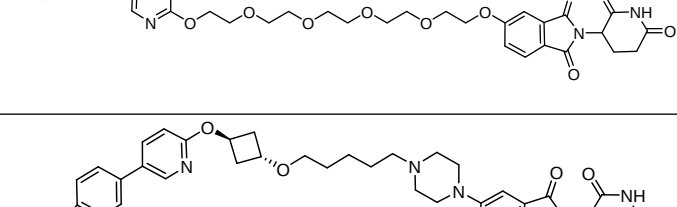
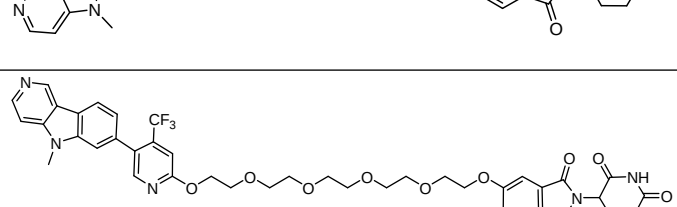
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

| |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |

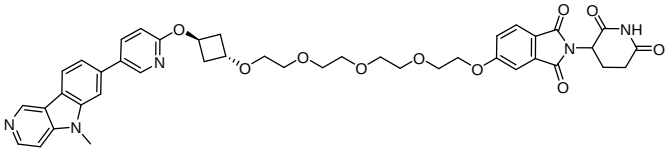
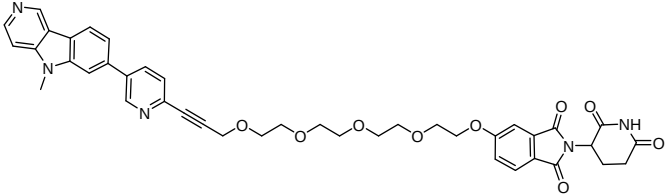
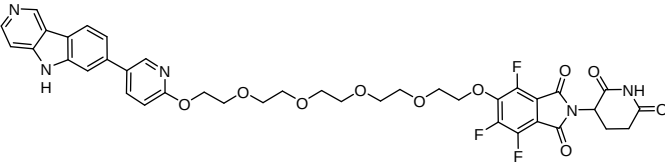
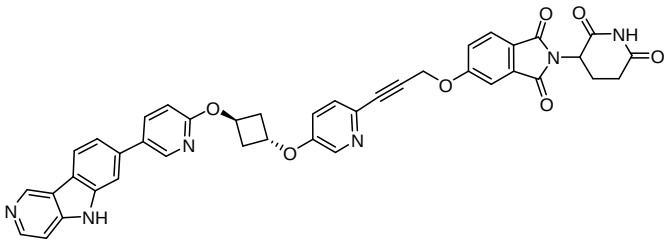
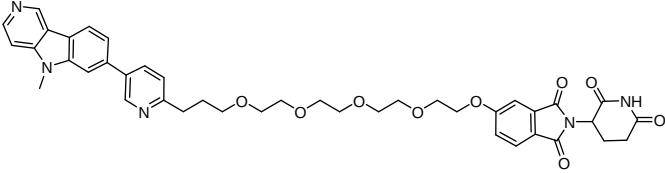
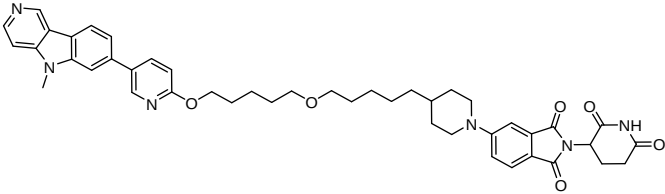
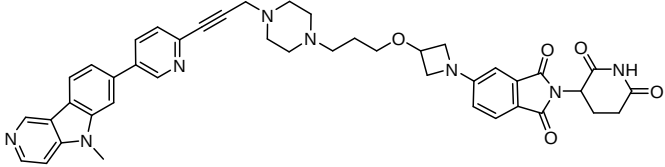
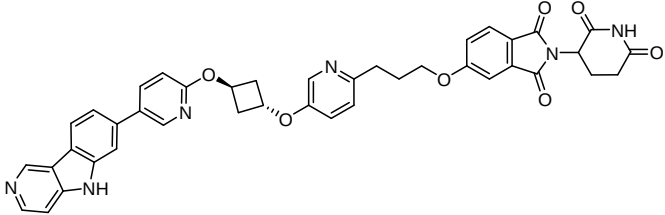
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

| |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |

Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

| |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |



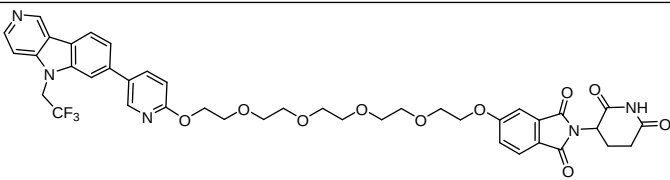
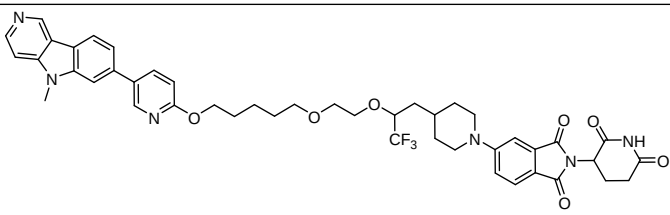
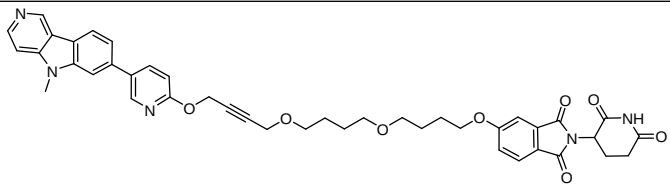
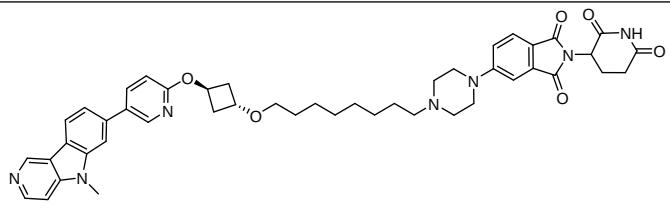
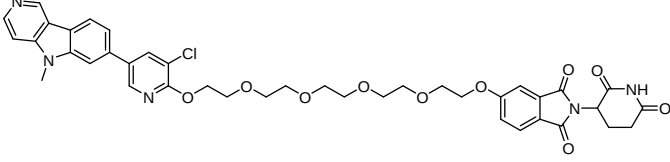
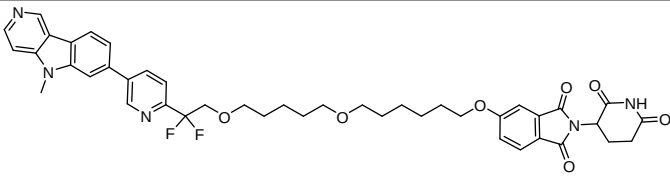
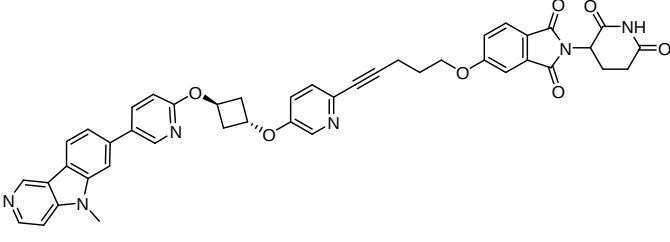
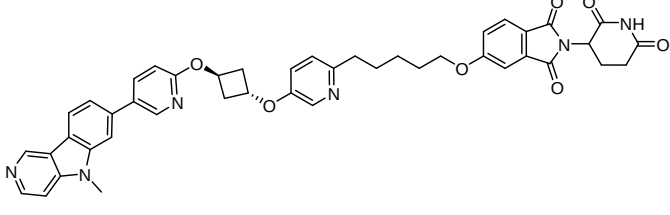
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

| |
|--|
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |

Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

| |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |

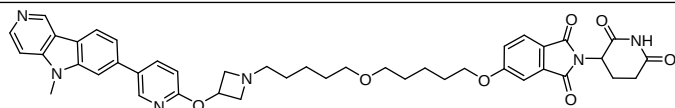
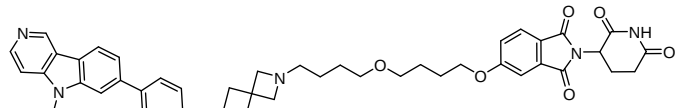
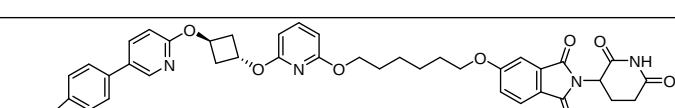
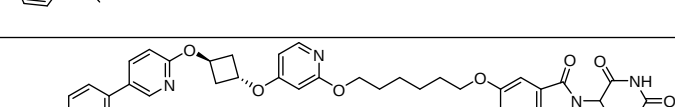
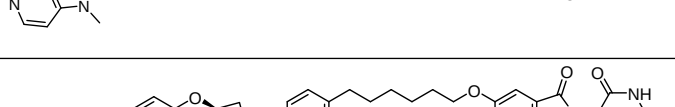
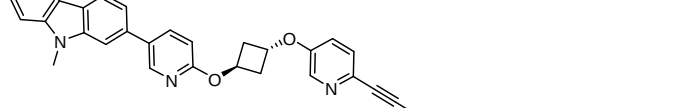
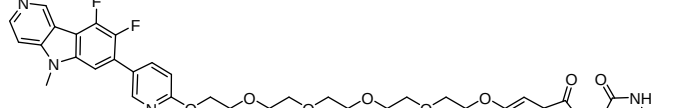
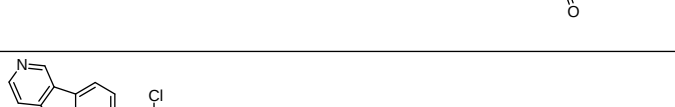
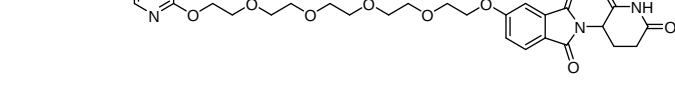
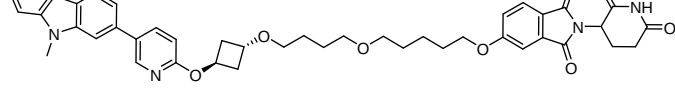
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

