



Señora

Edna Marcela Ramirez Orozco

Directora de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E.

S.

D.

Referencia: Solicitud de Patente de Invención denominada
“NUEVO MÉTODO PARA SINTETIZAR AMANITINAS”.

Asunto: Respuesta al Requerimiento No. 15506 del 27 de septiembre de 2022.

Expediente No. NC2020/0001259

Juan Carlos Cuesta Quintero, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mí firma obrando en mi calidad de apoderado de **HEIDELBERG PHARMA RESEARCH GMBH.**, doy respuesta al Oficio No. 15506 del 27 de septiembre de 2022 bajo los siguientes términos:

1. De la solicitud de patente

1.1. Reivindicaciones

El examinador objeta la claridad de las reivindicaciones, argumentando lo siguiente:

“La redacción de la reivindicación 1 no es clara porque según está escrita, el preámbulo no define que se reclame un compuesto.

Las reivindicaciones 1 y 7 no son concisas porque las definiciones de R1, R2, P1 y P2, donde R1 se selecciona entre alquilo, arilo, heteroarilo, alquilo sustituido, arilo sustituido y heteroarilo sustituido, comprenden un número muy extenso de alternativas lo que impide establecer claramente el alcance de la protección, además no es posible asegurar que toda esa generalidad solucione el problema planteado. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.

Las reivindicaciones 4 y 5 no son claras porque incluyen dos veces la palabra de transición “comprende”. Se recuerda que una reivindicación de método o



procedimiento de obtención, se caracteriza mediante una secuencia lógica de etapas con los componentes que intervienen en cada una de ellas y las condiciones de las mismas, para obtener dicho producto final, que corresponden a las características técnicas esenciales que diferencian a la invención del estado de la técnica y que son necesarias para llevar a cabo la invención.

La reivindicación 10 no es clara al incluir “o el conjugado de la reivindicación 10” porque la reivindicación 9 es la que reclama un conjugado.”

En primer lugar, el solicitante hace las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:, indicando donde encuentran base las nuevas reivindicaciones en la solicitud original.

La **reivindicación 1** ha sido modificada:

- incluyendo la palabra “compuesto” delante de “2-carboxi-3a-hidroxi-1,2,3,3a,8,8a-hexahidropirrol[2,3-b]indol”;
- R1 se ha limitado a “alquilo, arilo y heteroarilo”;
- se han suprimido las alternativas “alquilo sustituido, arilo sustituido y heteroarilo sustituido”;
- limitando los grupos protectores (P1, P2) a “se selecciona independientemente entre Boc, PhCH₂OCO-, CH₂=CHCH₂O-CO- y tritilo”;

La **reivindicación 4** ha sido eliminada.

La **reivindicación 5** (nueva reivindicación 4) ha sido modificada como “Un método para la síntesis de un derivado de amanitina que comprende tiene un resto triptófano hidroxilado, donde el método que comprende las etapas de”.

La numeración y dependencias han sido modificada en línea con lo anterior.

En relación con lo anterior, el Solicitante respetuosamente afirma que las nuevas reivindicaciones 1 a 11 están completamente contenidas en la solicitud original, cumpliendo así con el requisito de no ampliar materia respecto a la solicitud de patente original.

Sumado a lo anterior, el solicitante presenta también las siguientes observaciones y aclaraciones en relación con las objeciones presentadas por el examinador:

- El examinador ha objetado que la redacción de la reivindicación 1 no es clara porque según está escrita, el preámbulo no define que se reclame un compuesto.

Con el fin de solventar dicha objeción, la reivindicación 1 ha sido modificada incluyendo la palabra “compuesto” delante de “ 2-carboxi-3a-hidroxi-1,2,3,3a,8,8a-hexahidropirrol[2,3-



b]indol”.

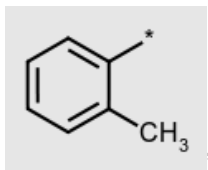
- El examinador ha objetado que las reivindicaciones 1 y 7 no son concisas porque las definiciones de R1, R2, P1 y P2, donde R1 se selecciona entre alquilo, arilo, heteroarilo, alquilo sustituido, arilo sustituido y heteroarilo sustituido, comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.

