

Señores

Superintendencia de Industria y Comercio

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

Ref: Expediente No. NC2023/0008369

Solicitud de Patente de Invención denominada «COMPUESTOS DERIVADOS DE ANILLO DE TRES MIEMBROS FUSIONADOS ARILOS, HETEROCICLOS, CICLOALQUILOS O HETEROARILOS SUSTITUIDOS, ENLAZADOS A OTRO ANILLO MONOCÍCLICO ARILO, CICLOALQUILO, HETEROCICLOS O HETEROARILOS DIRIGIDOS A LA PROTEÍNA TAU (PROTAC) Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN».

Fase nacional de la solicitud PCT/US2017/059604.

Solicitante: ARVINAS, INC.

Luz Helena Adarve, identificada como aparece al pie de mi firma, y obrando en mi condición de apoderada de **ARVINAS, INC.**, solicitante de la patente en referencia, a continuación, doy respuesta al Oficio **No. 14444** del 28 de agosto de 2023.

1. Respecto al título de la solicitud

En el numeral 4.1 del Oficio No. **14444**, se presentan las siguientes observaciones sobre el título de la solicitud:

*«El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título:
“COMPUESTOS DERIVADOS DE ANILLO DE TRES MIEMBROS FUSIONADOS ARILOS, HETEROCICLOS, CICLOALQUILOS O HETEROARILOS SUSTITUIDOS, ENLAZADOS A OTRO ANILLO MONOCÍCLICO ARILO, CICLOALQUILO, HETEROCICLOS O*

*HETEROARILOS DIRIGIDOS A LA PROTEÍNA TAU (PROTAC) Y
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN”»*

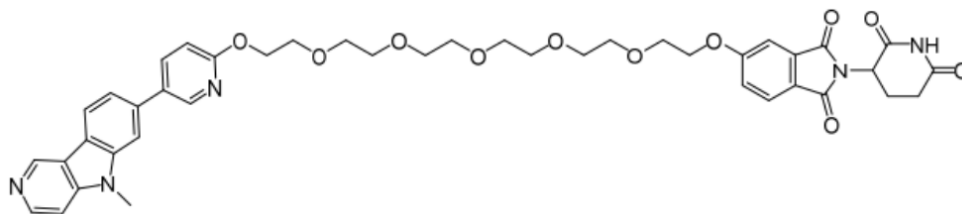
El solicitante respetuosamente no está de acuerdo con esta aseveración, sin embargo, con el único fin de agilizar el enjuiciamiento, es deseo del solicitante cambiar el título de la solicitud al siguiente, tal y como lo sugiere el examinador:

*«COMPUESTOS DERIVADOS DE ANILLO DE TRES MIEMBROS FUSIONADOS
ARILOS, HETEROCICLOS, CICLOALQUILOS O HETEROARILOS SUSTITUIDOS,
ENLAZADOS A OTRO ANILLO MONOCÍCLICO ARILO, CICLOALQUILO,
HETEROCICLOS O HETEROARILOS DIRIGIDOS A LA PROTEÍNA TAU (PROTAC) Y
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN»*

2. Respecto a las Objeciones a la Claridad y Concisión de las reivindicaciones (Artículo 30 de la Decisión 486)

En el numeral 4.2 del Oficio No. **14444**, se presentan las siguientes objeciones a la claridad de las reivindicaciones:

- *La reivindicación 1 no es concisa cuando en ella se reclama: “heteroarilo de 5 o 6 miembros”, “heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros”, “alquilo, alquenilo, haloalquilo, alcoxi, fluoroalcoxi, alquilamino, dialquilamino”, puesto que con dichos términos generales se podrían presentar múltiples opciones de diferentes sustituciones y a su vez de compuestos que no encuentran sustento en el capítulo descriptivo. Al revisar el capítulo descriptivo y sus ejemplos, se observan compuestos que presentan un tipo de estructura similar al que se observa en el ejemplo 131:*



Se sugiere señalar los compuestos específicos de interés, de conformidad con el sustento de la descripción.

- *La anterior objeción aplica para las reivindicaciones 2 a 6 que emplean algunos de los términos anteriormente señalados y que se consideran*

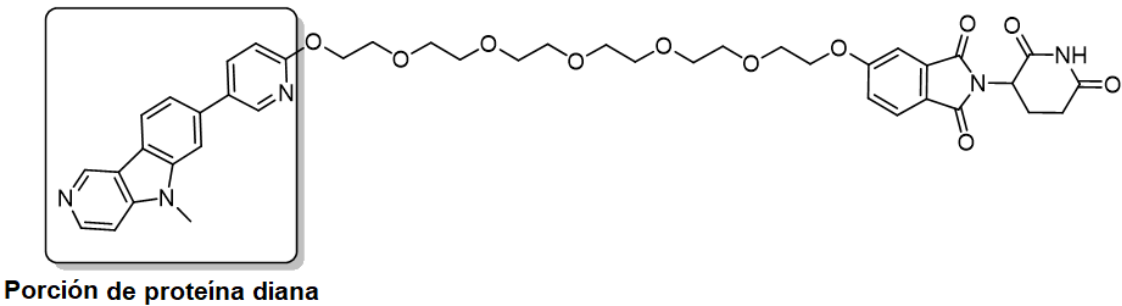
ambiguos e imprecisos. Se sugiere delimitar la invención a los compuestos específicos, teniendo en cuenta el sustento de la descripción y que no coincidan con la materia concedida en la solicitud parental.

- *Las reivindicaciones 8 a 10 no son concisas porque de la manera en que están reclamadas se podrían presentar infinidad de composiciones que no encuentran sustento en el capítulo descriptivo. Se sugiere delimitar correctamente las composiciones de interés.*

Con el fin de avanzar en el enjuiciamiento de la presente solicitud, sin que esto signifique que el solicitante acepta las anteriores objeciones, **es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 7 reivindicaciones**, que encuentran su debido sustento en las reivindicaciones y la descripción originalmente presentadas, sin que ello conlleve ampliación de la invención.

El solicitante respetuosamente no está de acuerdo con las anteriores objeciones formales formuladas por este despacho debido a que cualquier persona con conocimientos ordinarios en la materia entendería que se puede esperar que pequeñas variaciones de las estructuras de las fracciones dirigidas a la proteína ejemplificadas dentro del alcance de la reivindicación 1 demuestren efectos inhibidores, justificando así el alcance de la reivindicación 1.

Además, una persona con conocimientos ordinarios en la materia entendería que la actividad inhibitoria de los compuestos PROTAC bifuncionales ejemplificados en los ejemplos 1-7, 10-26, 41, 42 y 48-330 surge de la fracción dirigida a la proteína (PTM), es decir, la fracción basada en anillos fusionados 6-5-6 en el PROTAC. Dicha PTM se resalta a continuación para la estructura del Ejemplo 131.