| |
|--|
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |

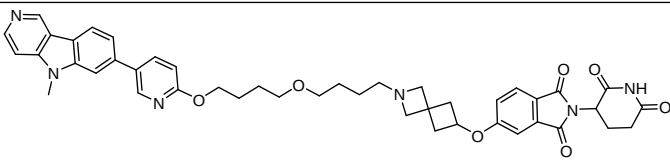
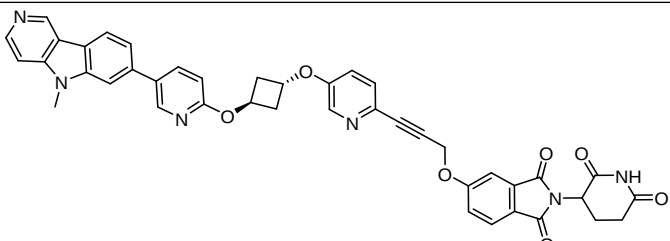
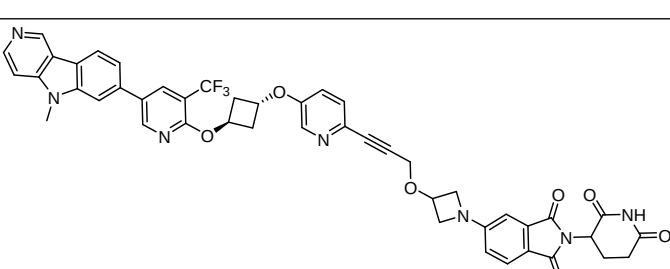
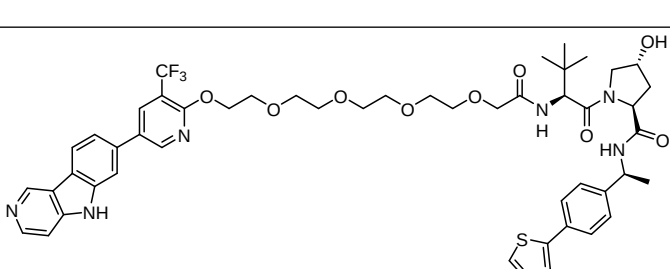
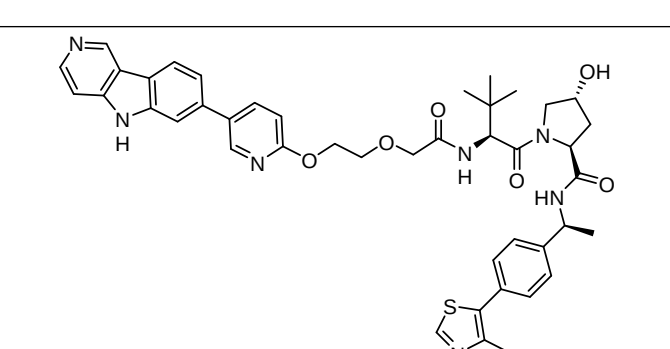
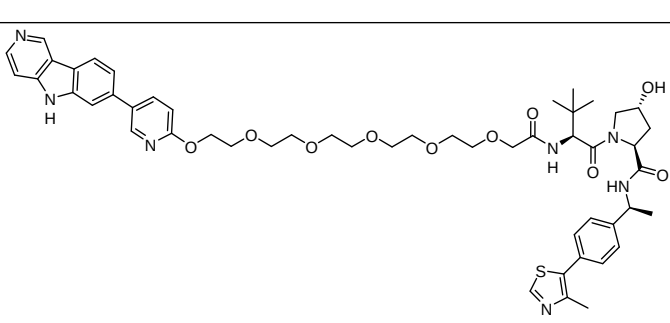
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

| |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |

Resolución N° 869

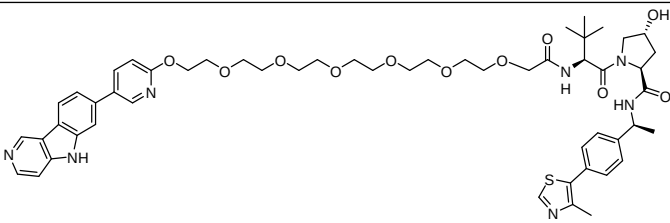
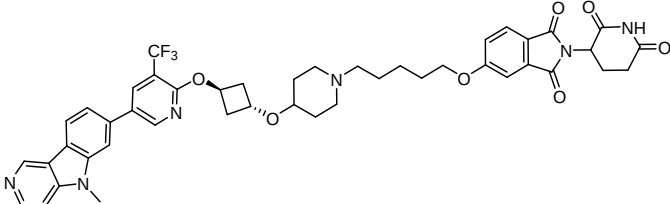
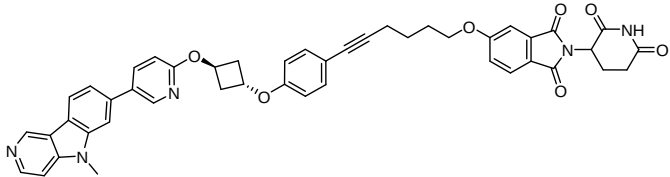
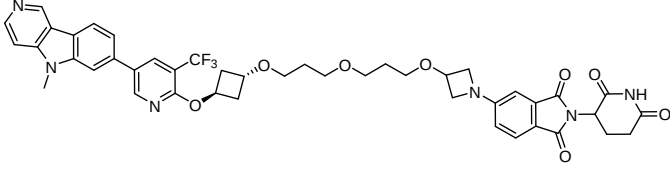
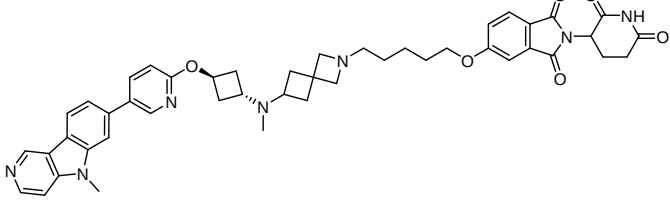
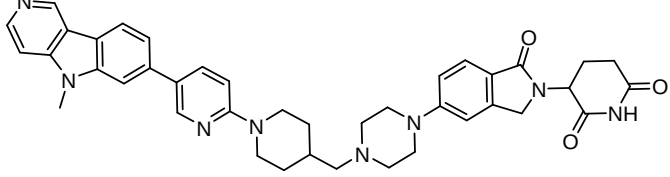
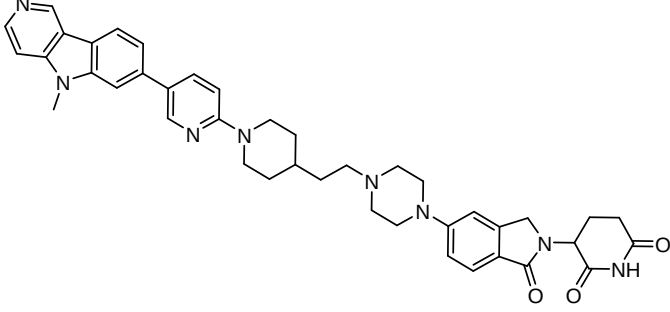
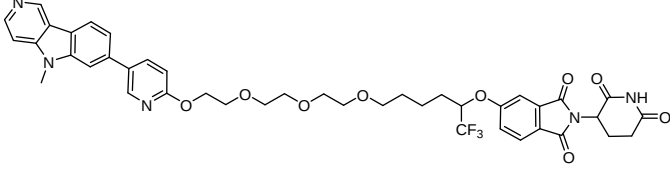
Ref. Expediente N° NC2019/0005712

| |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |



Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

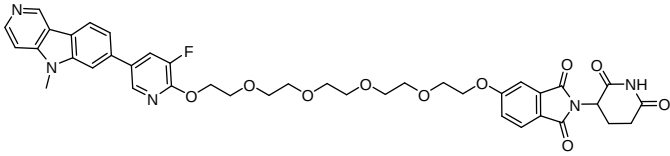
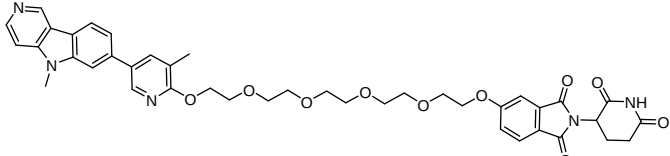
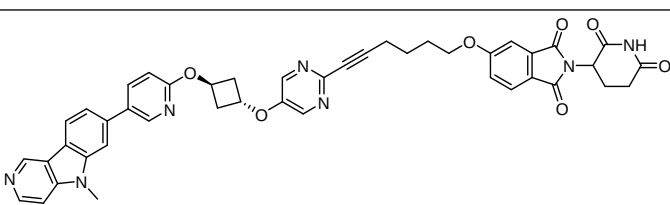
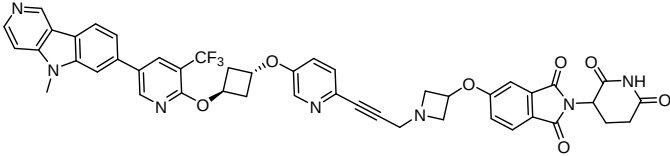
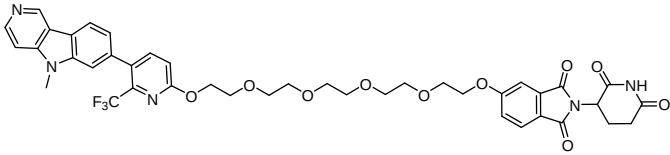
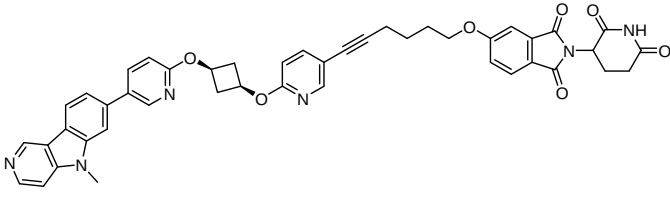
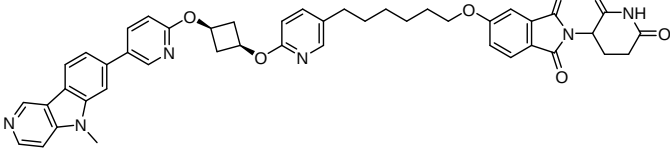
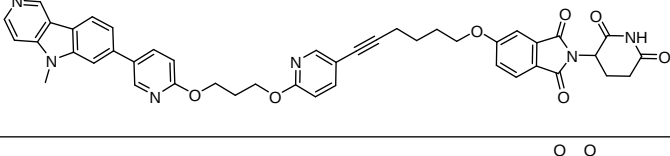
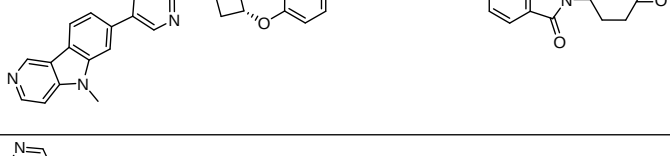
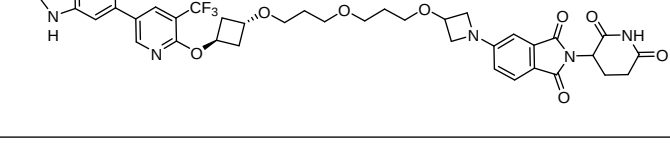
| |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |



Ref. Expediente N° NC2019/0005712

Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

| |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |

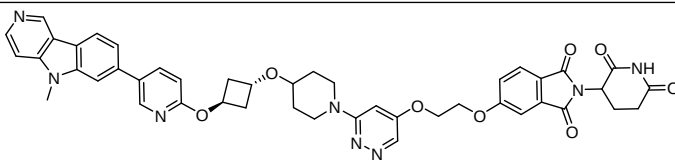
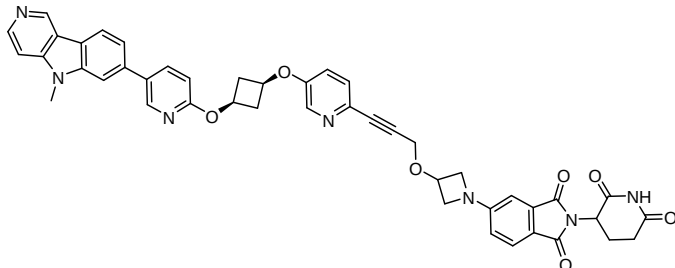
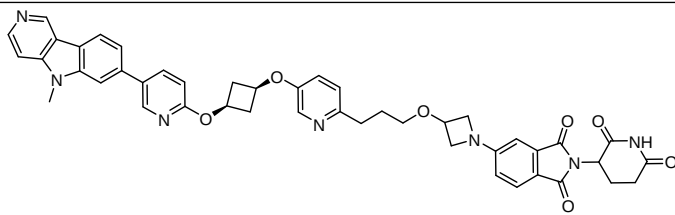
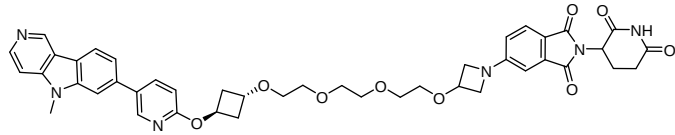
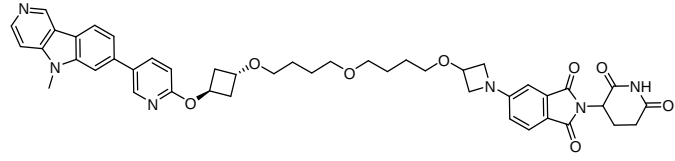
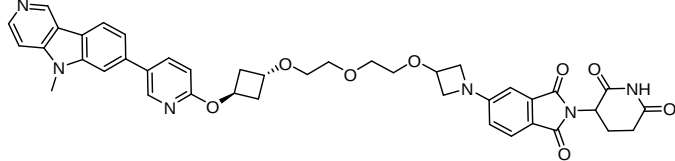
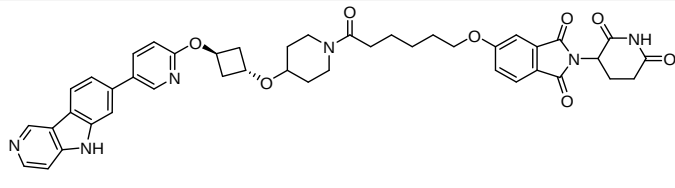
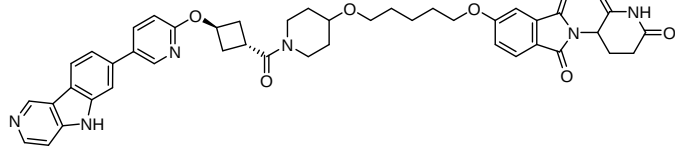
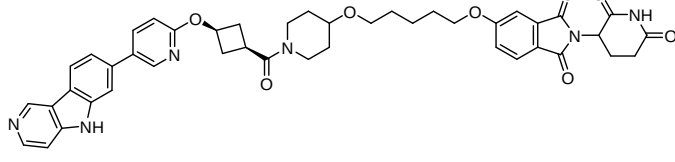
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

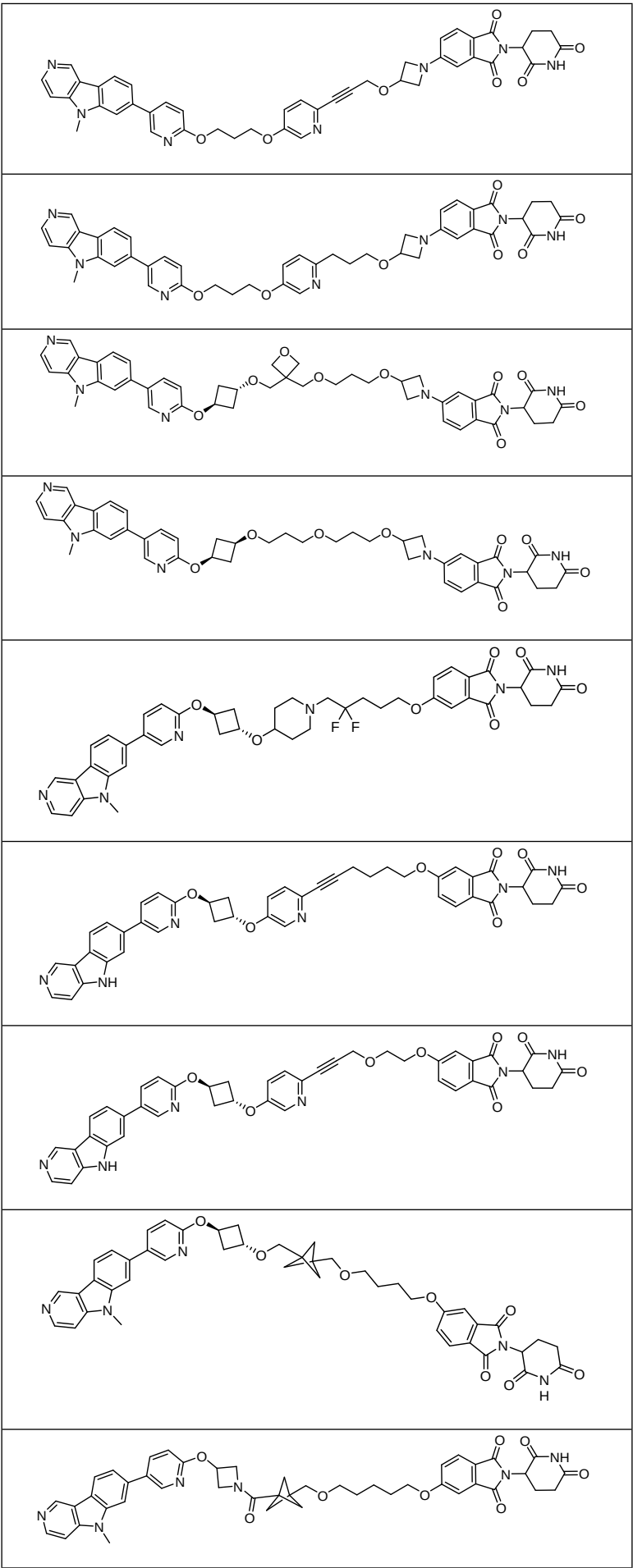
| |
|--|
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |

Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

| |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |

Ref. Expediente N° NC2019/0005712



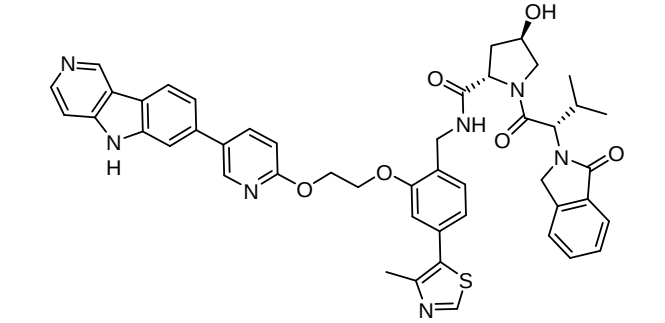
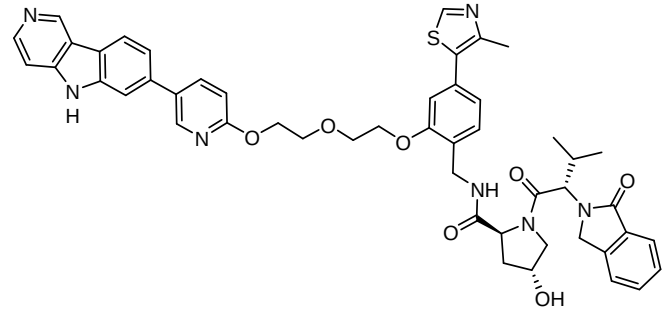
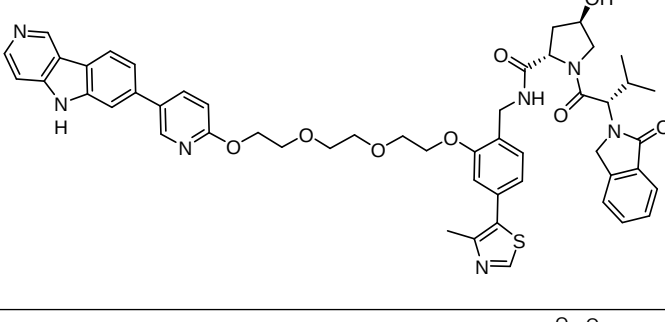
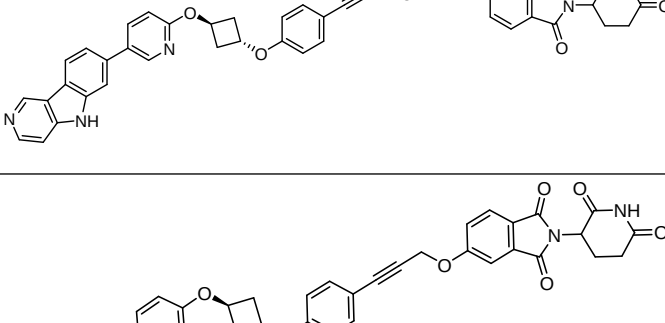
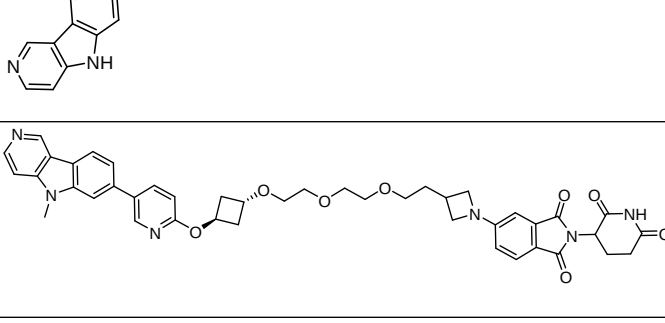
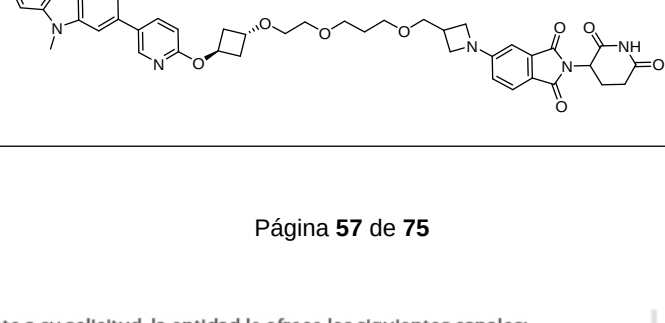
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

