

P-2022/18693

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2022/0003536**

Solicitud de patente a nombre de **ARVINAS, 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, INC, domiciliada en Science Park, Estados Unidos solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **18393** notificado electrónicamente el 15 de noviembre de 2022, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el que oportunamente solicité prórroga, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación a las Reivindicaciones

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 a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de quince (15) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado el 10 de octubre de 2022. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1.** Se modificó la reivindicación 1 para refinar el resto de unión a cereblón E3 ubiquitina ligasa, modificando el anterior segundo radical Y^3 en dos radicales Y^4 y Y^5 tal que cada uno independientemente sea O, NR^{Y2} , $CR^{Y1}R^{Y2}$, o $C=O$, eliminando la referencia al enlace. El sustento de esta modificación se puede encontrar en la reivindicación 1 inicialmente presentada.
- 1.2.** Las reivindicaciones 5, 8, 9 y 11 se modifican para ser coherentes con la reivindicación 1 modificada. En la reivindicación 5, se eliminó la referencia de metil en el radical A, en la reivindicación 8 se eliminó el término 546, 593, 603 y en la reivindicación 11 también se hizo una restricción del conjunto de compuestos anteriormente presentados.

Al respecto, me permito señalar que dichas modificaciones no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, pues se realizan con el fin de definir

la materia reclamada de forma clara y superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a la solicitud, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

Ahora, en relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito resaltar que junto a la presente respuesta no se realiza el pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un número de cláusulas igual que el presentado y estudiado inicialmente por su Despacho.

Por otra parte, es deseo del solicitante requerir que, si el examinador considera que aún existen motivos que impidan la concesión de la solicitud, proceda a emitir un nuevo examen de patentabilidad, para lo cual se anexa el respectivo pago de la tasa correspondiente a un nuevo examen de patentabilidad de acuerdo con lo establecido en la Resolución 59669 de 2020.

3. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. Con respecto a las objeciones específicas del examinador, me permito manifestar lo siguiente:

- 3.1.** El examinador indica que las reivindicaciones 1, 5 y 13 no son concisas porque los sustituyentes arilo, heteroarilo, alquilo, cicloalquilo y otros corresponden a grupos funcionales que representan infinidad de variantes. Al respecto, el solicitante aclara que el concepto inventivo no se basa en especificar dichos sustituyentes. Así mismo, este alcance de la reivindicación 1 está debidamente sustentado en la descripción y en los numerosos ejemplos que se encuentran en ella. A partir de la lectura de los ejemplos y de la reivindicación 1 se puede comprender el objeto de la invención que tiene un alcance finito, por lo que las reivindicaciones serían claras y concisas.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye quince (15) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

4. Nivel inventivo

El examinador establece que las anteriores reivindicaciones 1 a 15 no cumplen con el requisito de nivel inventivo a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos **D1** (US20160058872) y **D2** (WO20160118666).

Con respecto, a lo anterior, me permito resaltar las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen que “se considerará que la 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 simplemente una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. Por el contrario, 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. Es decir, para concluir que la materia reclamada no es inventiva, el análisis debe **necesariamente demostrar** que la invención estudiada hubiese sido obvia para una persona versada en la materia en vista del estado de la técnica.

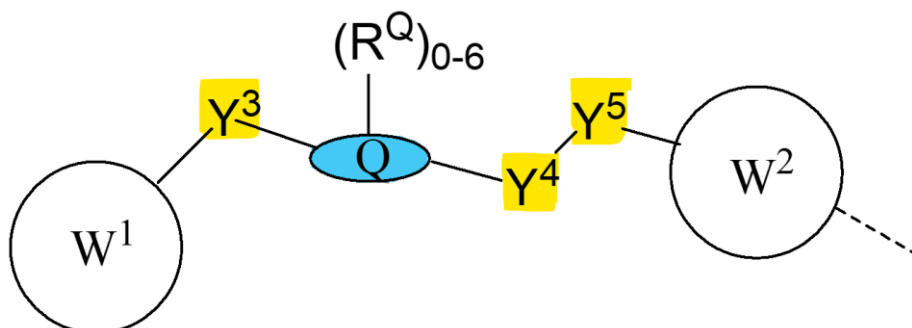
Estado de la técnica más cercano, problema técnico y solución del mismo

El Oficio No. 18393 señala al documento D1 como estado de la técnica más cercano. D1 divulga compuestos basados en imida que comprenden una estructura PTM-L-CLM. Donde PTM es un residuo apuntador de proteína/polipéptido, L un grupo de unión y CLM un residuo de unión de cereblon E3 ubiquitina ligasa.

De acuerdo con el examinador, la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1 consiste en el residuo Q que corresponde al anillo alicíclico. Se ha indicado que esta diferencia no causa un efecto técnico, por lo que cambiar este sustituyente es una mera alternativa.

