

P-2022/18700

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2019/0009424**Solicitud de patente a nombre de **ARVINAS OPERATIONS, INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad ARVINAS OPERATIONS, INC., domiciliada en New Haven, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **8414** notificado electrónicamente el 06 de junio de 2022, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Excepción de patentabilidad

Con respecto a lo afirmado por el examinador en cuanto a que: *"El objeto de las reivindicaciones 18 a 20, 24 a 29, 31 y 32 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que reclama métodos de tratamiento de un estado de enfermedad, en los que se administra una cantidad del compuesto (Reiv. 18) en combinación con un agente bioactivo adicional (Reiv. 19), particularmente en donde la enfermedad es cáncer (Reiv. 20). Así como composiciones para tratar o mejorar un síntoma de una enfermedad o trastorno (Reiv. 24 a 29), que se asocia con la acumulación y/o agregación de la proteína diana (Reiv. 25), en donde la enfermedad es atrofia Bulboespinal muscular (Reiv. 26) o el cáncer (Reiv. 31 y 32); cuya materia esta exceptuada de patentabilidad por hacer alusión a métodos de tratamiento"*. En este respecto, se informa que se han eliminado las reivindicaciones 18 a 20, 24 a 29, 31 y 32, con el fin de eliminar la materia no patentable. Por tanto, se ve superada esta objeción.

2. Reivindicaciones relativas a un uso

El examinador ha indicado que *"El uso de las reivindicaciones 18 a 20, 24 a 30 a 32 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que el preámbulo*

reclama "Un compuesto bifuncional (...) para uso en un método de tratamiento de un estado de enfermedad" (Reiv. 18 a 20) o "Una composición para tratar o mejorar al menos un síntoma de una enfermedad" (Reiv. 24 a 29), o "Una composición para uso de conformidad con la reivindicación 24, en donde la enfermedad o trastorno se asocia con la acumulación y/o agregación de la proteína diana" (Rei. 25) o "La composición para uso de conformidad con la reivindicación 24 o 25, en donde la enfermedad o trastorno es atrofia Bulbospinal muscular (enfermedad de Kennedy)" (Reiv. 26), o "La composición para uso de conformidad con la reivindicación 28" (Reiv. 29), "La composición para uso de conformidad con la reivindicación 31, en donde el cáncer es carcinomas hepatocelulares" (Reiv. 31); o porque aunque tienen preámbulo un compuesto se están caracterizando únicamente por su uso para inducir la degradación de una proteína diana (Reiv. 30).". En este respecto, se informa que se han eliminado las reivindicaciones 18 a 20, 24 a 32. Por tanto, se ve superada esta objeción.

3. Modificación al Título de la Solicitud

Respecto al requerimiento del examinador solicitando una modificación al título de la presente solicitud, se solicita amablemente que dicho título sea reemplazado por:

"COMPUESTOS DERIVADOS DE IMIDA CON DIRECCIONAMIENTO A LA PROTEÓLISIS (PROTAC) DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS Y LAS COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN"

4. Modificaciones a las Reivindicaciones y Claridad

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de veintidos (22) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 4.1** Se ha modificado el pliego reivindicatorio con el fin de definir los radicales W1, Y3, Y4, Y5, Q, RY1, RY2, RW2, RW2A, AL, RL1, RL2, RL3, RL4, RL5 y de CLM, definiendo el inhibidor de agregación de aminoácidos y así superar la objeción del examinador.
- 4.2** Se modificó la reivindicación 3 con el fin de definir claramente la materia a proteger y superar las objeciones del examinador.

- 4.3** Se ha modificado la antiguas reivindicación 7 (nueva reivindicación 8) eliminando las referencias a Rn y así superar las objeciones del examinador.
- 4.4** Se corrigió el error tipográfico de la antigua reivindicación 9 (nueva reivindicación 10).
- 4.5** Se ha modificado la antigua reivindicación 17, eliminando los compuestos químicos nombrados como PROTAC 28 y PROTAC 66, con el fin de superar las objeciones del examinador.
- 4.6** Se adicionaron las nuevas reivindicaciones 4 y 22 de acuerdo con las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio.
- 4.7** Las reivindicaciones restantes, así como sus dependencias, fueron reenumeradas.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y patentabilidad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye veintidos (22) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

5. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un menor número de reivindicaciones a las presentadas previamente, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

Por otra parte, me permito adjuntar recibo por concepto de pago de tasa de examen de patentabilidad, y también se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la **Resolución No. 59669 de 2020**.

6. Descripción

Con respecto a la objeción a la Descripción, el solicitante amablemente desea manifestar su desacuerdo, ya que la descripción como ha sido presentada es lo suficientemente clara y completa para que cualquier persona versada en la materia pueda entender y ejecutar y reproducir la presente invención sin necesidad de alguna experimentación adicional. Por tanto, se solicita amablemente sea retirada dicha objeción.

7. Nivel Inventivo

El examinador establece que las reivindicaciones 1 a 17, 21 a 23 carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas descritas en los documentos WO2016197032 (D1) y WO2017197051 (D4).

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

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

De acuerdo con lo anterior, el solicitante desea indicar que teniendo en cuenta las modificaciones presentadas en el nuevo capítulo reivindicatorio, se superan las objeciones realizadas, por cuanto **dichas características no se encuentran divulgadas individualmente en los documentos citados por el examinador.**

Adicionalmente, el estado de la técnica mencionado revela un número extremadamente grande de posibles CLM. Incluso si el experto en la materia consultara los documentos citados cuando busca proporcionar moléculas PROTAC alternativas, no encontraría ninguna motivación para reemplazar los restos CLM descritos en el estado de la técnica con los restos CLM específicos como se establece en la reivindicación 1 modificada.

Específicamente con respecto a D4, no hay mención de compuestos que se dirijan al receptor de andrógenos, y mucho menos a los compuestos requeridos por las reivindicaciones modificadas. Por lo tanto, no hay enseñanza, sugerencia o motivación en el estado de la técnica o en cualquiera de los documentos citados para que el experto en la materia llegue a la presente invención reivindicada cuando trate de proporcionar dichas alternativas.

De esta forma, teniendo en cuenta que los documentos D1 y D4 **no mencionan, describen o sugieren**, en forma individual o en combinación, todas las características técnicas reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, **las nuevas reivindicaciones presentadas son novedosas, e inventivas sobre el estado del arte.**

En este sentido, y siguiendo el Manual Andino de Patentes, la presente invención tal y como se encuentra definida en las reivindicaciones 1 a 22, tiene diferencias con el estado del arte e implicó un nivel inventivo durante su desarrollo, por lo cual debe ser considerada como novedosa e inventiva según las disposiciones de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

8. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486; y
- ii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 y D4, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

9. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 22 reivindicaciones.
- Recibo de pago correspondiente a Tasa de Examen de patentabilidad.
- Recibo de pago correspondiente a Tasa de modificación a las reivindicaciones.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

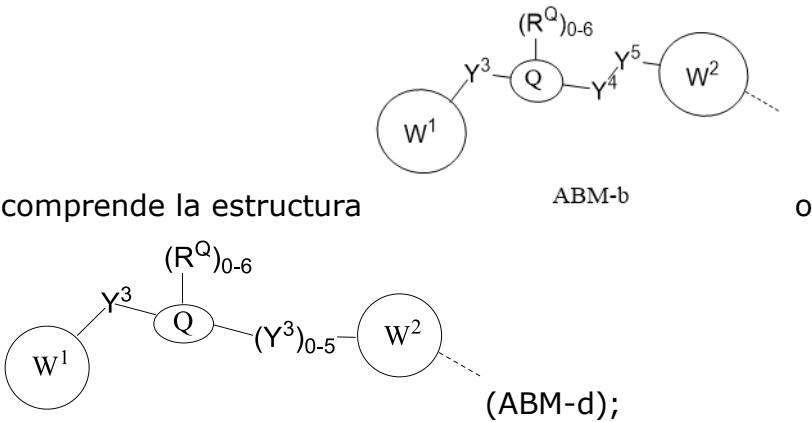
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto bifuncional que tiene la estructura química:
CLM—L—PTM,
o una de sus sales, enantiómeros, o estereoisómeros aceptables
farmacéuticamente, en donde:
(a) la PTM es una porción de unión (ABM) al receptor de andrógenos (AR) que



en donde:

W¹ es arilo, heteroarilo, bicíclico, o biheterocíclico, cada uno independientemente sustituido con 1 o más H, halo, hidroxilo, nitro, CN, C≡CH, C₁₋₆ alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, C₁₋₆ alcoxilo), C₁₋₆ alcoxilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo), C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, o CF₃;

Y³, Y⁴, Y⁵ son cada uno independientemente un enlace, O, NR^{Y2}, CR^{Y1}R^{Y2}, C=O, C=S, SO, o SO₂;

Q es un anillo de 3-6 miembros con 0-4 heteroátomos, opcionalmente sustituido con 0-6 R^Q, en donde cada R^Q, es independientemente H, C₁₋₆ alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido, por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, C₁₋₆ alcoxilo), halógeno, o C₁₋₆ alcoxi, o 2 grupos R^Q tomados junto con el átomo al que se unen, forman un sistema de anillo de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);

R^{Y1}, R^{Y2} son cada uno independientemente H, C₁₋₆ alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, C₁₋₆ alcoxilo), halógeno, C₁₋₆ alcoxi, cíclico, o heterocíclico;

W² es un arilo, heteroarilo, alicíclico, heterocíclico, biheterocíclico, biarilo, o biheteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-10 R^{W2};

cada R^{W2} es independientemente H, halo, C_{1-6} alquilo (lineal o ramificado opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más F), $-OR^{W2A}$, C_{3-6} cicloalquilo, C_{4-6} cicloheteroalquilo, heterocíclico (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), heteroarilo (opcionalmente sustituido), heteroarilo bicíclico, arilo bicíclico, OC_{1-3} alquilo (opcionalmente sustituido; por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más -F), OH, NH_2 , $NR^{Y1}R^{Y2}CN$;

R^{W2A} es H, C_{1-6} alquilo (lineal, ramificado), o C_{1-6} heteroalquilo (lineal, ramificado), cada uno opcionalmente sustituido con un cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heterocíclico, heteroarilo, halo, u OC_{1-3} alquilo; y

la línea discontinua indica el sitio de unión del L;

(b) el L es una porción de enlace químico que une covalentemente la CLM y la PTM, y comprende una unidad estructural química representada por la Fórmula $-(A^L)_q-$

en donde:

$(A^L)_q$ se conecta a la CLM y la PTM;

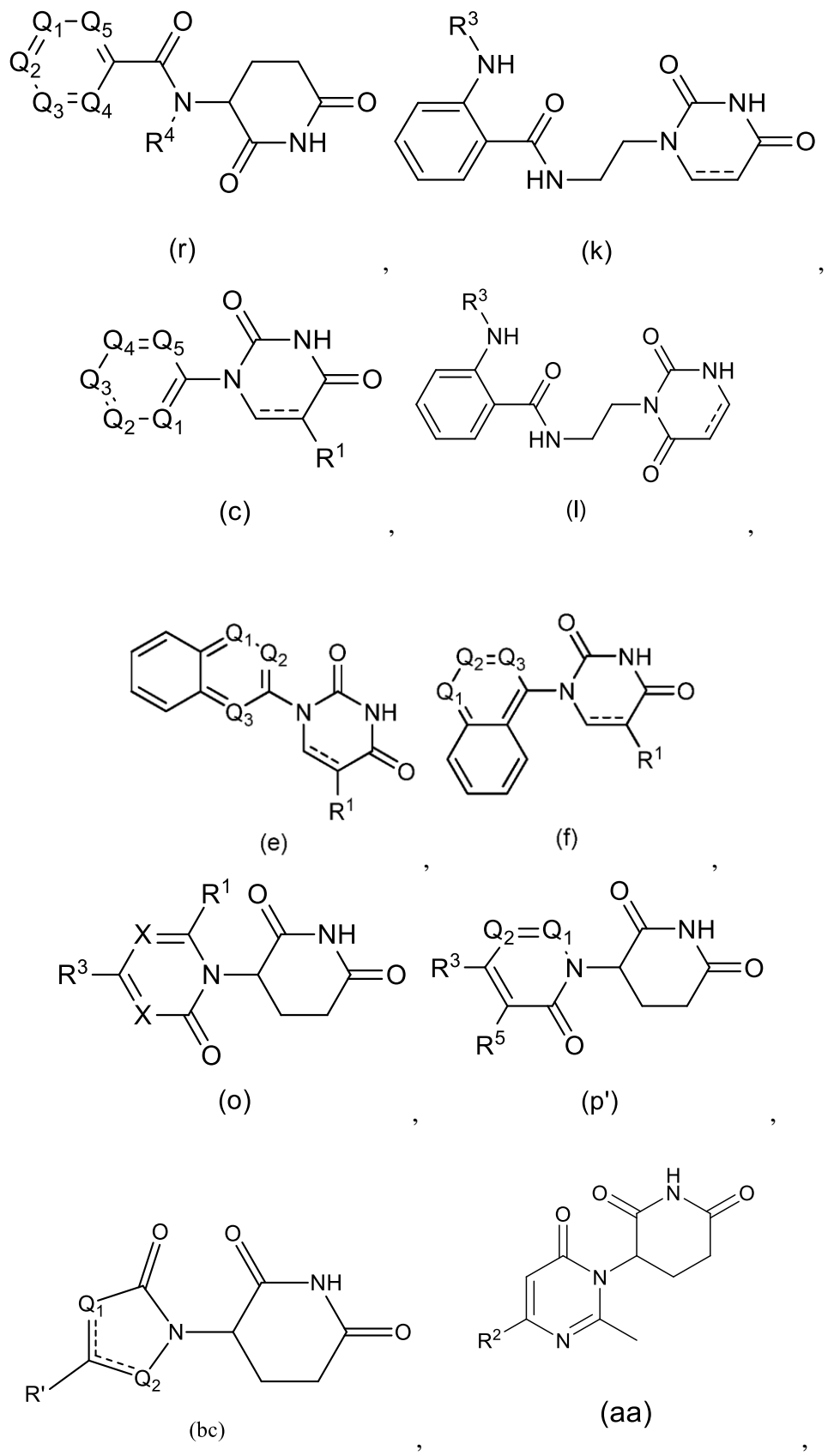
q es un número mayor que o igual a 1;

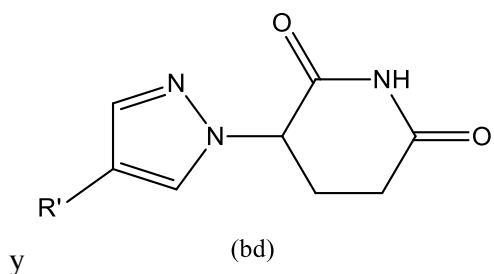
cada A^L se selecciona independientemente del grupo que consiste en, un enlace, $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO_2 , NR^{L3} , SON_2R^{L3} , $CONR^{L3}$, $NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, $C\equiv C$, $SiR^{L1}R^{L2}$, $P(O)R^{L1}$, $P(O)OR^{L1}$, $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$, $NR^{L3}C(=NCN)$, $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$, C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} , C_{3-11} heterociclilo opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} , arilo opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} , heteroarilo opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} , donde R^{L1} o R^{L2} , cada uno independientemente se unen opcionalmente a otros grupos para formar porciones cicloalquilo y/o heterociclilo, opcionalmente sustituido con 0-4 grupos R^{L5} ; y

R^{L1} , R^{L2} , R^{L3} , R^{L4} y R^{L5} son, cada uno independientemente, H, halo, C_{1-8} alquilo, OC_{1-8} alquilo, SC_{1-8} alquilo, NHC_{1-8} alquilo, $N(C_{1-8}alquilo)_2$, C_{3-11} cicloalquilo, arilo, heteroarilo, C_{3-11} heterociclilo, OC_{1-8} cicloalquilo, SC_{1-8} cicloalquilo, NHC_{1-8} cicloalquilo, $N(C_{1-8}cicloalquilo)_2$, $N(C_{1-8}cicloalquilo)(C_{1-8}alquilo)$, OH, NH_2 , SH, SO_2 C_{1-8} alquilo, $P(O)(OC_{1-8}alquilo)(C_{1-8}alquilo)$, $P(O)(OC_{1-8}alquilo)_2$, $CC-C_{1-8}alquilo$, CCH, $CH=CH(C_{1-8}alquilo)$, $C(C_{1-8}alquilo)=CH(C_{1-8}alquilo)$, $C(C_{1-8}alquilo)=C(C_{1-8}alquilo)_2$, $Si(OH)_3$, $Si(C_{1-8}alquilo)_3$, $Si(OH)(C_{1-8}alquilo)_2$, $COC_{1-8}alquilo$, CO_2H , halógeno, CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , NO_2 , SF_5 , $SO_2NHC_{1-8}alquilo$, $SO_2N(C_{1-8}alquilo)_2$, $SONHC_{1-8}alquilo$, $SON(C_{1-8}alquilo)_2$, $CONHC_{1-8}alquilo$, $CON(C_{1-8}alquilo)_2$, $N(C_{1-8}alquilo)CONH(C_{1-8}alquilo)$, $N(C_{1-8}alquilo)CON(C_{1-8}alquilo)_2$, $NHCONH(C_{1-8}alquilo)$, $NHCON(C_{1-8}alquilo)_2$, $NHCONH_2$, $N(C_{1-8}alquilo)SO_2NH(C_{1-8}alquilo)$,

8alquilo), N(C₁₋₈alquilo) SO₂N(C₁₋₈alquilo)₂, NH SO₂NH(C₁₋₈alquilo), NH SO₂N(C₁₋₈alquilo)₂, NH SO₂NH₂ y

c) la CLM es una porción de unión a la ligasa de ubiquitinaE3 cereblon de molécula pequeña que se une o se dirige a una ligasa de ubiquitina E3 cereblon y tiene una estructura química seleccionada del grupo que consiste en:





y ,

Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5 representan cada uno independientemente un C o N sustituido con un grupo seleccionado independientemente de R' , o N;

R^1 es ausente, H, OH, CN, C1-C3 alquilo, o C=O;

R^2 es ausente, H, OH, CN, C1-3 alquilo, CHF_2 , CF_3 , CHO, $C(=O)NH_2$;

R^3 es ausente, H, alquilo (preferiblemente un C1-C6 o C1-C3 alquilo), alquilo sustituido (preferiblemente C1-C6 o C1-C3 alquilo sustituido), alcoxi (preferiblemente un C1-C6 o C1-C3 alcoxilo), alcoxi sustituido (por ejemplo, C1-C6 o C1-C3 alcoxilo sustituido);

R^4 se selecciona de H, alquilo, alquilo sustituido;

R^5 es H, halógeno, $C(=O)R'$; CN, OH, o CF_3 ;

X es C, CH, C=O, o N; R' se selecciona de H, halógeno, amina, alquilo (preferiblemente C1-C3 alquilo), alquilo sustituido (preferiblemente un C1-C3 alquilo sustituido), alcoxi (preferiblemente un C1-C3 alcoxilo), alcoxi sustituido (preferiblemente un C1-C3 alcoxilo sustituido), NR^2R^3 , $C(=O)OR^2$, fenilo opcionalmente sustituido; y

$\diagup$ es un enlace simple o doble.

2. El compuesto bifuncional de conformidad con la reivindicación 1, en donde la CLM se une al grupo enlazador químico (L) a través de X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R' , Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , o Q_5 .

3. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde:

W^1 es arilo, o heteroarilo, cada uno independientemente sustituido con 1 o más H, halo, hidroxilo, nitro, CN, $C\equiv CH$, C₁₋₆ alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, C₁₋₆ alcoxilo), C₁₋₆ alcoxilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo), C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, o CF_3 ;

Y^3 , Y^4 , Y^5 son cada uno independientemente O, NR^{Y2} , $CR^{Y1}R^{Y2}$, o C=O;

Q es un anillo alicíclico de 4 miembros con 0-2 heteroátomos, opcionalmente sustituido con 1-6 R^Q , cada R^Q es independientemente H, C₁₋₆ alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, C₁₋₆ alcoxilo);

R^{Y1} , R^{Y2} son cada uno independientemente H, C₁₋₆ alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, C₁₋₆ alcoxilo);

W^2 es un arilo, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{W2} ; y
cada R^{W2} es independientemente H, halo, C_{1-6} alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más F), C_{1-6} heteroalquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), -OR^{W2A}, -OC₁₋₃alquilo (opcionalmente sustituido con 1 o más -F), C_{3-6} cicloalquilo, C_{4-6} cicloheteroalquilo (opcionalmente sustituido), heterocíclico (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), heteroarilo (opcionalmente sustituido), heteroarilo bicíclico (opcionalmente sustituido), arilo bicíclico, OH, NH₂, NR^{Y1}R^{Y2}, o CN.

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

W^1 es arilo, o heteroarilo, cada uno independientemente sustituido con 1 o más H, halo, hidroxilo, nitro, CN, $C\equiv CH$, C_{1-6} alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, C_{1-6} alcoxilo), C_{1-6} alcoxilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo), C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, o CF₃;

Y^3 , Y^4 , Y^5 son cada uno independientemente O, NR^{Y2}, CR^{Y1}R^{Y2}, o C=O;

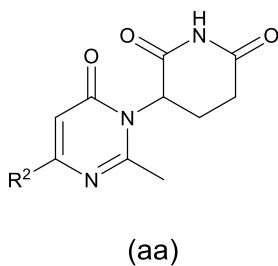
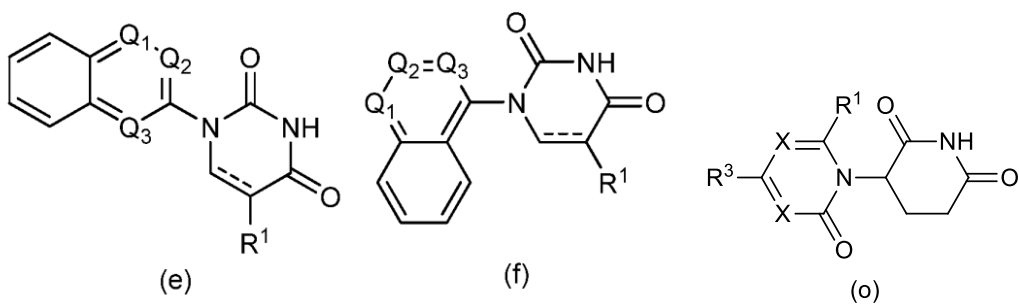
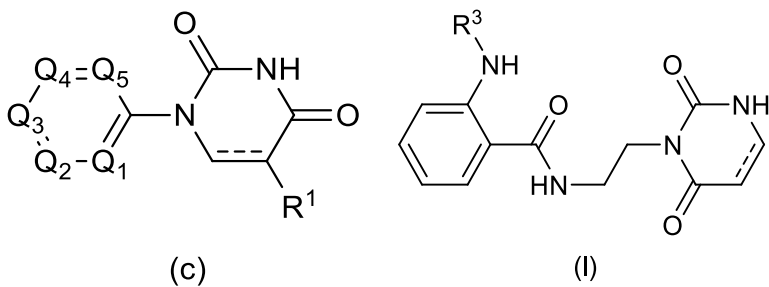
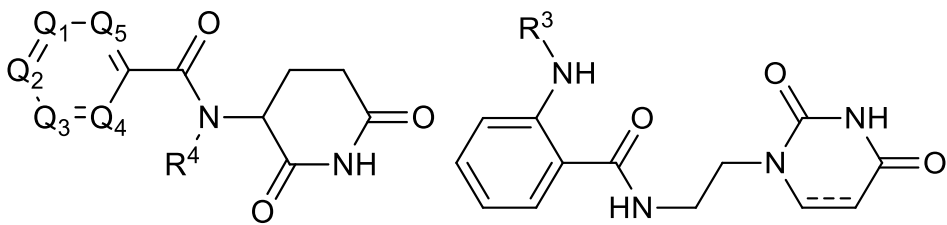
Q es un anillo alicíclico de 6 miembros con 0-2 heteroátomos, opcionalmente sustituido con 1-6 R^Q, cada R^Q es independientemente H, C_{1-6} alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, C_{1-6} alcoxilo);

R^{Y1}, R^{Y2} son cada uno independientemente H, C_{1-6} alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, C_{1-6} alcoxilo);

W^2 es un arilo, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{W2} ; y

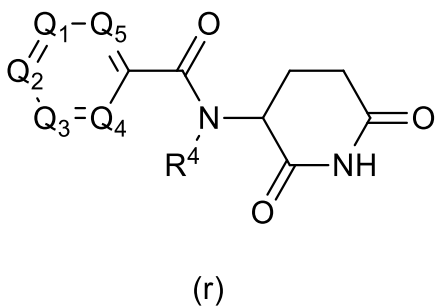
cada R^{W2} es independientemente H, halo, C_{1-6} alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con 1 o más F), C_{1-6} heteroalquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), -OR^{W2A}, -OC₁₋₃alquilo (opcionalmente sustituido con 1 o más -F), C_{3-6} cicloalquilo, C_{4-6} cicloheteroalquilo (opcionalmente sustituido), heterocíclico (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), heteroarilo (opcionalmente sustituido), heteroarilo bicíclico (opcionalmente sustituido), arilo bicíclico, OH, NH₂, NR^{Y1}R^{Y2}, o CN.

5. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el CLM tiene la estructura



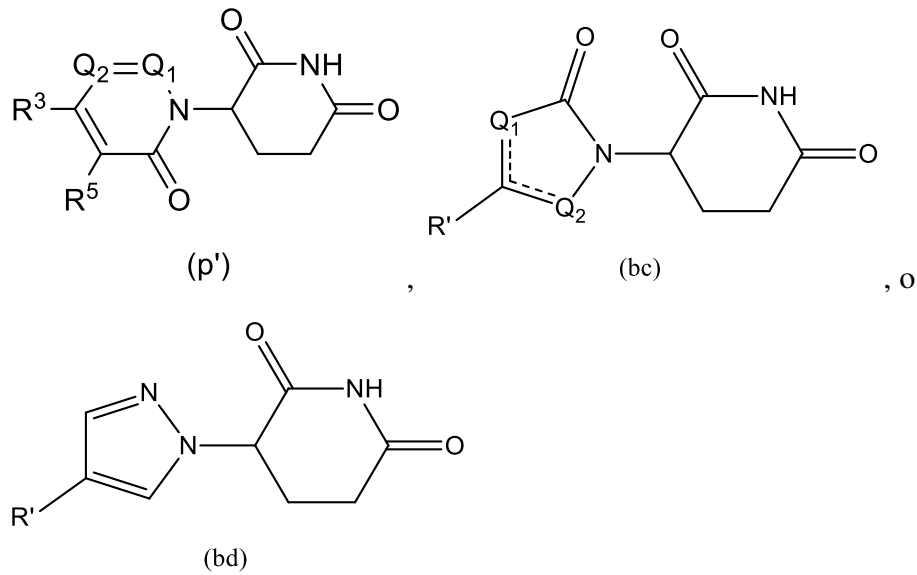
o .

6. El compuesto bifuncional de conformidad con la reivindicación 5, en donde la CLM tiene la estructura

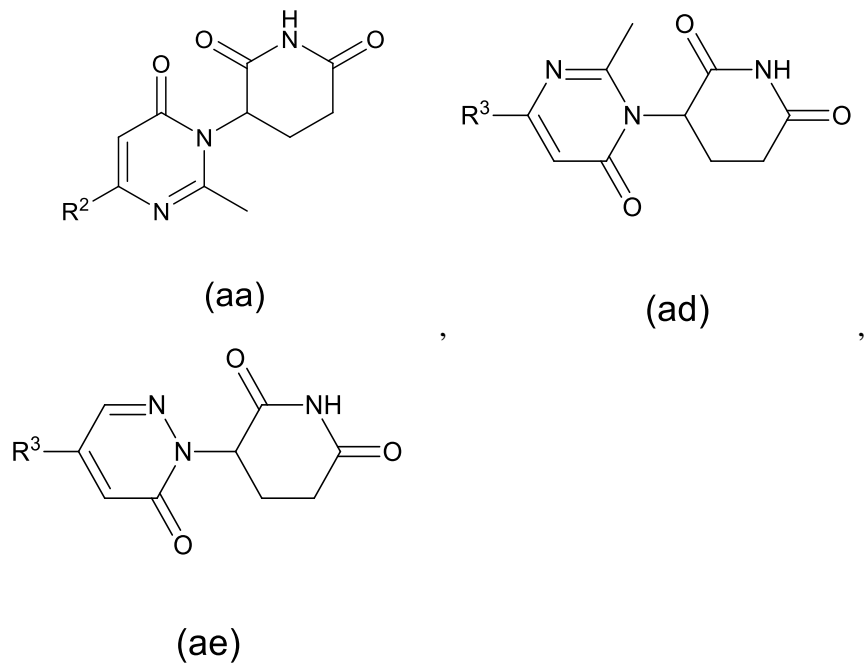


en donde Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5 representan cada uno independientemente un C sustituido con R' ;
 R^4 se selecciona de H, o alquilo; y
 R' se selecciona de H, halógeno, o alquilo (preferiblemente C1-C3 alquilo), o alquilo sustituido (preferiblemente C1-C3 alquilo sustituido).