| |
|--|
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |

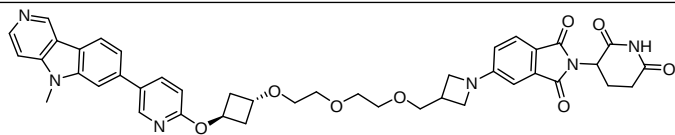
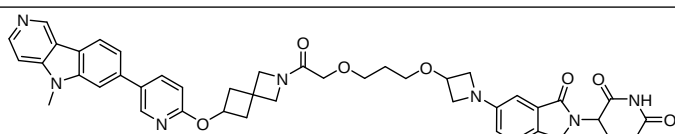
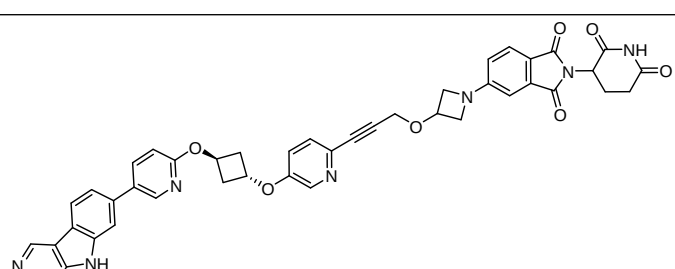
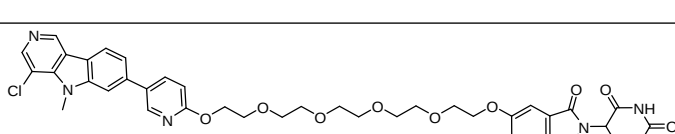
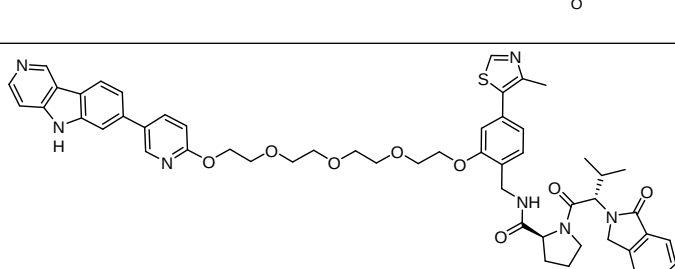
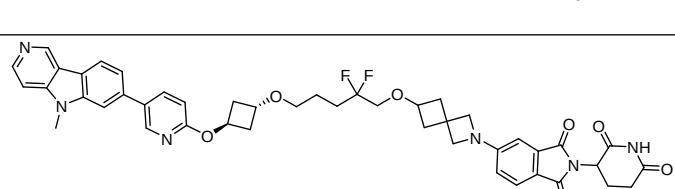
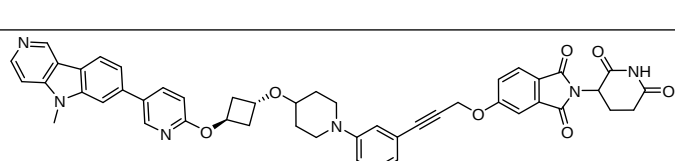
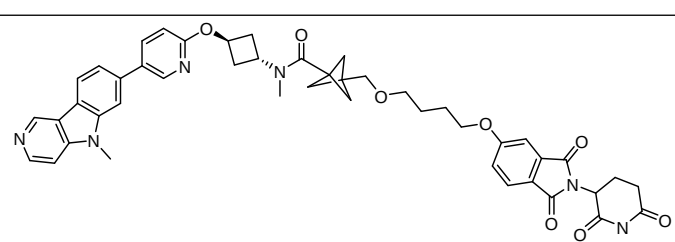
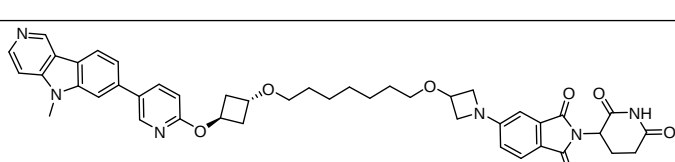
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

| |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |

Resolución N° 869

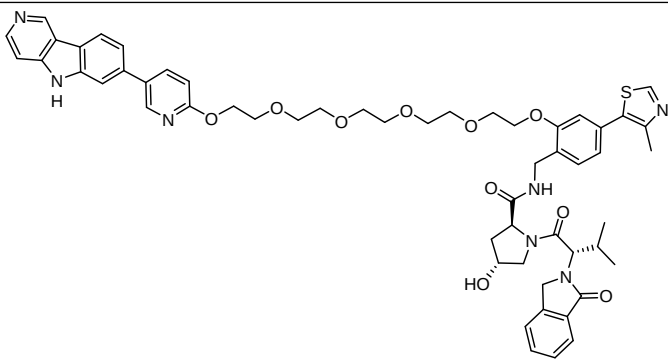
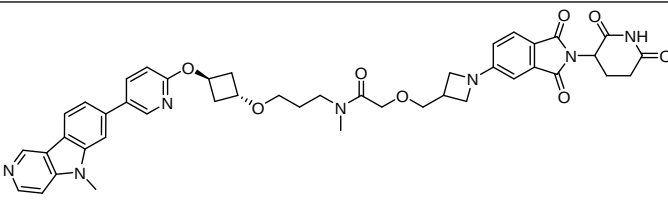
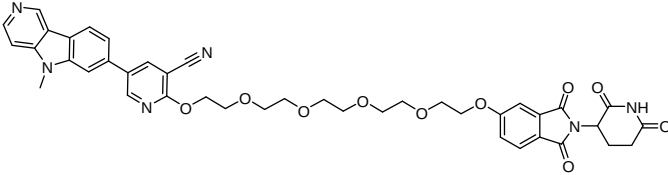
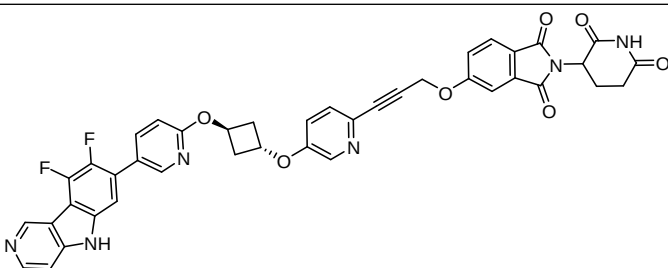
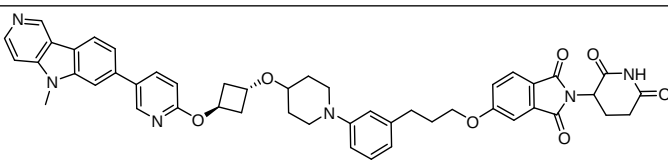
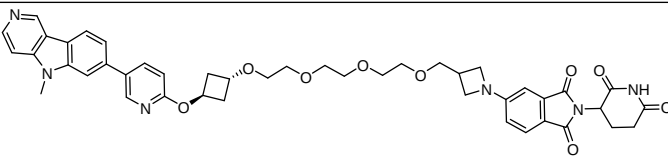
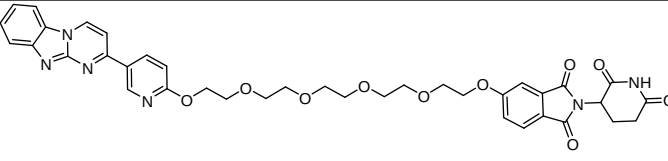
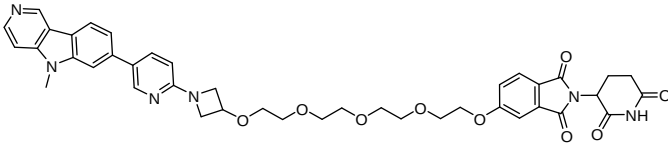
Ref. Expediente N° NC2019/0005712

| |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |



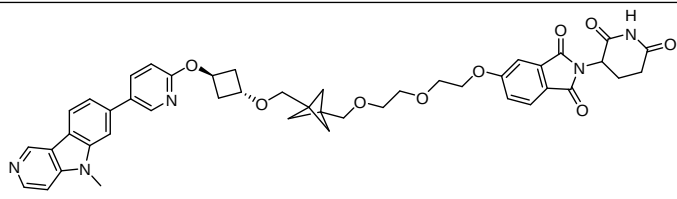
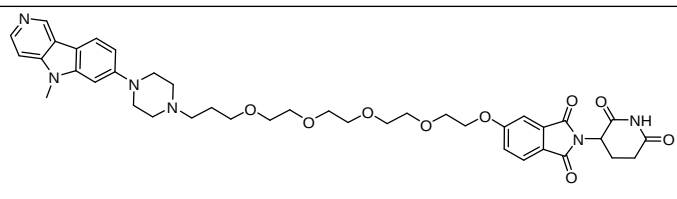
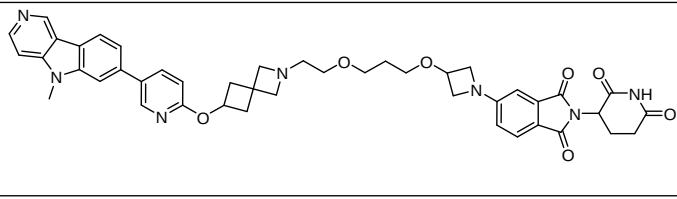
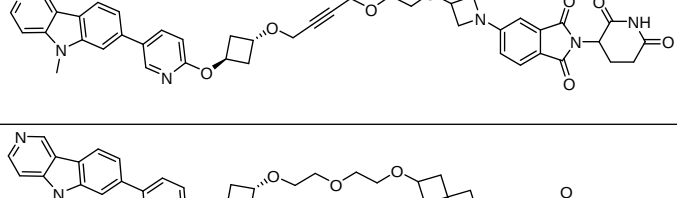
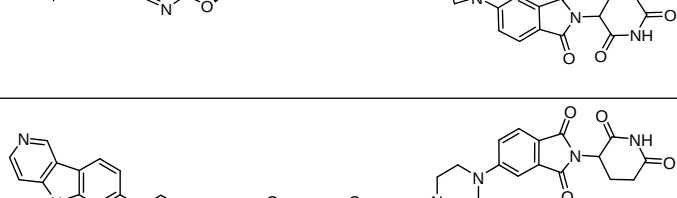
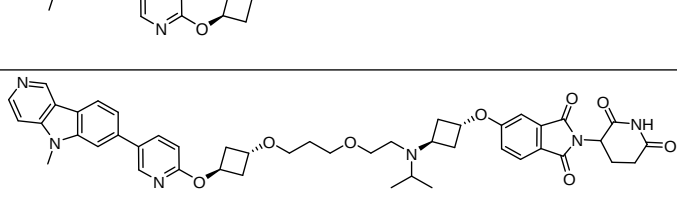
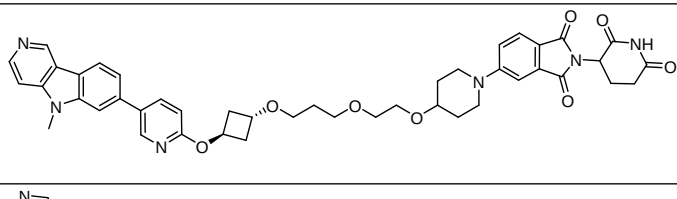
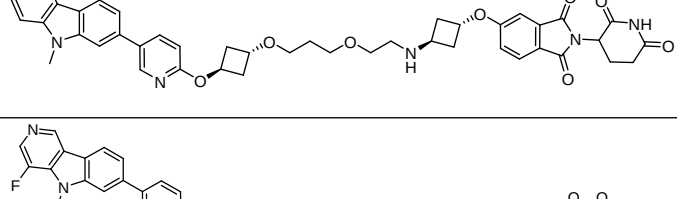
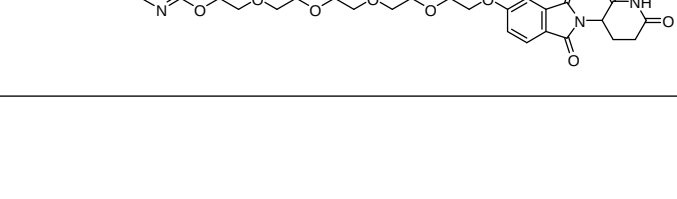
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