Ejemplo 131

Por lo tanto, las reivindicaciones de la presente solicitud están debidamente respaldadas en la descripción publicada de la solicitud en fase internacional, al menos, por ejemplo, en la divulgación en el párrafo [0074] de la página 22, en los párrafos [0082] a [0086] de las páginas 24 a 26, en los párrafos [0090] y [0091] de las páginas 28 a 33; en los procedimientos de síntesis de los párrafos [0278] y [0279] de la página 205, en los párrafos [0288] a [0293] en las páginas 207 a 209, en los párrafos [0347] a [0354] en las páginas 218 y 219, en los párrafos [0372] a [0375] en las páginas 223 y 224, en los párrafos [0386] a [0393] en las páginas 226 a 228, en los párrafos [0406] y [0407] en la página 230, en los párrafos [0412] a [0415] en las páginas 231 y 232, en los párrafos [1041] a [1048] en las páginas 370 a 372, en los párrafos [1065] a [1072] en las páginas 376 y 377, en los párrafos [1082] a [1087] en las páginas 379 y 380; y en los datos biológicos de los compuestos PROTAC correspondientes de los ejemplos 1 a 7, 10 a 26, 41, 42 y 48 a 330 del Cuadro 1 de la solicitud PCT correspondiente (PCT/US2017/059604).

Sin embargo, con el único fin de acelerar el enjuiciamiento de la presente solicitud, y sin consentir la validez de las objeciones planteadas, se modifican las presentes reivindicaciones para eliminar los términos «*alquenilo*», «*alcoxi*», «*fluoroalcoxi*», «*alquilamino*», y «*dialquilamino*», a fin de especificar los rangos de carbono para todos los grupos alquilo y haloalquilo, y alinearse más estrechamente con los compuestos ejemplificados.

Además, sobre las anteriores reivindicaciones 8 a 10, este despacho las objeta por supuestamente carecer de apoyo en la descripción. En particular, la Oficina alega que estas reivindicaciones «*podrían presentar infinidad de composiciones*» y sugiere que, por lo tanto, no están correctamente delimitadas.

El solicitante tampoco está de acuerdo con esta aseveración debido a que una persona del oficio medianamente versada en la materia entendería que la adición de un agente bioactivo adicional a las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la reivindicación 1 daría lugar a efectos inhibidores, lo que justificaría el alcance de las anteriores reivindicaciones 8 a 10. Sin embargo, con el único fin de acelerar el enjuiciamiento de la presente solicitud y sin aceptar la validez de dicha objeción, se modifica la anterior reivindicación 8, correspondiente a la actual reivindicación 7, para limitar los agentes a determinados inhibidores de gp-P y se cancelan las anteriores reivindicaciones 7 a 10 sin esto signifique que el solicitante esté renunciando a lo definido en dichas reivindicaciones.

3. Respecto a la Determinación del Estado de la Técnica y al Examen de Patentabilidad

En los numerales 5, 6 y 7 del oficio citado, ese Despacho concluye que las reivindicaciones de la presente solicitud de patente carecen de nivel inventivo frente a las enseñanzas del documento **WO2016146985** (D1).

3.1. Novedad y nivel inventivo

Aunque el Examinador haya citado el documento D1 para objetar la altura inventiva de la presente invención, es posible afirmar que éste no enseña las características esenciales de la invención como se explica a continuación.

Este despacho alega que *«la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a modificar las sustituciones sobre el anillo fusionado tricíclico de los compuestos del documento D1, de manera alternativa, para así llegar al objeto de la reivindicación 1»*.

El solicitante respetuosamente no está de acuerdo con lo anterior. Las actuales reivindicaciones de la presente solicitud especifican porciones de proteínas diana con un núcleo basado en anillos fusionados 6-5-6 que está unido a un anillo de 6 miembros. Diferente a las reivindicaciones de la presente solicitud, el documento D1 revela compuestos a base de pirrolidina, compuestos a base de anillos fusionados 5-7-5 y compuestos PROTAC.

Por lo tanto, la persona del oficio medianamente versada en la materia estaría motivada por el documento D1 a buscar compuestos adicionales a base de pirrolidina, compuestos a base de anillos fusionados 5-7-5 y compuestos PROTAC.

Dichos compuestos divulgados en el documento D1 son estructuralmente distintos de los compuestos que se reclaman en la presente solicitud, y, por lo tanto, la persona del oficio en conocimiento del documento D1 se alejaría de la invención de la presente solicitud.

Por lo anterior, se concluye que las reivindicaciones independientes en cuestión poseen características que no se dan a conocer de manera obvia para una persona

del oficio medianamente versada en la materia por el documento D1, por ende, la presente invención debe ser considerada como novedosa y con nivel inventivo sobre el estado de la técnica presentado por el Examinador.

4. Conclusión

Las modificaciones realizadas a las reivindicaciones de la presente solicitud de patente y las aclaraciones presentadas a lo largo del presente escrito permiten superar completamente las objeciones realizadas a la claridad de las reivindicaciones, por lo cual, la presente solicitud cumple a cabalidad las exigencias establecidas por el artículo 30 de la Decisión 486 según los requerimientos del Examinador.

De otra parte, los argumentos expuestos en el numeral 3 del presente escrito ponen de manifiesto de una manera clara y contundente que lo revelado en las nuevas reivindicaciones de la presente solicitud resulta completamente novedoso e inventivo sobre las enseñanzas del estado del arte más cercano representado por el documento D1, toda vez que nada dentro de dichos documentos revela en forma directa o al menos llega a sugerir todas las características de la reivindicación 1 como lo hace la solicitud. Por consiguiente, no se puede derivar la inexistencia de los requisitos de ley para la concesión del privilegio de patentabilidad.

En consecuencia, me permito solicitar a ese Despacho, proceder con la revisión de las modificaciones y de los argumentos aquí presentados, para conceder el privilegio de patente solicitado para la materia objeto de las 7 reivindicaciones ahora presentadas en el capítulo reivindicatorio modificado, y que de subsistir alguna duda o inquietud respecto a la patentabilidad de la presente invención, a pesar de las modificaciones y argumentos técnicos ahora presentados, sin apartarse del espíritu inventivo originalmente revelado en la solicitud internacional, se le brinde la oportunidad al solicitante de aclararla o de limitar aún más la invención, mediante la emisión de un segundo examen de fondo, teniendo en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio que se somete a revisión, antes de que se emita una decisión definitiva por parte de ese Despacho, de conformidad con lo dispuesto en 1.2.2.5.1 del artículo primero de la Resolución 54093 de 2012.

5. Anexos

Junto con este escrito se incluye lo siguiente:

- Capítulo reivindicatorio modificado, en donde se han llevado a cabo las modificaciones mencionadas anteriormente.

6. Pagos

Junto con esta respuesta se paga la tasa correspondiente a la modificación del capítulo reivindicatorio.

7. Petición

Solicito al Despacho, y en el evento que el examinador considere que pese a las modificaciones presentadas aún existen objeciones, que proceda a emitir un segundo examen de fondo sobre el nuevo capítulo reivindicatorio presentado.

En este sentido requiero se me comunique a través del SIPI o cualquier otro medio la existencia de estas objeciones para, de esta manera, si procede, realizar el nuevo pago del examen de patentabilidad de la solicitud de la referencia.

Atentamente,



LUZ HELENA ADARVE GÓMEZ.

C.C 41.575.435 de Bogotá.

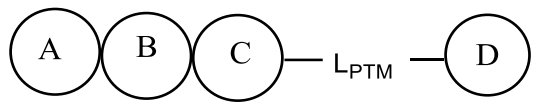
T.P. 14.884 C.S.J.