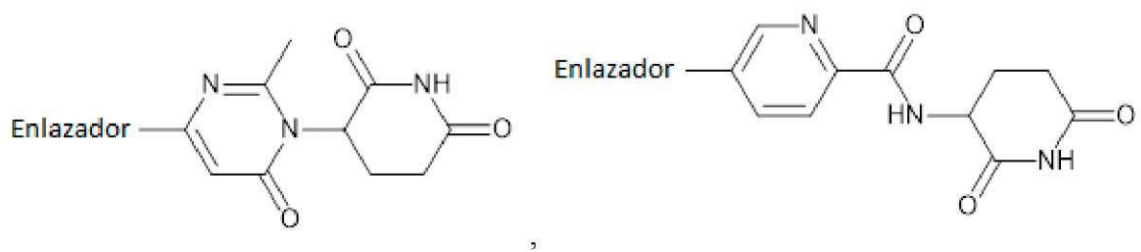
7. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la CLM tiene la estructura

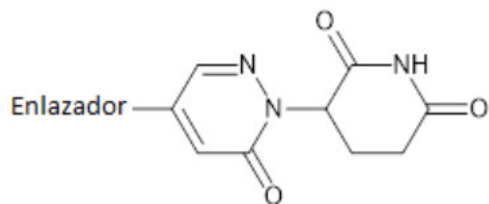


8. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la CLM se representa por una estructura química seleccionada del grupo que consiste en:



9. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la CLM se representa por una estructura química seleccionada por:

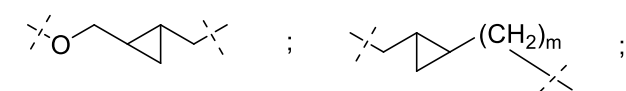
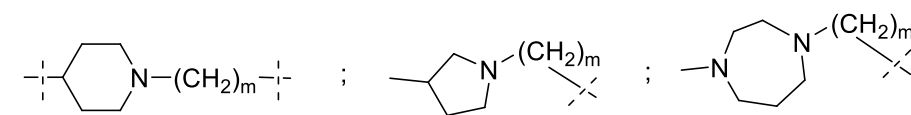
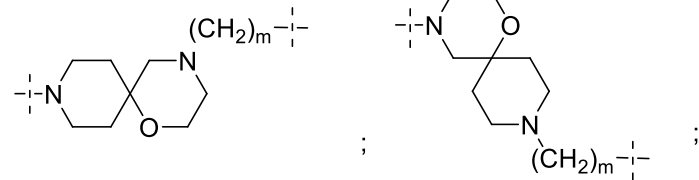
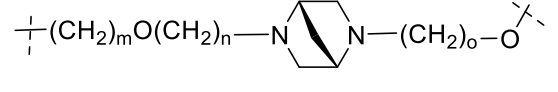
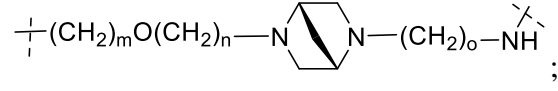
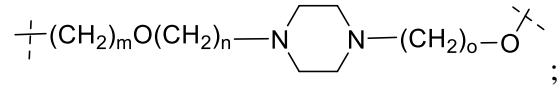
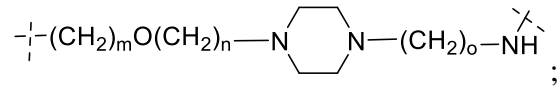
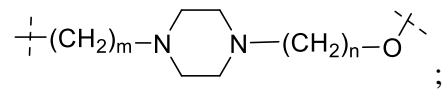
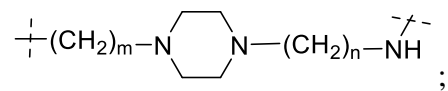
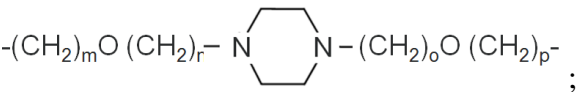


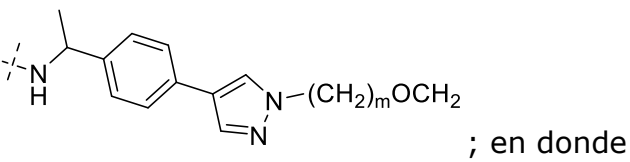
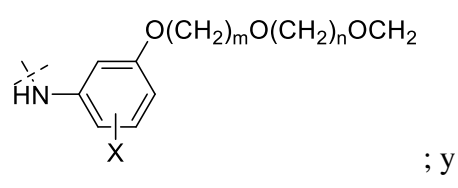
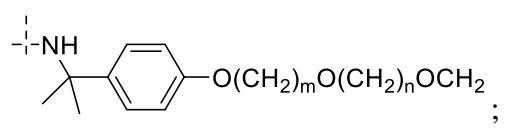
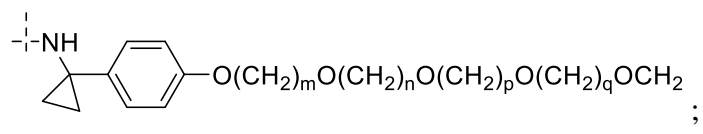
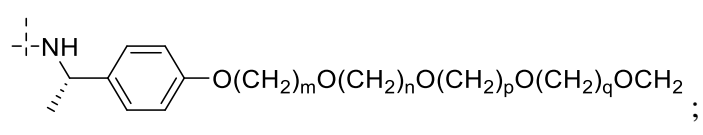
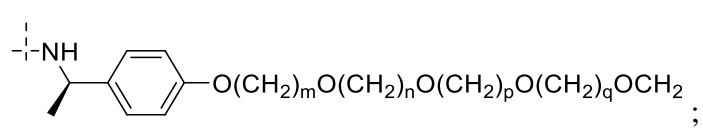
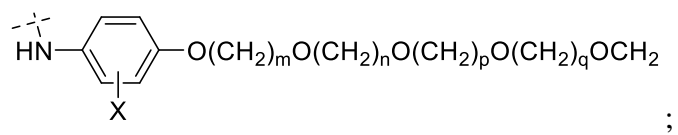
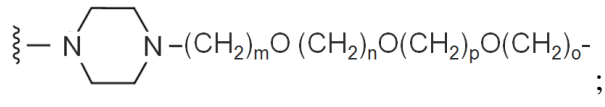
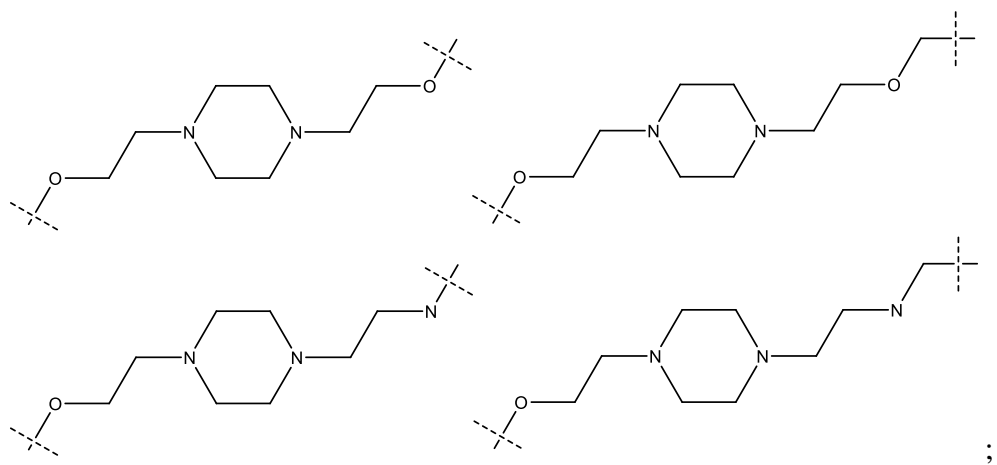


y

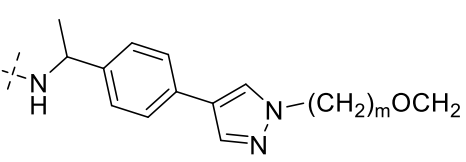
10. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde L se selecciona del grupo que consiste en:

- 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-;

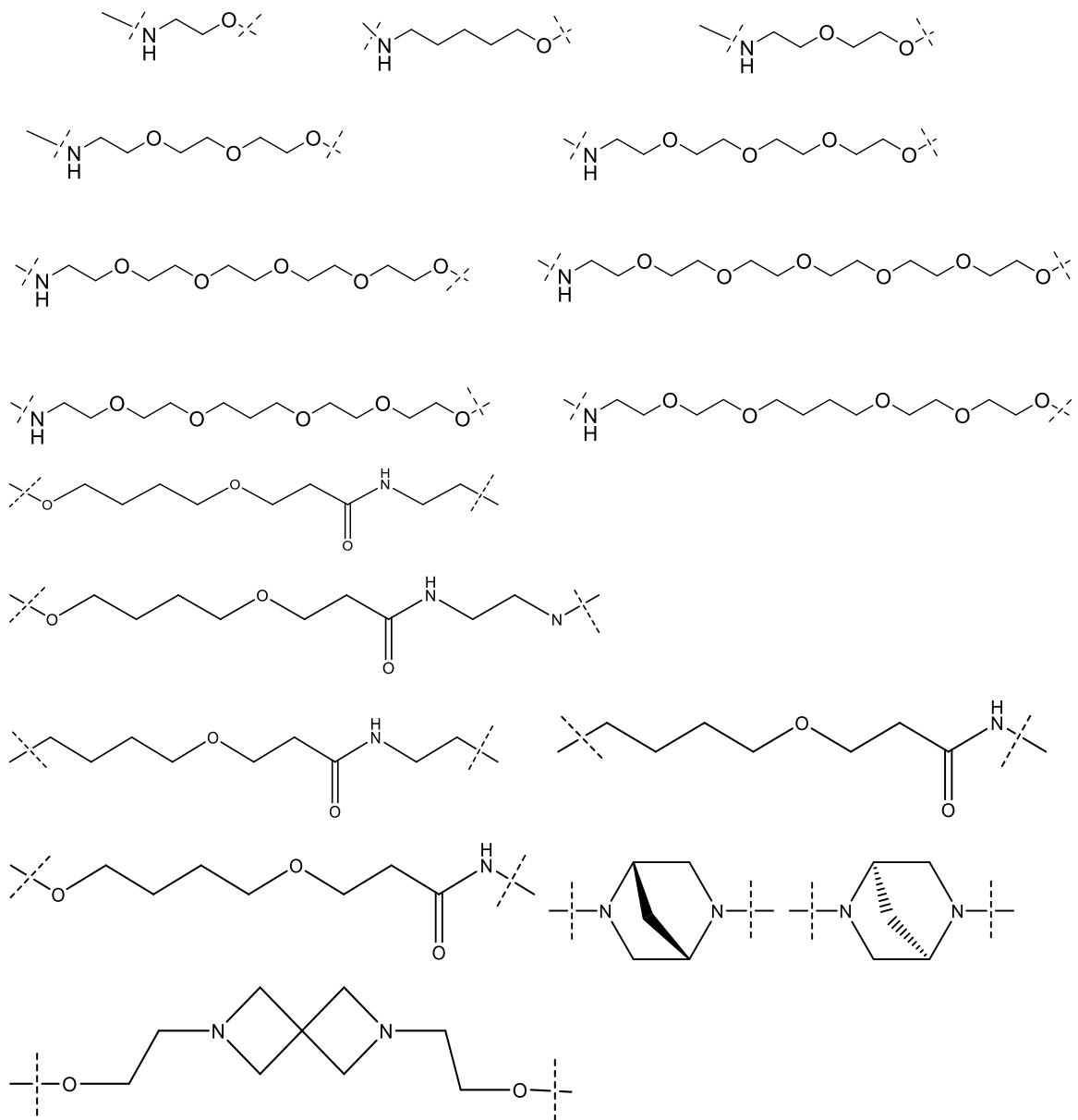


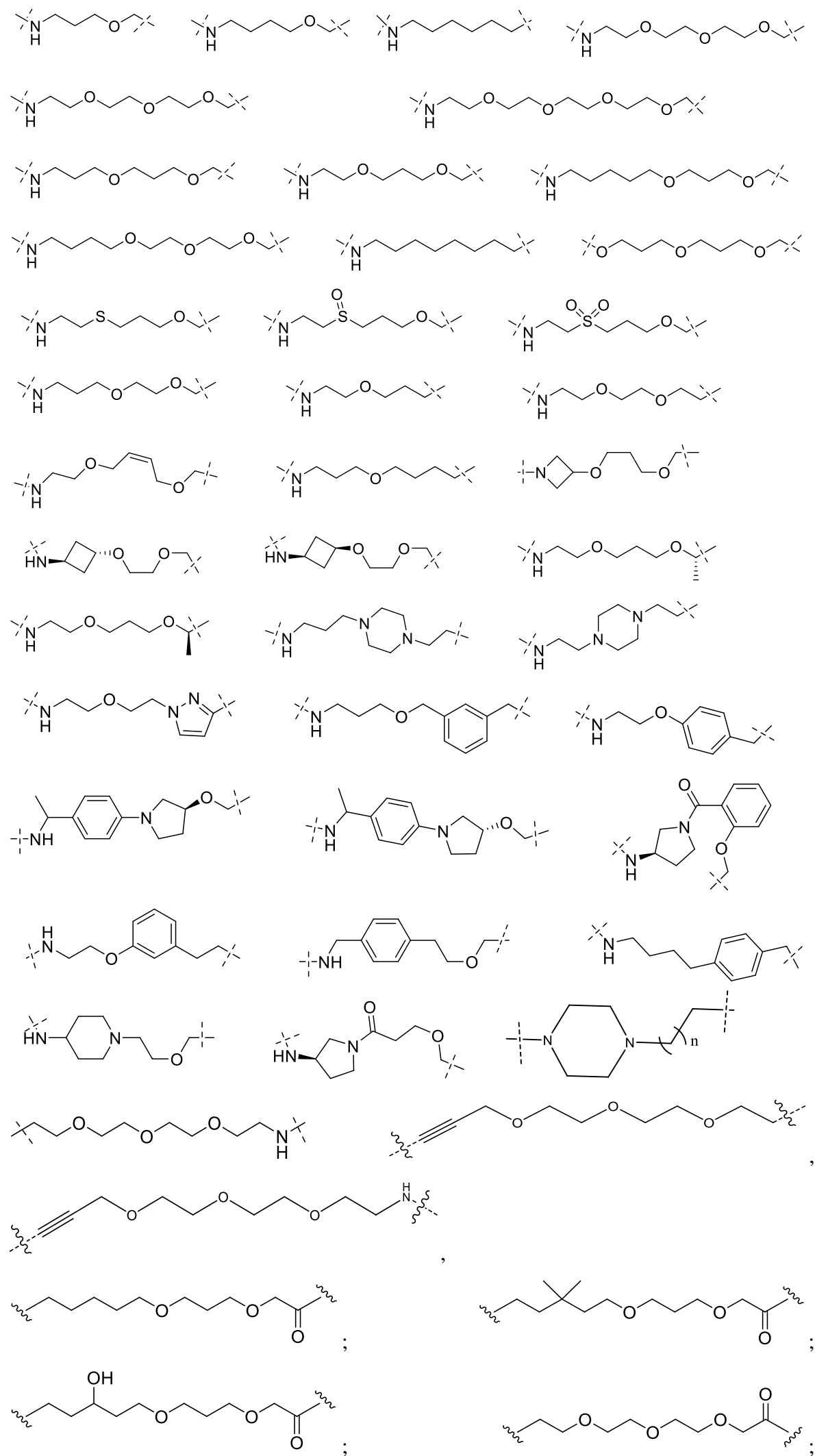


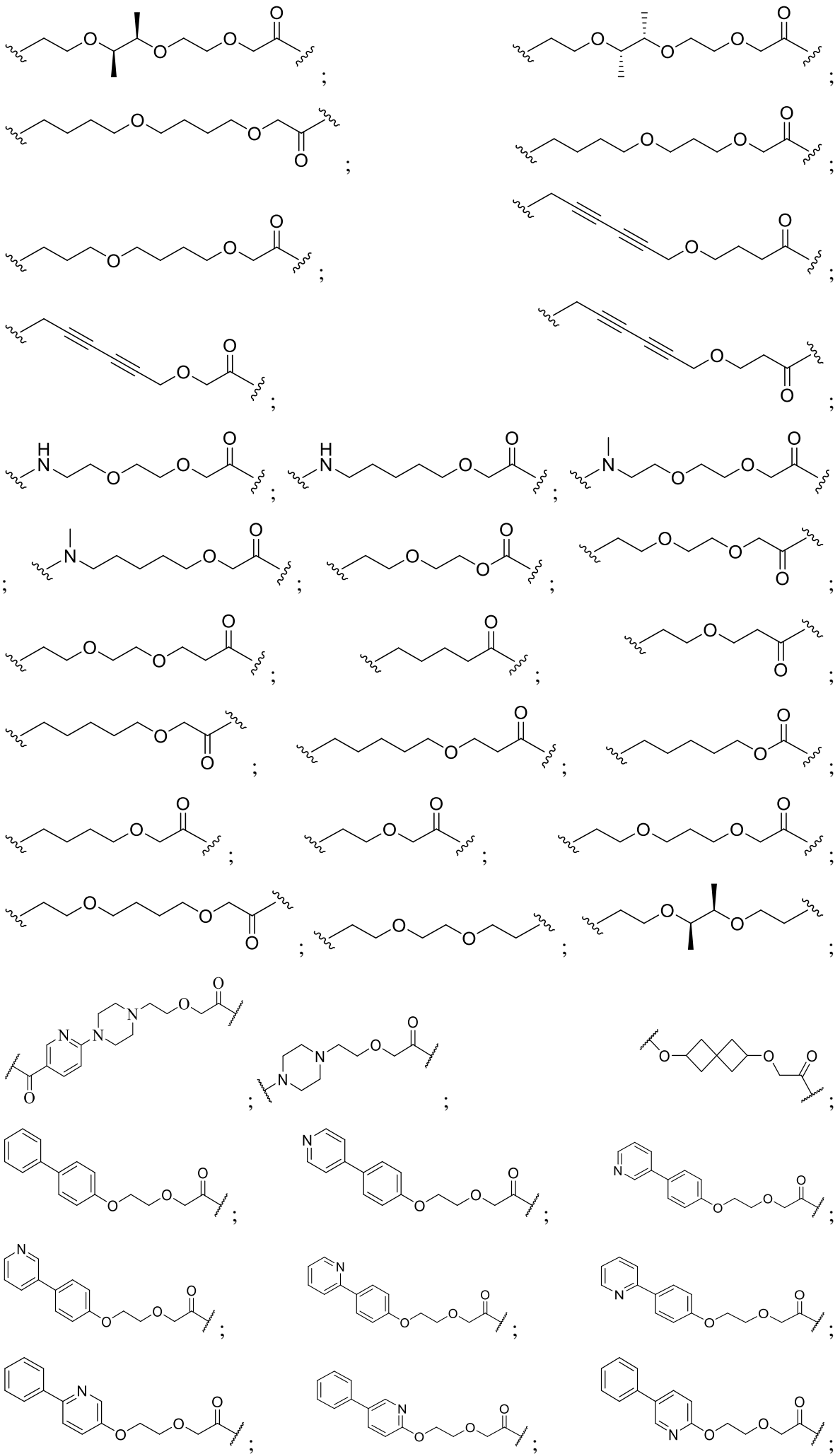
m, n, o, p, q, y r del enlazador son independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20;
cuando el número es cero, no hay enlace N-O u O-O
R del enlazador es H, metilo y etilo;
X del enlazador es H y F

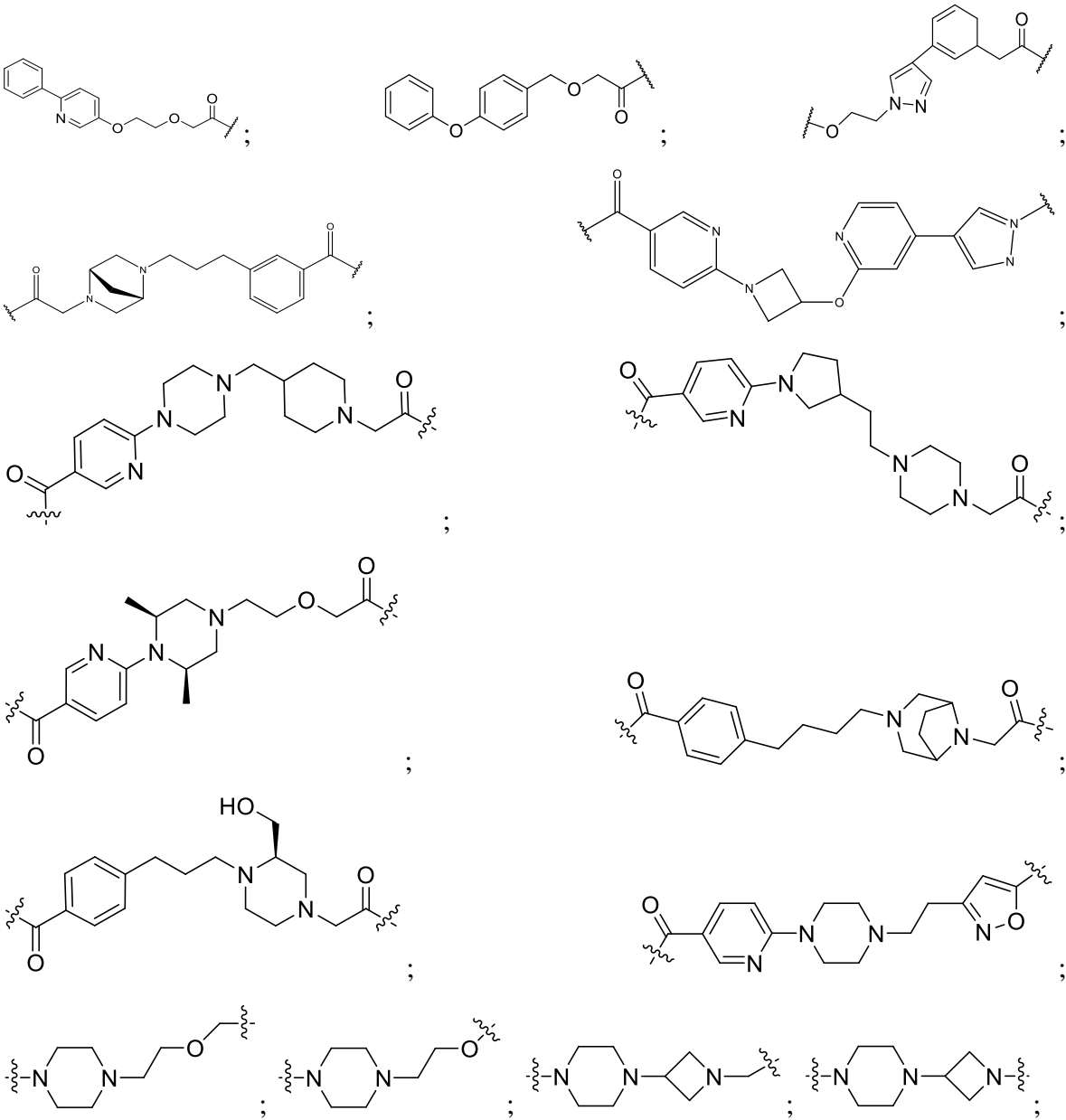


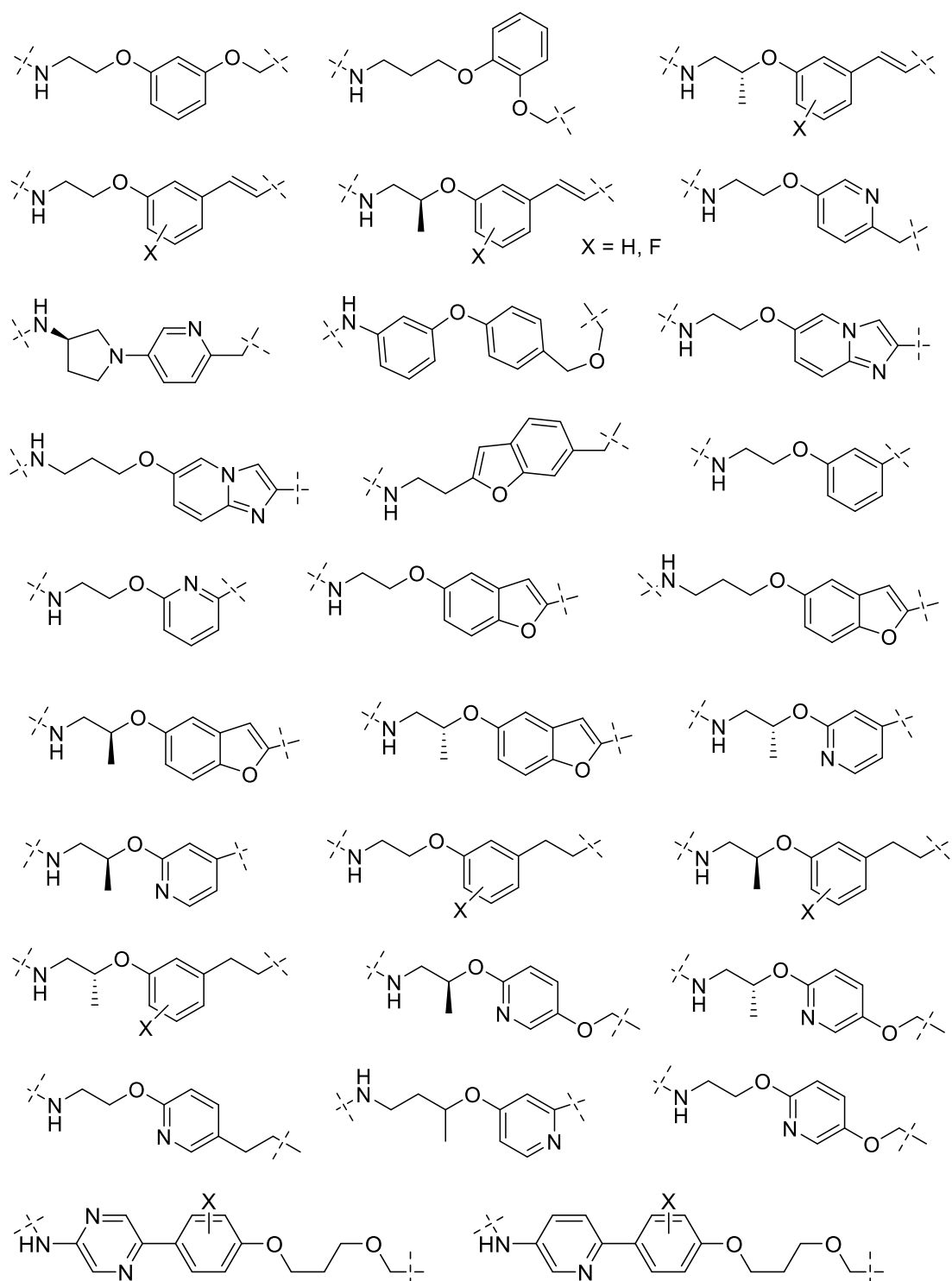
donde m del enlazador puede ser 2, 3, 4, 5