Con el fin de solventar esta objeción, la reivindicación 1 se ha modificado (ver apartado 1.1 de este escrito y pliego de reivindicaciones enmendadas adjunto):

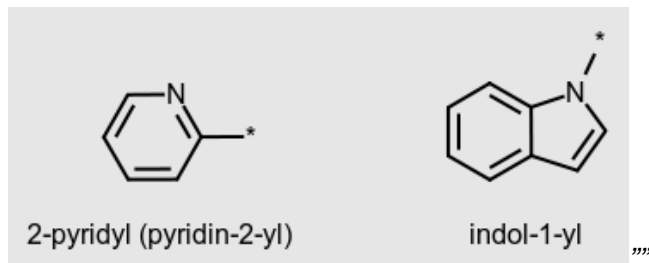
- R1 se ha limitado a “alquilo, arilo y heteroarilo”. Se han suprimido también las alternativas “alquilo sustituido, arilo sustituido y heteroarilo sustituido”. Los términos alquilo, arilo o heteroarilo de la reivindicación 1 son claros para un experto en la materia y los utiliza habitualmente. Además, siguen las definiciones incluidas en el “Golden Book” de la IUPAC (*“International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). Compendium of Chemical Terminology – “Gold Book”, 2014. ISBN: 0-9678550-9-8. DOI: 10.1351”*), que se adjunta a este escrito, y que representa el conocimiento técnico común de un experto en la materia en la fecha de presentación de la presente solicitud, tal y como como sigue:

- Grupos alquilo (página 60): *“Grupos univalentes derivados de alcanos mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de cualquier átomo de carbono $-C_nH_{2n+1}$. Los grupos derivados de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono terminal de alcanos no ramificados forman una subclase de grupos alquil (n-alquilo) normales $H(CH_2)_n$. Los grupos RCH_2 , R^2CH ($R \neq H$) y R^3C ($R \neq H$) son grupos alquilo primarios, secundarios y terciarios, respectivamente”.*

- Grupos arilo (página 114): *“Grupos derivados de arenos mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo. Los grupos derivados de forma similar de los heteroarenos a veces se incluyen en esta definición. P.ej. o-tolilo,*



- Grupos heteroarilo (página 672): *“La clase de grupos heterocíclico derivados de heteroarenos mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de cualquier átomo del anillo; un término alternativo es hetarilo. P.ej.*



- limitando los grupos protectores (P1, P2) a “se selecciona independientemente entre Boc, PhCH₂OCO-, CH₂=CHCH₂O-CO- y tritilo”.

El Solicitante desea señalar respetuosamente que el experto en la materia puede encontrar una clara definición estructural y funcional de lo que abarca este término en las páginas 12, línea 9, a página 13, línea 2, de la solicitud tal como se presentó originalmente, indicando que:

“En el contexto de la presente invención, el término "grupo protector" se refiere a un grupo que está unido a un átomo de nitrógeno en las posiciones 1 u 8 del resto hexahidropirrol[2,3-b]indol central para bloquear el nitrógeno. átomo reaccione con otros reactivos utilizados para sintetizar y/o funcionalizar aún más los compuestos de acuerdo con la fórmula I. Un experto en la técnica está familiarizado con los diferentes grupos protectores que están disponibles en la técnica y que se pueden unir al correspondiente átomo de nitrógeno cuando se necesita para proteger el átomo de nitrógeno, y que se puede escindir posteriormente, cuando ya no se necesita la protección N. En realizaciones particulares, la protección N utiliza un reactivo de acilación de N. Por lo tanto, en dichas realizaciones, P1 y/o P2 son grupos acilo. En otras realizaciones particulares, la protección N utiliza un reactivo de alquilación de N. Por lo tanto, en tales realizaciones, P1 y/o P2 es un grupo alquilo.”

La página 13, líneas 3-5, de la solicitud tal como se presentó originalmente se refiere a las realizaciones preferidas como se especifica en la reivindicación 1 modificada:

"En realizaciones particulares, el grupo protector P1 o P2, cuando está presente, se selecciona independientemente de Boc, PhCH₂OCO-, CH₂=CHCH₂O-CO- y tritilo".

- El examinador ha objetado que las reivindicaciones 4 y 5 no son claras porque incluyen dos veces la palabra de transición “comprende”. Adicionalmente recuerda que las reivindicaciones de método o procedimiento de obtención se deben caracterizar mediante una secuencia lógica de etapas con los componentes que intervienen en cada una de ellas y las condiciones de las mismas, para obtener dicho producto final, que corresponden a las características técnicas esenciales que diferencian a la invención del estado de la técnica y que son necesarias para llevar a cabo la invención.



Con el fin de solventar dicha objeción, la reivindicación 4 ha sido eliminada y la reivindicación 5 (nueva reivindicación 4) ha sido modificada como “Un método para la síntesis de un derivado de amanitina que comprende tiene un resto triptófano hidroxilado, donde el método que comprende las etapas de”.

- El examinador ha objetado que la reivindicación 10 no es clara al incluir “o el conjugado de la reivindicación 10” porque la reivindicación 9 es la que reclama un conjugado.

Con el fin de solventar dicha objeción, la reivindicación 10 (nueva reivindicación 9) ha sido modificada corrigiendo sus dependencias.