FJG

P-1241

REIVINDICACIONES (con marcas de modificación)

1. Un compuesto que tiene la estructura química:



o una de sus sales aceptables farmacéuticamente,
en donde:

los anillos A, B, y C, y ~~D~~ se seleccionan independientemente de ~~un~~ arilo de 5 o 6 miembros, ~~un~~ heteroarilo de 5 o 6 miembros, ~~un cicloalquilo de 4 a 7 miembros~~, o ~~un~~ heterocicloalquilo de ~~4~~ 5 a 7 ~~6~~ miembros, donde el contacto entre los círculos indica la fusión de los anillos, y los anillos A, B, y C, y ~~D~~ son opcionalmente sustituidos con ~~1, 8~~ 2, o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de alquilo de ~~C₁₋₆, alquenilo~~, haloalquilo de ~~C₁₋₆~~, halógeno, hidroxilo, ~~alcoxi, fluoroalcoxi, amino,~~ alquilamino, dialquilamino, acilamino, trifluorometilo y ciano;

el anillo D se selecciona de arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros, o heterocicloalquilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, y ciano;

~~L_{PTM} se selecciona dees un enlace, uno alquilo de C₁₋₆, un alquenilo y un alquinoilo, opcionalmente interrumpidos por uno o más anillos, o uno o más grupos funcionales seleccionados de los grupos O-, S-, NR¹_{PTM}-, N=N-, S(O)-, SO₂-, C(O)-, NHC(O)-, -C(O)NH-, NHSO₂-, NHC(O)NH-, NHC(O)O-, y OC(O)NH-, en donde el dicho grupo funcional se localiza opcionalmente en ambos extremos de L_{PTM}; y~~

~~R¹_{PTM} se selecciona de H o alquilo.~~

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde ~~uno o más de los~~ anillo A, anillo B, y anillo C son cada uno independientemente arilo de 5 o 6 miembros ~~opcionalmente sustituido~~, o ~~un~~ heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, ~~donde el cada~~ sustituyente ~~opcional es~~ independientemente seleccionado de alquilo de ~~C₁₋₆, alquenilo~~, haloalquilo de ~~C₁₋₆~~, halógeno, hidroxilo, ~~alcoxi, fluoroalcoxi,~~ amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, trifluorometilo y ciano.

3. ~~El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde:~~

~~los anillos A, B y C son cada uno independientemente un arilo fusionados de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo fusionados de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;~~

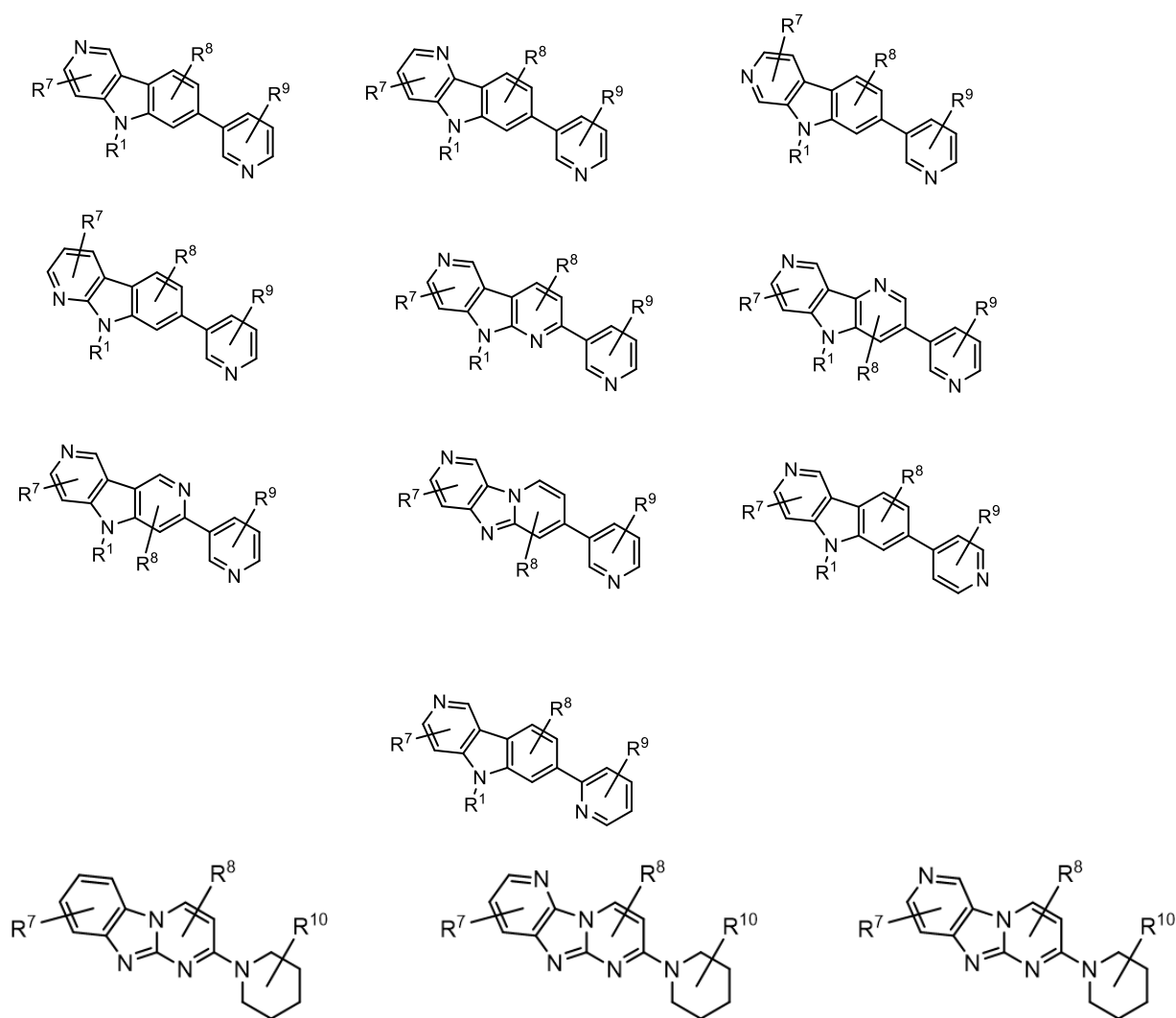
~~L_{PTM} se selecciona de un enlace o un alquilo; y~~