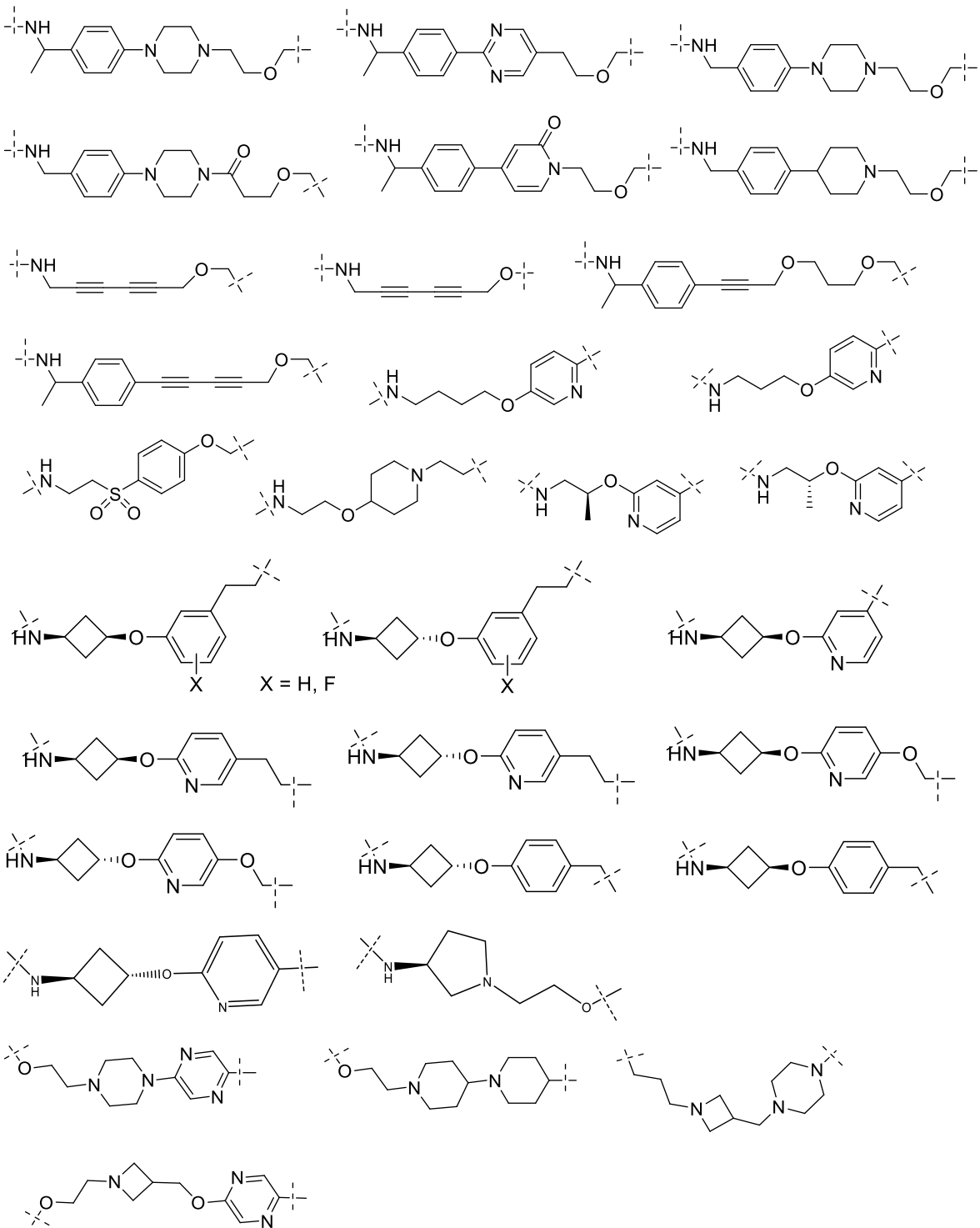


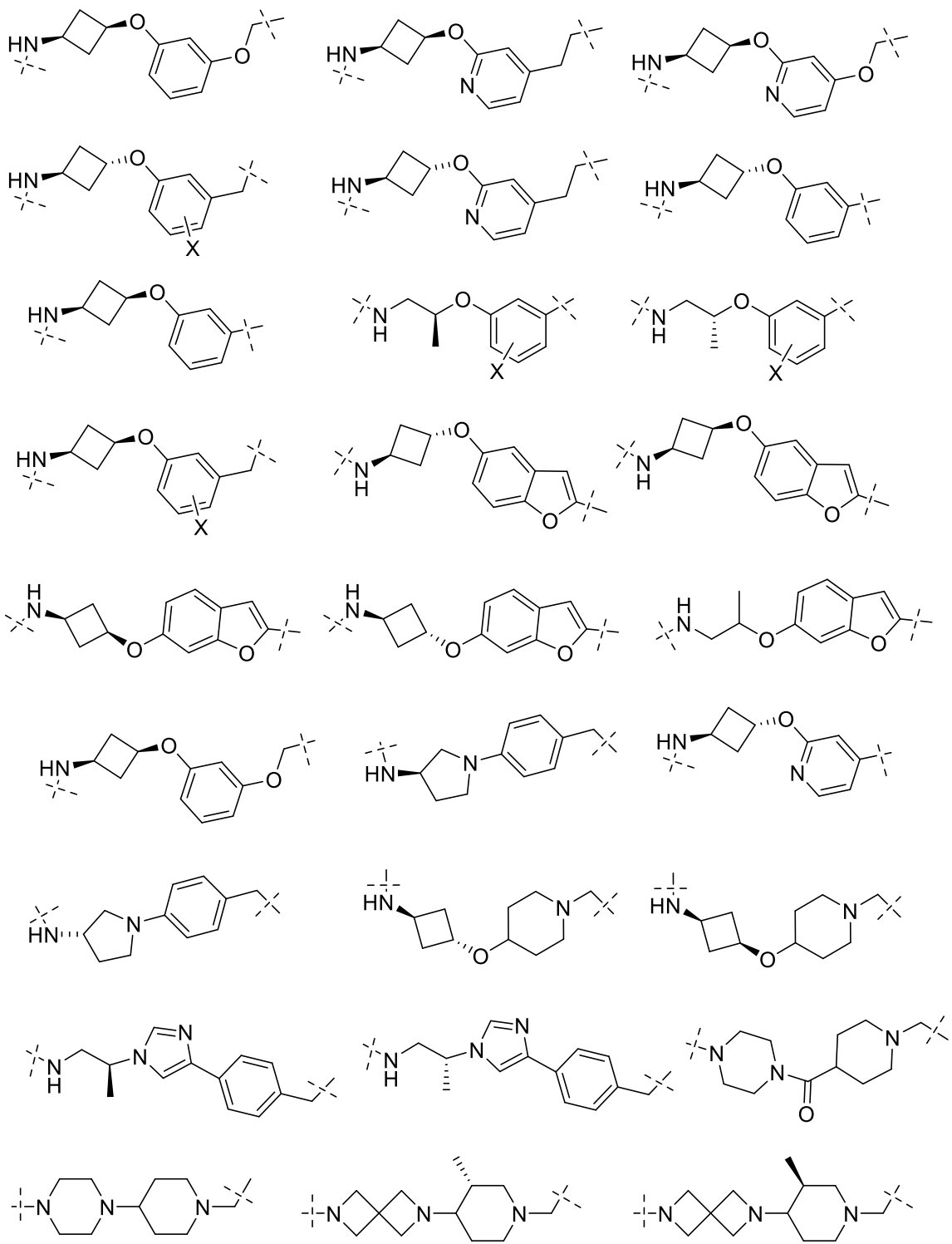


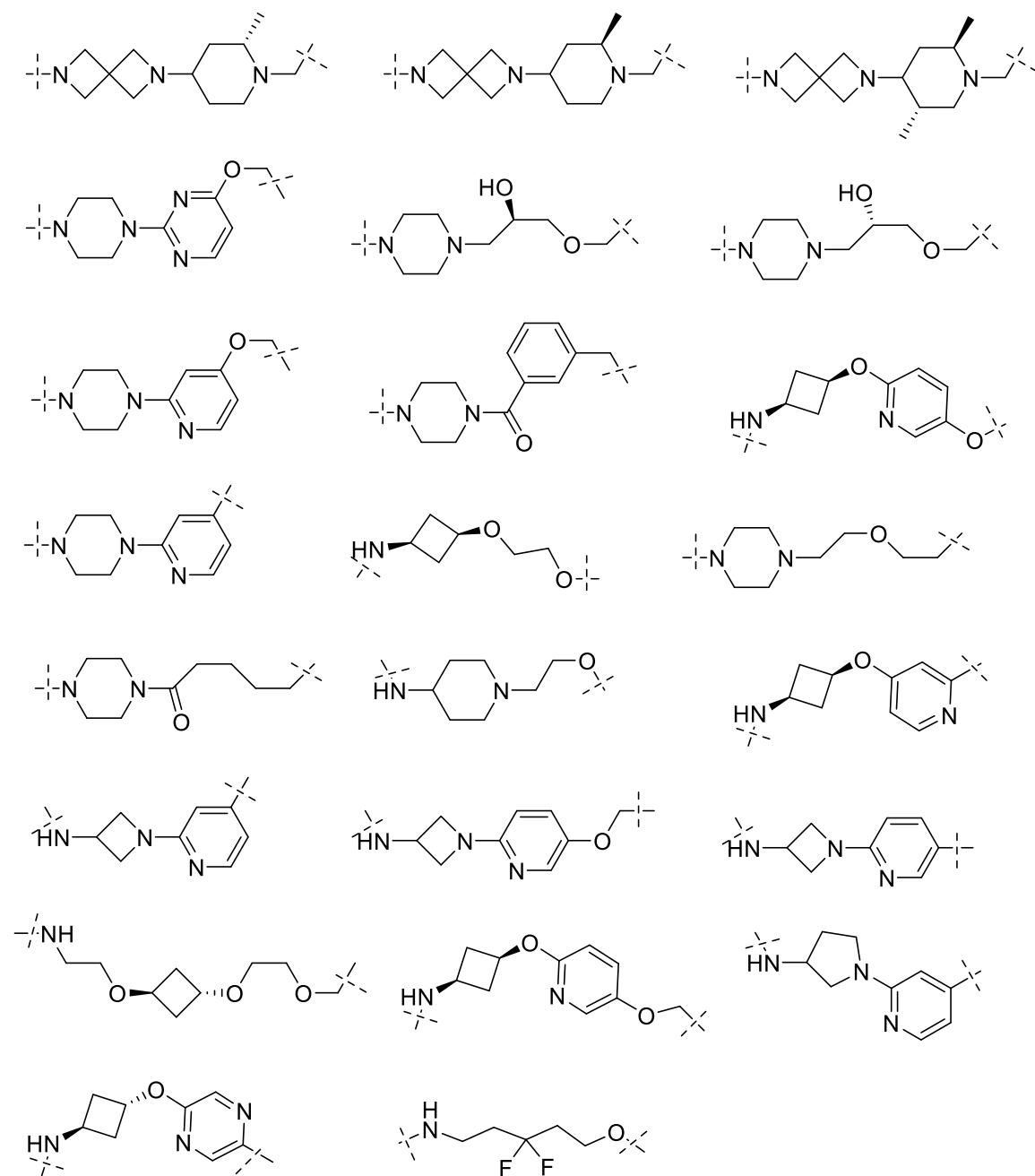






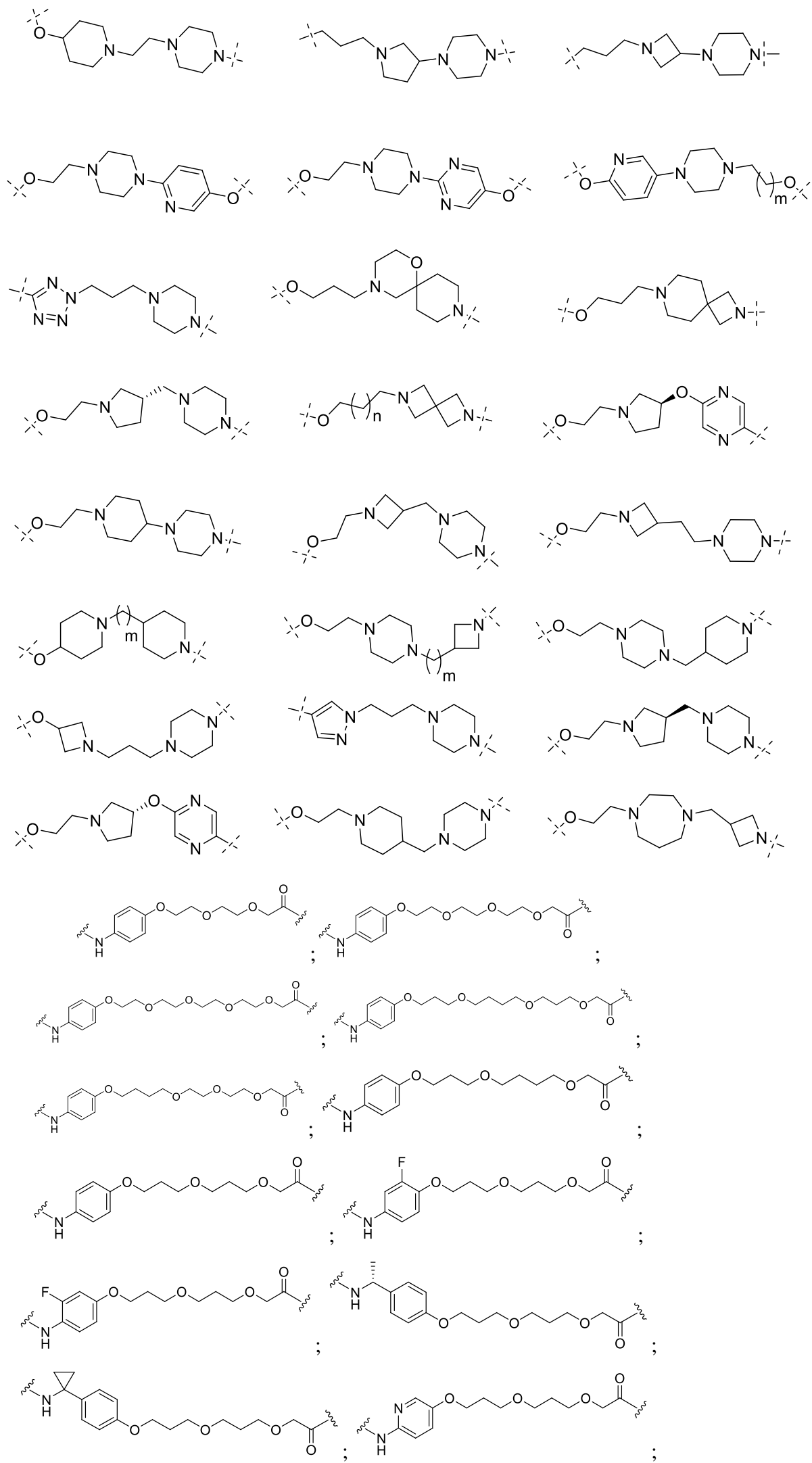


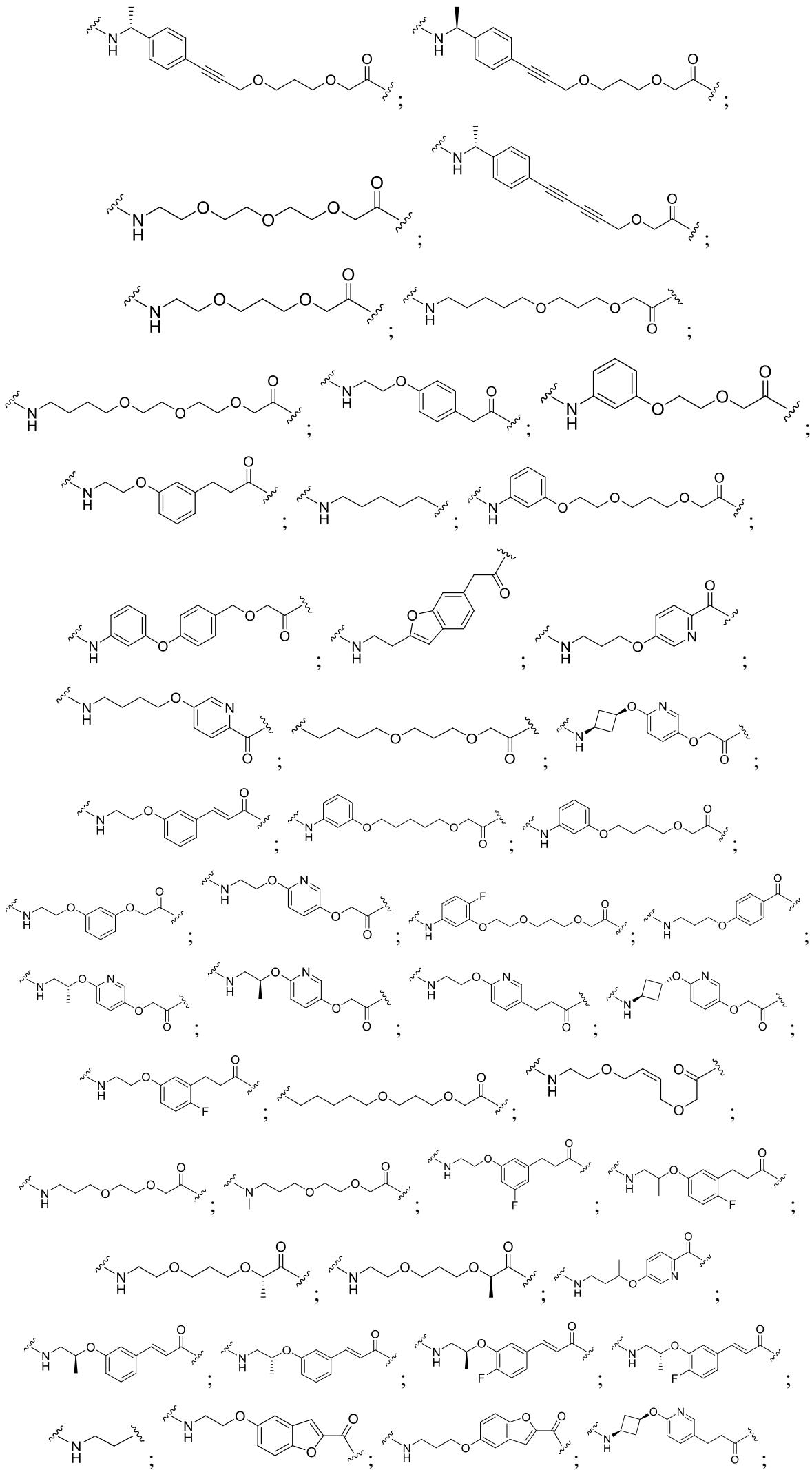


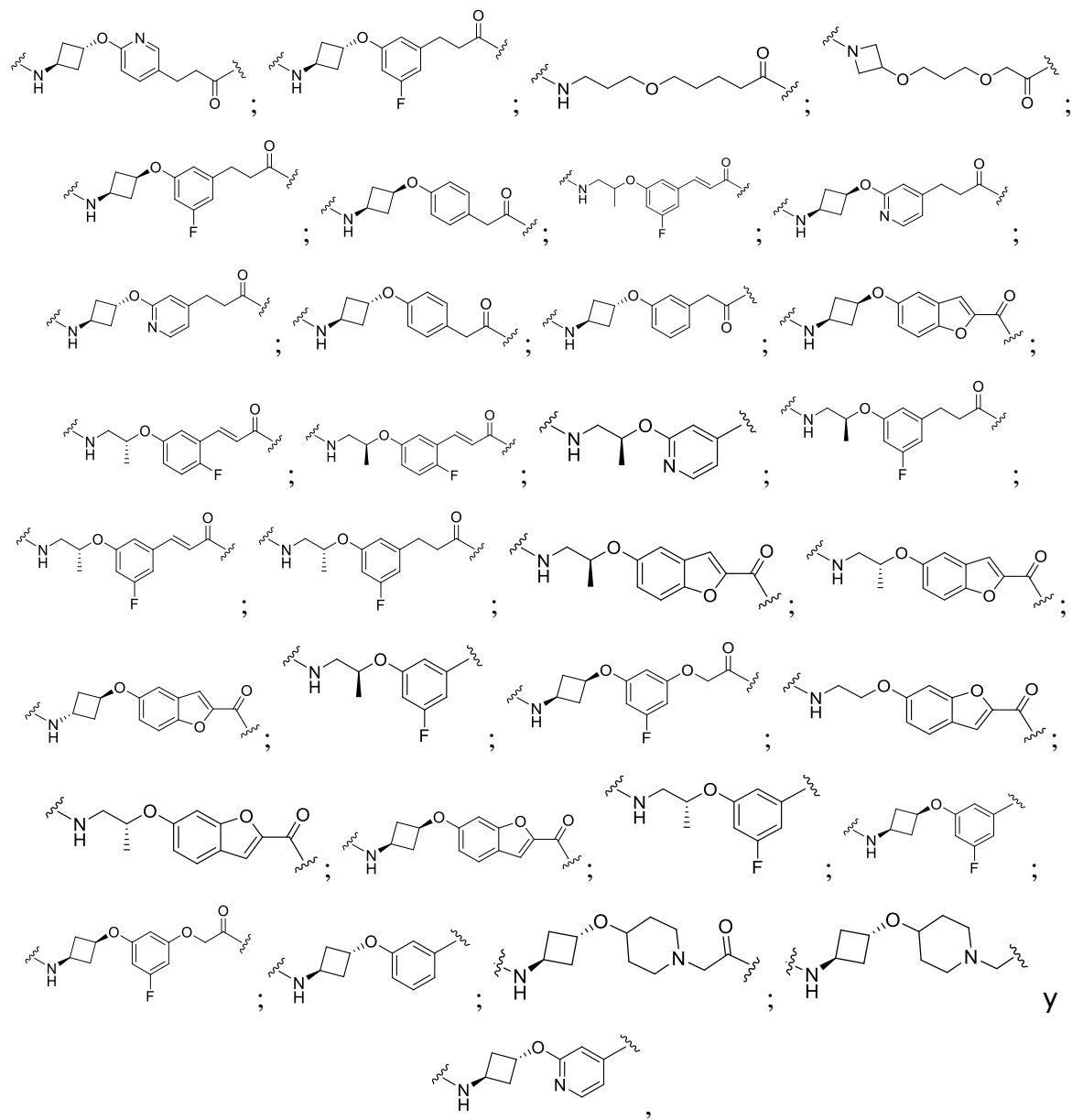


donde cada n y m del enlazador puede ser independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20.

11. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde L se selecciona del grupo que consiste en:

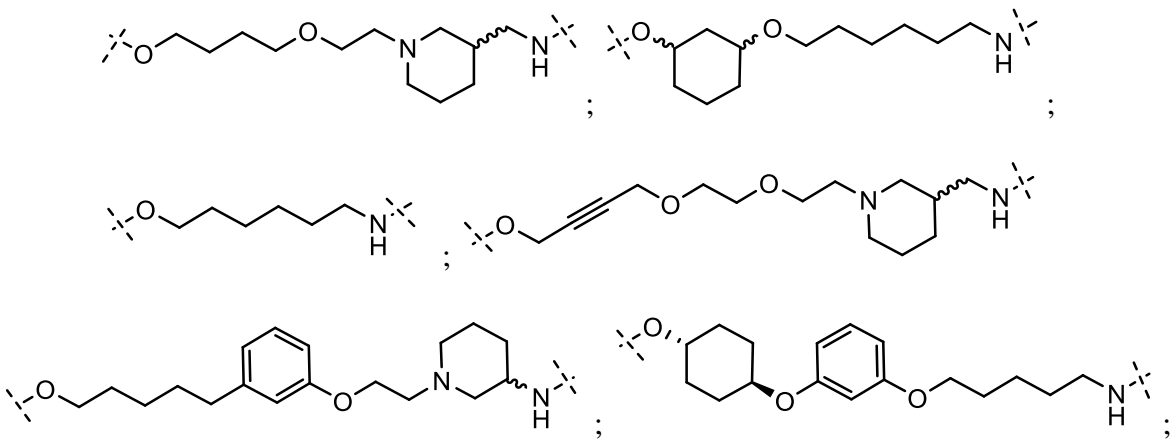


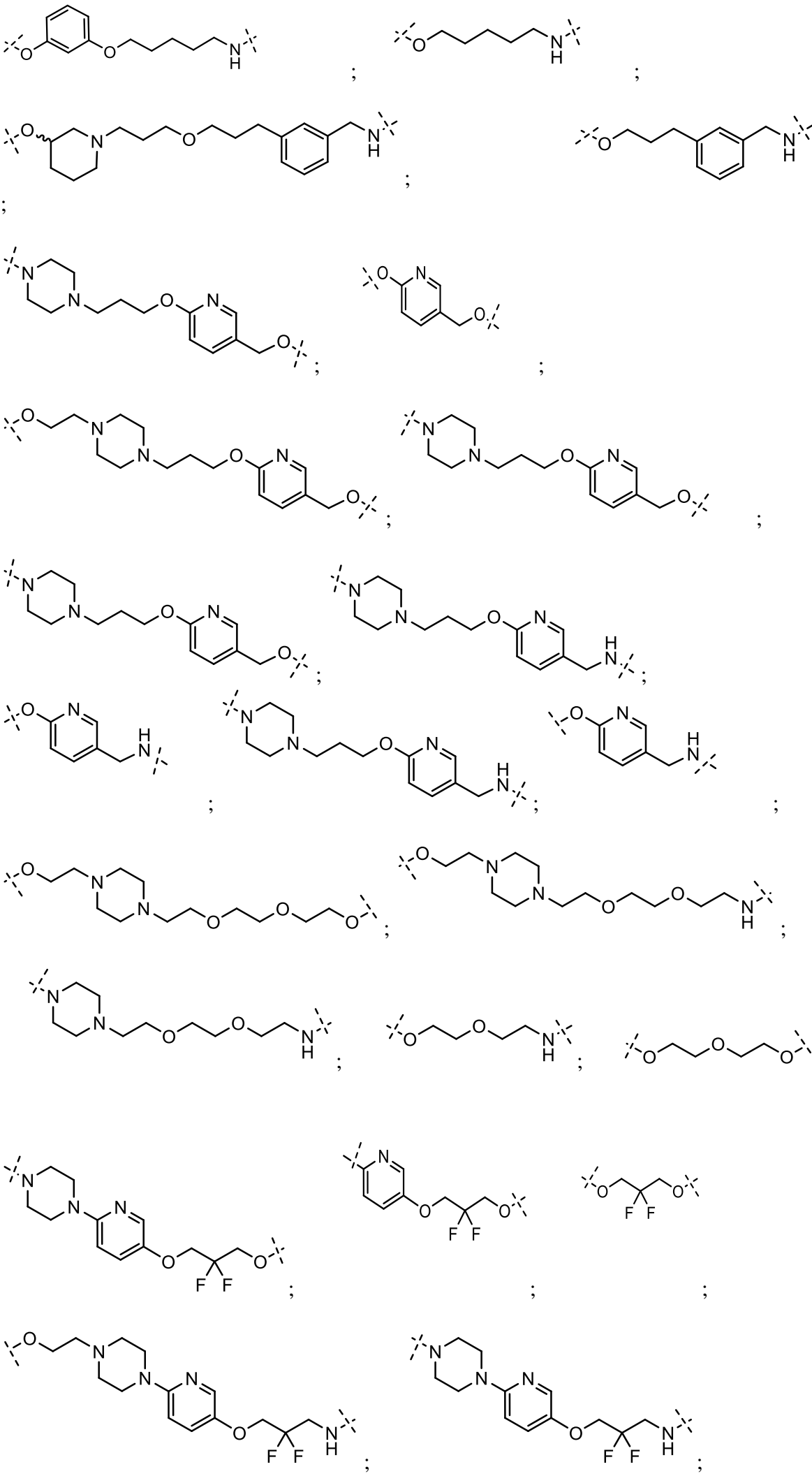


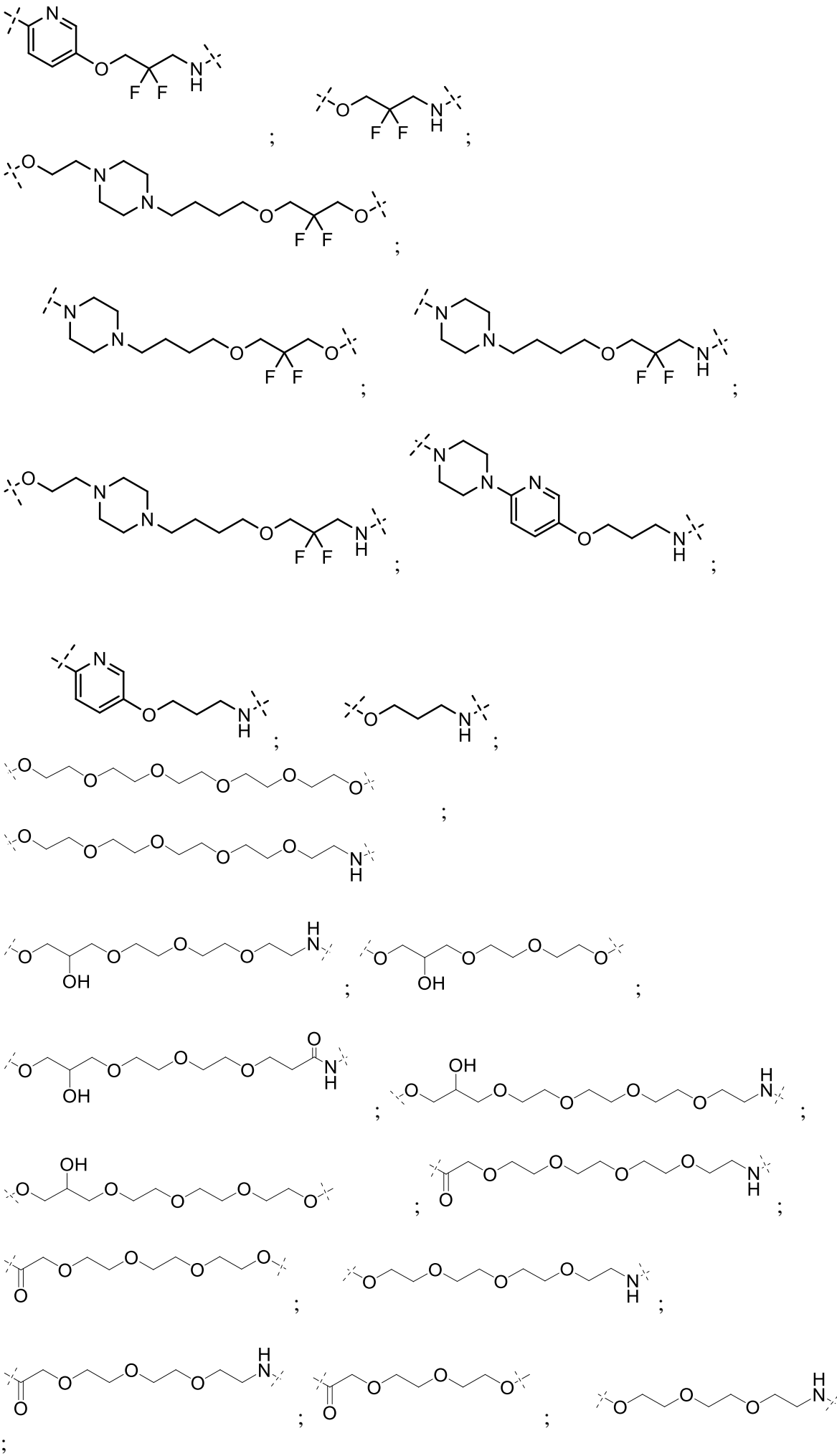


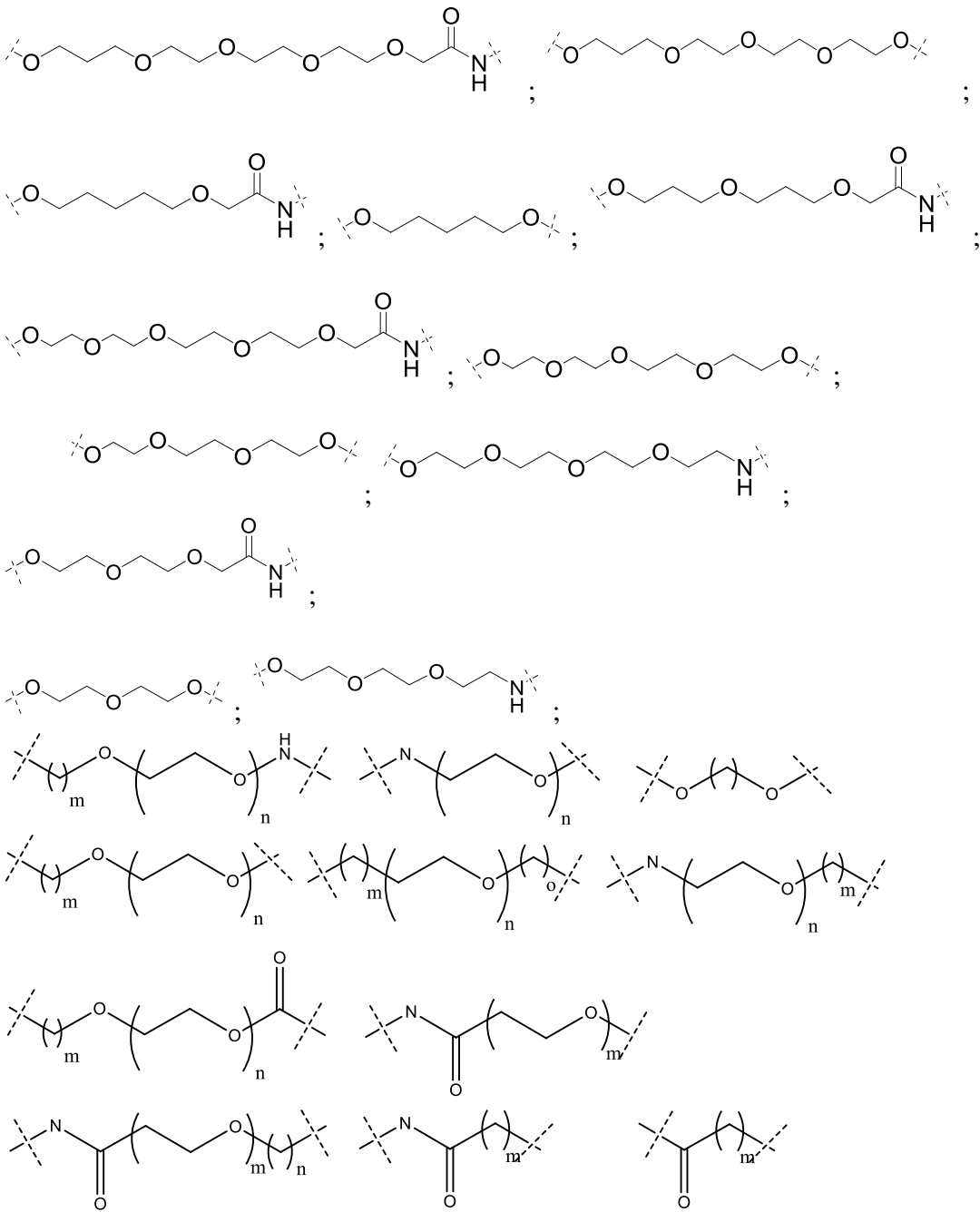
cada m y n se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20.

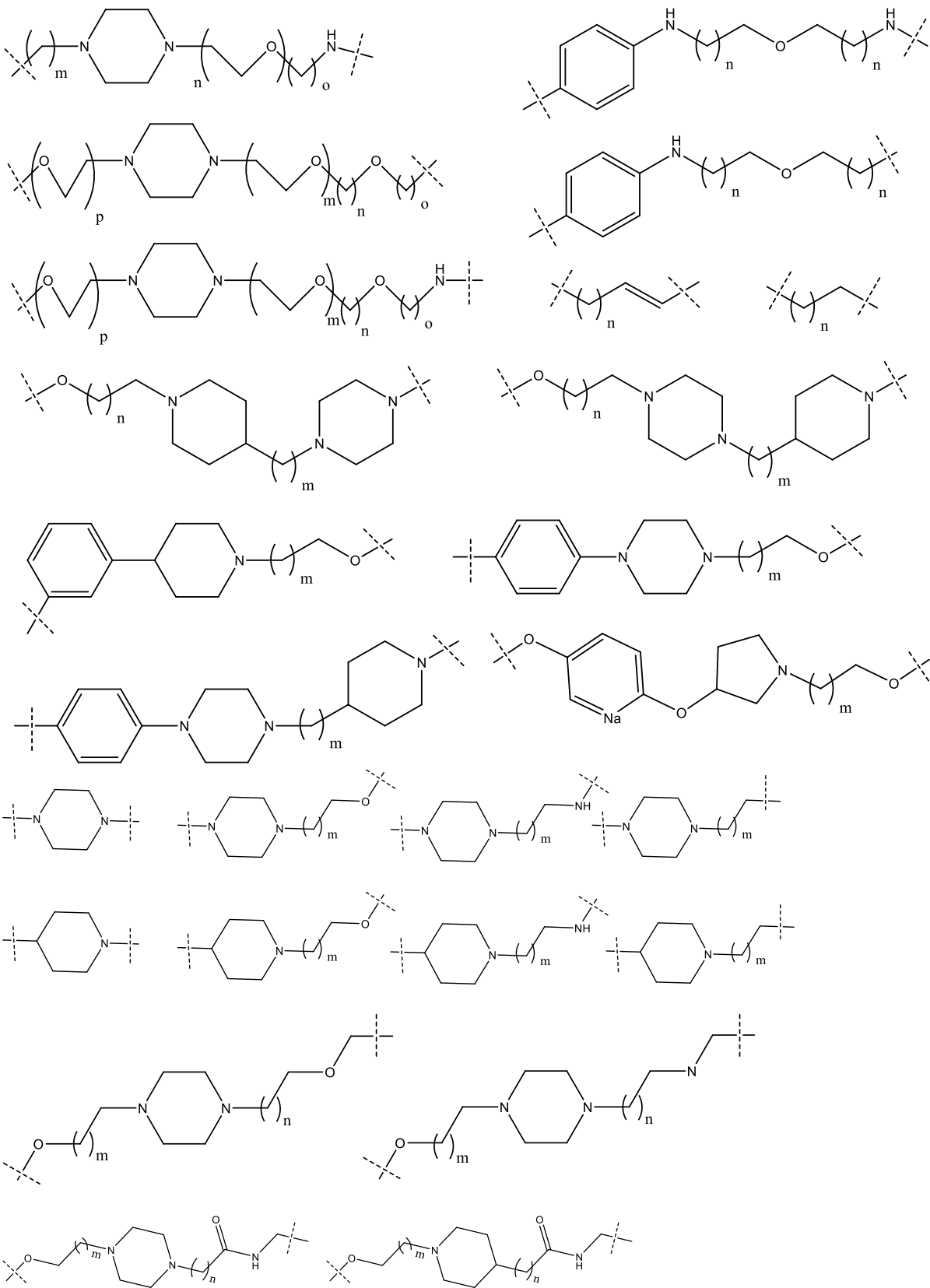
12. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el enlazador (L) se selecciona del grupo que consiste en:

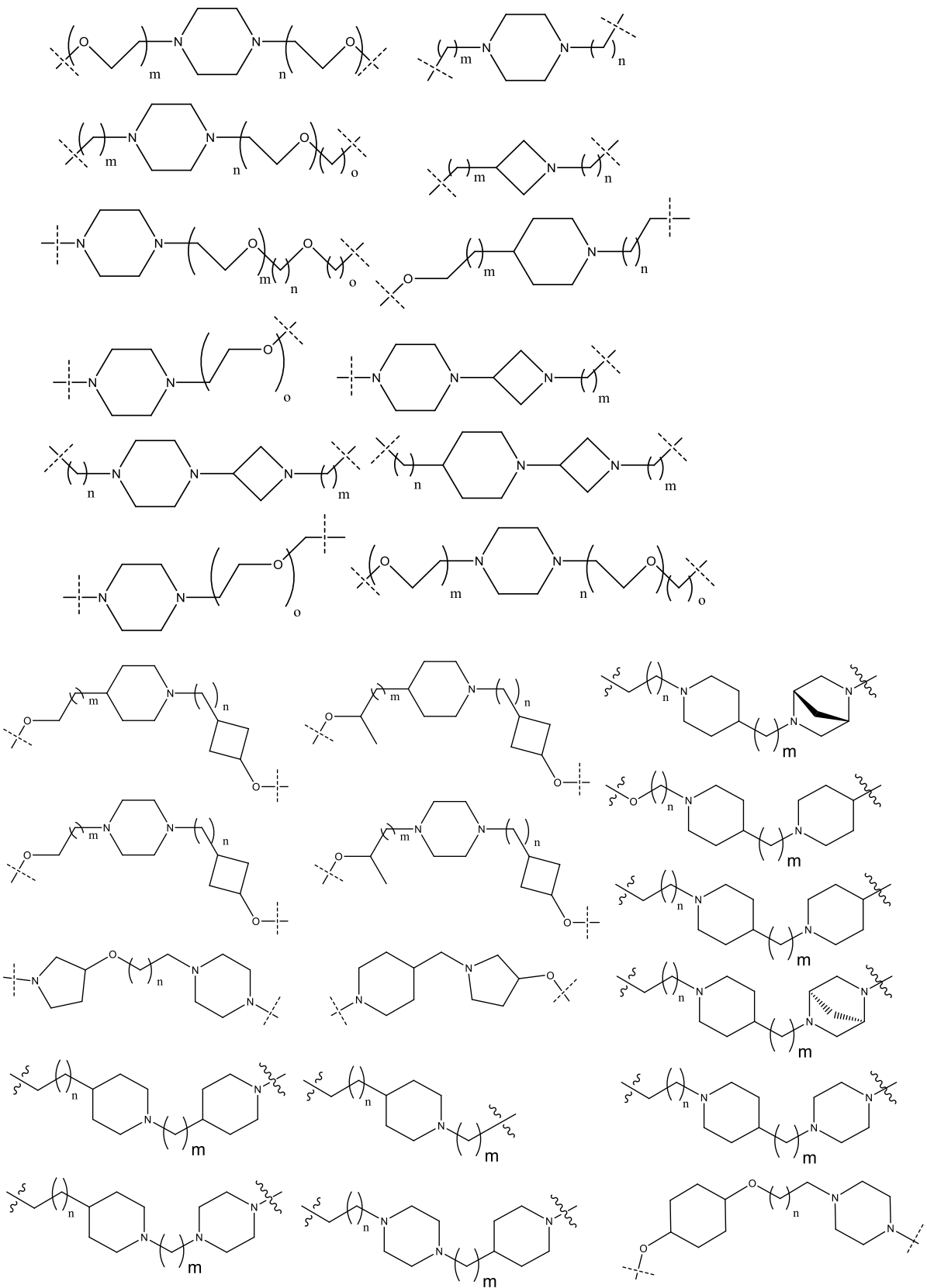


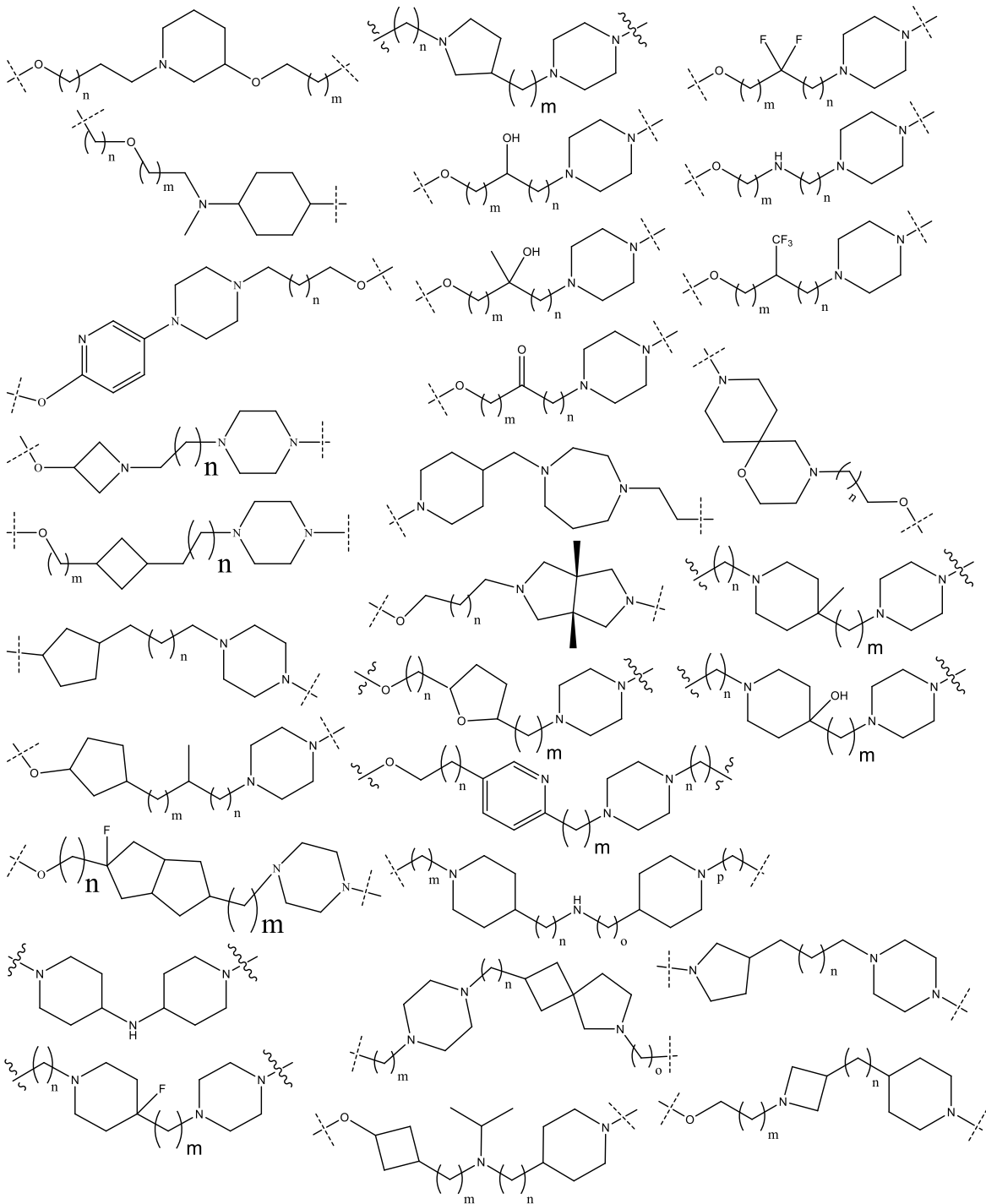


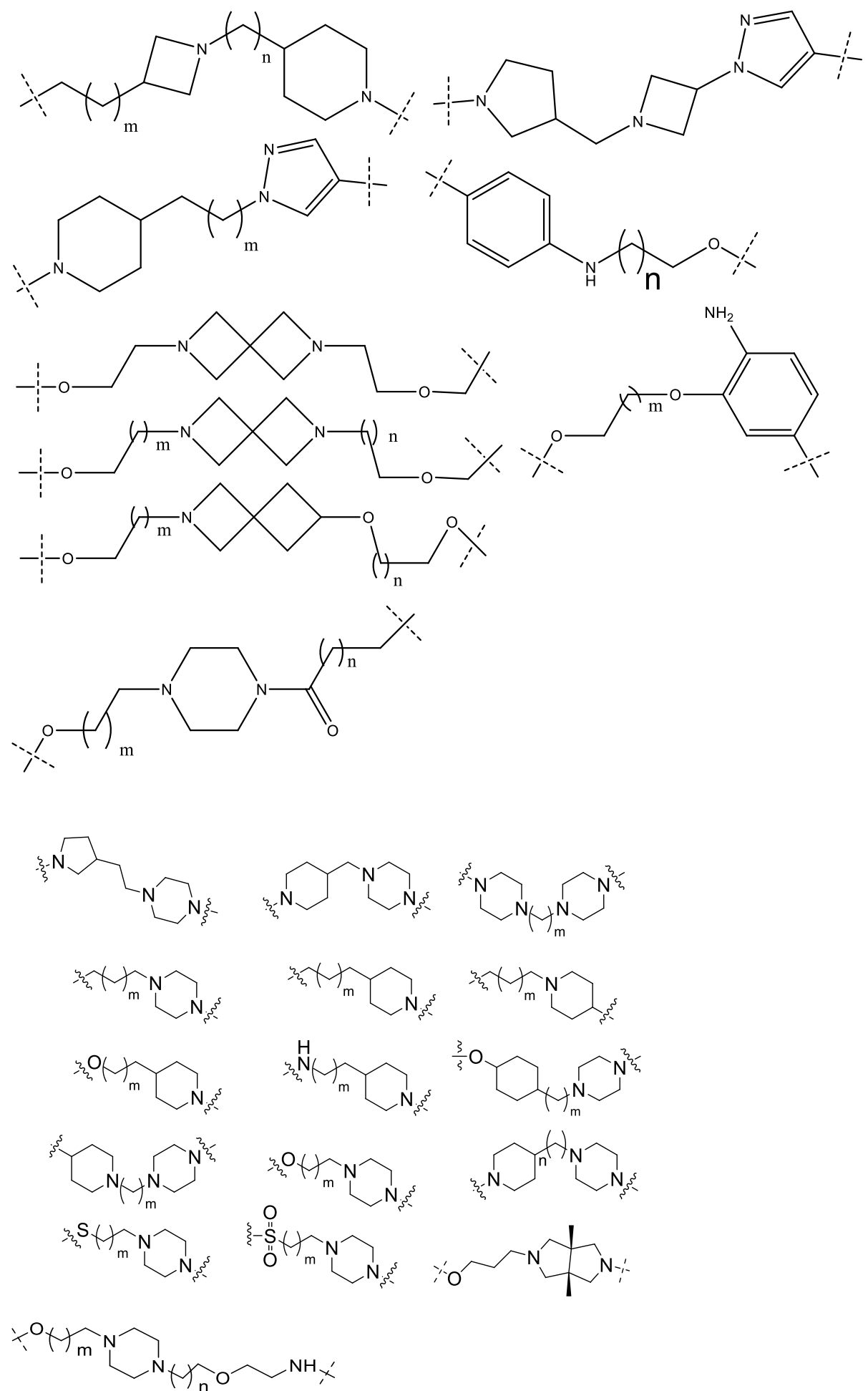


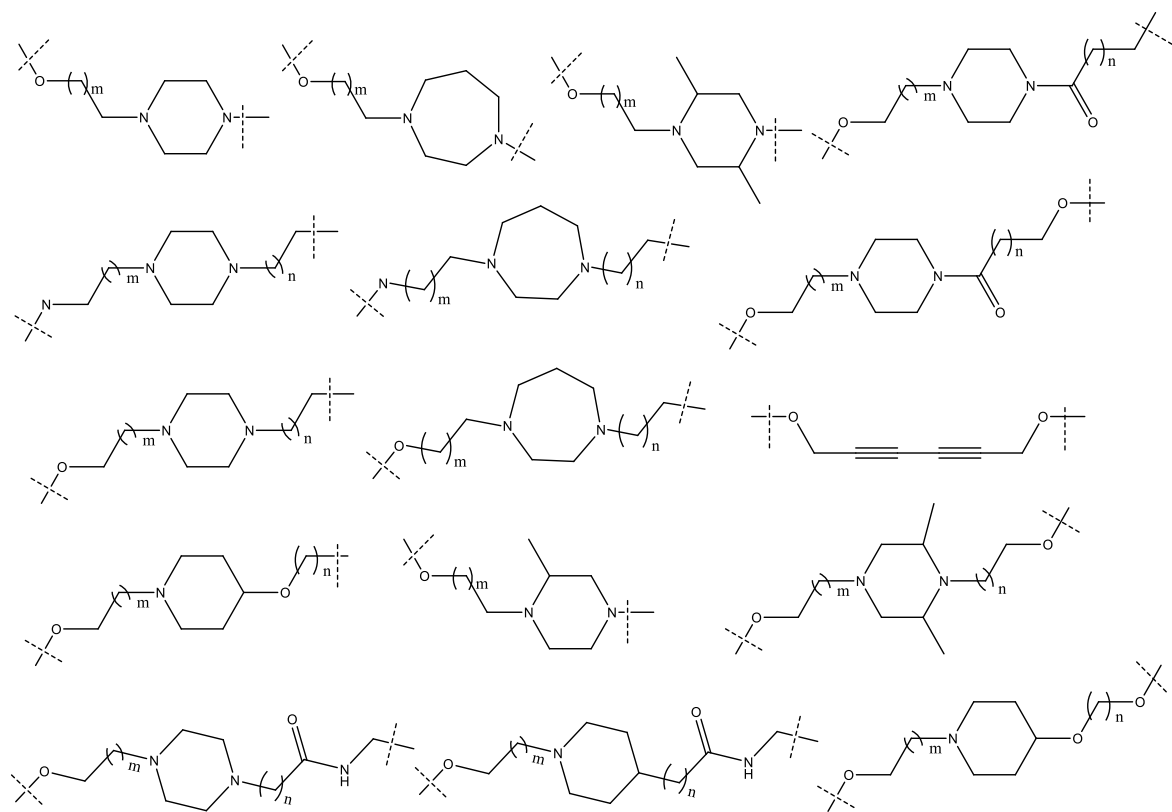


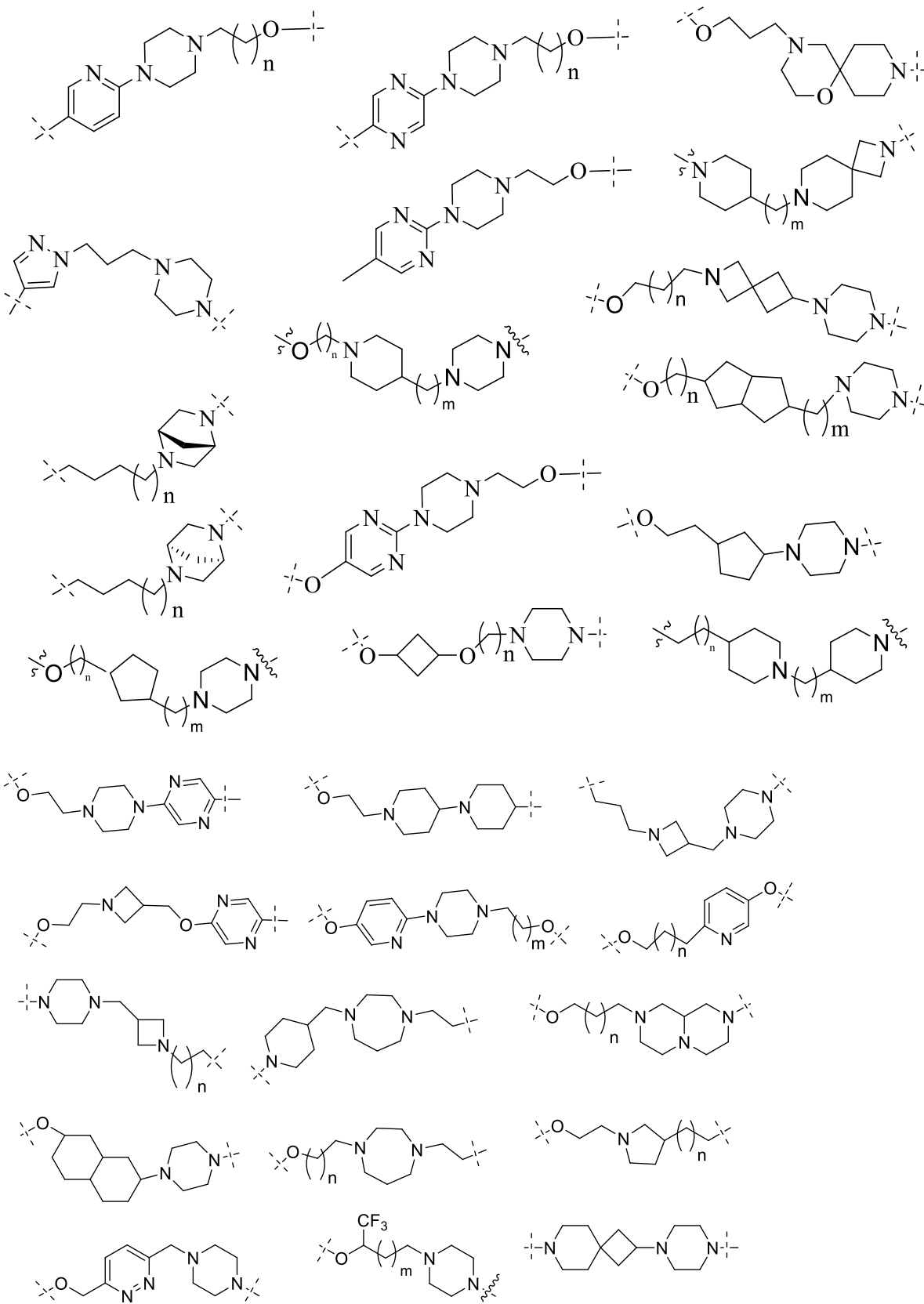


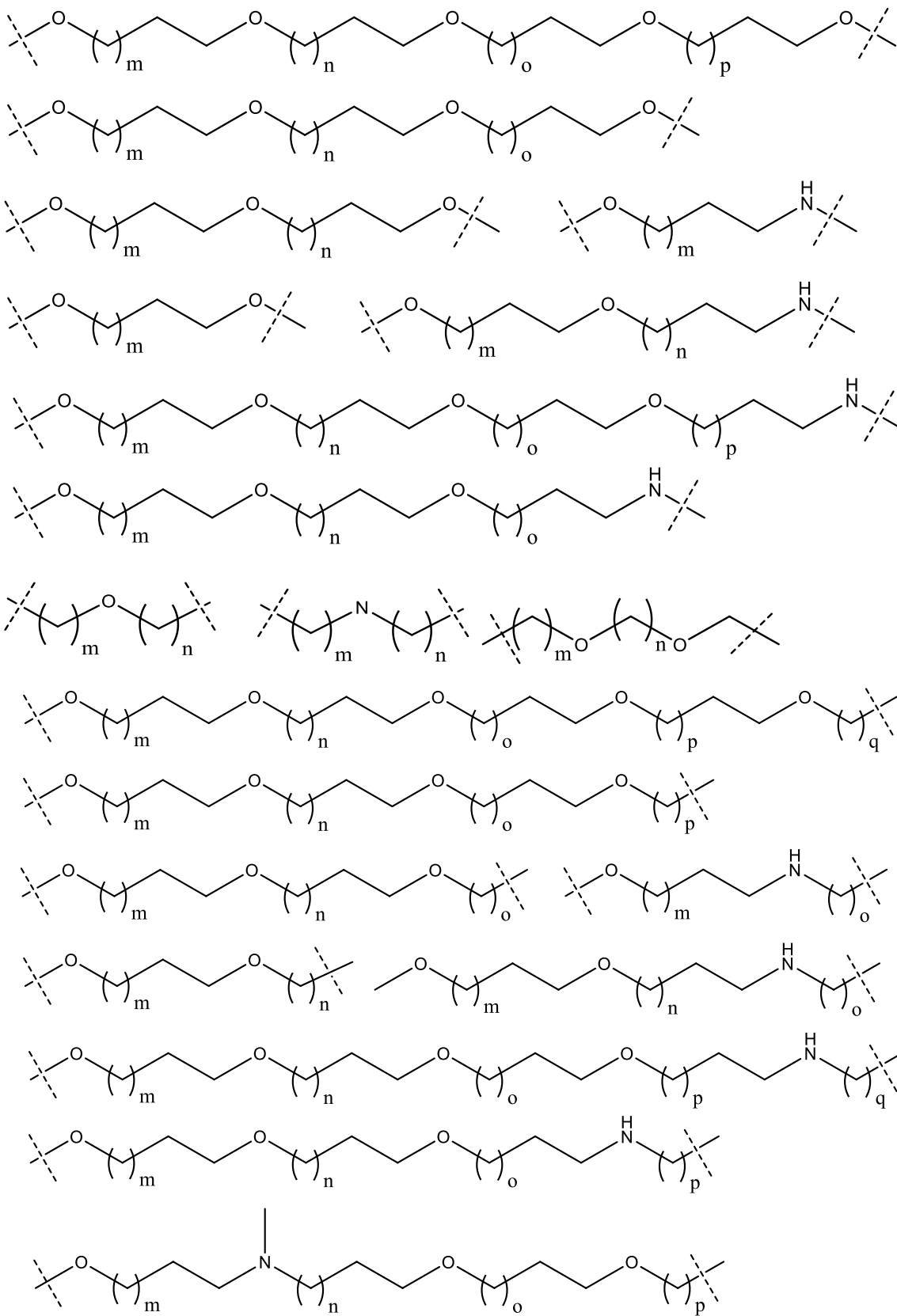


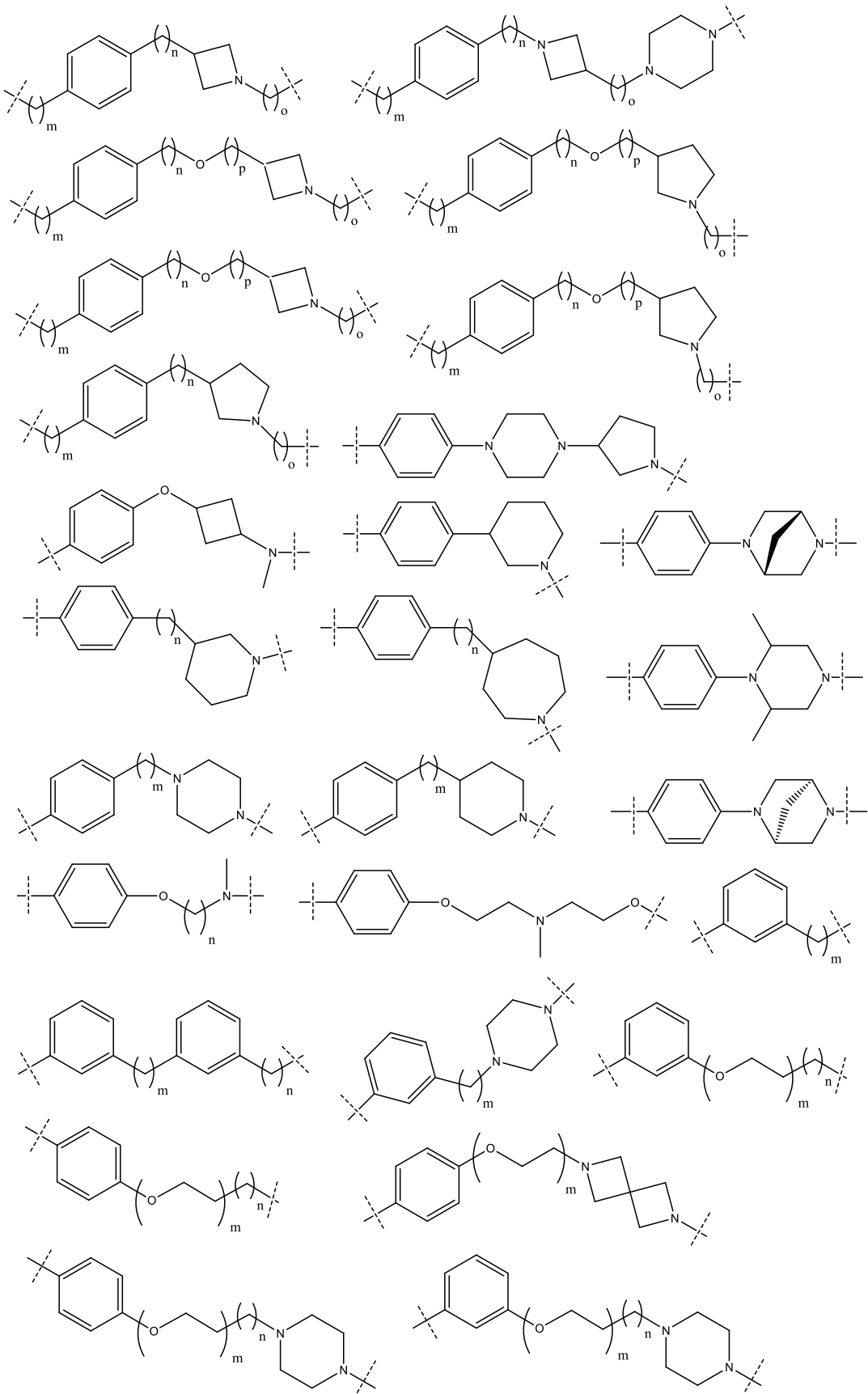


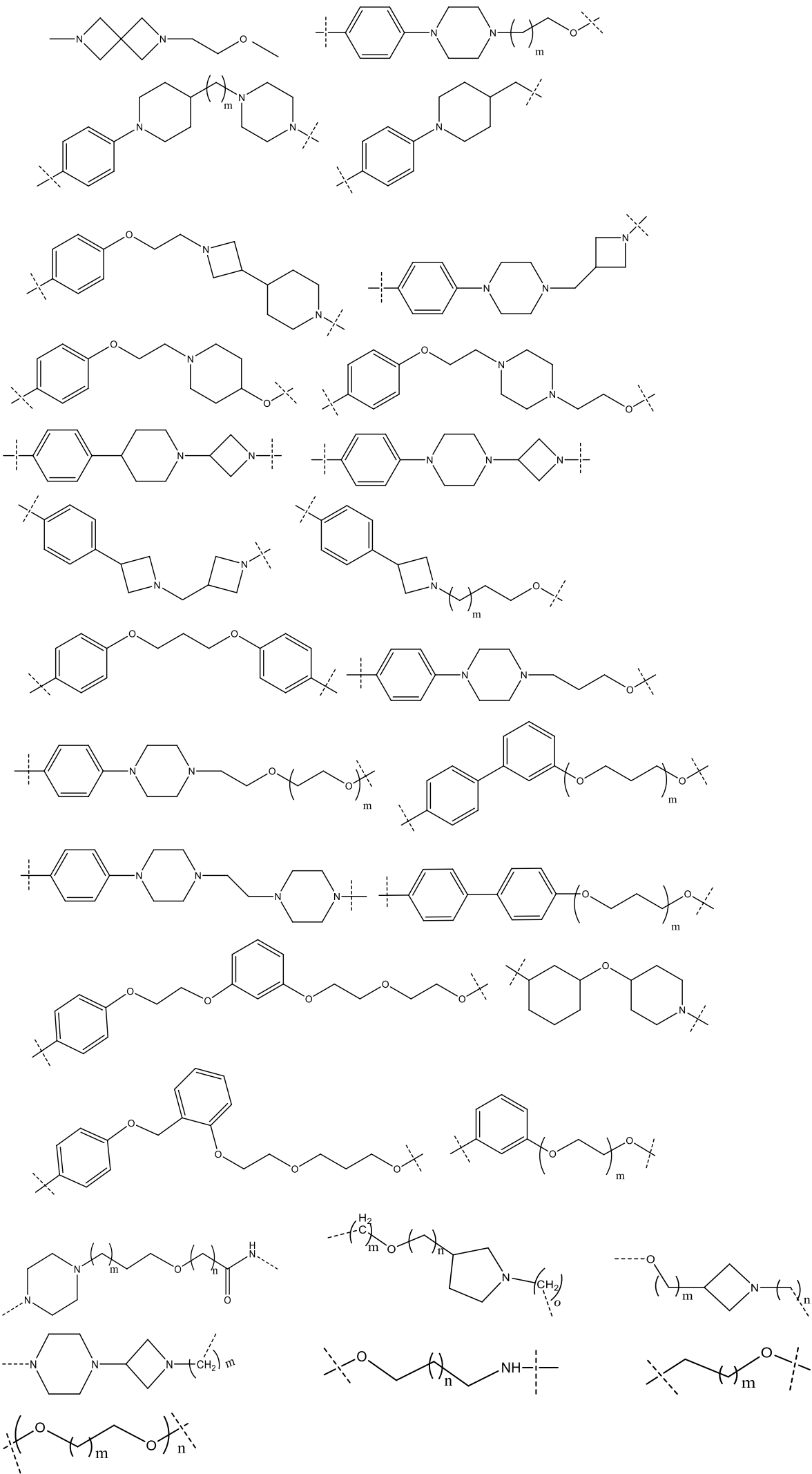


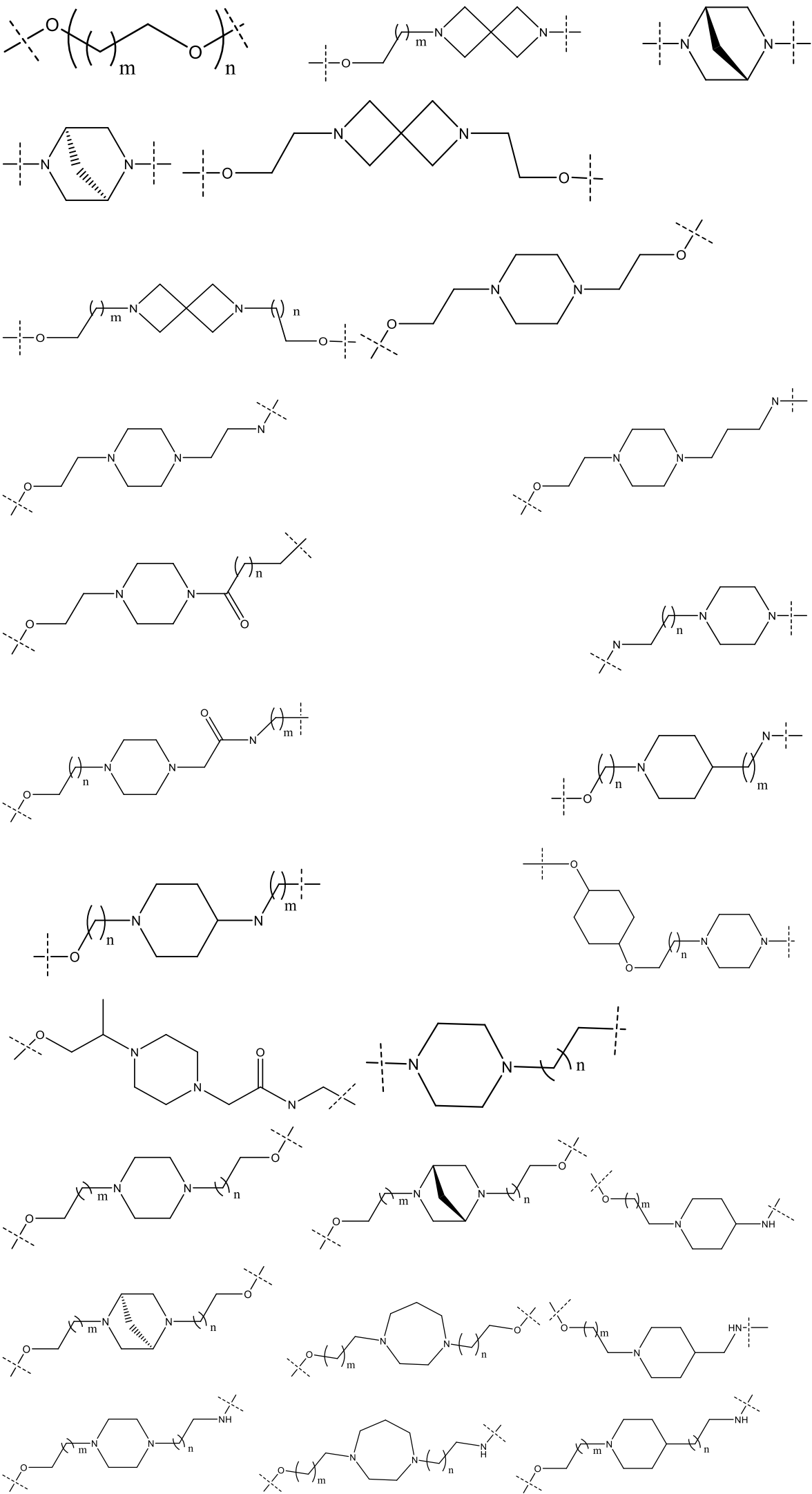


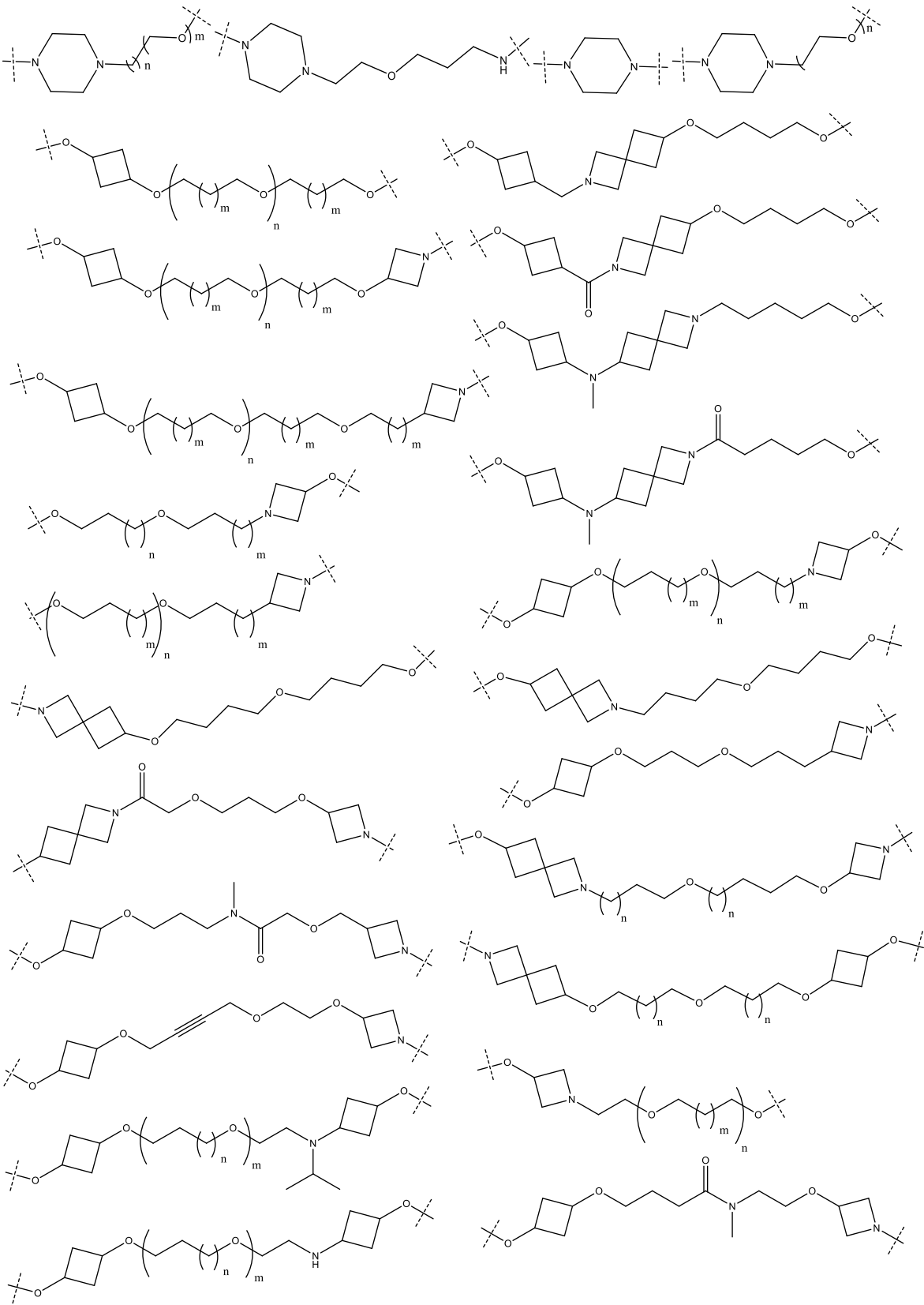


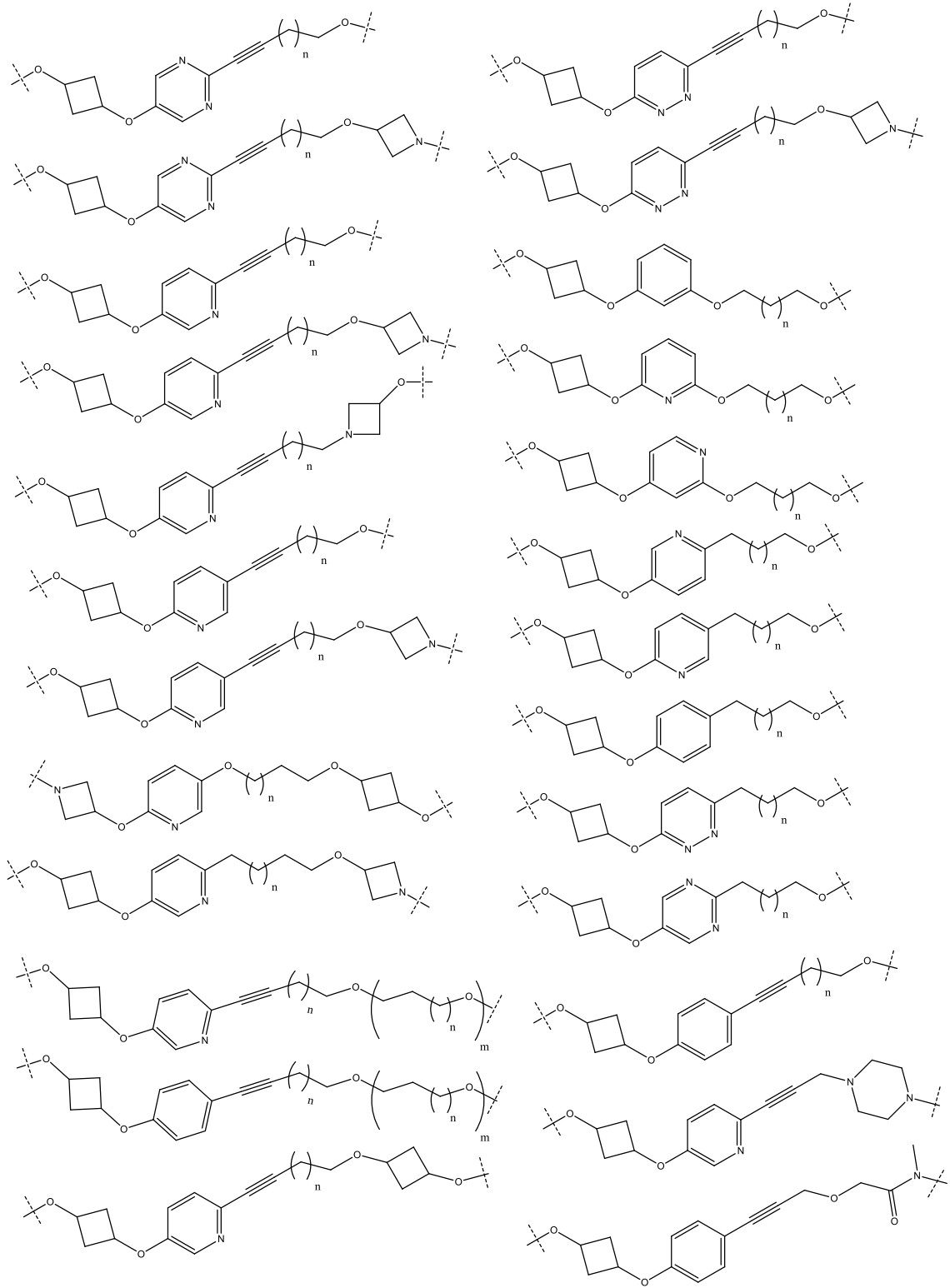


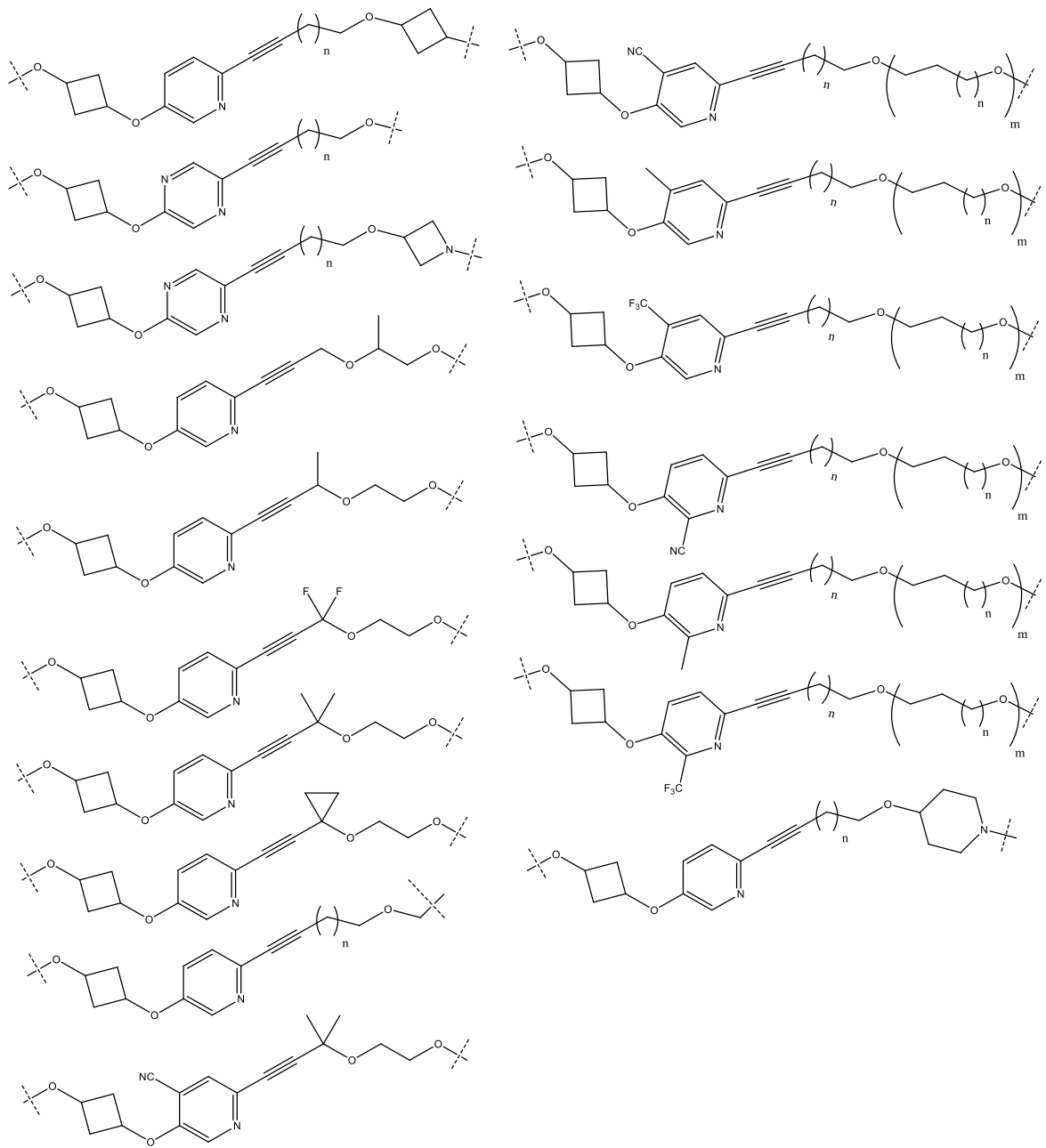


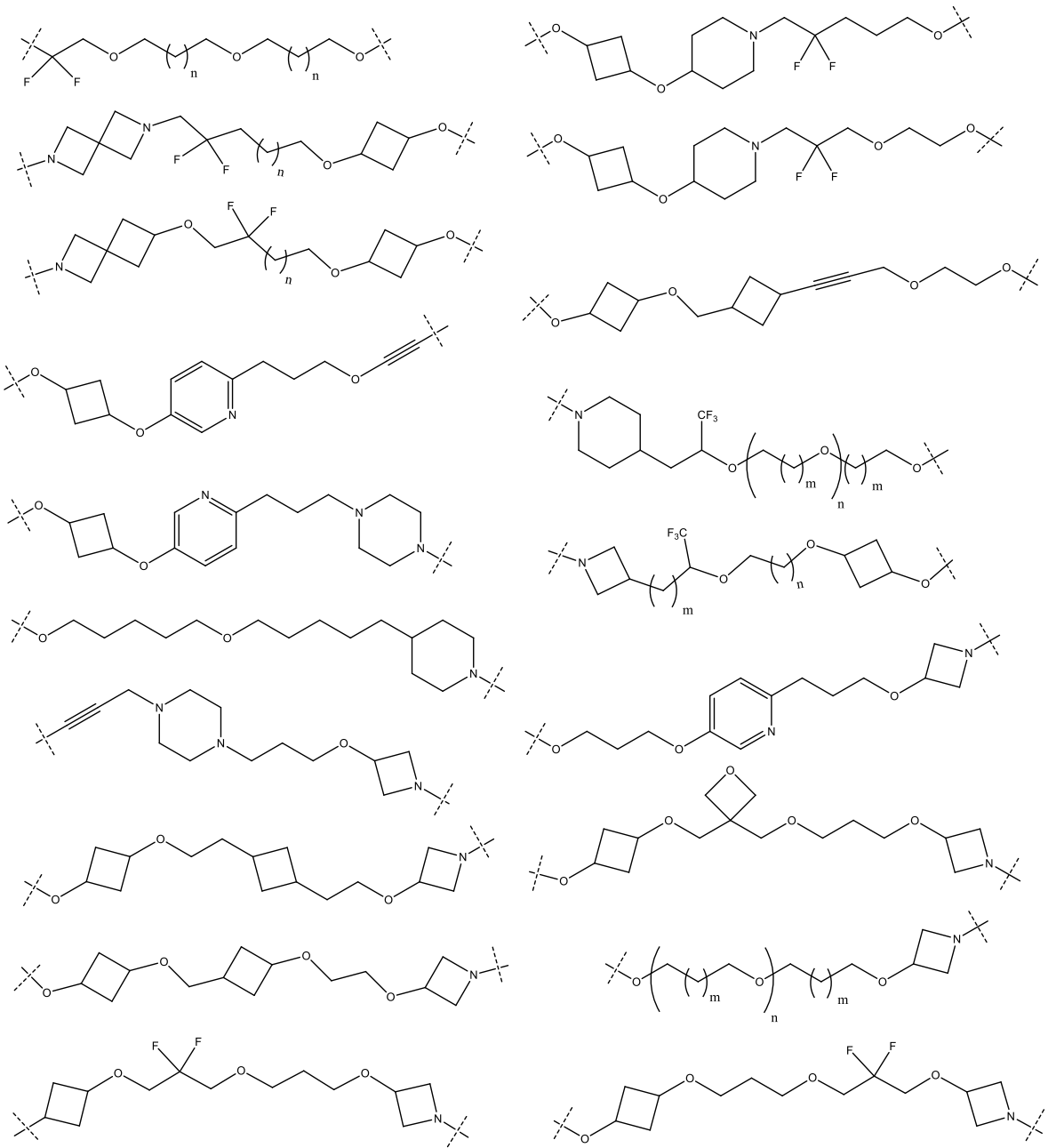