1.2. Descripción

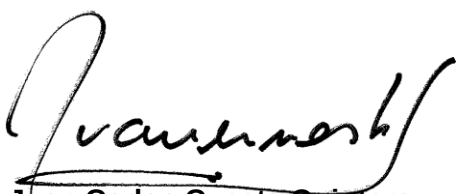
El examinador objeta la claridad de la descripción, argumentando que “*Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, se encuentra un error en la página 1, línea 9 en el “CAMPO DE LA INVENCION”, donde aparece “o T” y al parecer lo correcto es 7’.*”

Con el fin de subsanar esta objeción, el solicitante presenta una nueva página 1 de la descripción corrigiendo el error.

2. Conclusiones

En consecuencia, en virtud de las modificaciones anexas, el Solicitante respetuosamente considera subsanadas las objeciones presentadas por el examinador. Por lo tanto, le pedimos amablemente que considere su opinión y conceda la patente para la presente invención, por lo que queda evidenciado que la invención cumple con los requisitos de patentabilidad definidos en la Decisión 486 de 2000.

Cordialmente,



Juan Carlos Cuesta Quintero.

C.C. 79.339.809 de Bogotá

T.P. 43.273 del C.S. de la J.

Anexos: Comprobante de pago por modificación voluntaria de la solicitud en trámite.
Página 1 de la memoria descriptiva corregida con control de cambios.
Página 1 de la memoria descriptiva corregida en limpio.



Capitulo reivindicatorio modificado en control de cambios.

Capitulo reivindicatorio modificado en limpio.

COMPUESTO 2-CARBOXI-3a HIDROXI- 1, 2, 3, 3a, 8, 8a –
HEXAHIDROPIRROLO [2,3-B]INDOL, CONJUGADO Y COMPOSICIÓN QUE
LO COMPRENDE, MÉTODO DE SÍNTESIS DE UN DERIVADO DE
AMANITINA QUE COMPRENDE UN RESTO TRIPTÓFANO HIDROXILADO

5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a nuevos métodos para sintetizar derivados de amanitina que tienen un grupo hidroxilo unido al resto de triptófano central. La invención se refiere además a nuevos derivados de amanitina que tienen un grupo hidroxilo unido a la posición 4', 5' o ~~7'~~ del resto de triptófano central, a
 10 nuevos conjugados de tales derivados de amanitina, y a composiciones farmacéuticas que comprenden tales conjugados.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las amatoxinas son péptidos cíclicos compuestos de 8 aminoácidos que se encuentran en la seta *Amanita phalloides* (véase la **Figura 1**). Las amatoxinas
 15 inhiben específicamente la ARN polimerasa II dependiente de ADN de las células de mamíferos y, por lo tanto, también la transcripción y la biosíntesis de proteínas de las células afectadas. La inhibición de la transcripción en una célula provoca la detención del crecimiento y la proliferación. Aunque no está covalentemente unido, el complejo entre amanitina y ARN-polimerasa II es muy estrecho ($K_D = 3$
 20 nM). La disociación de amanitina de la enzima es un proceso muy lento, haciendo que la recuperación de una célula afectada sea poco probable. Cuando la inhibición de la transcripción dura demasiado, la célula sufrirá muerte celular programada (apoptosis).

El uso de amatoxinas como restos citotóxicos para la terapia tumoral ya
 25 se había explorado en 1981 mediante el acoplamiento de un anticuerpo anti-Thy

COMPUESTO 2-CARBOXI-3a HIDROXI- 1, 2, 3, 3a, 8, 8a –
HEXAHIDROPIRROLO [2,3-B]INDOL, CONJUGADO Y COMPOSICIÓN QUE
LO COMPRENDE, MÉTODO DE SÍNTESIS DE UN DERIVADO DE
AMANITINA QUE COMPRENDE UN RESTO TRIPTÓFANO HIDROXILADO

5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a nuevos métodos para sintetizar derivados de amanitina que tienen un grupo hidroxilo unido al resto de triptófano central. La invención se refiere además a nuevos derivados de amanitina que tienen un grupo hidroxilo unido a la posición 4', 5' o 7' del resto de triptófano central, a
 10 nuevos conjugados de tales derivados de amanitina, y a composiciones farmacéuticas que comprenden tales conjugados.