| |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |

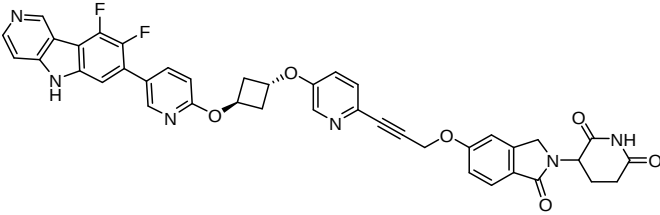
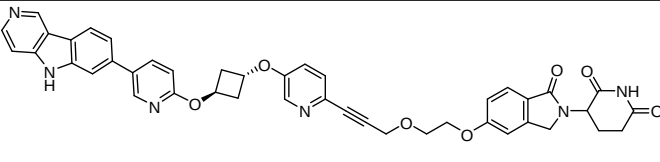
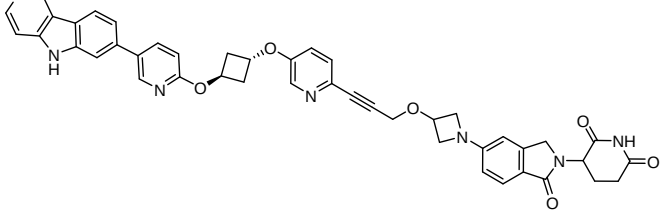
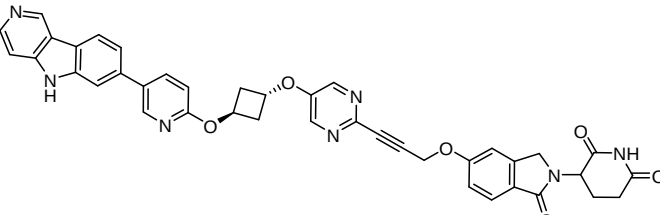
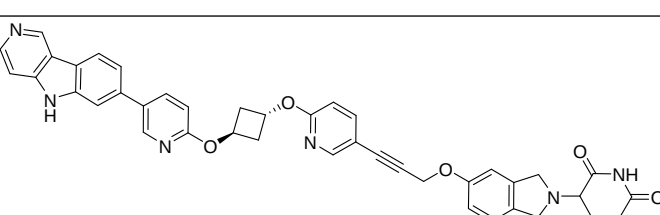
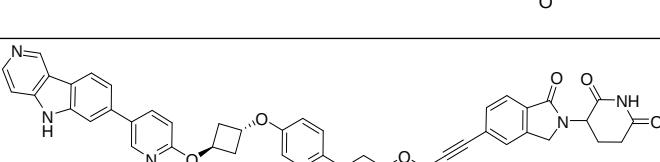
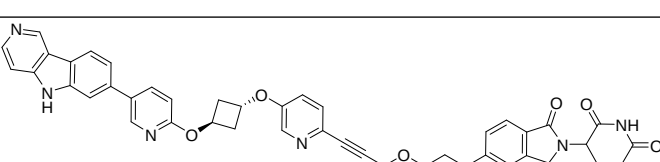
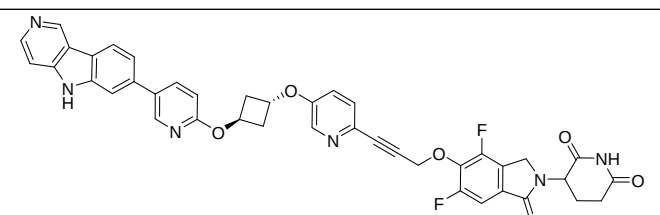
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

| |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |

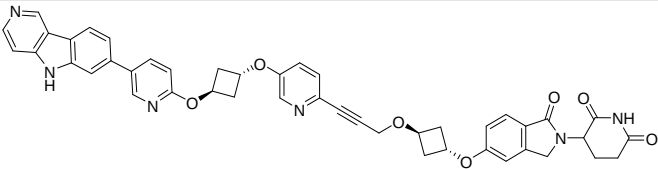
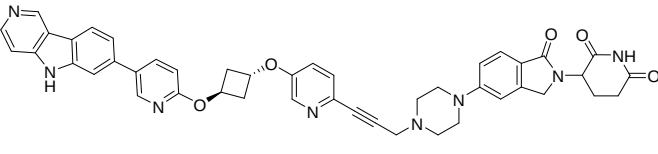
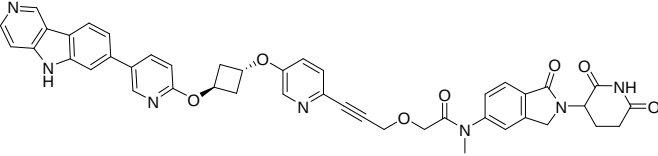
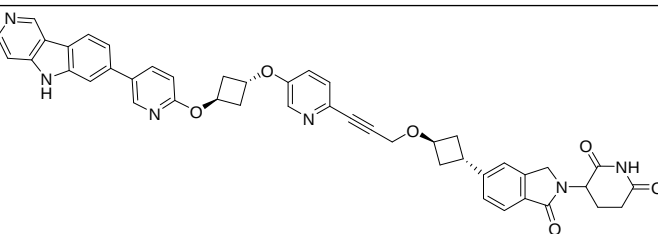
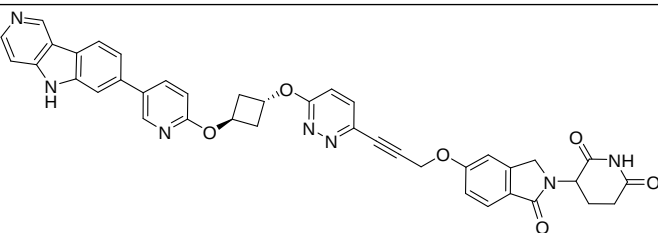
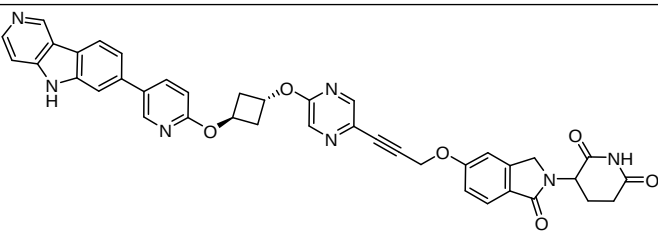
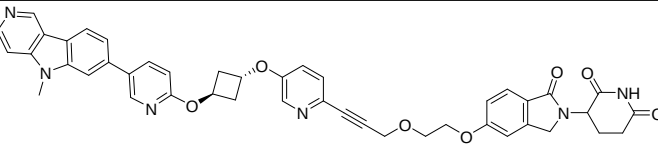
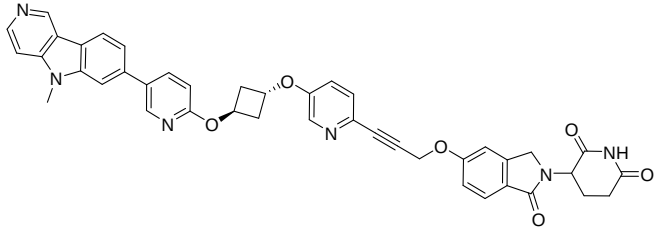
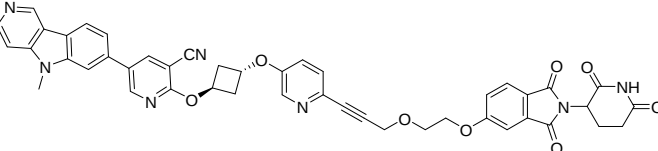
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