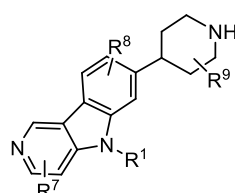
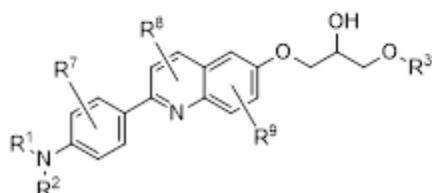
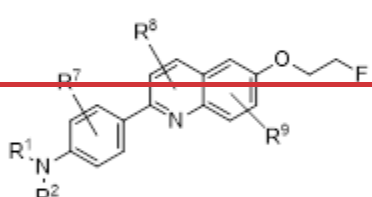
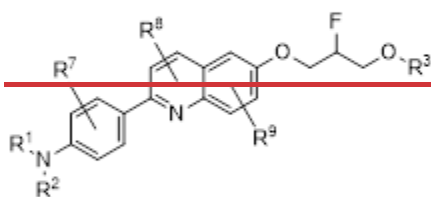
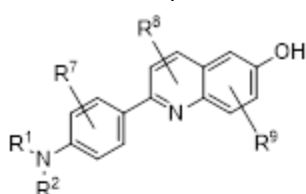
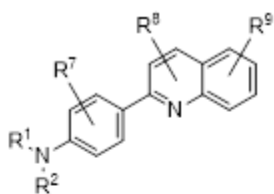
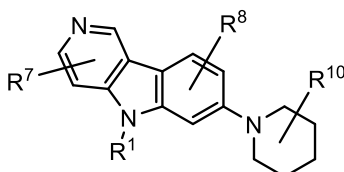
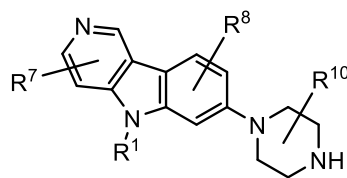
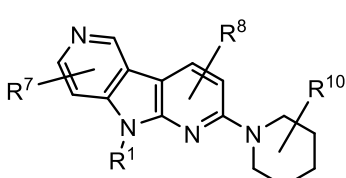
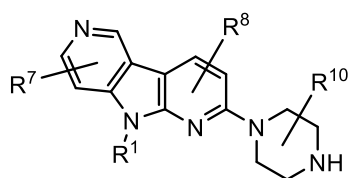
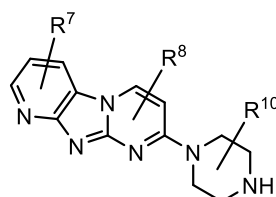
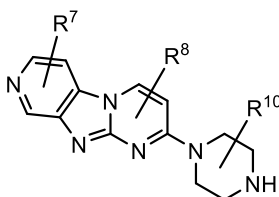
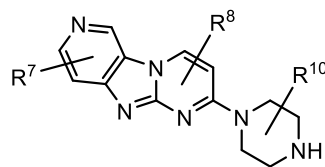
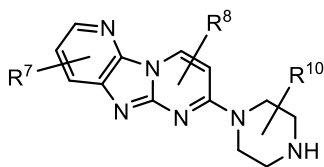
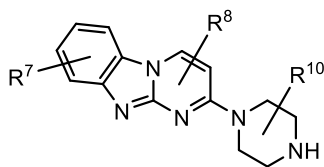
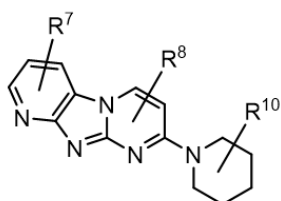
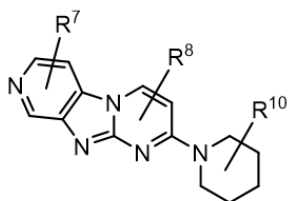
~~el anillo D se selecciona de un arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo de 6 miembros opcionalmente sustituido;~~

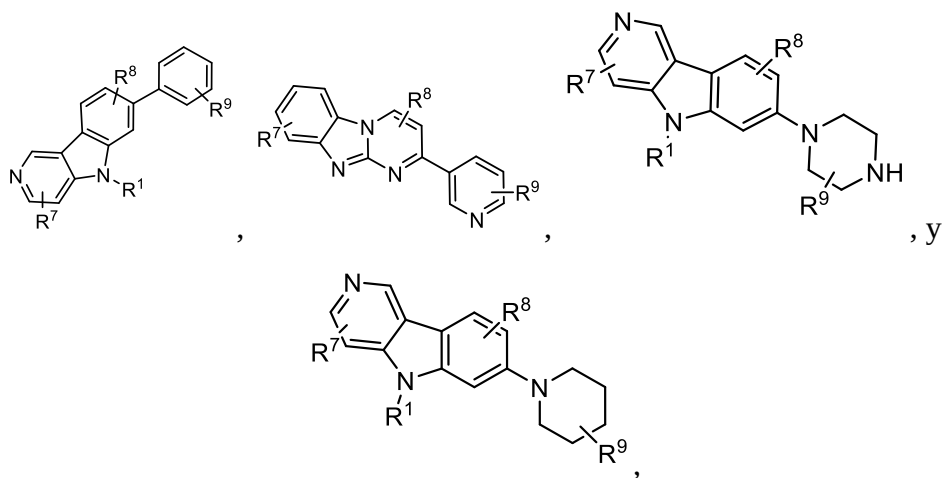
~~en donde los sustituyentes opcionales de los anillos A, B, C y D se seleccionan independientemente de alquilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluorometilo y ciano.~~

43. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1; en donde:
los anillos A y C son cada uno independientemente ~~un~~ fenilo ~~opcionalmente sustituido~~ o un ~~anillo~~ heteroarilo de 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes;
el anillo B es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1 sustituyente;
L_{PTM} es un enlace; y
el anillo D es heteroarilo de 6 miembros ~~opcionalmente sustituido~~ o un heterocicloalquilo de 6 miembros cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes,
en donde los sustituyentes opcionales de los anillos A, B, C y D se seleccionan independientemente de alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, ~~alcoxi,~~ ~~amino,~~ ~~dialquilamino,~~ ~~trifluorometilo,~~ ~~o~~ y ciano, y en donde un átomo de nitrógeno de cualquiera de los anillos A, B, C y D no se conecta directamente a un heteroátomo o a un átomo de carbono, al que se une directamente otro heteroátomo.

54. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde ~~la PTM~~ el compuesto se ~~representa por una estructura química~~ seleccionada de:



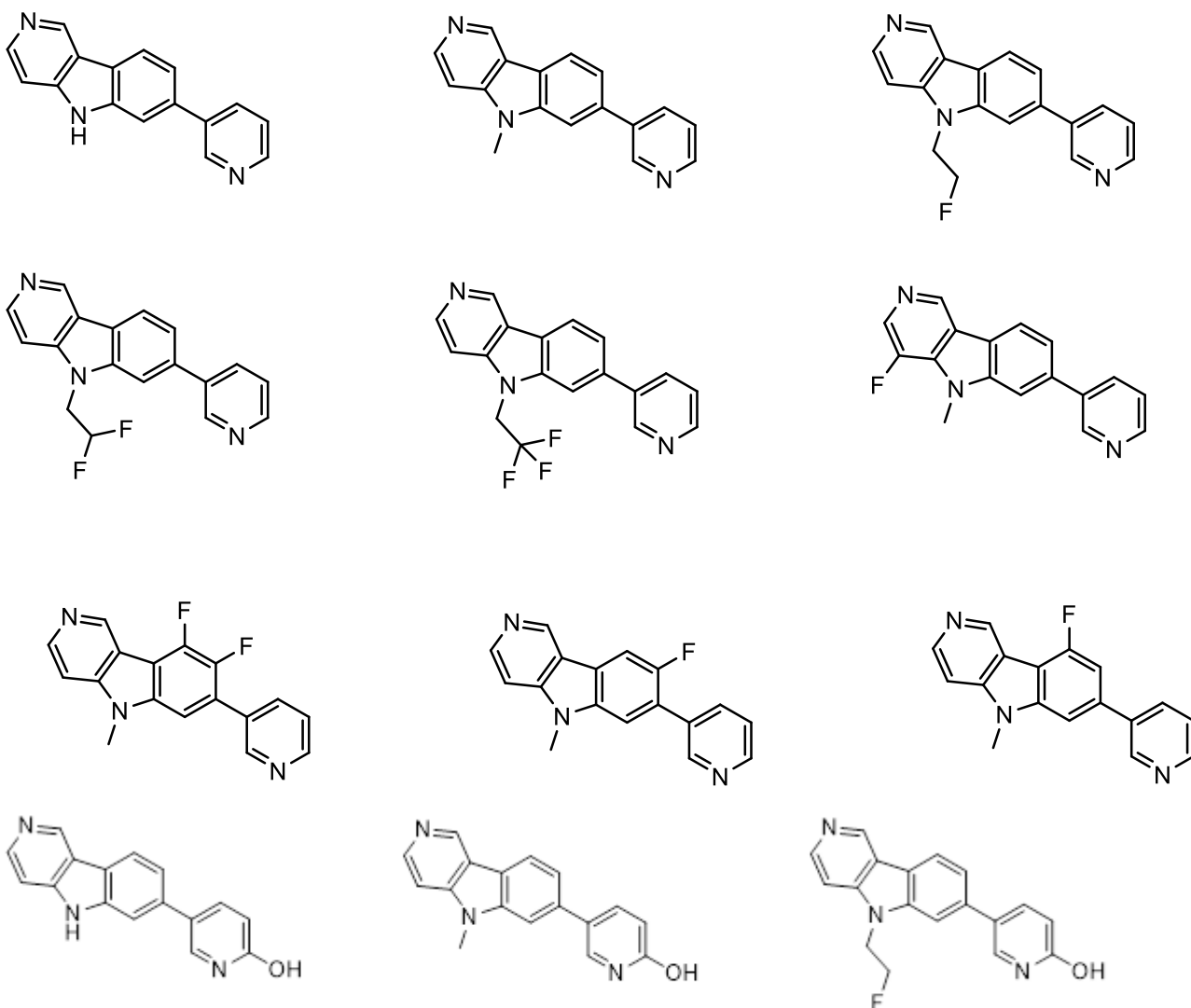


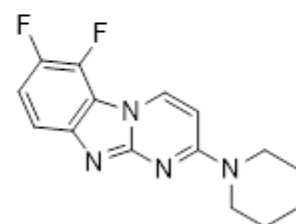
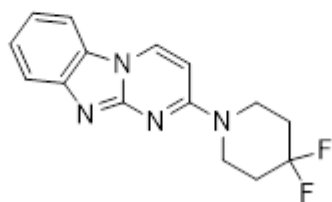
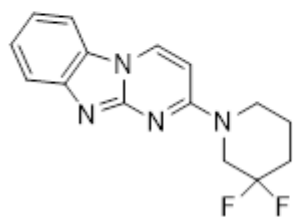
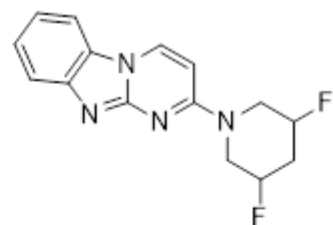
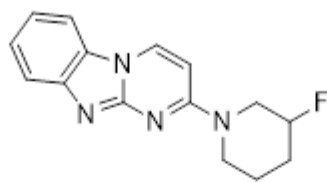
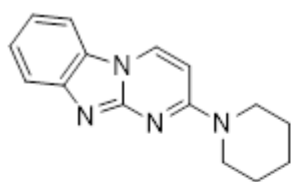
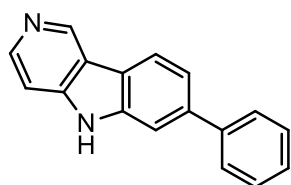
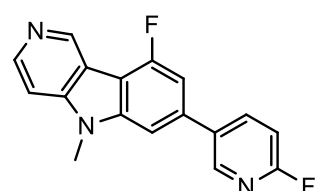
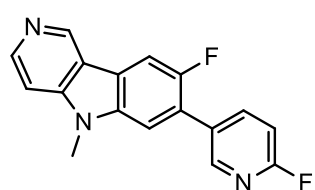
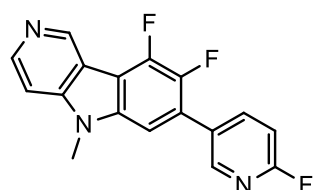
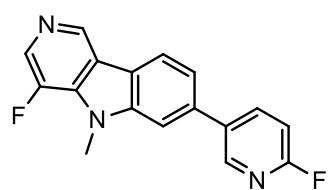
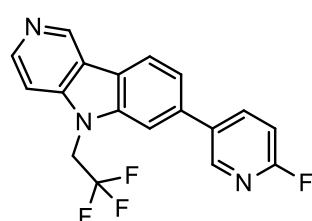
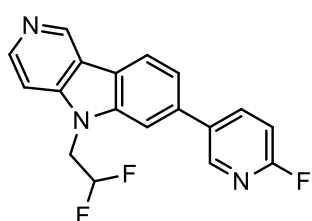
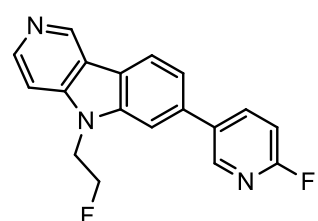
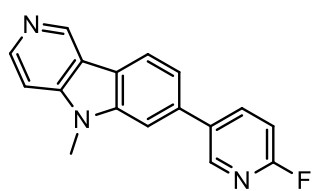
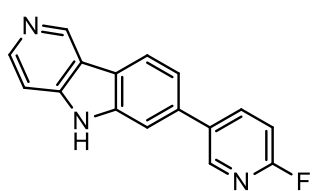
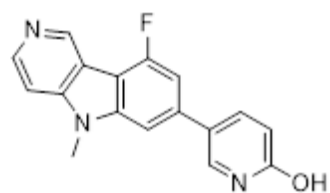
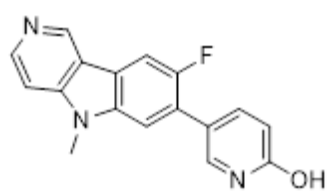
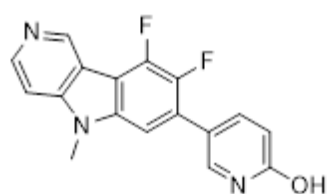
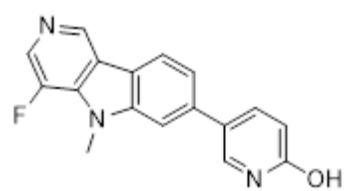
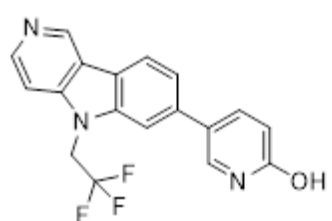
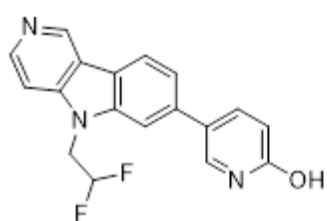