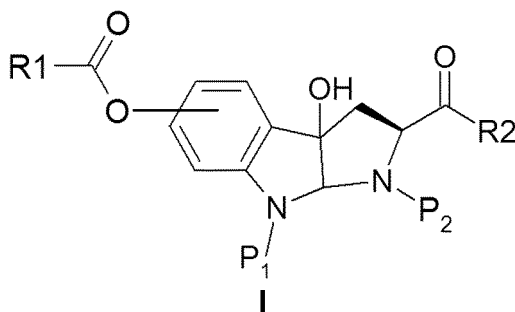
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las amatoxinas son péptidos cíclicos compuestos de 8 aminoácidos que se encuentran en la seta *Amanita phalloides* (véase la **Figura 1**). Las amatoxinas
 15 inhiben específicamente la ARN polimerasa II dependiente de ADN de las células de mamíferos y, por lo tanto, también la transcripción y la biosíntesis de proteínas de las células afectadas. La inhibición de la transcripción en una célula provoca la detención del crecimiento y la proliferación. Aunque no está covalentemente unido, el complejo entre amanitina y ARN-polimerasa II es muy estrecho ($K_D = 3$
 20 nM). La disociación de amanitina de la enzima es un proceso muy lento, haciendo que la recuperación de una célula afectada sea poco probable. Cuando la inhibición de la transcripción dura demasiado, la célula sufrirá muerte celular programada (apoptosis).

El uso de amatoxinas como restos citotóxicos para la terapia tumoral ya
 25 se había explorado en 1981 mediante el acoplamiento de un anticuerpo anti-Thy

REIVINDICACIONES

1. Un ~~derivado sustituido con hidroxide~~ 2-carboxi-3a-hidroxi-1,2,3,3a,8,8a-hexahidropirrollo[2,3-b]indol de acuerdo con la Fórmula I



en donde R1 se selecciona entre alquilo, arilo, heteroarilo, alquilo sustituido, arilo sustituido y heteroarilo sustituido;

P₁ es hidrógeno o un grupo protector;

P₂ es hidrógeno o un grupo protector, ~~particularmente un grupo protector~~; y

R2 se selecciona entre OH, OR1 y una cadena de polipéptido que consiste en 1-7 residuos de aminoácidos,

en donde el grupo protector, cuando está presente, se selecciona independientemente entre Boc, PhCH₂OCO-, CH₂=CHCH₂O-CO-, tritilo, acilo y alquilo.

~~2. El derivado sustituido con hidroxide de 2-carboxi-3a-hidroxi-1,2,3,3a,8,8a-hexahidropirrollo[2,3-b]indol de la reivindicación 1, en donde el grupo protector, cuando está presente, se selecciona independientemente entre Boc, PhCH₂OCO-, CH₂=CHCH₂O-CO- y tritilo.~~

32. El derivado sustituido con hidroxide de 2-carboxi-3a-hidroxi-1,2,3,3a,8,8a-hexahidropirrollo[2,3-b]indol de la reivindicación 1 ~~o 2~~, en donde el sustituyente R1-C(=O)-O- está unido a la posición 5 en la Fórmula I.

[43](#). El derivado sustituido con hidroxilo de 2-carboxi-3a-hidroxilo-1,2,3,3a,8,8a-hexahidropirrollo[2,3-b]indol de la reivindicación 1 o 2, en donde el sustituyente R1-C(=O)-O- está unido a la posición 6 en la Fórmula I.

[54](#). Un método para la síntesis de un precursor lineal que comprende ocho residuos de aminoácidos de un derivado de amanitina que comprende un resto triptófano hidroxilado, que comprende la etapa de ~~usar~~ proporcionar un derivado sustituido con hidroxilo de 2-carboxi-3a-hidroxilo-1,2,3,3a,8,8a-hexahidropirrollo[2,3-b]indol de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a [35](#) en la síntesis peptídica de dicho precursor.

[65](#). Un método para la síntesis de un derivado de amanitina que comprende un resto triptófano hidroxilado, que comprende las etapas de:

(i) proporcionar un derivado sustituido con hidroxilo de 2-carboxi-3a-hidroxilo-1,2,3,3a,8,8a-hexahidropirrollo[2,3-b]indol de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la síntesis peptídica de dicho precursor;

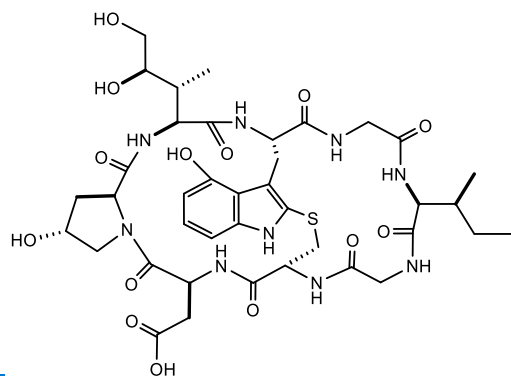
(ii) provocar o permitir la formación de un enlace entre el residuo de cisteína y el resto triptófano del precursor lineal de la reivindicación [54](#); y

(iii) provocar o permitir la formación de dicho derivado de amanitina haciendo reaccionar el extremo N del precursor lineal de la reivindicación [54](#) con el extremo C de dicho precursor.