| |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |

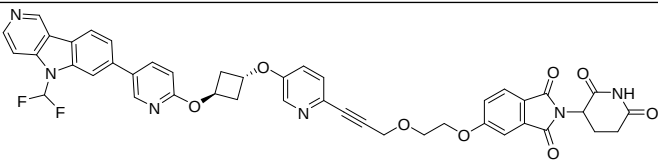
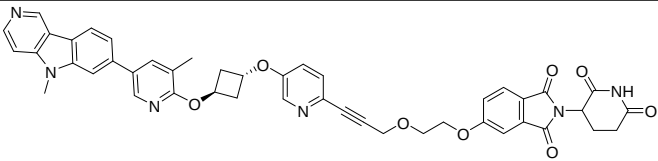
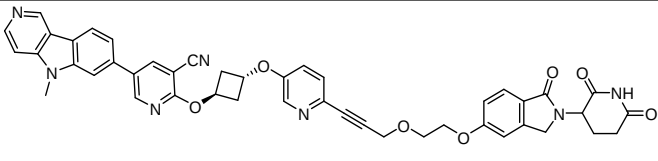
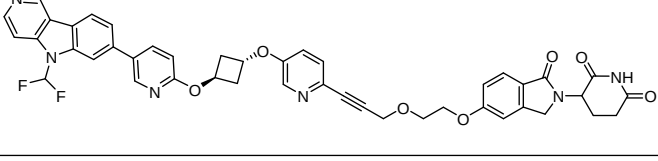
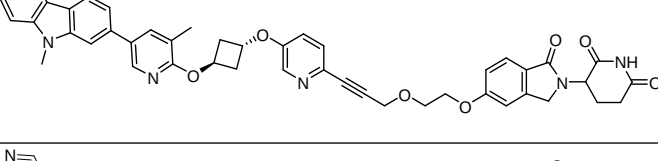
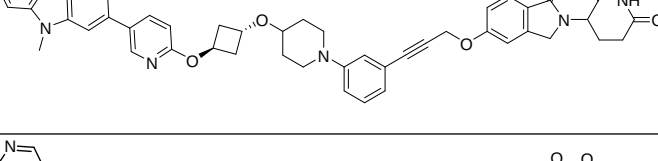
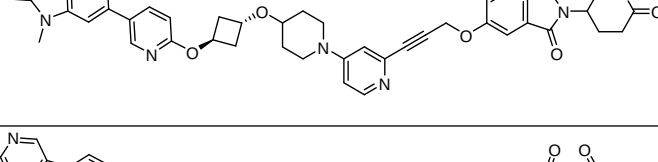
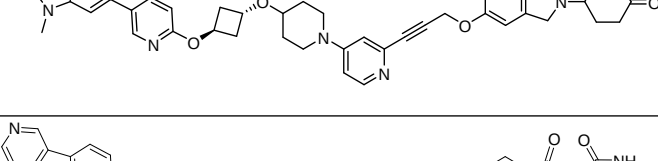
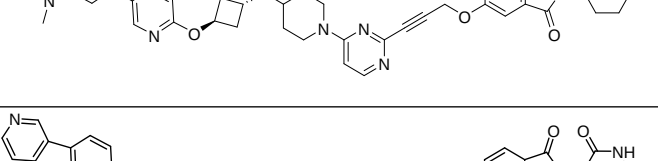
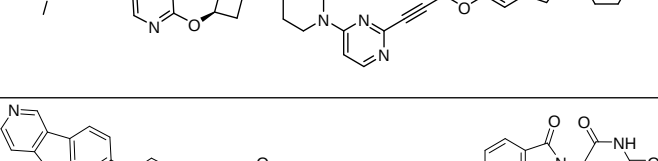
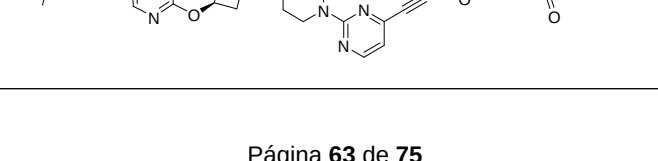
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

| |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |

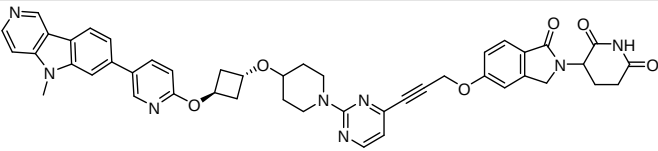
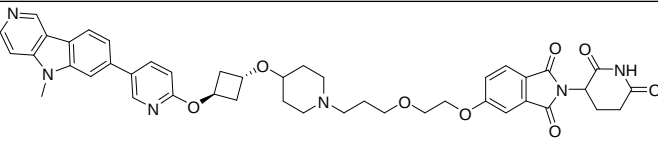
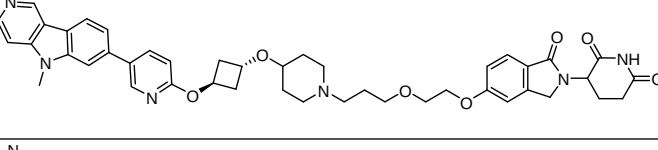
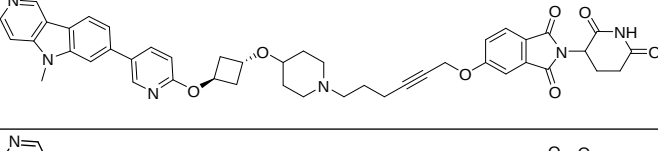
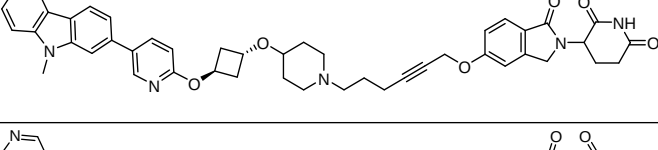
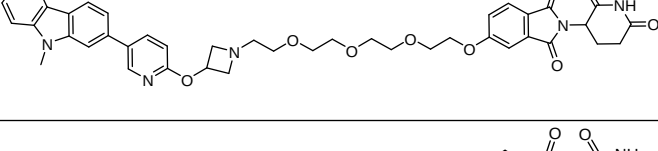
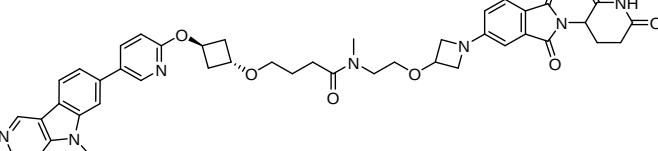
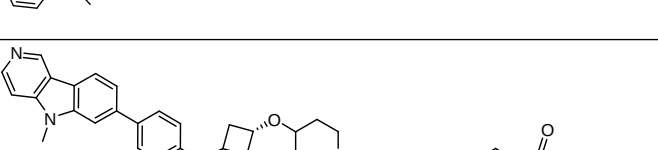
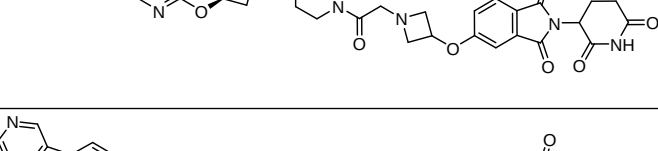
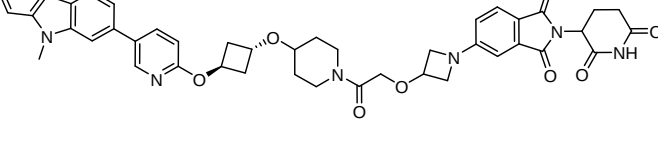
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

| |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |

Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

| |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |

Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

| |
|--|
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |

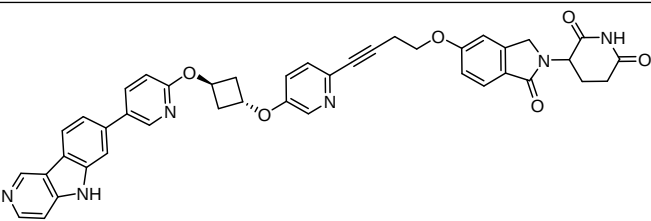
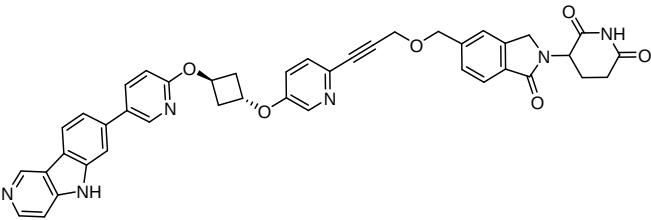
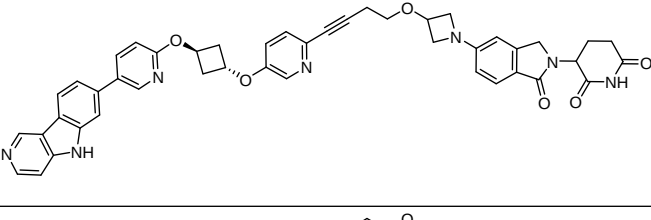
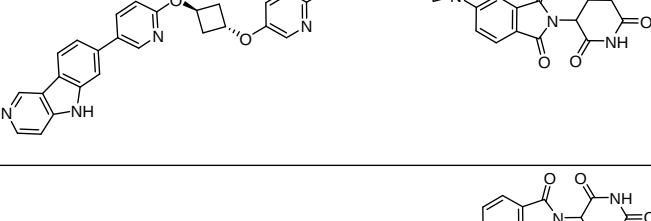
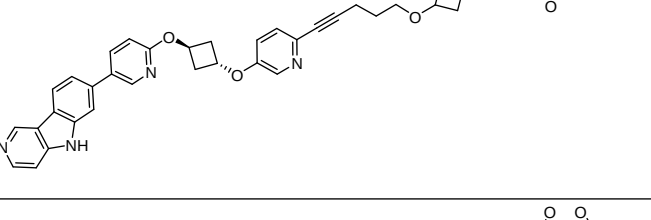
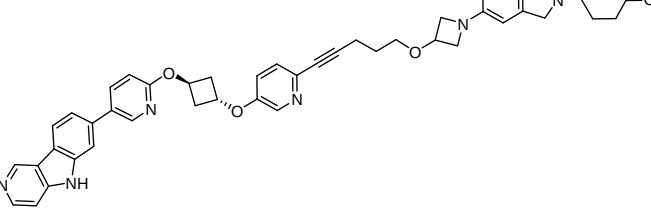
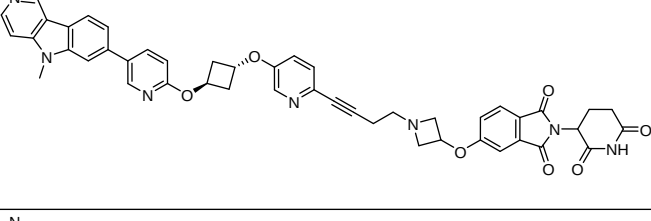
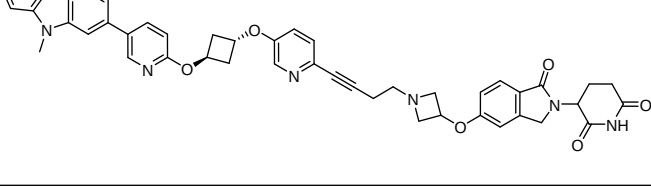
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