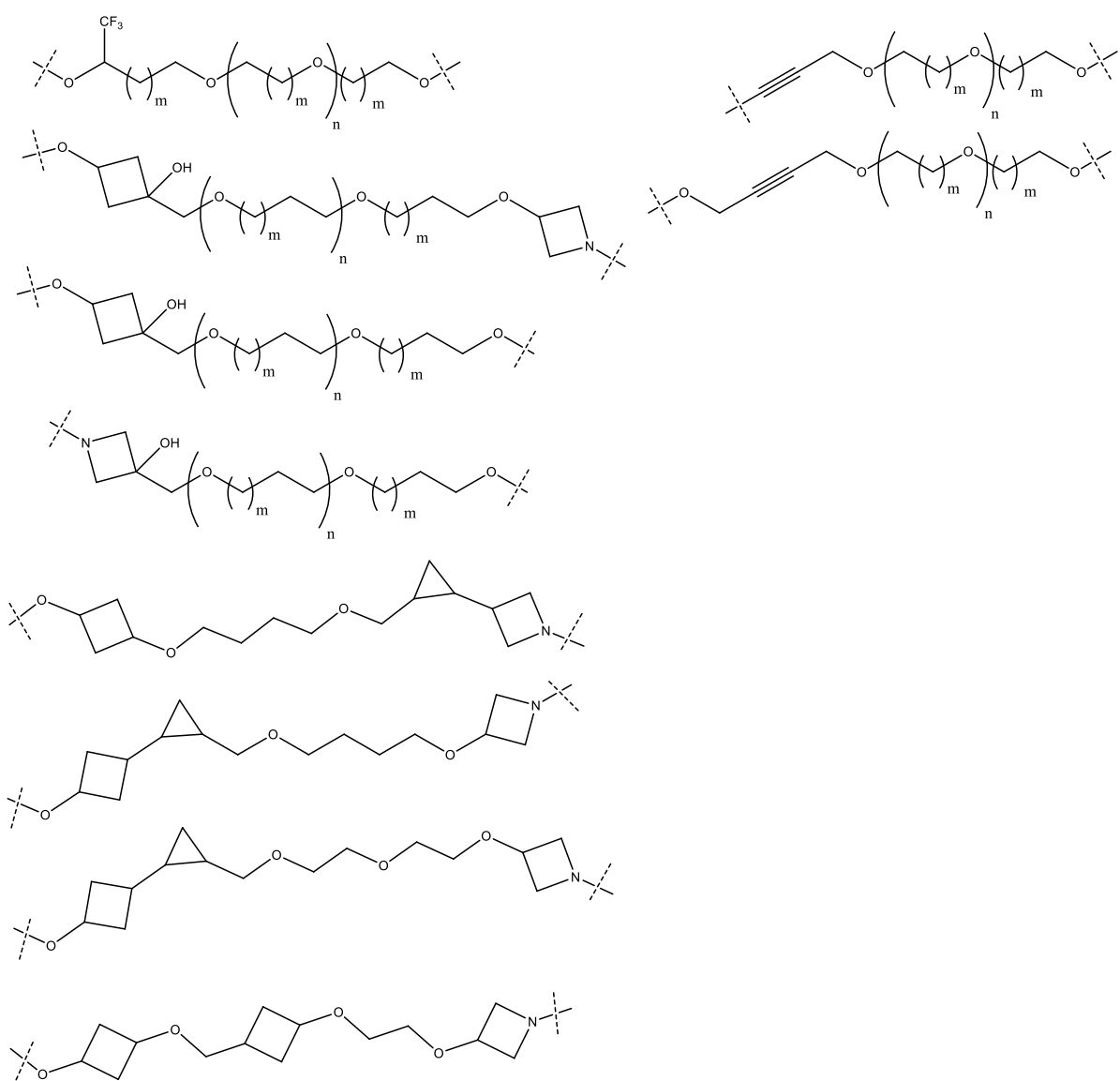


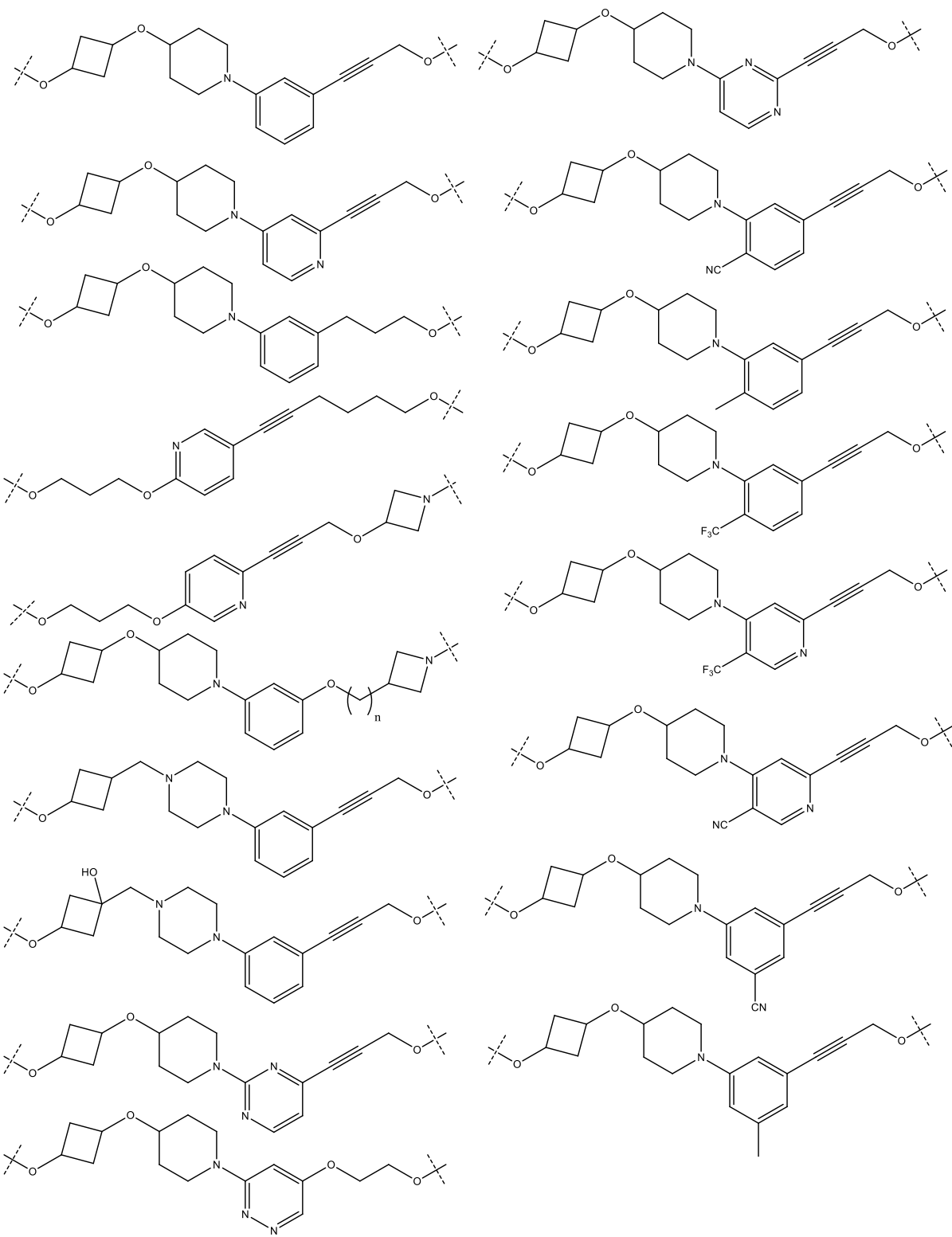


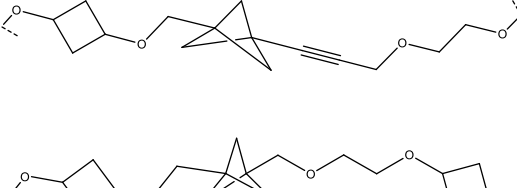
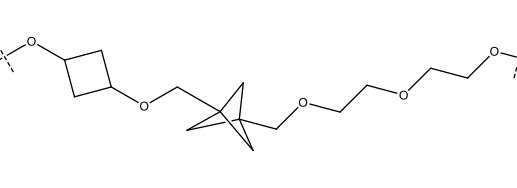
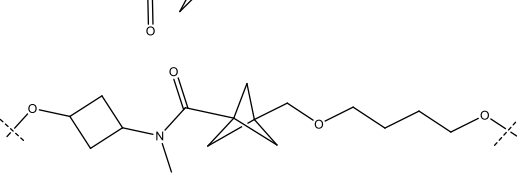
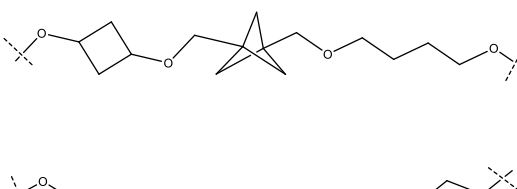
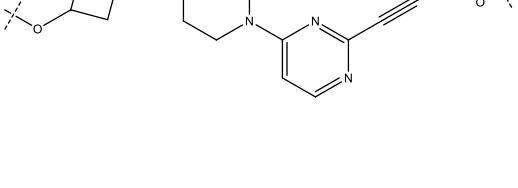
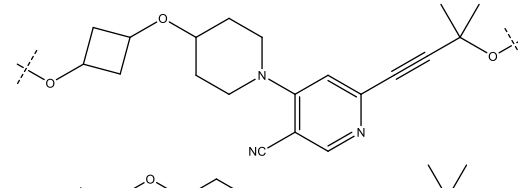
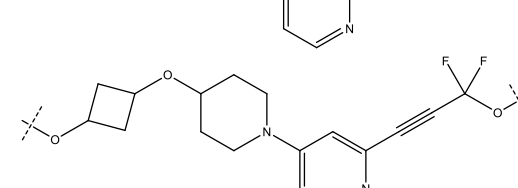
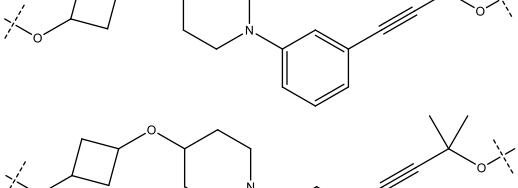
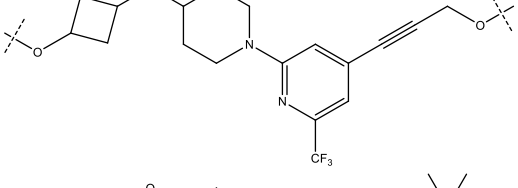
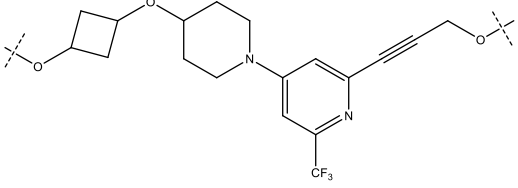
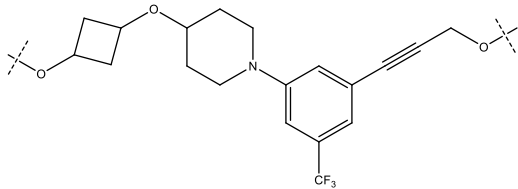