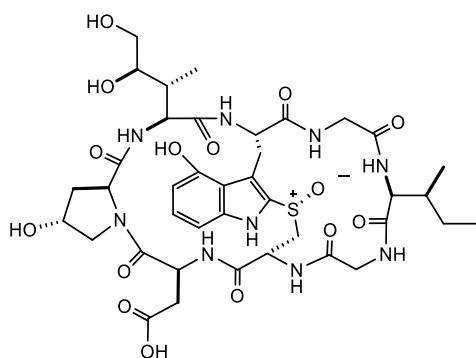
[76](#). El método de la reivindicación [56](#), que comprende además la etapa de oxidación del átomo de azufre del resto cisteína para formar un sulfóxido o una sulfona, particularmente un sulfóxido.

[87](#). Un derivado de amanitina que comprende un resto triptófano hidroxilado, que se selecciona entre:

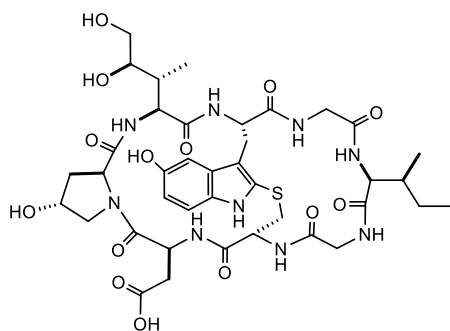
-(i)



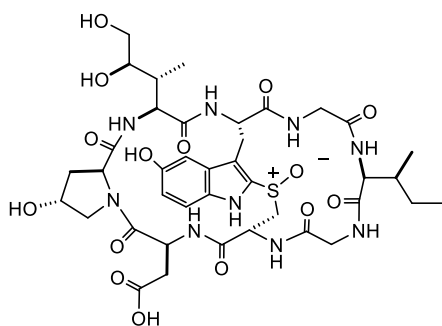
S-desoxi-4'-hidroxi-amanina,



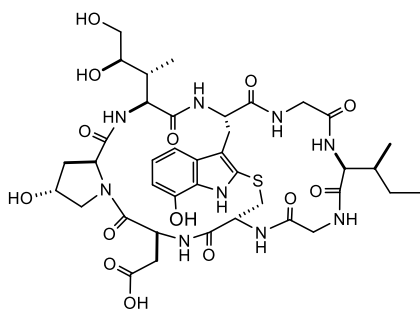
4'-hidroxi-amanina,



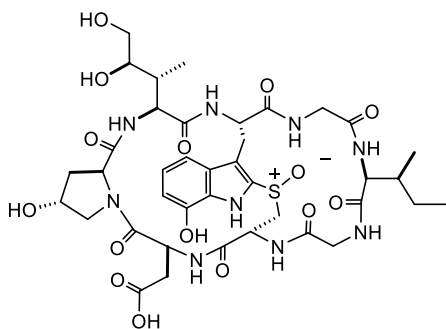
S-desoxi-5'-hidroxi-amanina,



5'-hidroxi-amanina,

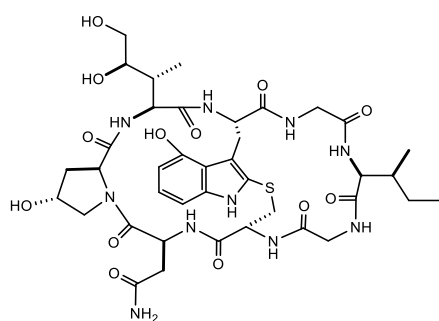


S-desoxy-7'-hidroxi-amanina,

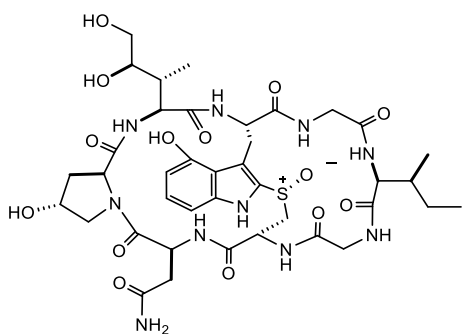


7'-hidroxi-amanina,

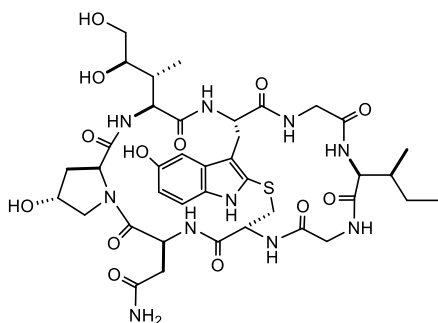
(ii)