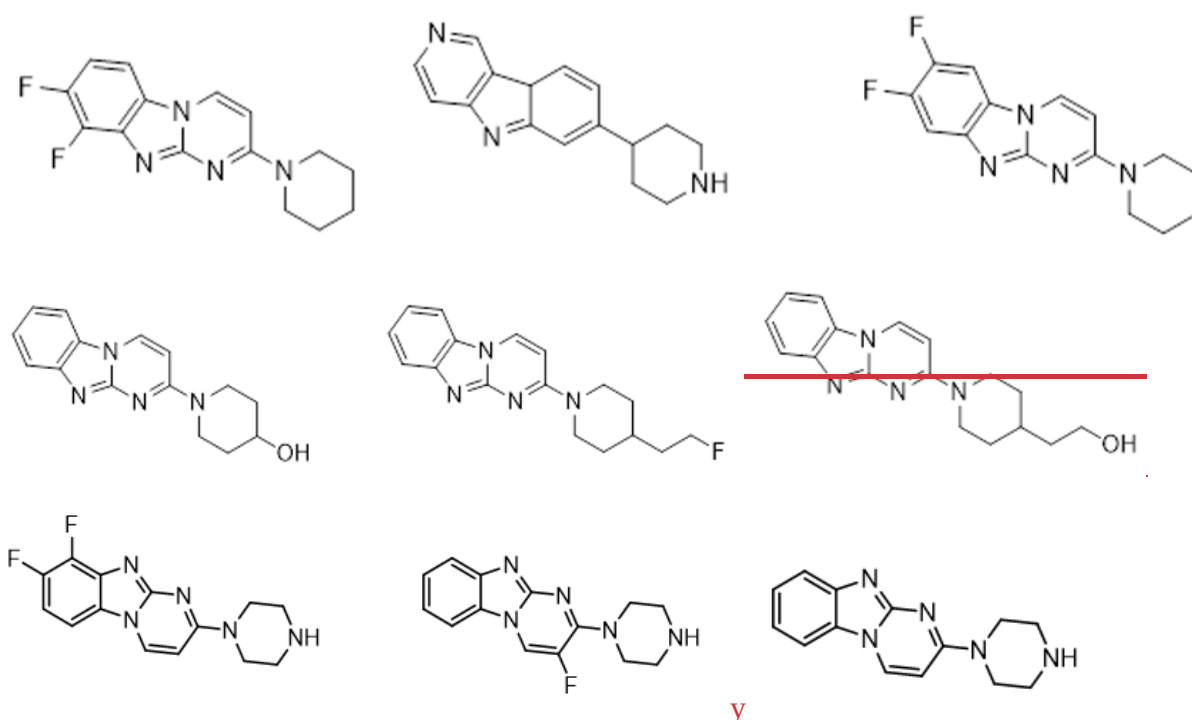
en donde:

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan ~~independientemente~~ de H, alquilo de C₁₋₆opcionalmente sustituido, metilo, etilo, 2-fluoroetilo, y 2,2,2-trifluoroetilo; y
 R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son 1 a-o 8-2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionados de H, alquilo de C₁₋₆opcionalmente sustituido, haloalquilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, dialquilamino, acetilamino, trifluorometilo, y ciano.

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





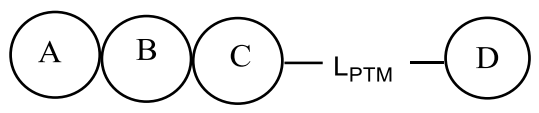


R^7, R^8, R^9 y R^{10} son 1 a 8 sustituyentes independientemente seleccionados de H, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, dialquilamino, acetilamino, trifluorometilo, o ciano.

76. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 65, y un vehículo aceptable farmacéuticamente.
87. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 76, en donde la composición comprende además un agente bioactivo adicional.
9. — La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 8, en donde el agente bioactivo adicional es un agente anti-neurodegenerativo.
10. — La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 8, en donde el agente bioactivo adicional es un inhibidor de P-gp seleccionado de:
11. — La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 10, en donde el inhibidor de P-gp es Amiodarona, Azitromicina, Captopril, Claritromicina, Ciclosporina, Piperina, Quercetin, Quinidina, Quinina, Reserpina, Ritonavir, Tariquidar, Elacridar o Verapamil.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura química:



o una de sus sales aceptables farmacéuticamente,
en donde:

los anillos A, B, y C se seleccionan independientemente de arilo de 5 o 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, donde el contacto entre los círculos indica la fusión de los anillos, y los anillos A, B, y C son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, y ciano;

el anillo D se selecciona de arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros, o heterocicloalquilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, y ciano;

L_{PTM} es un enlace o alquilo de C₁₋₆.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde los anillo A, anillo B, y anillo C son cada uno independientemente arilo de 5 o 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo y ciano.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde:

los anillos A y C son cada uno independientemente fenilo o heteroarilo de 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes;

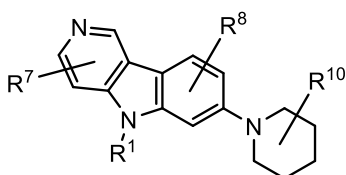
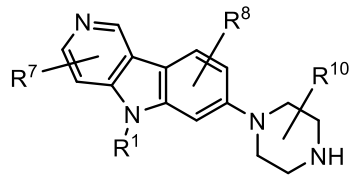
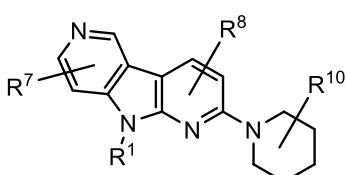
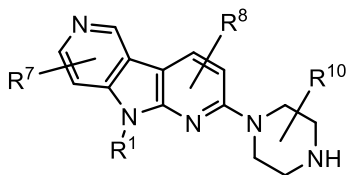
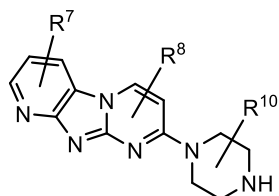
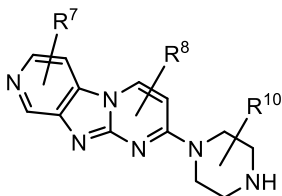
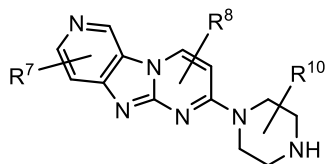
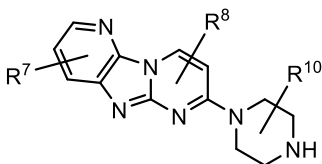
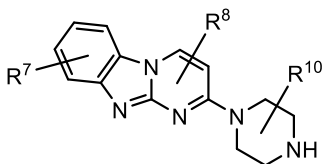
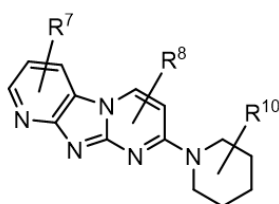
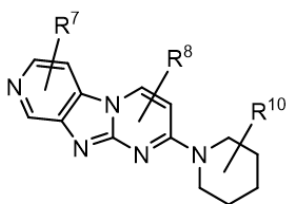
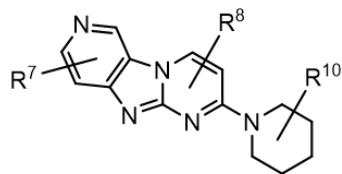
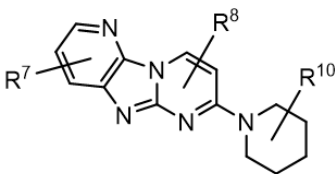
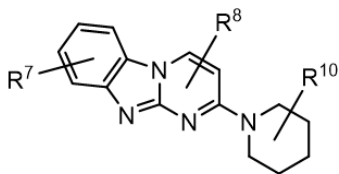
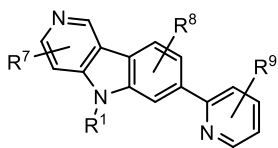
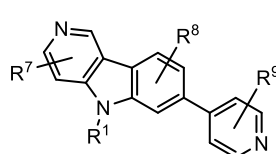
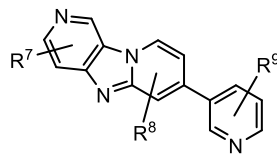
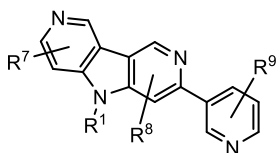
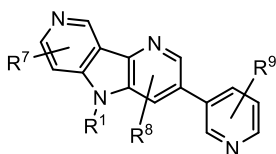
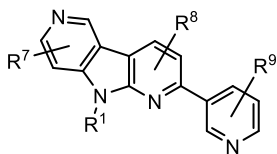
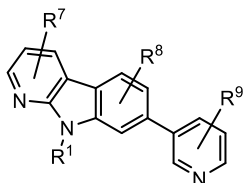
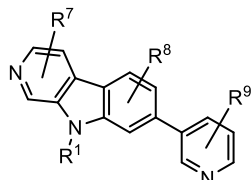
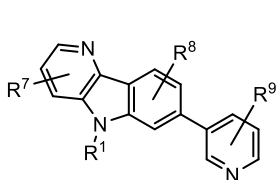
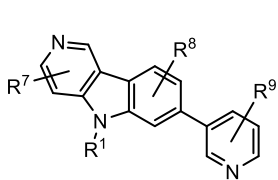
el anillo B es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1 sustituyente;