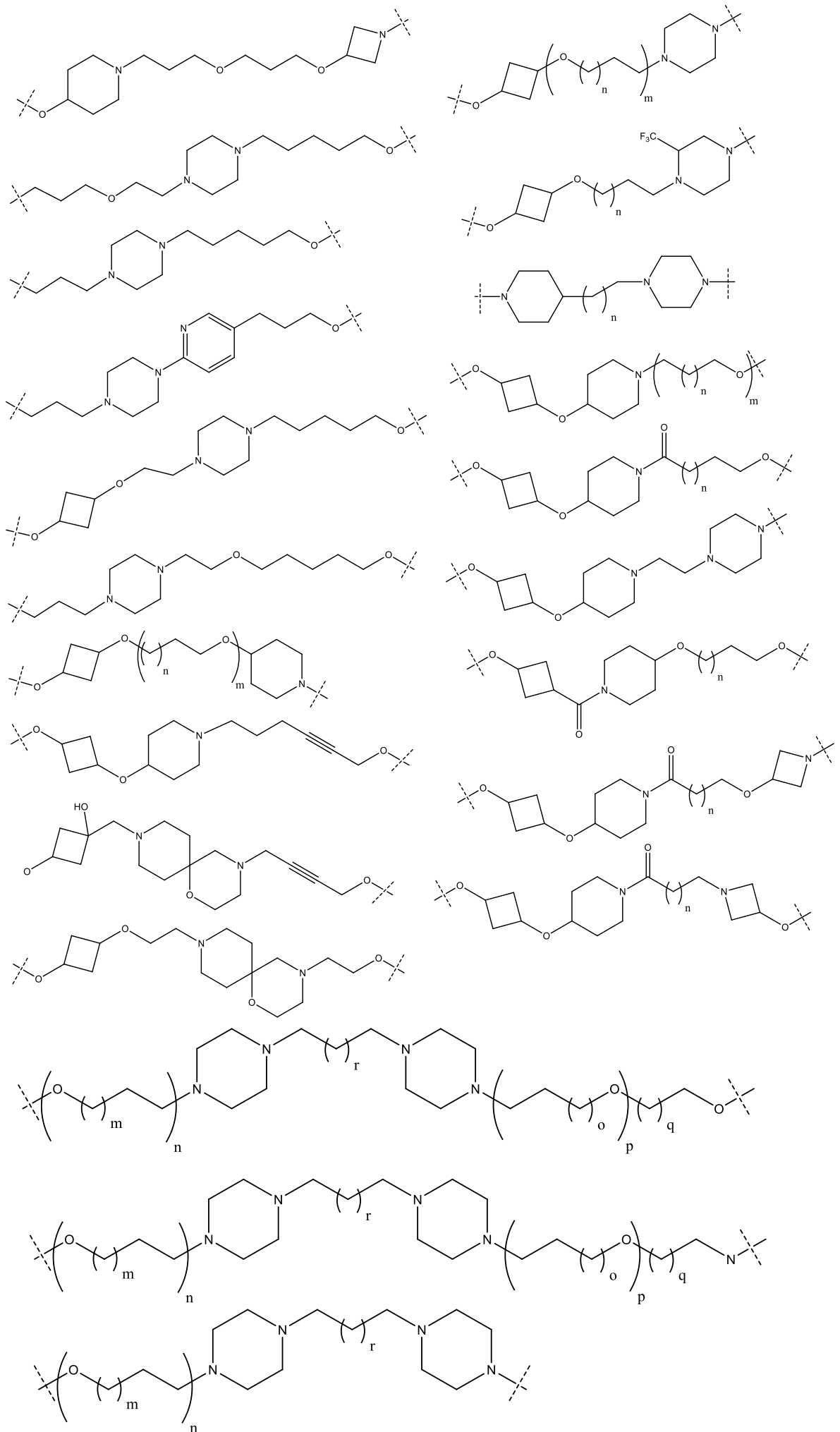


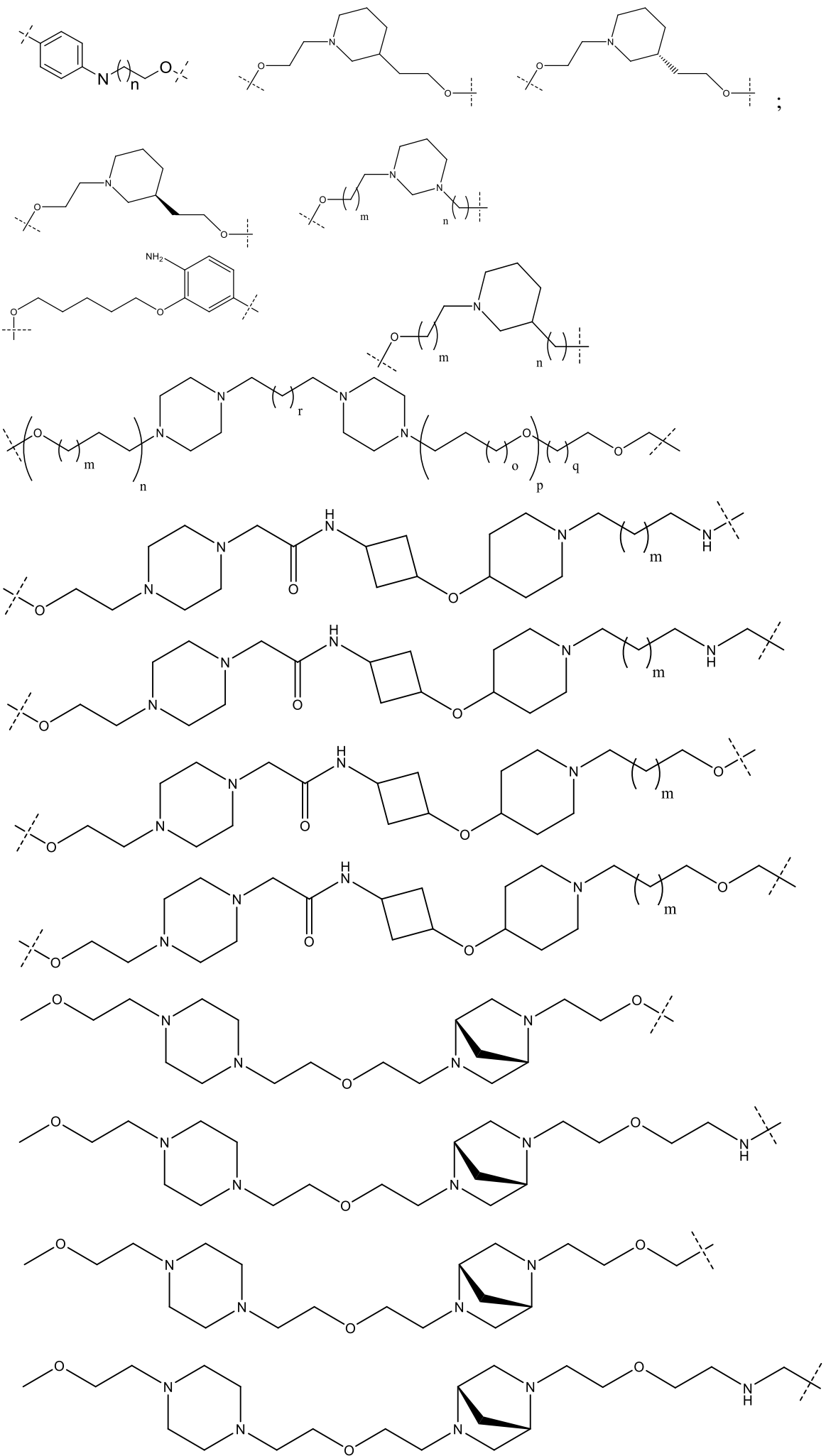


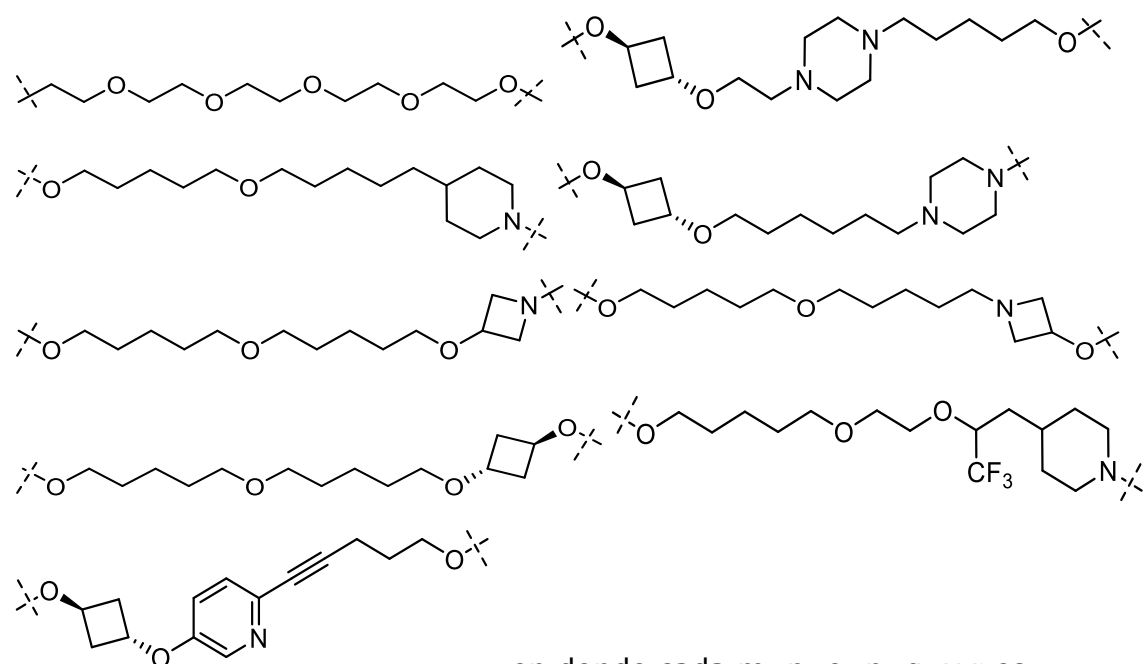






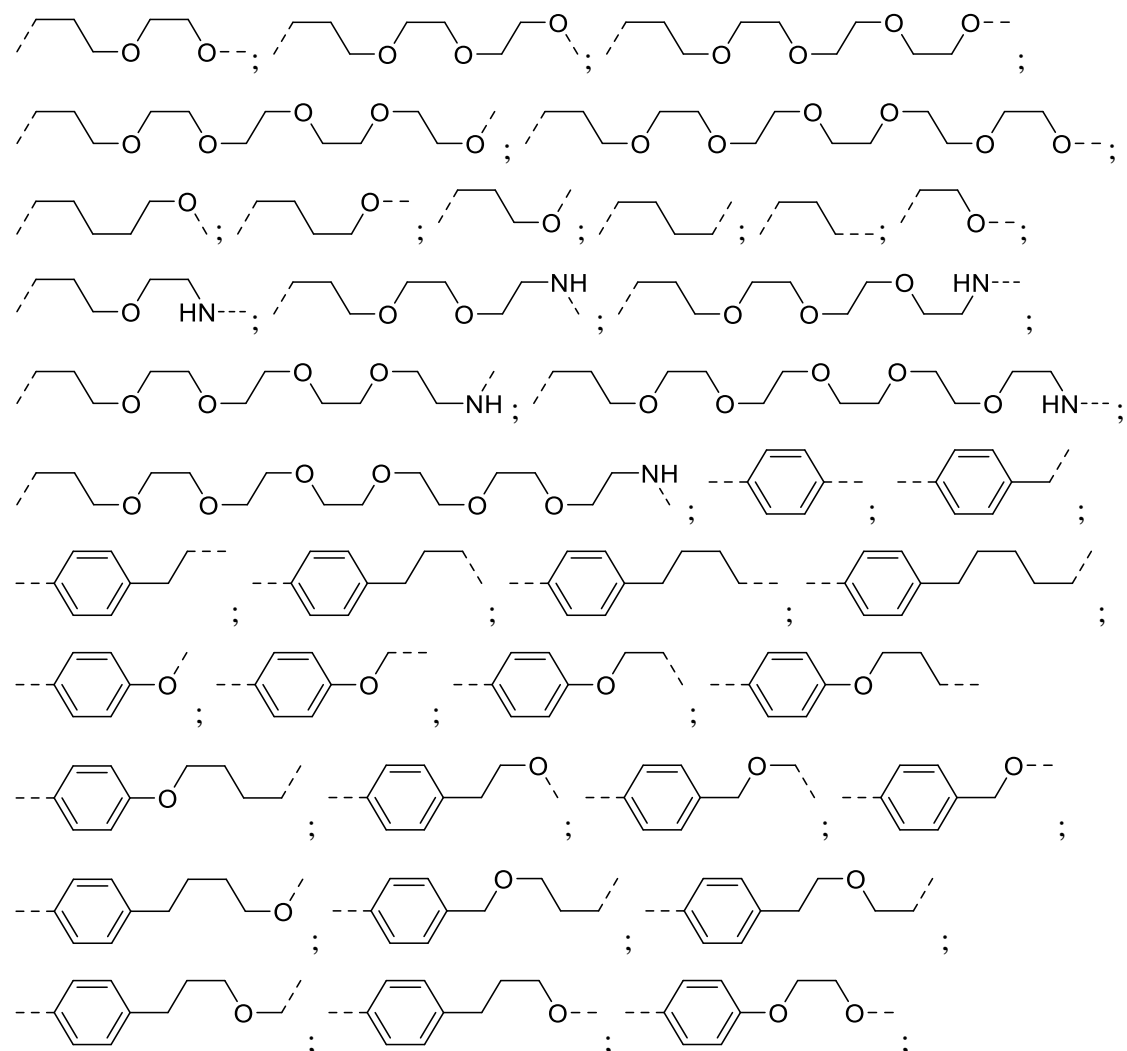


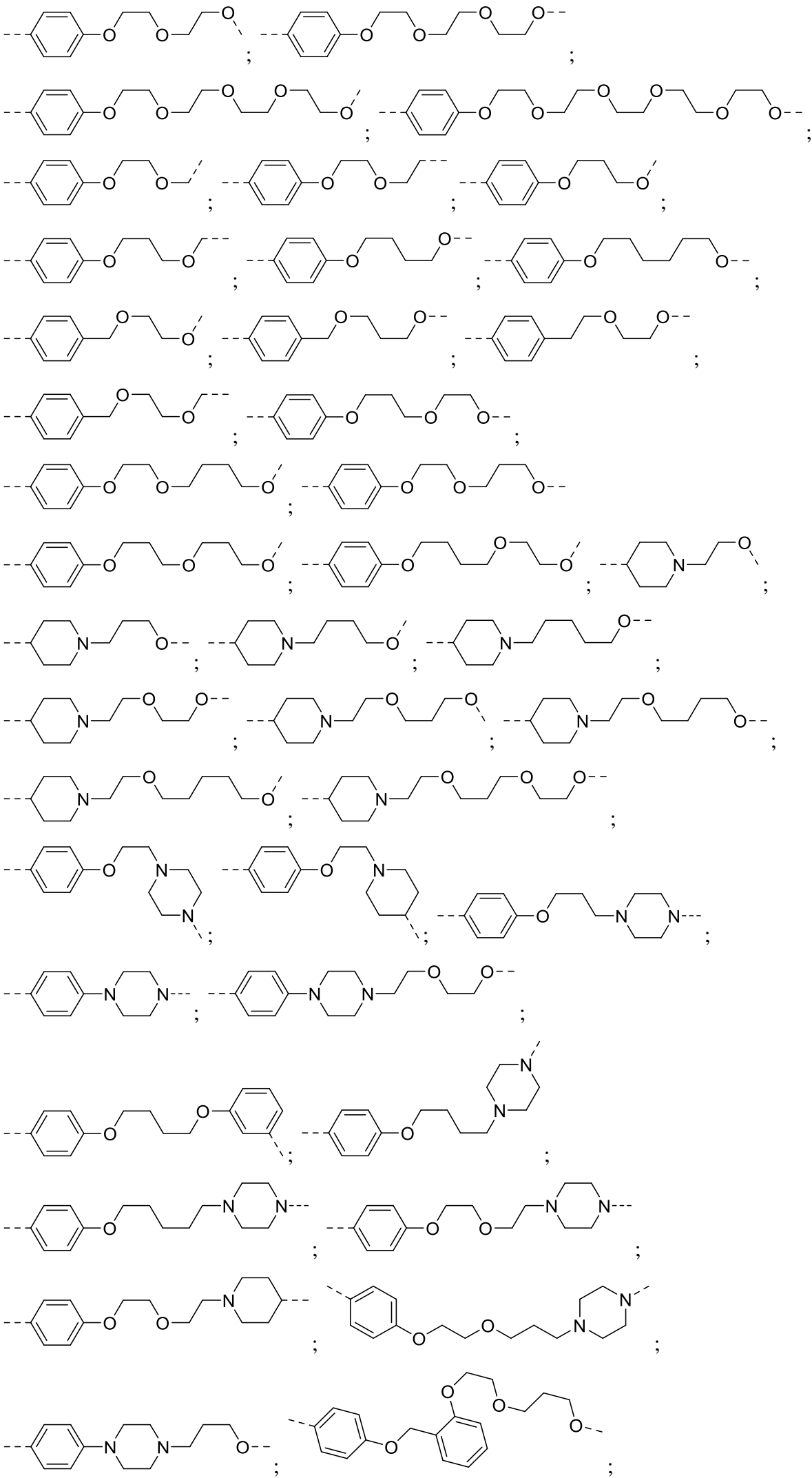


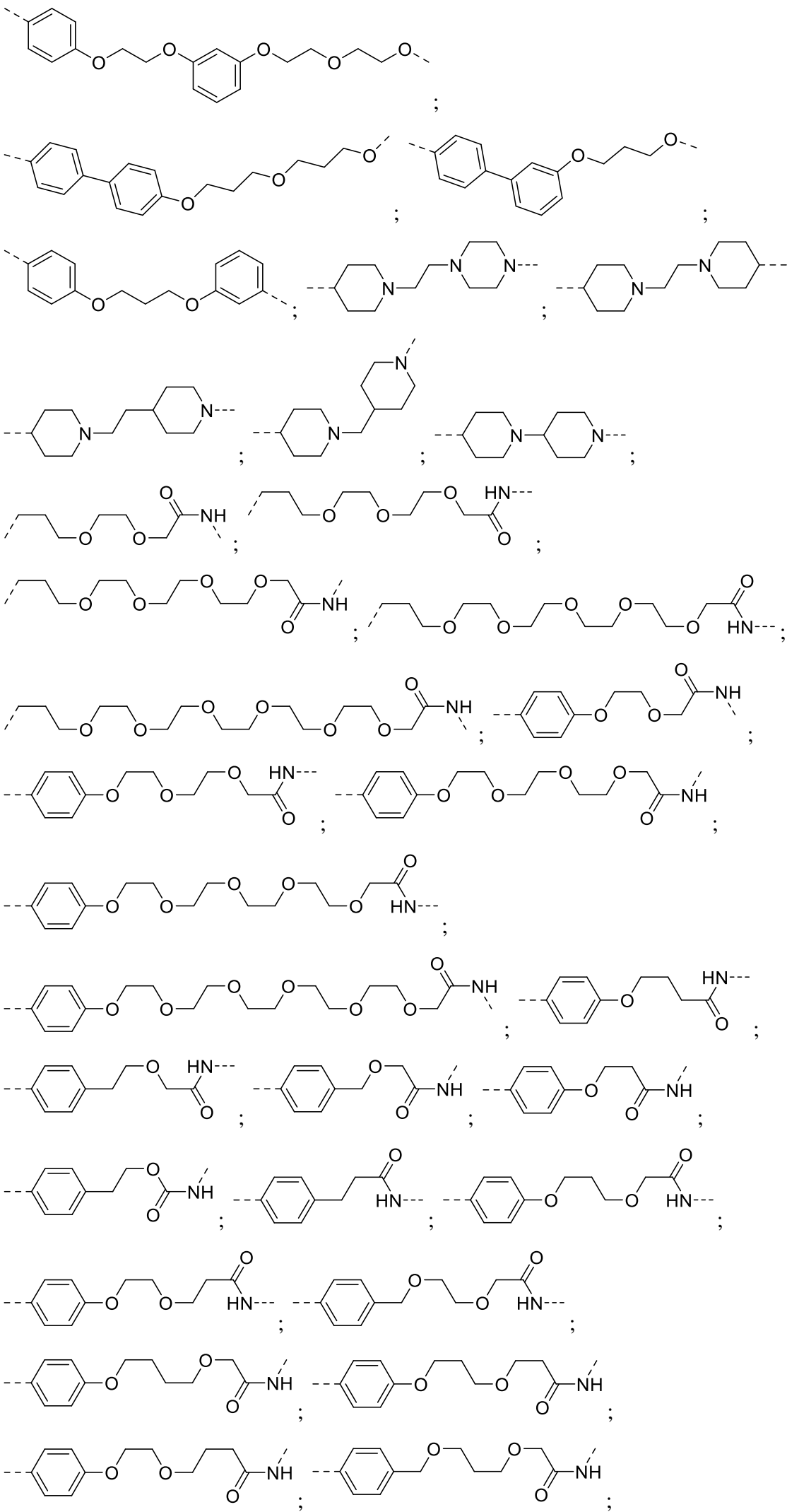


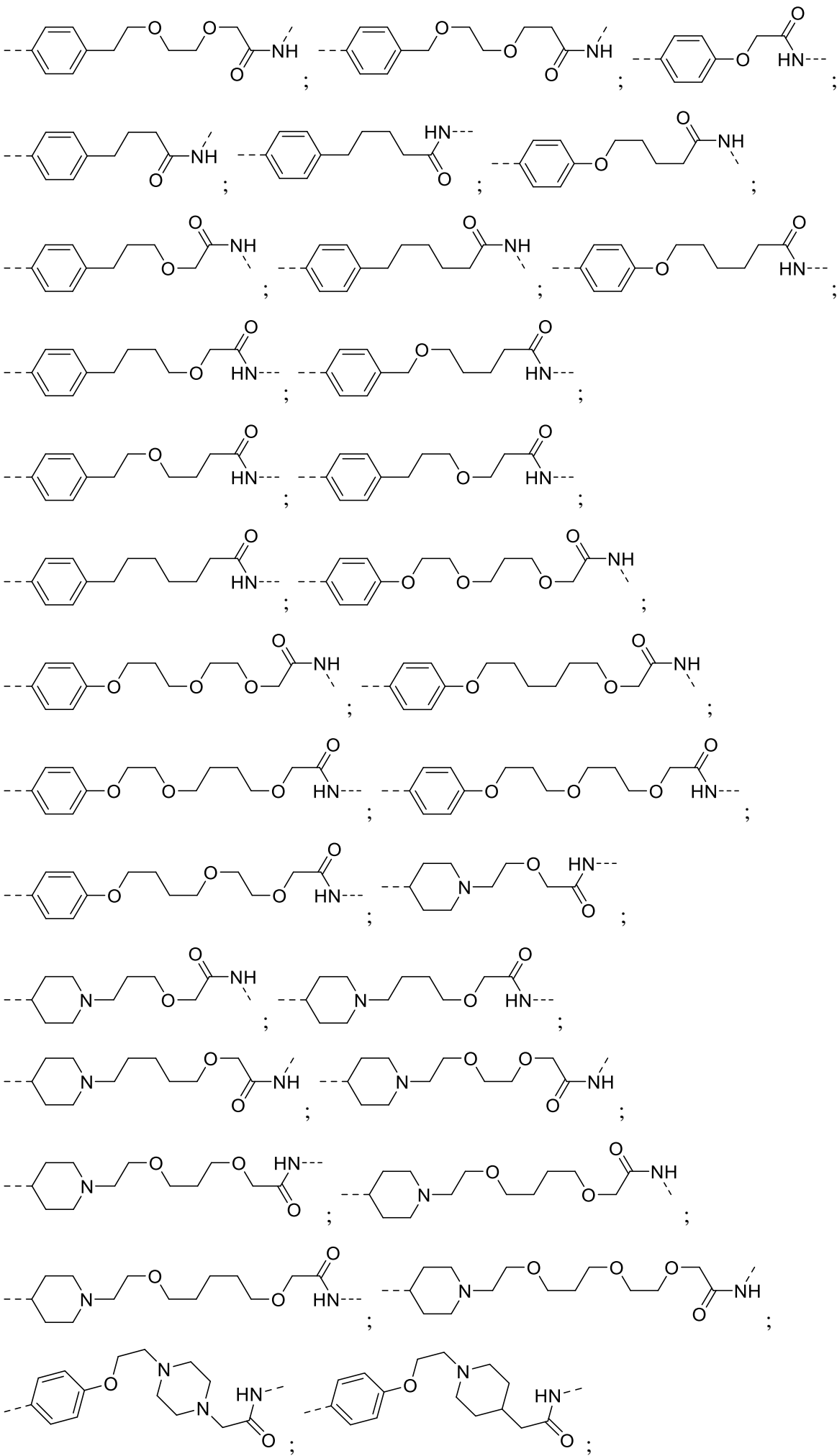
, en donde cada m, n, o, p, q, y r es
independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17,
18, 19, o 20.

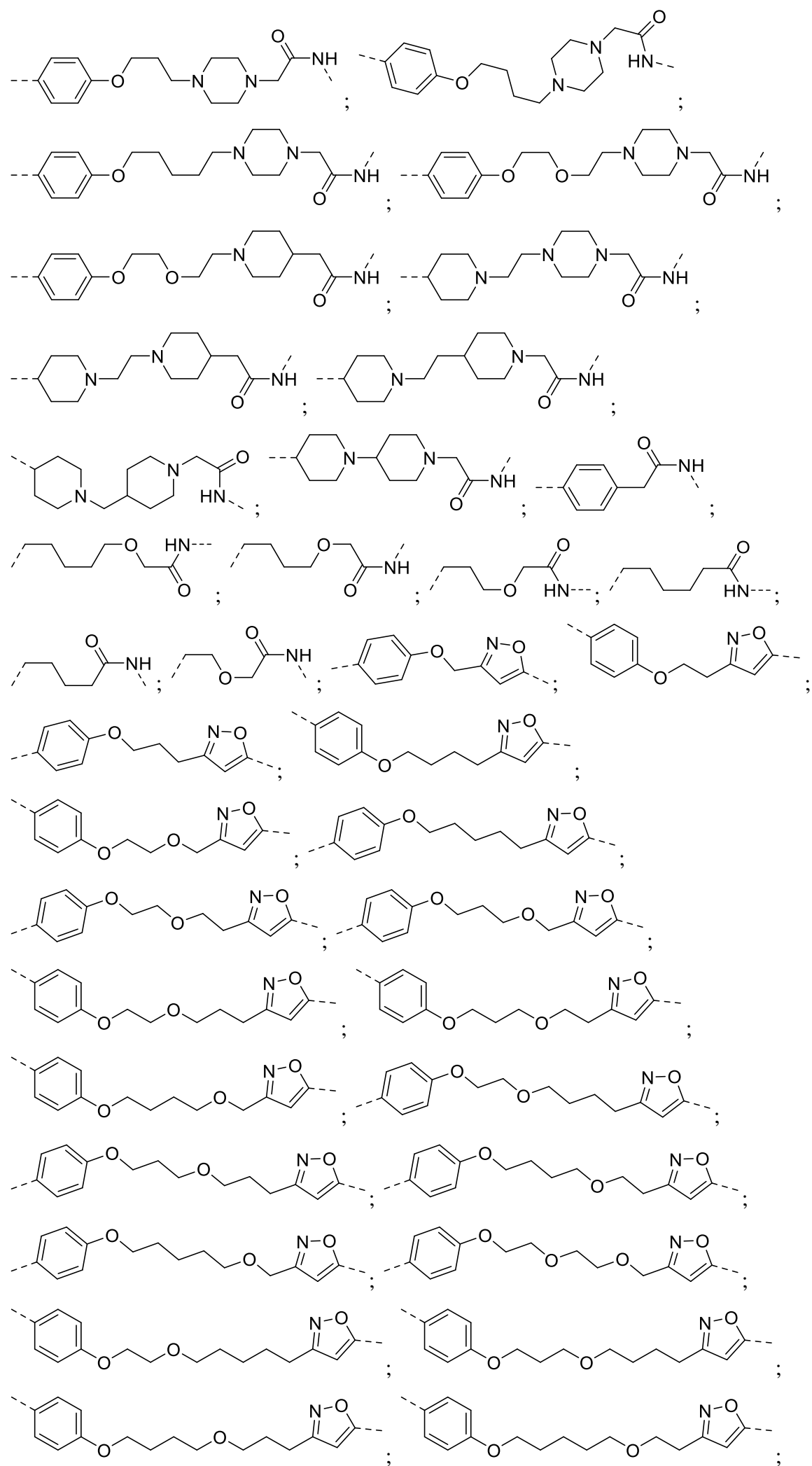
13. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el enlazador (L) se selecciona del grupo que consiste en:

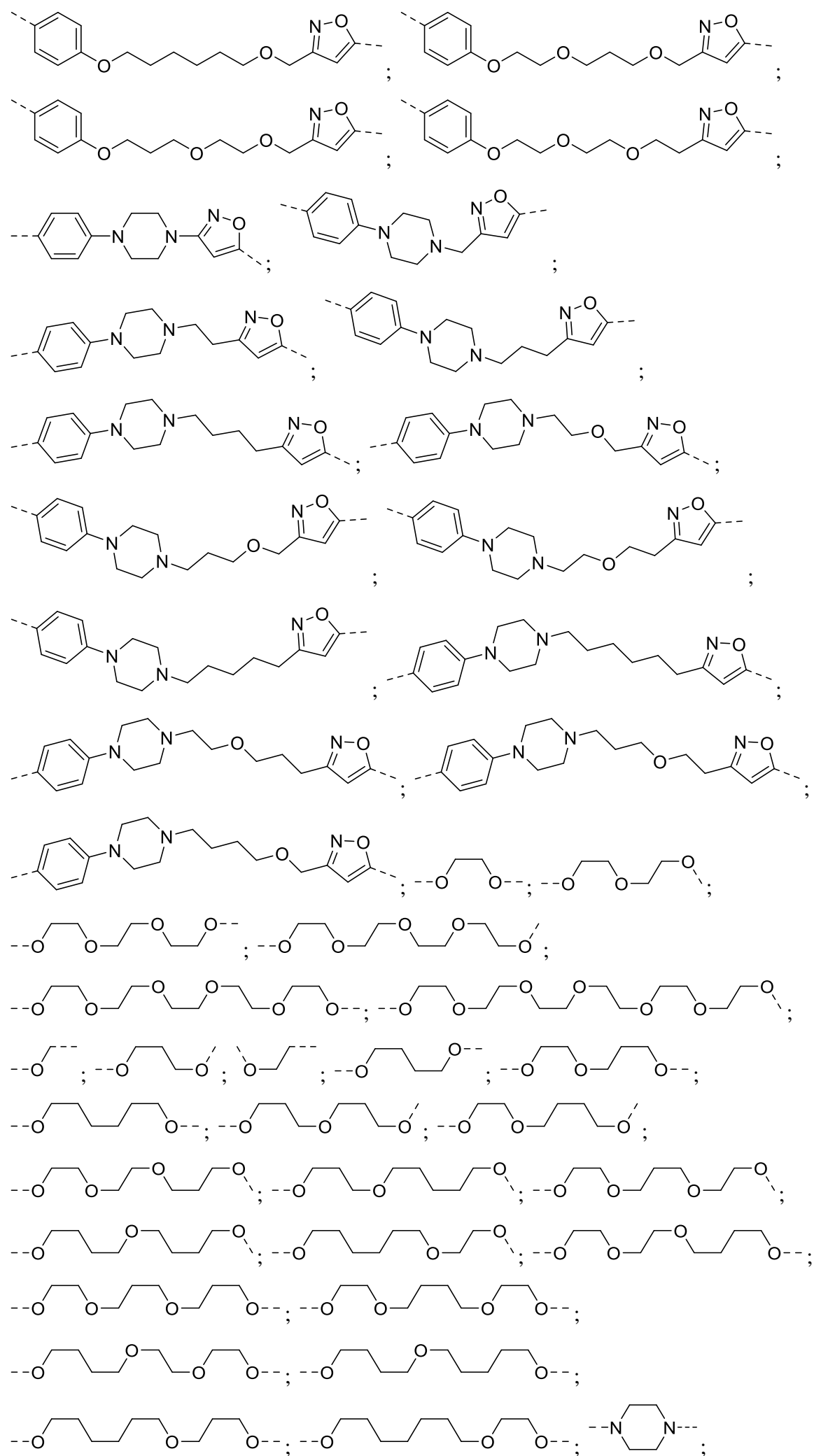


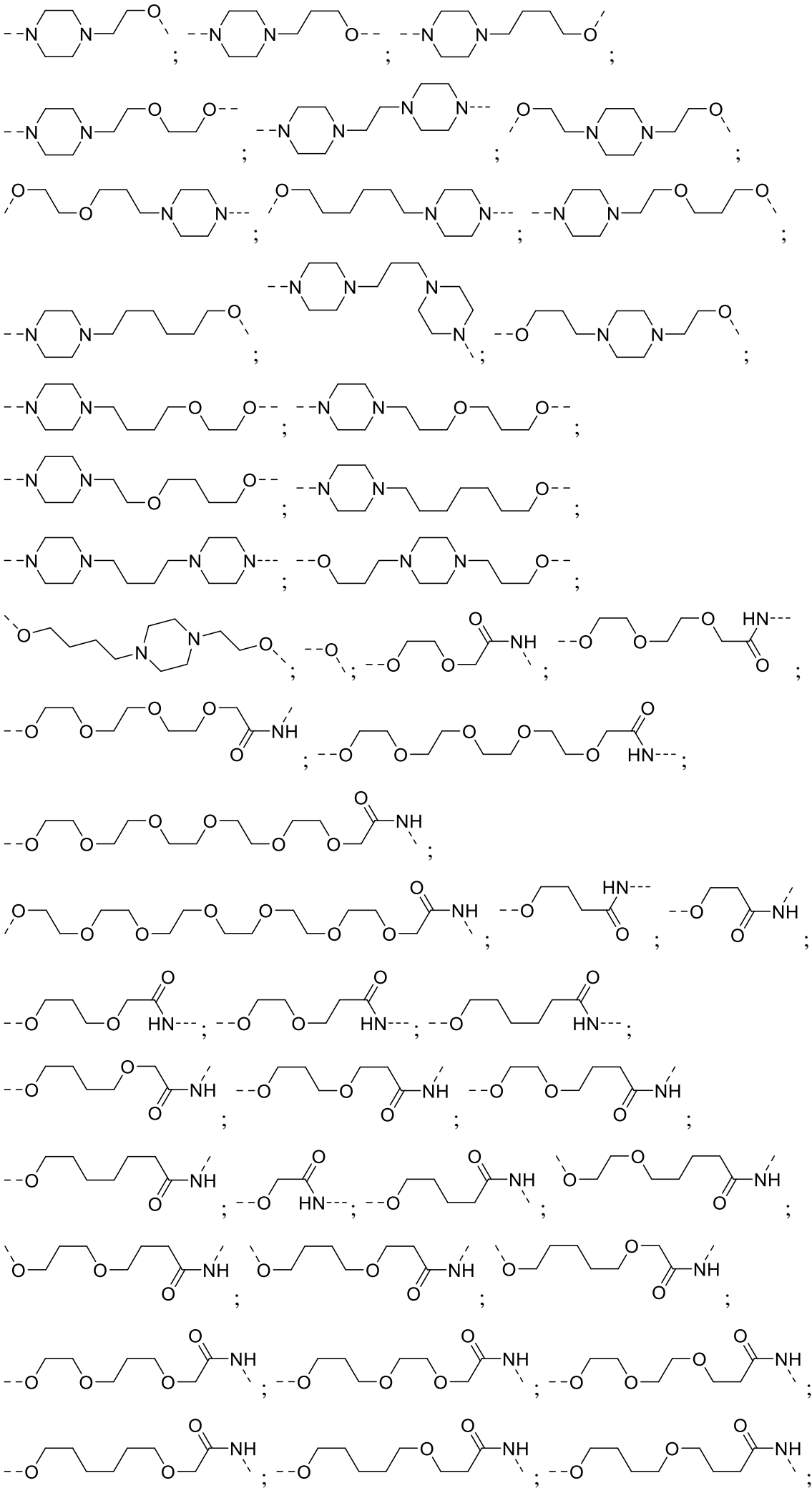


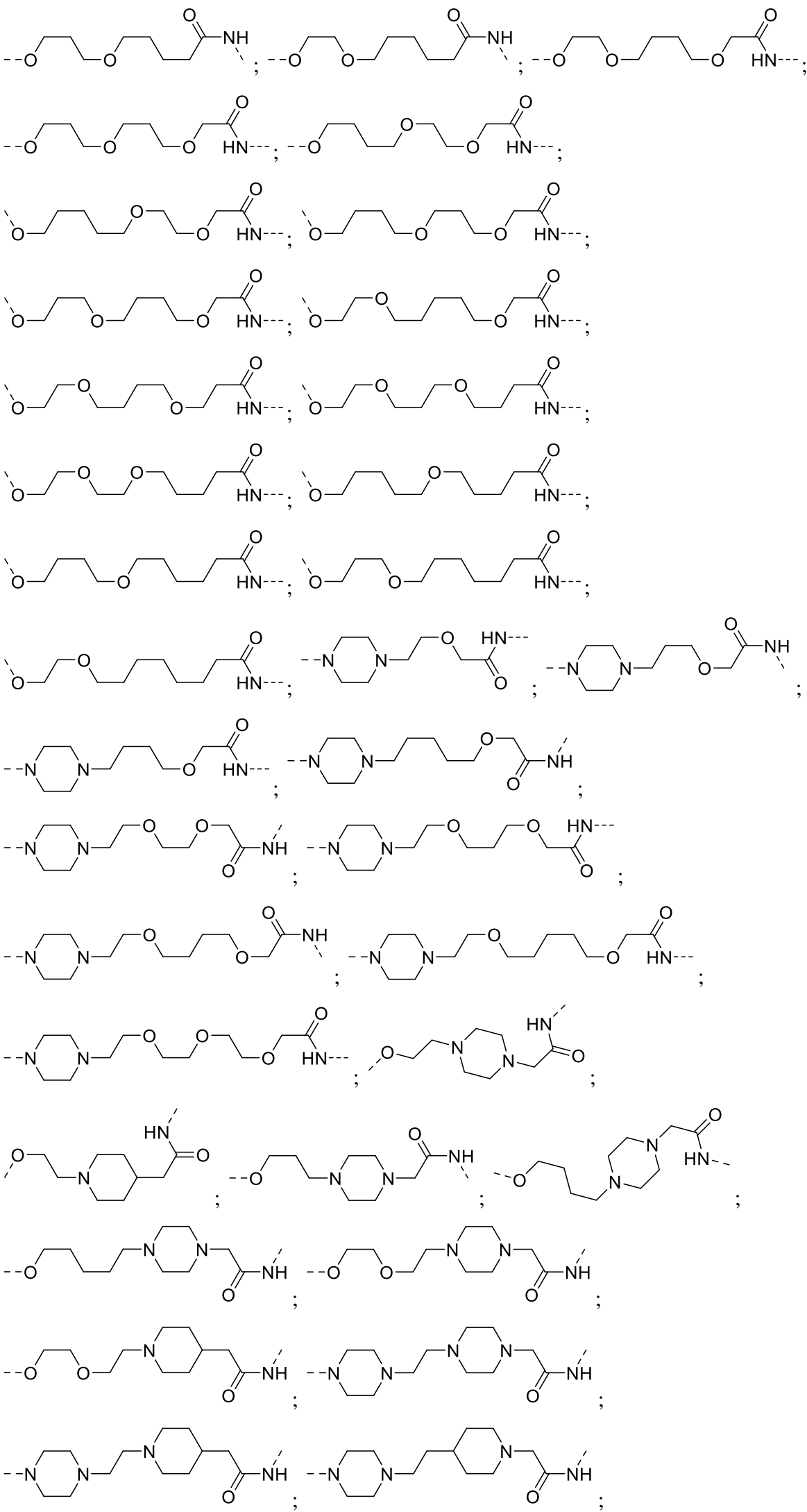


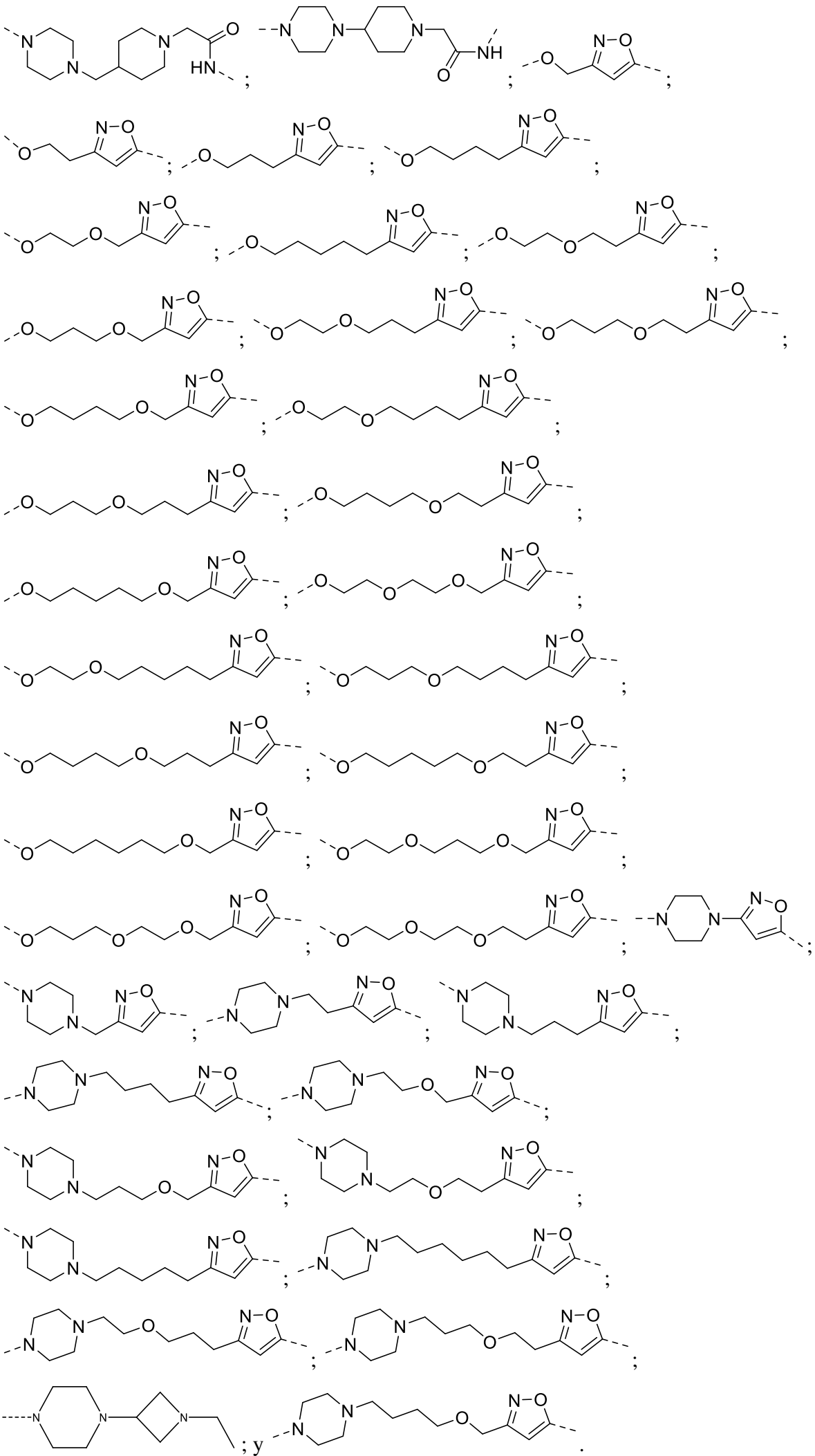




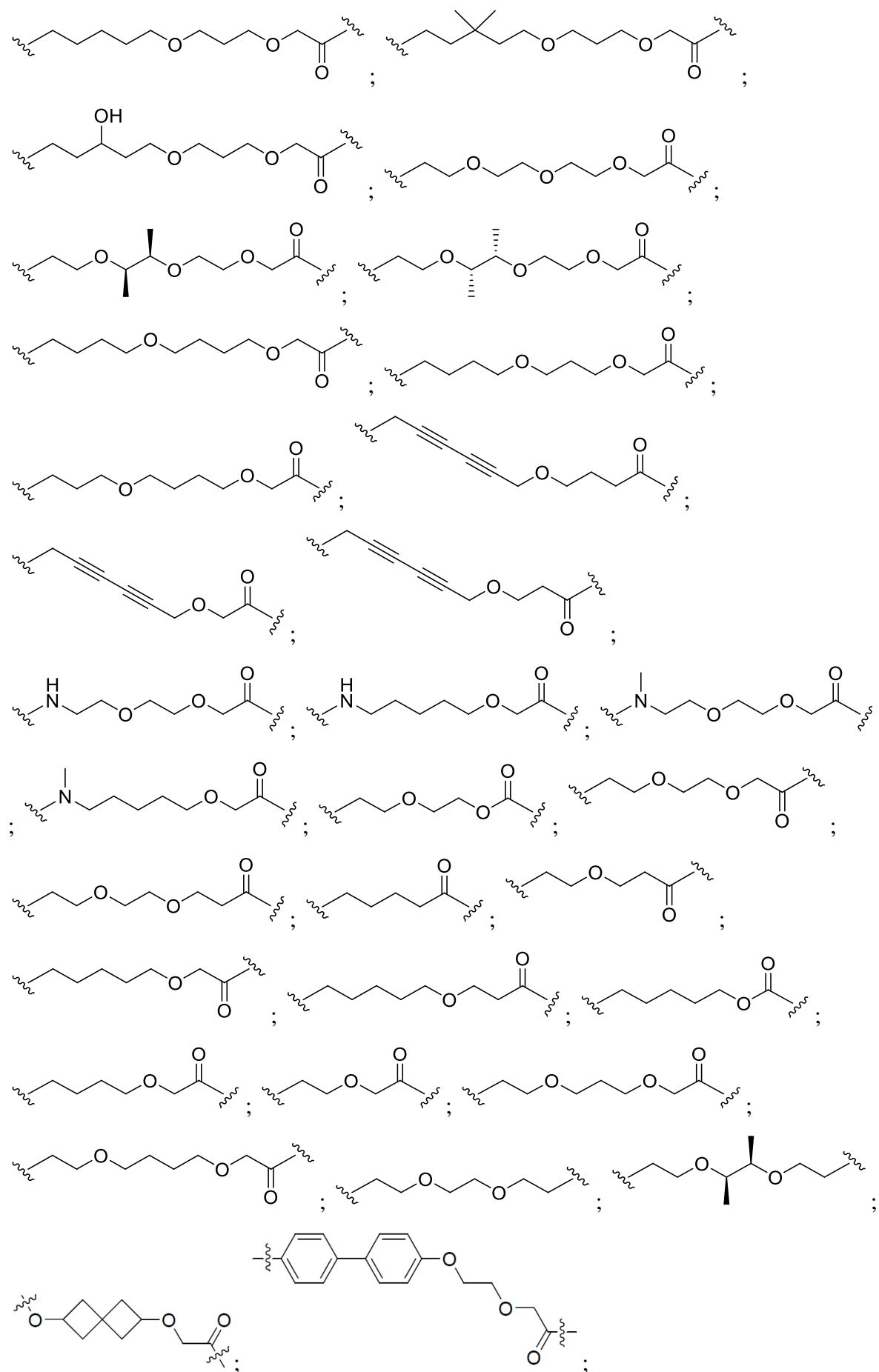


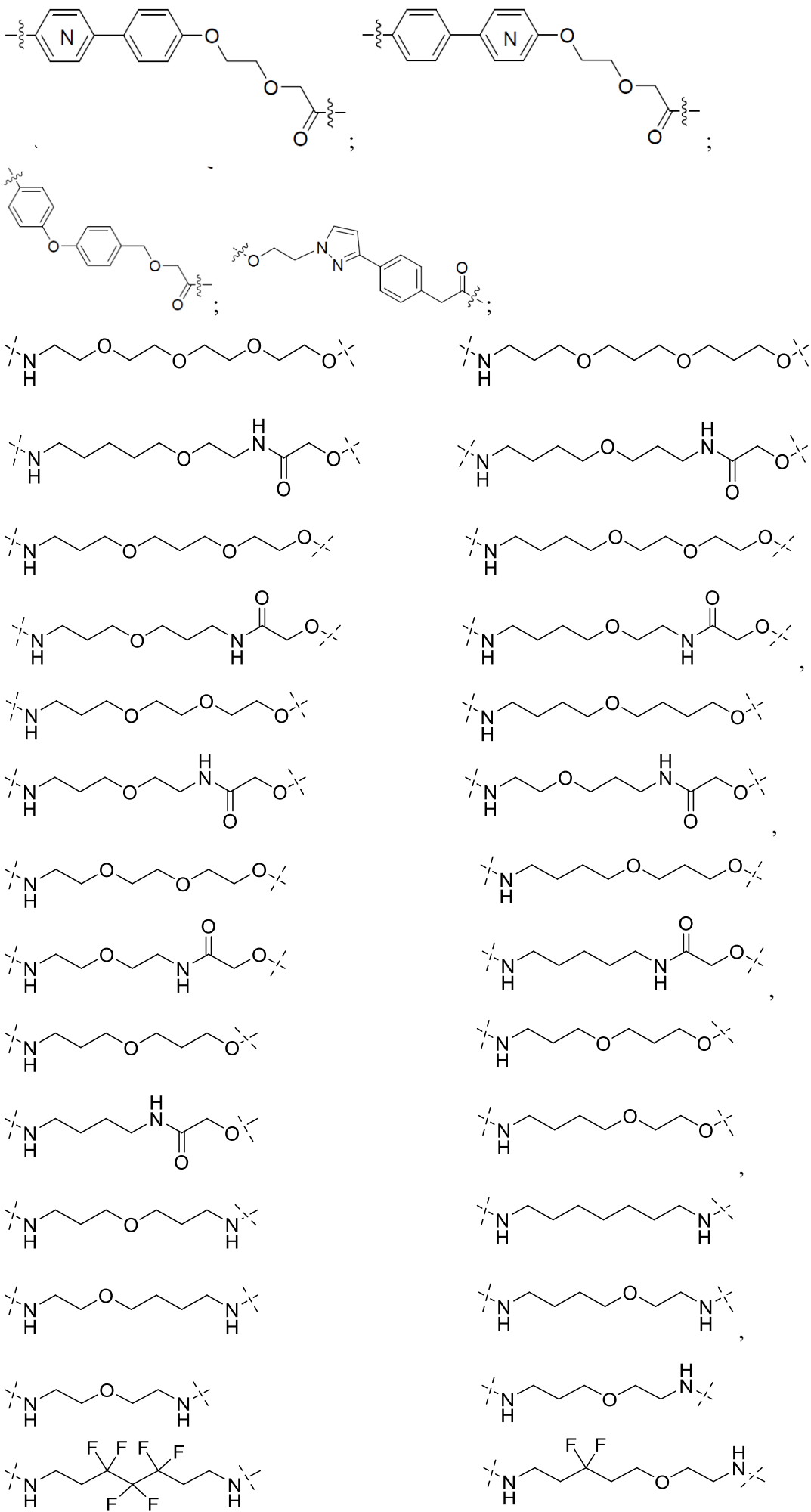


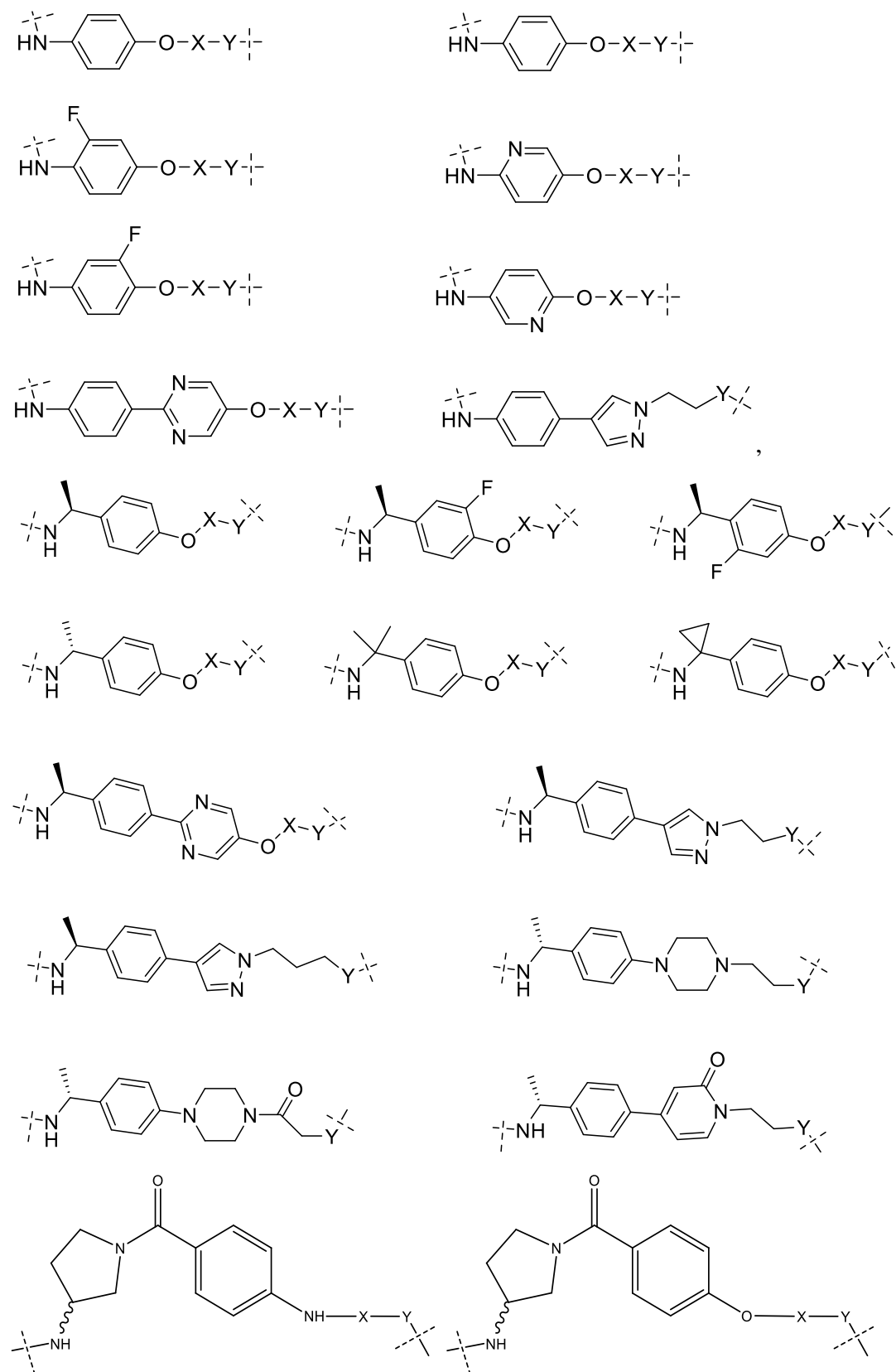




14. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el enlazador (L) se selecciona de:





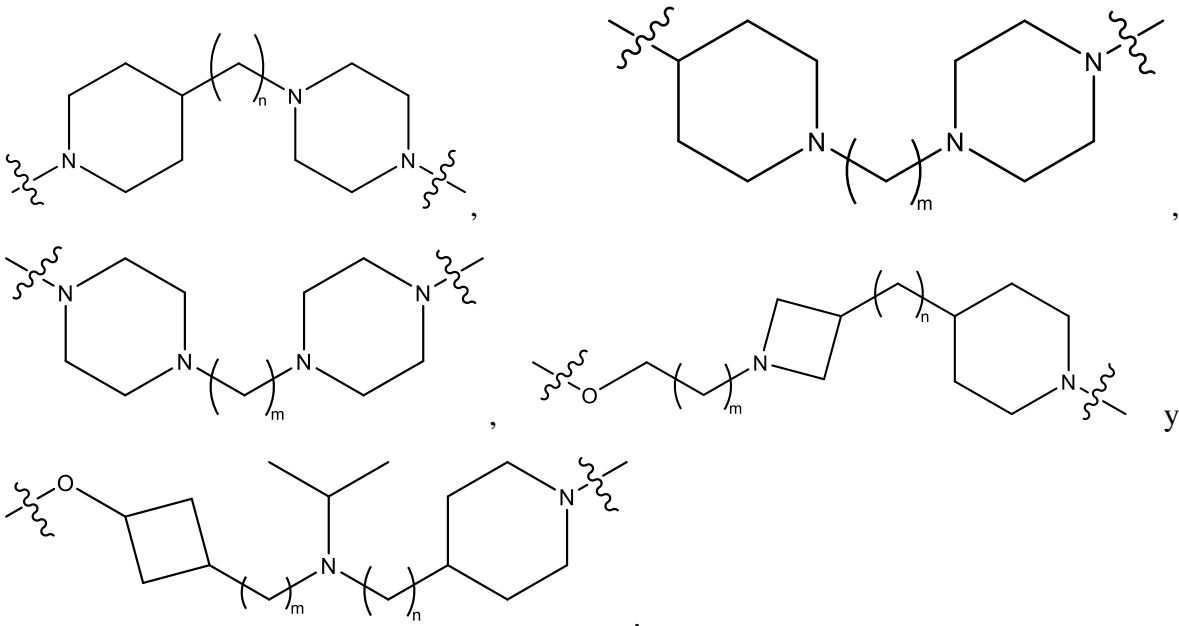


en donde:

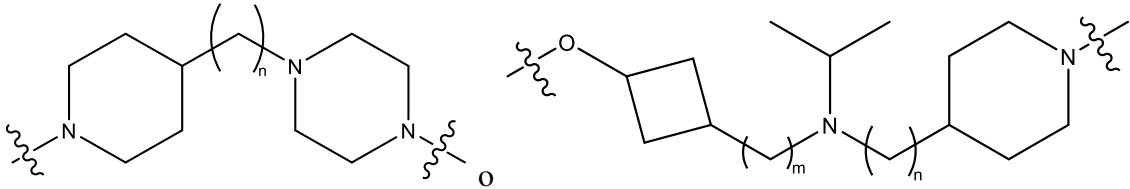
"X" en las estructuras anteriores puede ser una cadena lineal con átomos que varían de 2 a 14, y la cadena mencionada puede contener heteroátomos tales como oxígeno; y

"Y" en las estructuras anteriores puede ser O, N, S(O)_n (n = 0, 1, 2).

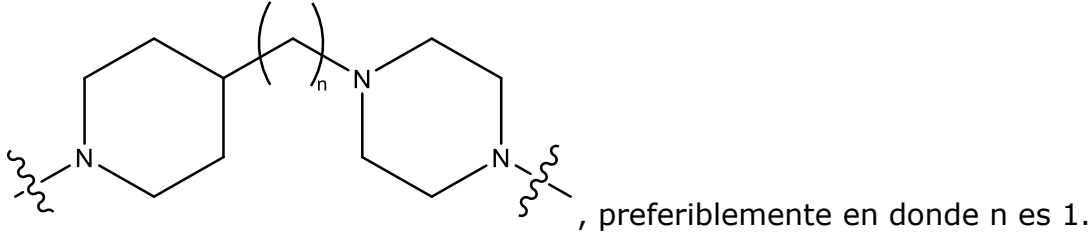
15. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el enlazador (L) se selecciona de



16. El compuesto bifuncional de conformidad con la reivindicación 15, en donde el enlazador (L) es

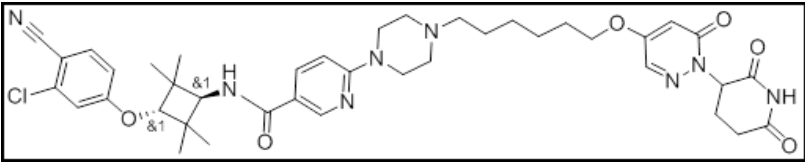
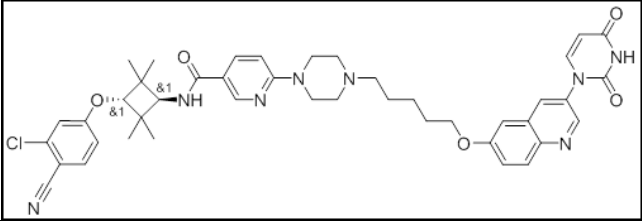
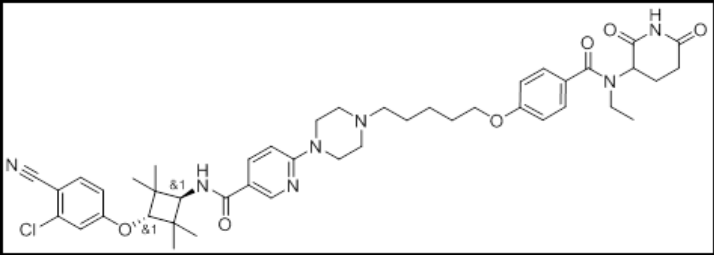
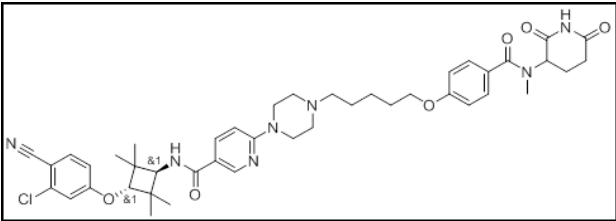
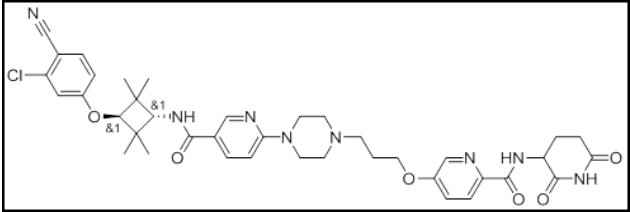
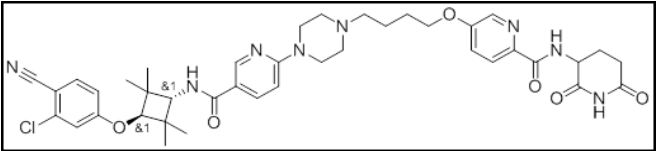
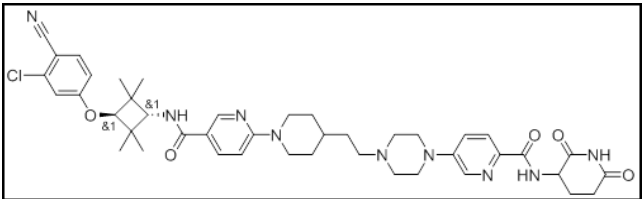
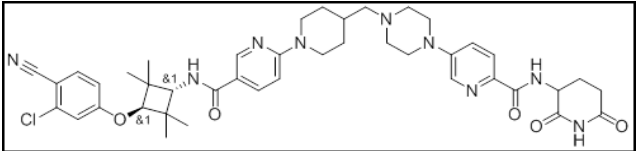


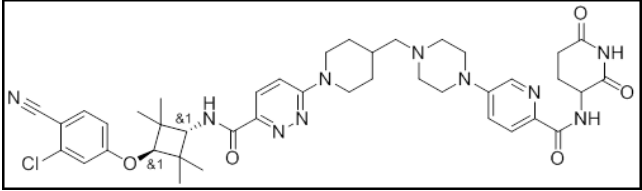
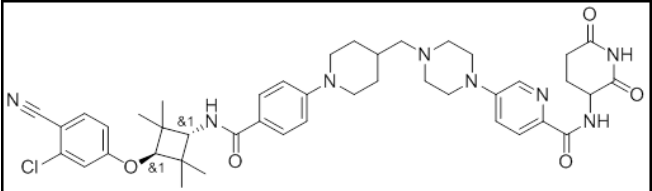
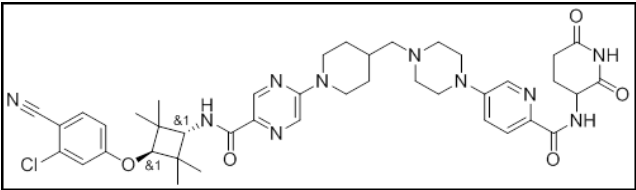
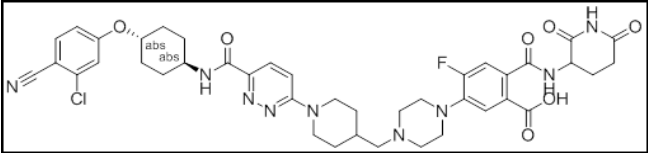
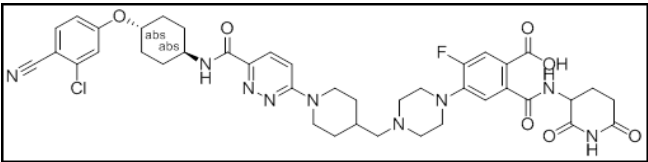
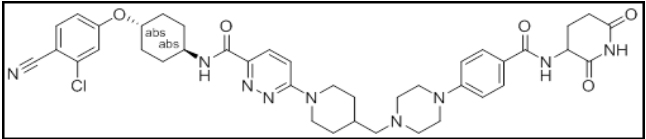
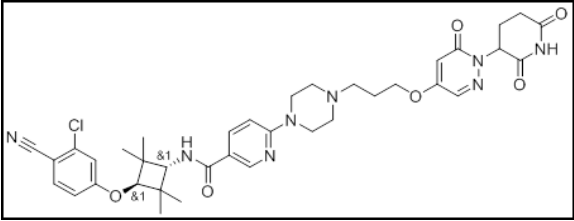
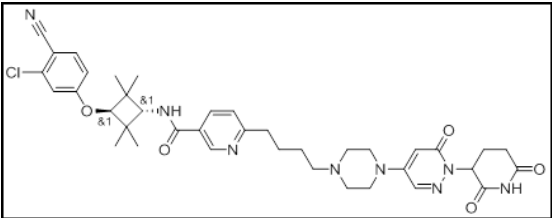
17. El compuesto bifuncional de conformidad con la reivindicación 16, en donde el enlazador (L) es



18. El compuesto bifuncional de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en el PROTAC-27, PROTAC-29, el PROTAC-48 hasta el PROTAC-63, el PROTAC-67 hasta el PROTAC-70, PROTAC-79 y PROTAC-80.

PROTAC-27	Chemical structure of PROTAC-27, showing a complex molecule with a piperidine ring, a linker, and a pyridine ring.
-----------	---

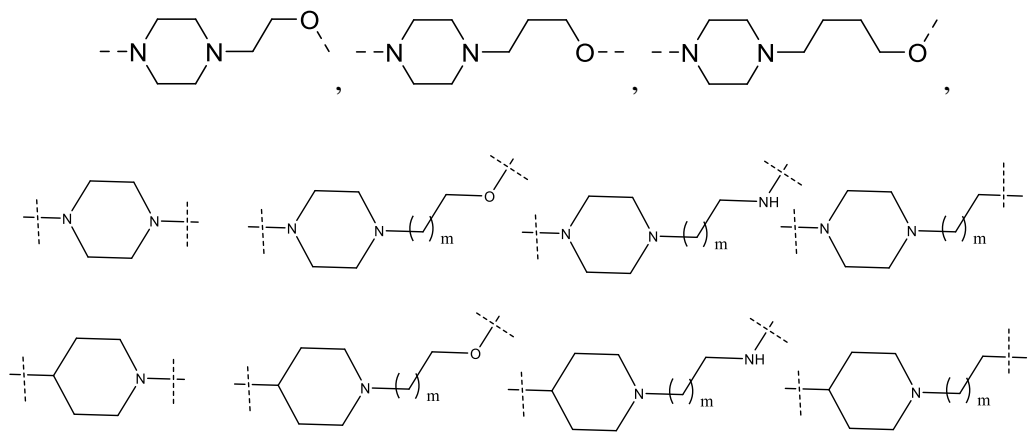
PROTAC-29	
PROTAC-47	
PROTAC-48	
PROTAC-49	
PROTAC-50	
PROTAC-51	
PROTAC-52	
PROTAC-53	

PROTAC-54	
PROTAC-55	
PROTAC-56	
PROTAC-57	
PROTAC-58	
PROTAC-59	
PROTAC-60	
PROTAC-61	

20. La composición de conformidad con la reivindicación 19, en donde la composición comprende, además, al menos uno de un agente bioactivo adicional u otro compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-18.

21. La composición de conformidad con la reivindicación 20, en donde el agente bioactivo adicional es un agente anticancerígeno.

22. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el enlazador (L) se selecciona de:





SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0009424
Recibo: 22-92250
Fecha: 14/10/2022

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 741064
CUS: 1706465467

Patente PCT
LIGANDOS DE CEREBLON Y COMPUESTOS BIFUNCIONALES QUE COMPRENDEN EL MISMO

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 176,000	\$ 176,000
2	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,191,500	\$ 1,191,500
TOTAL					\$ 1,367,500