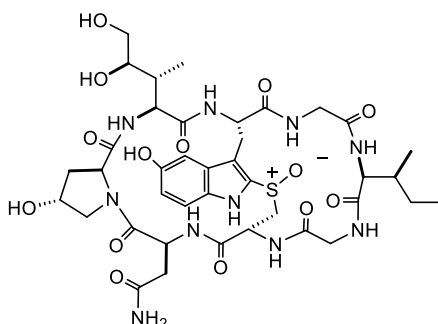
S-desoxy-4'-hidroxi-amaninamida,



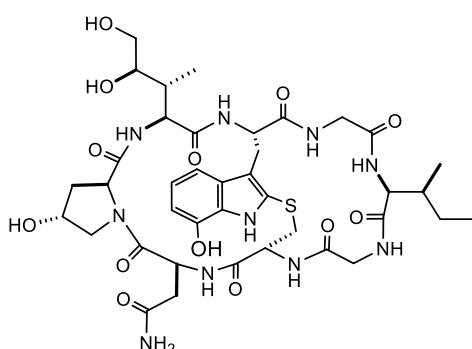
4'-hidroxi-amaninamida,



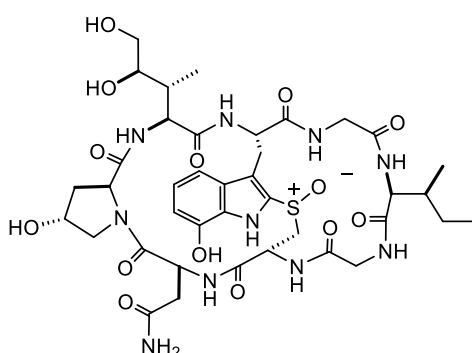
S-desoxi-5'-hidroxi-amaninamida,



5'-hidroxi-amaninamida,



S-desoxi-7'-hidroxi-amaninamida y



7'-hidroxi-amaninamida,

(iii) un derivado de amanitina de acuerdo con (i), en donde el resto de ácido carboxílico libre del aminoácido 1 se convierte en un éster carboxílico -

C(=O)OR1 o en un resto -C(=O)NH-OR1, en donde R1 se selecciona entre alquilo, arilo, heteroarilo, alquilo sustituido, arilo sustituido y heteroarilo sustituido.

98. El derivado de amanitina de la reivindicación 87, que se selecciona entre S-desoxi-5'-hidroxi-amanina, 5'-hidroxi-amanina, S-desoxi-5'-hidroxi-amaninamida y 5'-hidroxi-amaninamida.

109. Un conjugado que comprende (a) derivado de amanitina que comprende un resto triptófano hidroxilado de la reivindicación 87 ~~o~~ 98; (b) un resto de unión al objetivo; y (c) opcionalmente un enlazador que une dicho derivado de amanitina y dicho resto de unión al objetivo.

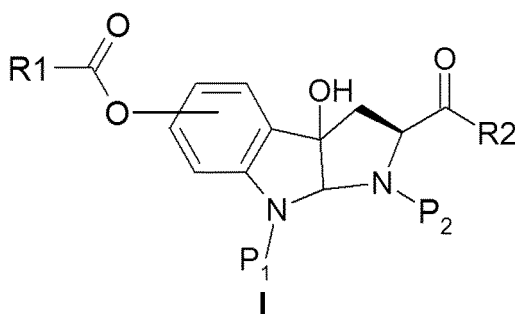
1110. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de amanitina de la reivindicación 87 ~~o~~ 98 o el conjugado de la reivindicación 10.

~~12. El derivado de amanitina de la reivindicación 8 o 9, el conjugado de la reivindicación 10, o la composición farmacéutica de la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente, en particular, en el que el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de páncreas, colangiocarcinoma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer de riñón, melanoma maligno, leucemia y linfoma maligno.~~

1311. Una ~~compuestoeconstrucción~~ que comprende (a) un derivado de amanitina de la reivindicación 87 ~~o~~ 98; y (b) un resto enlazador que lleva un grupo reactivo Y para unir dicho derivado de amanitina a un resto de unión a la diana.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto (2-carboxi-3a-hidroxi-1,2,3,3a,8,8a-hexahidropirrollo[2,3-b]indol) de acuerdo con la Fórmula I



en donde R1 se selecciona entre alquilo, arilo y heteroarilo;

P₁ es hidrógeno o un grupo protector;

P₂ es hidrógeno o un grupo protector; y

R2 se selecciona entre OH, OR1 y una cadena de polipéptido que consiste en 1-7 residuos de aminoácidos,

en donde el grupo protector, cuando está presente, se selecciona independientemente entre Boc, PhCH₂OCO-, CH₂=CHCH₂O-CO- y tritilo.

2. El derivado sustituido con hidroxi de 2-carboxi-3a-hidroxi-1,2,3,3a,8,8a-hexahidropirrollo[2,3-b]indol de la reivindicación 1, en donde el sustituyente R1-C(=O)-O- está unido a la posición 5 en la Fórmula I.

3. El derivado sustituido con hidroxi de 2-carboxi-3a-hidroxi-1,2,3,3a,8,8a-hexahidropirrollo[2,3-b]indol de la reivindicación 1 o 2, en donde el sustituyente R1-C(=O)-O- está unido a la posición 6 en la Fórmula I.