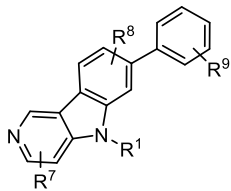
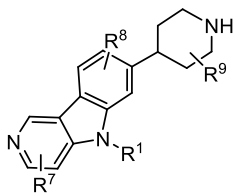
L_{PTM} es un enlace; y

el anillo D es heteroarilo de 6 miembros o un heterocicloalquilo de 6 miembros cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes,

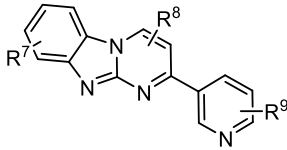
en donde los sustituyentes opcionales de los anillos A, B, C y D se seleccionan independientemente de alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, y ciano, y en donde un átomo de nitrógeno de cualquiera de los anillos A, B, C y D no se conecta directamente a un heteroátomo o a un átomo de carbono, al que se une directamente otro heteroátomo.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto se seleccionada de:

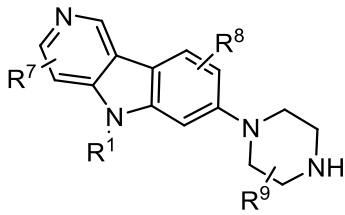




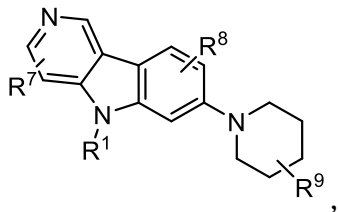
,



,



, y

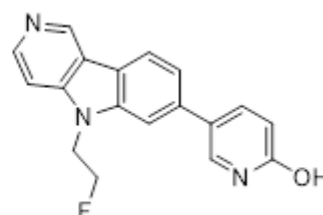
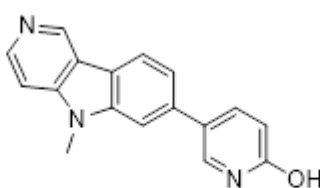
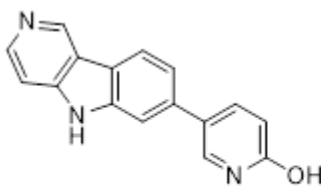
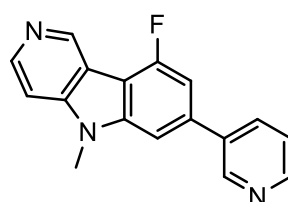
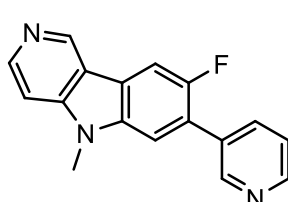
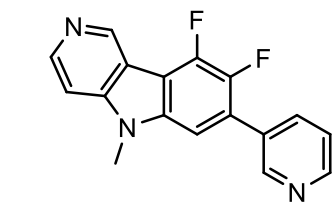
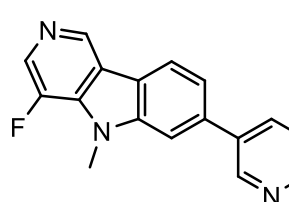
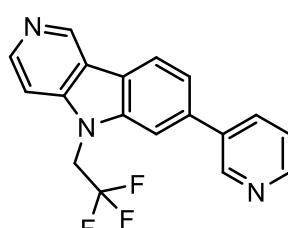
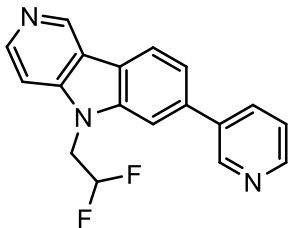
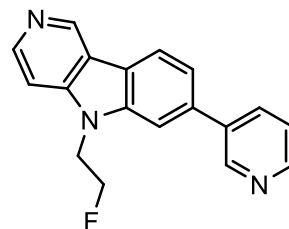
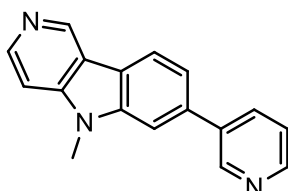
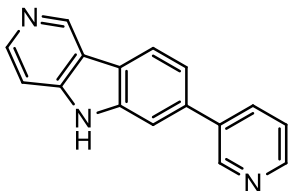