| |
|--|
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |

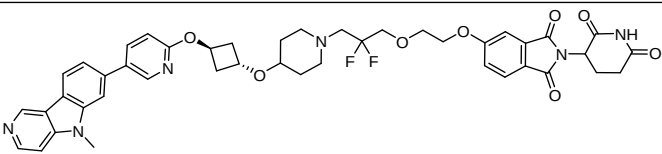
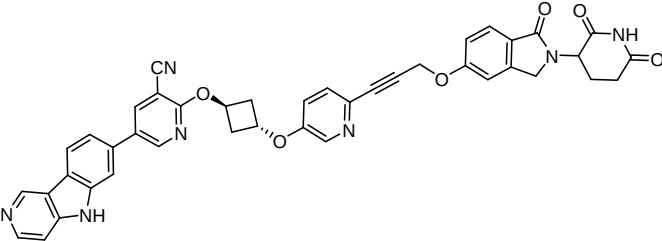
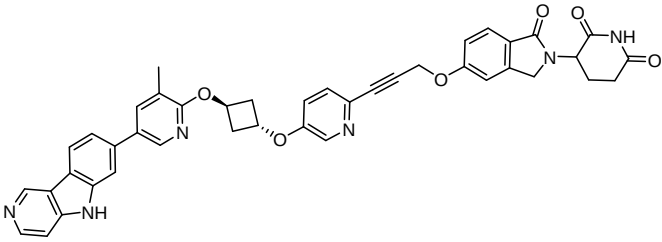
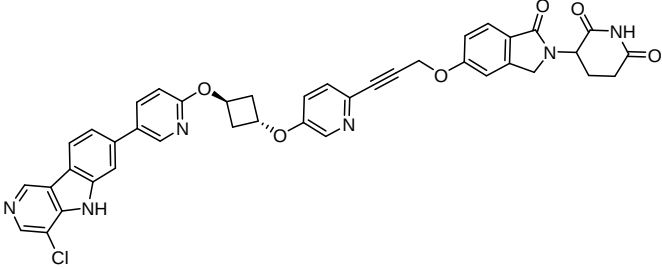
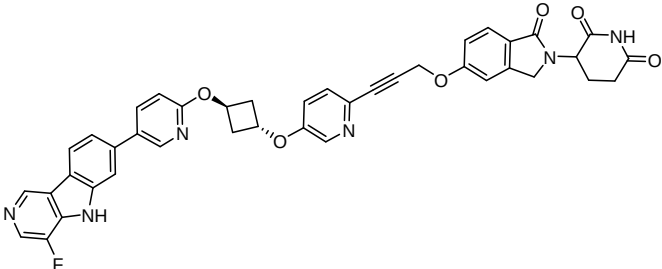
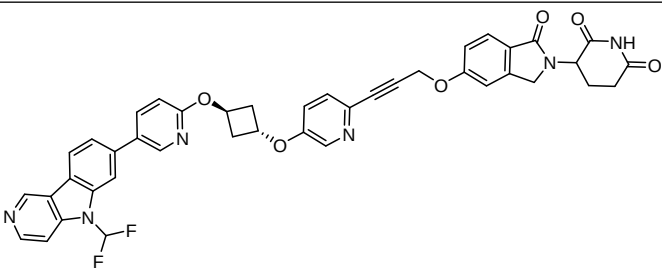
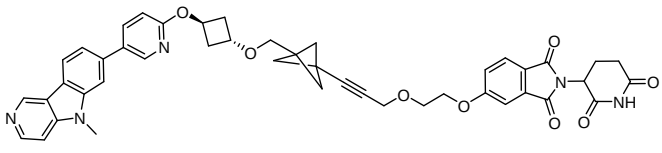
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

| |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |

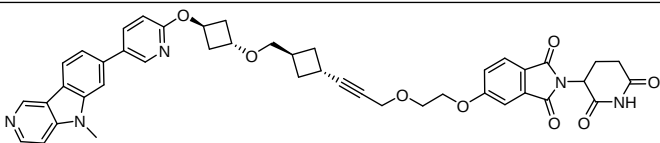
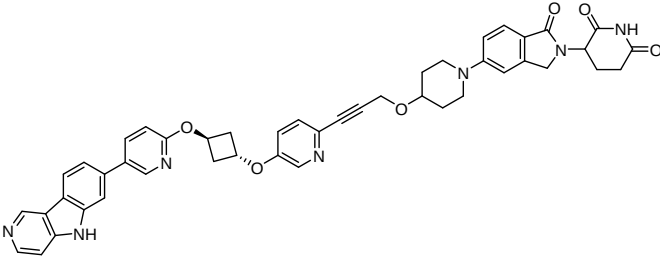
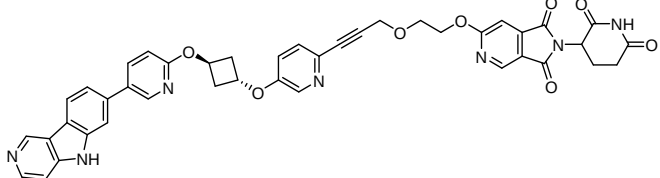
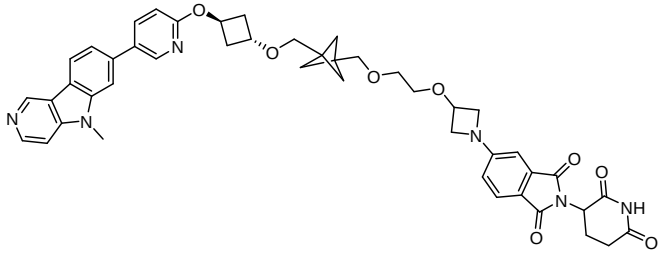
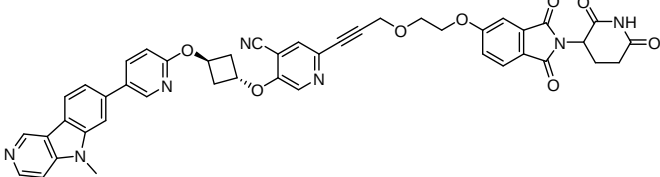
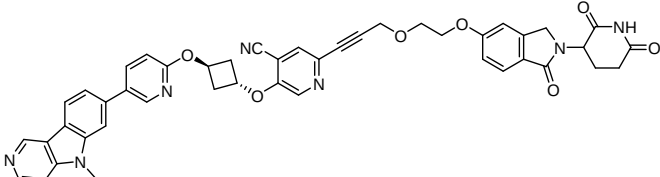
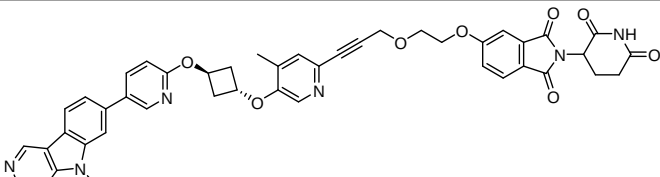
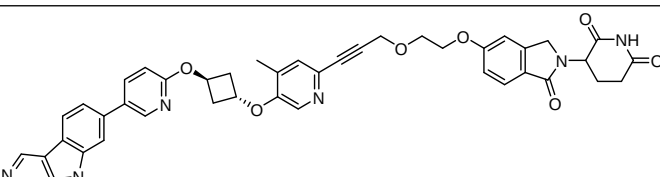
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

| |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |

Resolución N° 869

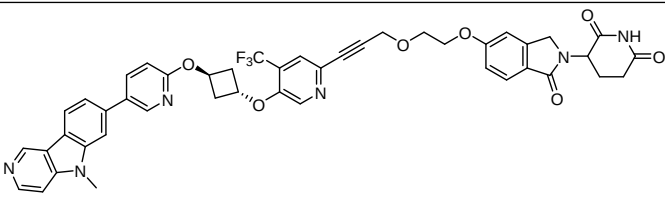
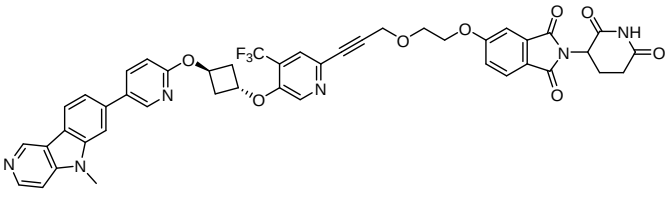
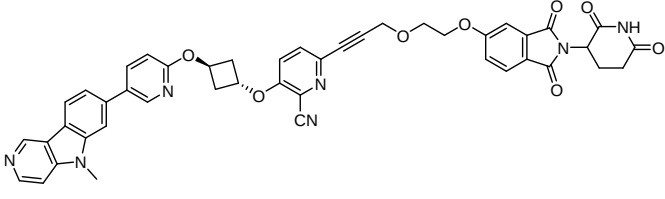
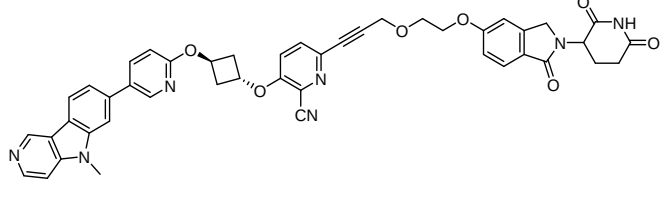
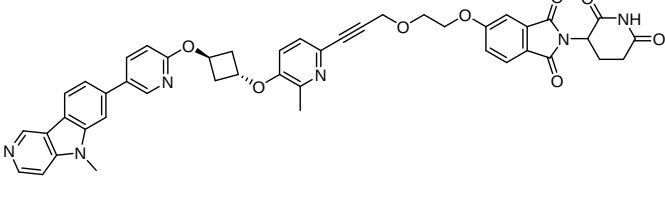
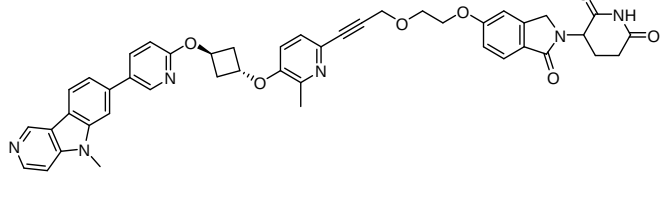
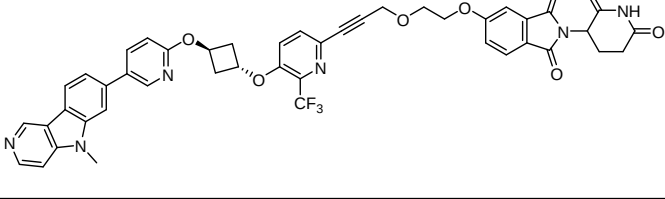
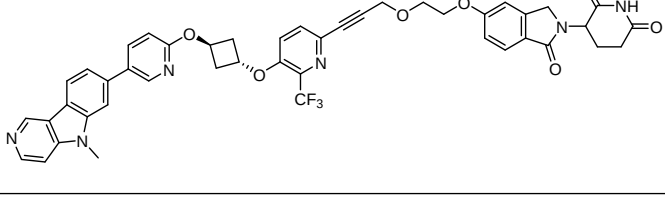
Ref. Expediente N° NC2019/0005712