4. Un método para la síntesis de un derivado de amanitina que tiene un resto triptófano hidroxilado, donde el método comprende las etapas de:

(i) proporcionar un derivado sustituido con hidroxi de 2-carboxi-3a-hidroxi-

1,2,3,3a,8,8a-hexahidropirrollo[2,3-b]indol de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la síntesis peptídica de dicho precursor;

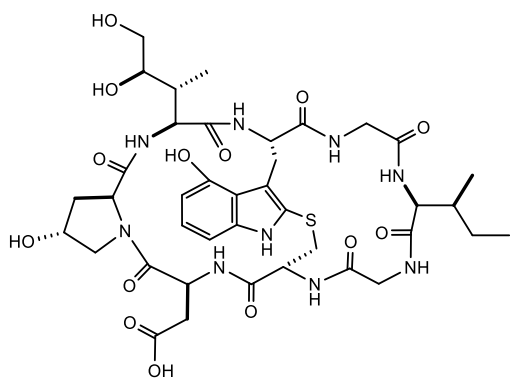
(ii) provocar o permitir la formación de un enlace entre el residuo de cisteína y el resto triptófano del precursor lineal de la reivindicación 4; y

(iii) provocar o permitir la formación de dicho derivado de amanitina haciendo reaccionar el extremo N del precursor lineal de la reivindicación 4 con el extremo C de dicho precursor.

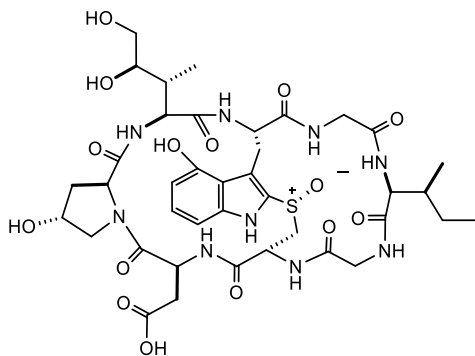
5. El método de la reivindicación 4, que comprende además la etapa de oxidar el átomo de azufre del resto cisteína para formar un sulfóxido o una sulfona, particularmente un sulfóxido.

6. Un derivado de amanitina que comprende un resto triptófano hidroxilado, que se selecciona entre:

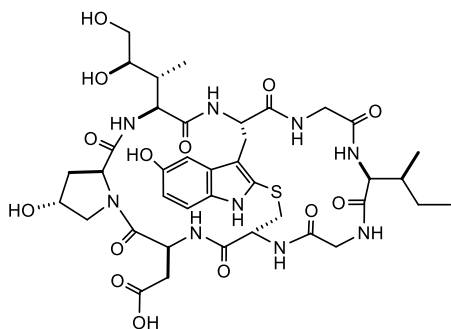
(i)