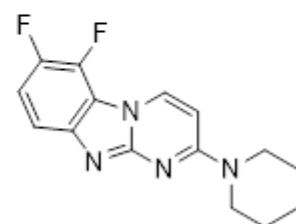
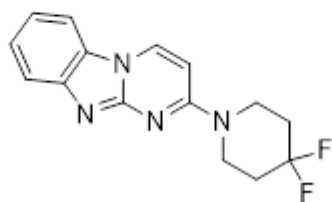
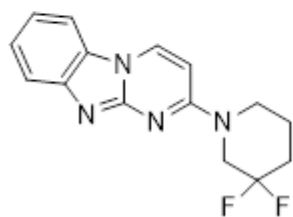
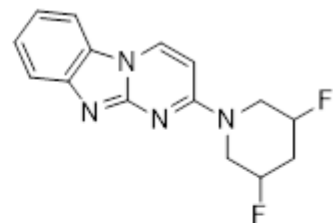
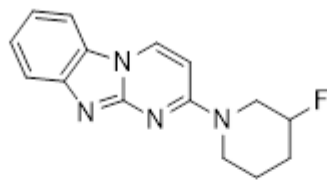
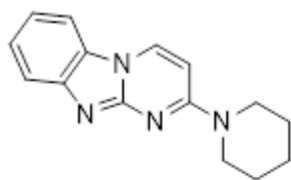
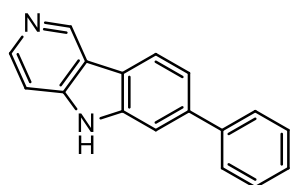
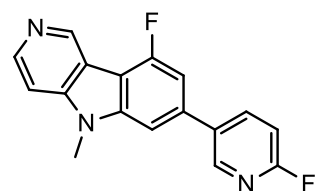
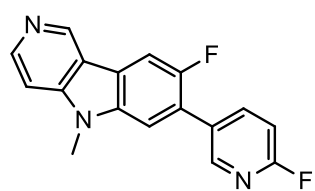
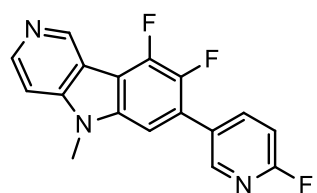
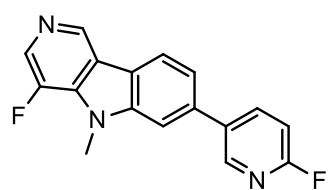
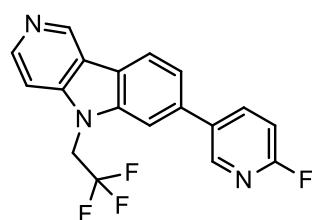
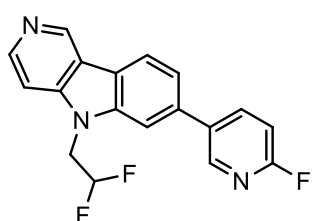
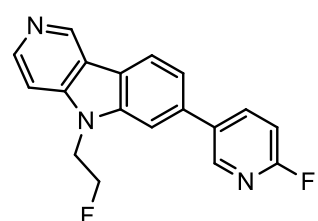
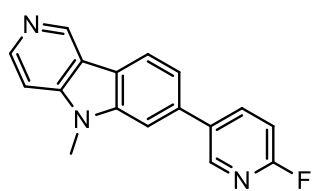
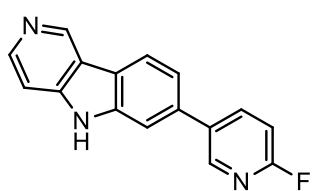
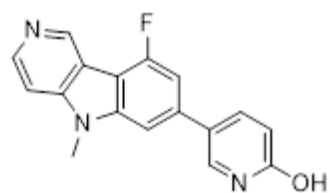
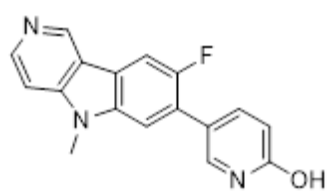
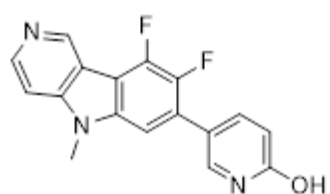
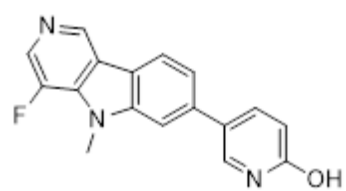
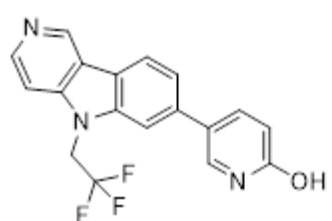
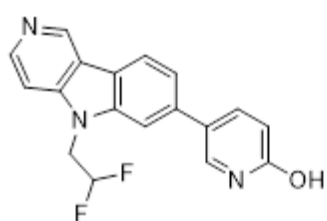
en donde:

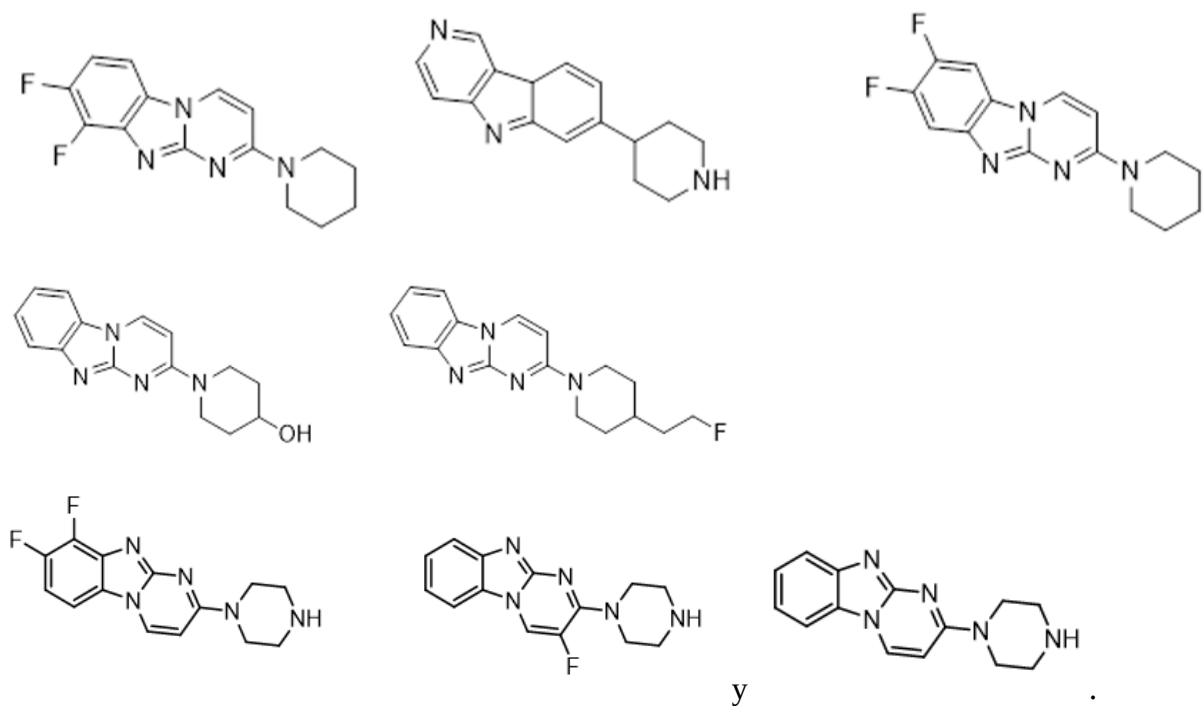
R¹ se selecciona de H, alquilo de C₁₋₆, 2-fluoroetilo, y 2,2,2-trifluoroetilo; y

R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionados de H, alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, y ciano.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto se seleccionada de:







6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y un vehículo aceptable farmacéuticamente.
7. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 6, en donde la composición comprende además un agente bioactivo adicional, en donde el agente bioactivo adicional es un inhibidor de P-gp seleccionado de Amiodarona, Azitromicina, Captopril, Claritromicina, Ciclosporina, Piperina, Quercetin, Quinidina, Quinina, Reserpina, Ritonavir, Tariquidar, Elacridar o Verapamil.