| |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |



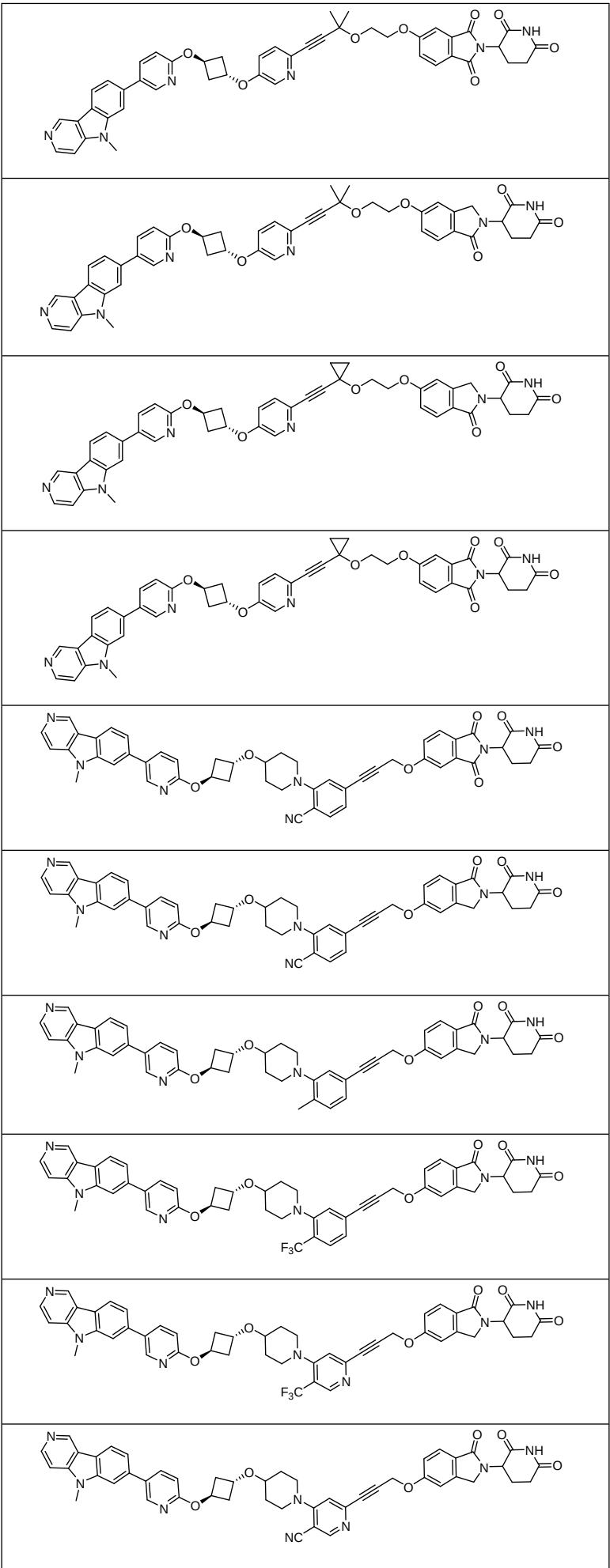
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

| |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |

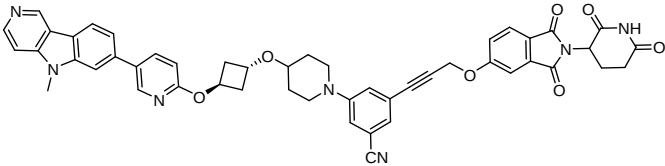
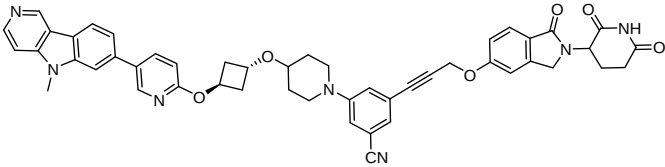
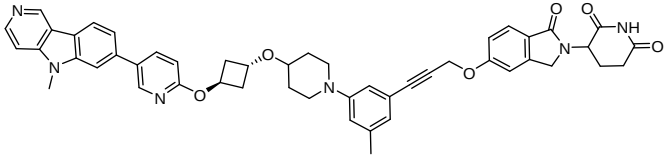
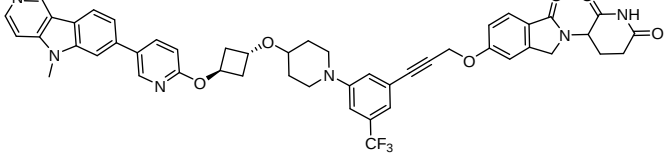
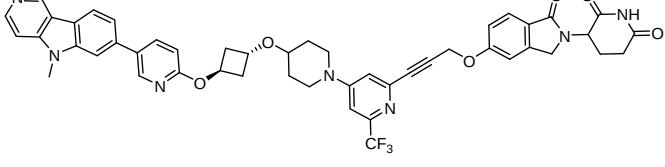
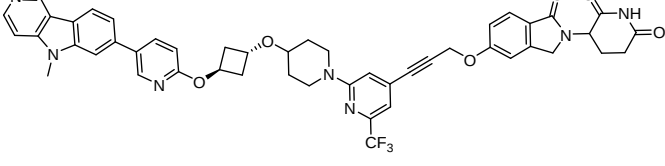
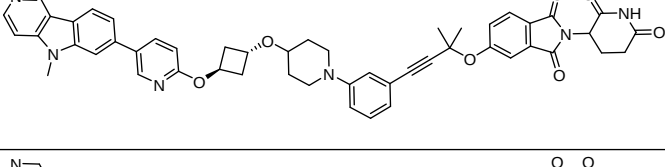
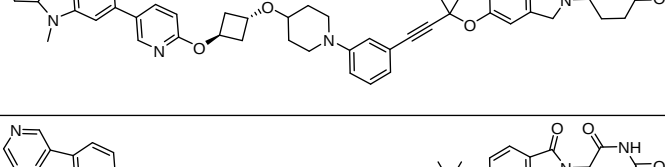
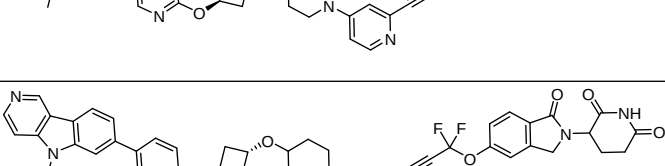
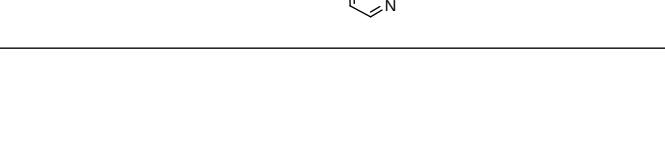


Ref. Expediente N° NC2019/0005712



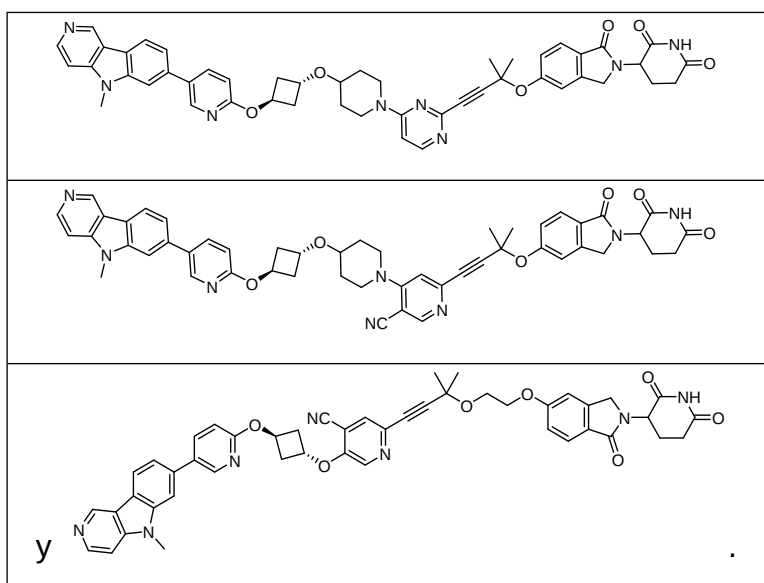
Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

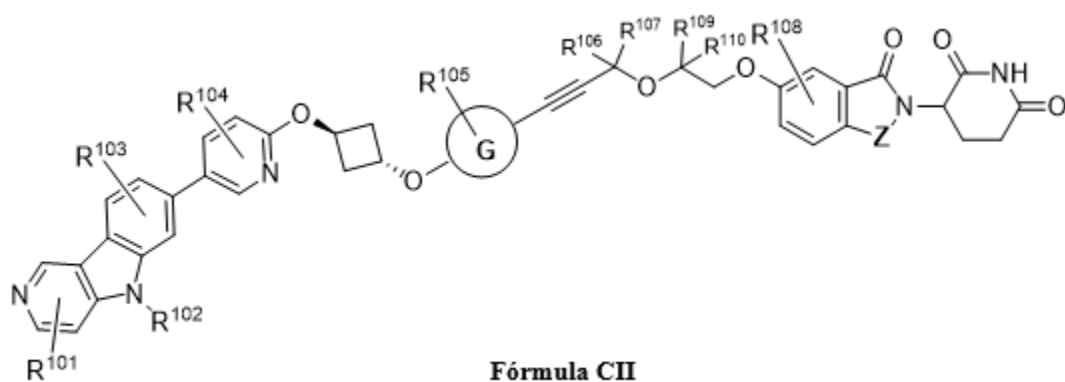
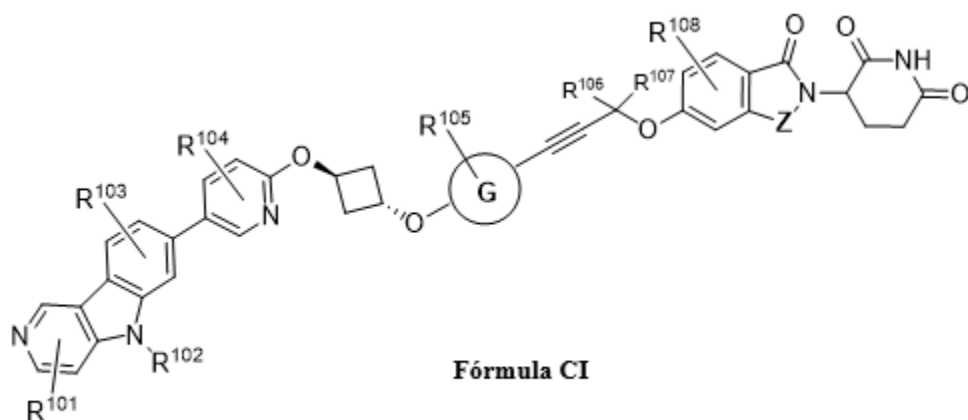
| |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |

Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712



13. El compuesto de conformidad con alguna de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el compuesto tiene una estructura química seleccionada de las Fórmulas CI hasta CV:



Resolución N° 869

Ref. Expediente N° NC2019/0005712

Z es CH₂ o C=O.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto bifuncional de conformidad con alguna de las reivindicaciones 1 a 13, y un vehículo aceptable farmacéuticamente.
15. El compuesto de conformidad con alguna de las reivindicaciones 1 a 13, en donde R¹¹⁸ y R¹¹⁹, tomados juntos con el átomo de carbono al que se unen, forman ciclopropanilo u oxetanilo.
16. El compuesto de conformidad con alguna de las reivindicaciones 1 a 13 y 15, en donde R¹²⁴ y R¹²⁵, tomados juntos con el átomo de carbono al que se unen, forman ciclopropanilo u oxetanilo.