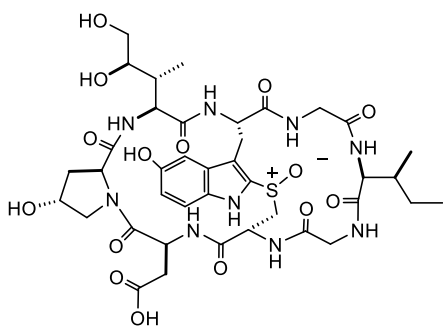
S-desoxi-4'-hidroxi-amanina,



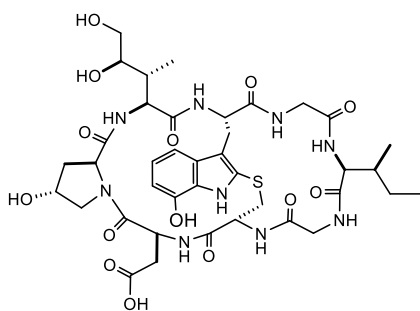
4'-hidroxi-amanina,



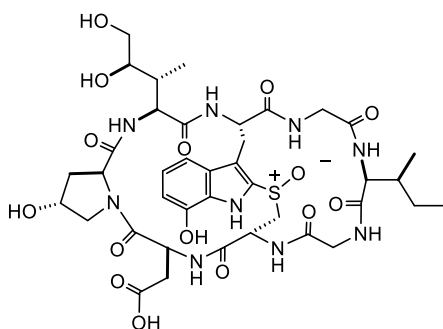
S-desoxy-5'-hidroxi-amanina,



5'-hidroxi-amanina,

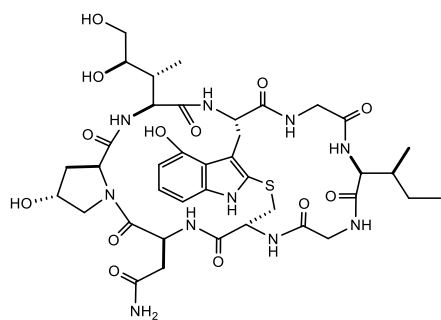


S-desoxy-7'-hidroxi-amanina,

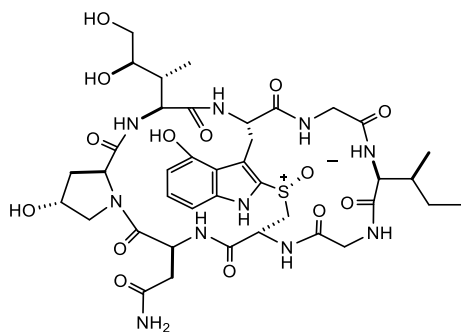


7'-hidroxi-amanina,

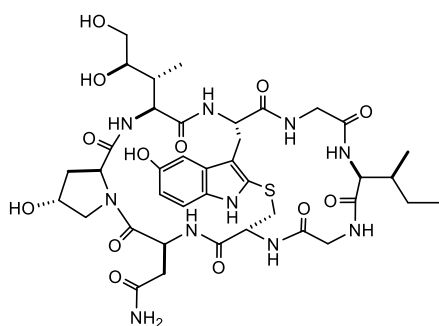
(ii)



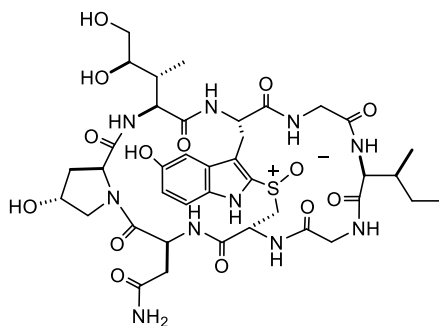
S-desoxy-4'-hidroxi-amaninamida,



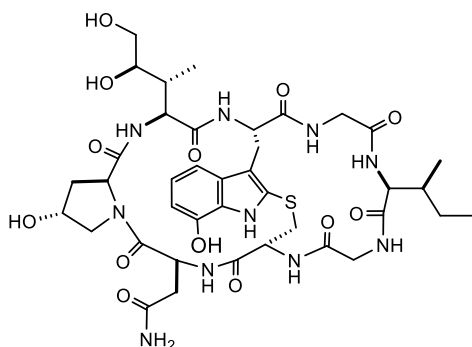
4'-hidroxi-amaninamida,



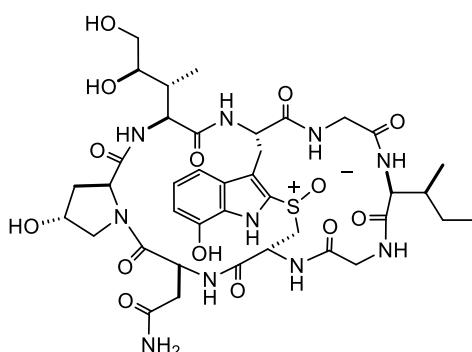
S-desoxy-5'-hidroxi-amaninamida,



5'-hidroxi-amaninamida,



S-desoxi-7'-hidroxi-amaninamida y



7'-hidroxi-amaninamida,

(iii) un derivado de amanitina de acuerdo con (i), en donde el resto de ácido carboxílico libre del aminoácido 1 se convierte en un éster carboxílico - $C(=O)OR_1$ o en un resto $-C(=O)NH-OR_1$, en donde R_1 se selecciona entre alquilo, arilo, heteroarilo, alquilo sustituido, arilo sustituido y heteroarilo sustituido.

7. El derivado de amanitina de la reivindicación 6, que se selecciona entre S-desoxi-5'-hidroxi-amanina 5'-hidroxi-amanina, S-desoxi-5'-hidroxi-amaninamida y 5'-hidroxi-amaninamida.

8. Un conjugado que comprende (a) derivado de amanitina que comprende un resto triptófano hidroxilado de la reivindicación 6 o 7; (b) un resto de unión al objetivo; y (c) opcionalmente un enlazador que une dicho derivado de amanitina y dicho resto de unión al objetivo.

9. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de amanitina de la reivindicación 6 o 7 o el conjugado de la reivindicación 8.
10. Un compuesto que comprende (a) un derivado de amanitina de la reivindicación 6 o 7; y (b) un resto enlazador que lleva un grupo reactivo Y para unir dicho derivado de amanitina a un resto de unión a la diana.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0001259

Recibo: 22-131973

Fecha: 21/12/2022

JUAN CARLOS CUESTA QUINTERO

CC: 79.339.809

Pago PSE No: 770754

CUS: 1825705800

Patente PCT

NUEVO MÉTODO PARA SINTETIZAR AMANITINAS

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
TOTAL					\$ 176,000