Al respecto, me permito respetuosamente señalar el desacuerdo del solicitante.

La reivindicación 1 modificada está dirigida a un compuesto que tiene la estructura ABM-L-CLM, donde el ABM es:

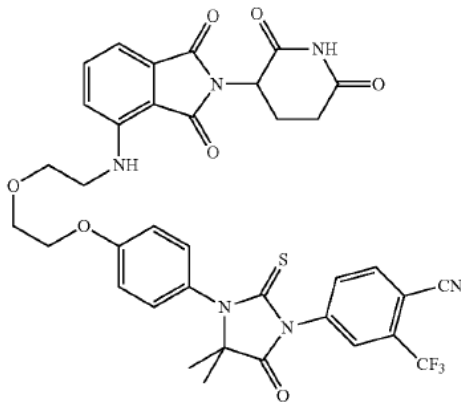
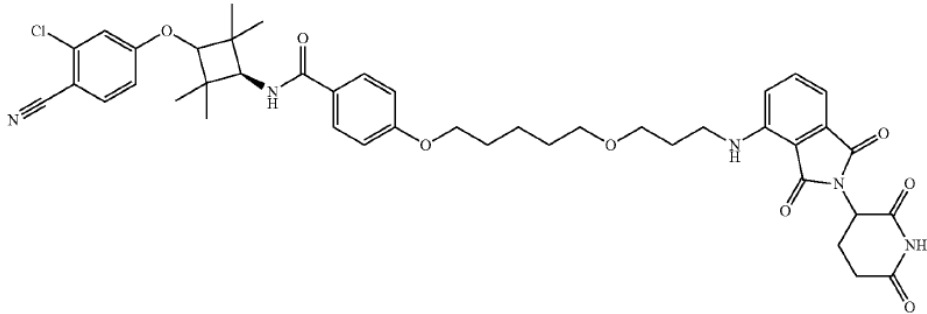
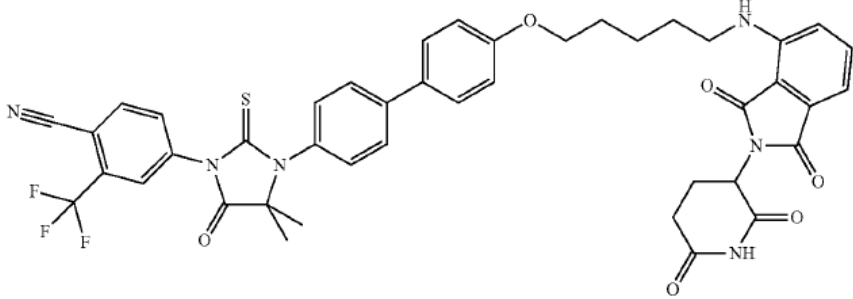


Donde Y^3 , Y^4 , and Y^5 son independientemente O, NR^{Y2} , $CR^{Y1}R^{Y2}$, o $C=O$; y **Q** es un **alíciclico de 6 miembros** opcionalmente sustituido con hasta 6 R^Q , siendo cada R^Q independientemente H, halógeno, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidas por 1 o más halógeno o alcoxi C_{1-6} .

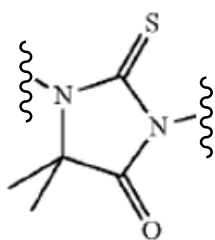
Así, la reivindicación 1 **requiere** que cada compuesto tenga un **residuo Q que sea una anillo alíciclico de 6 miembros** (sea saturado o insaturado, pero no aromático) **obligatoriamente enlazada a W^2 por medio de Y^4 y Y^5** , también **enlazado necesariamente a W^1 y Y^3** , sin que falte ninguno de W^1 , W^2 , Y^3 , Y^4 , o Y^5 , tal y como se reclama en la reivindicación 1, es decir, **ninguno de los anteriores puede ser un enlace**.

Para la referencia, se muestran los compuestos representativos de D1 en la tabla a continuación:

Ejemplo en D1	Estructuras representativas de D1:
<u>1</u>	

<u>7</u>	
<u>11</u>	
<u>13</u>	

En contraste a la invención reclamada, los compuestos citados tienen un residuo Q que



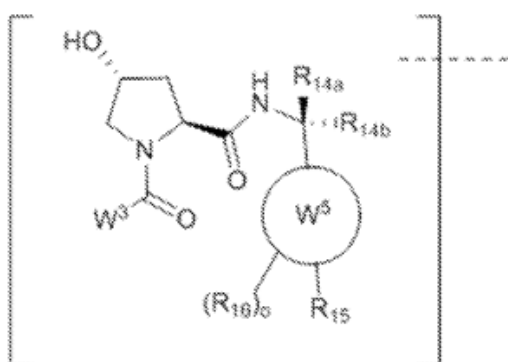
debe ser:

Los compuestos 1, 7 y 13 citados de D1, o incluso el compuesto 11 relacionado con el grupo ciclobutil sustituido con tetrametil en ningún escenario contienen un residuo Q que sea un anillo alicíclico que sea saturado o insaturado, pero no aromático, **lo cual es esencial para la reivindicación 1 modificada.**

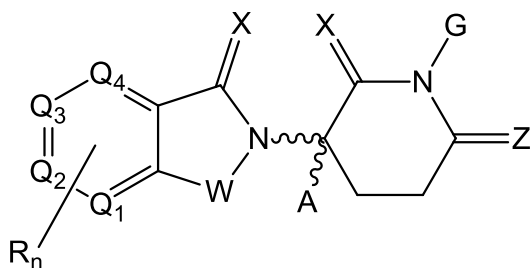
Además, y en contraste con la invención reivindicada, los compuestos citados N°. 1, 7 y 13 tienen un residuo Q correspondiente que está directamente unido a residuos que corresponden a W^1 y W^2 . En otras palabras, los compuestos citados nos. 1, 7 y 13 en D3 no tienen el residuo Y^3 que conecta W^1 y Q, y los restos $Y4$ e $Y5$ que conectan $W2$ y Q, todos los cuales son elementos requeridos de la reivindicación 1 modificada por la presente.

El Examinador indica que "D3 resuelve este problema de la alternativa, porque este documento se refiere a compuestos bifuncionales útiles para modificar la ubiquitinación con un residuo Q siendo un anillo alicíclico o aromático de 3-6 con 0-4 heteroátomos".

El solicitante respetuosamente no está de acuerdo. Inicialmente, el Examinador no discute que D3 divulga compuestos con restos de unión a ligasa E3 denominados VHL, que tienen la siguiente estructura general:



Por el contrario, los compuestos reclamados requieren un CLM, es decir un resto de unión a cereblón E3 ubiquitina ligasa E3 representado por:



No hay superposición entre las BVS en D3 y las CLM en los compuestos reclamados instantáneamente.

Además, el argumento del Examinador de que los compuestos reivindicados son meras "alternativas" es erróneo. Debe ser erróneo porque si tal argumento fuera permisible, entonces podría usarse para encontrar una falta de actividad inventiva para todos y cada uno de los compuestos nuevos, ya que todos los compuestos nuevos pueden prepararse modificando y/o agregando compuestos existentes.

El examinador debe proporcionar una base racional que dé cuenta de los pasos que el experto en la materia habría tomado para llegar a los compuestos reclamados instantáneamente. Esta justificación falta en el análisis de nivel inventivo realizado por el Examinador. Por ejemplo, el Examinador no ha identificado una enseñanza, sugerencia o sugerencia en D1 o D3 que hubiera incitado o motivado al experto en la materia a: (1) seleccionar cualquier compuesto particular divulgado allí; (2) decidir modificar ese compuesto en primer lugar; y (3) modificar ese compuesto de la manera precisa requerida para llegar a los compuestos reclamados instantáneamente.

Finalmente, la afirmación del Examinador de que la invención reivindicada carece de efecto técnico carece de fundamento. La solicitud original proporciona datos de inhibición del crecimiento tumoral in vivo para los compuestos de la invención en un modelo de cáncer de próstata humano (xenoinjerto de VCaP, véanse las páginas 315-320 y 363 a 375 de la descripción originalmente presentada y de la publicación PCT). En la tabla 8 se muestran los datos de los xenoinjertos en el que se muestra el % de receptor de andrógeno (AR) degradado. Por ejemplo, el compuesto 134 que se encuentra dentro del alcance de la fórmula reclamada, presenta un M/Z+ 837,3 y un

porcentaje de degradación B, destacado de degradación. Asimismo, el mejor porcentaje de degradación, lo presentan los compuestos 91, 127, 178, 180 entre muchos otros que están acordes a la fórmula de la reivindicación 1.

Consideraciones finales

La combinación de D1 y D3, no permite suplir las deficiencias de cada una de dichas solicitudes, ya que ninguna de ellas revela o hace obvios a los compuestos reivindicados, ni su uso como inhibidores de receptores de andrógenos y moduladores de ubiquitinación dirigida. En consecuencia, el Solicitante sostiene que los compuestos reclamados son inventivos con respecto a D1 y D3, ya sea individualmente o en combinación.

Por tanto, respetuosamente solicito tener en cuenta los argumentos aquí presentados donde se demuestra que la invención de la presente solicitud es novedosa y no se habría derivado de manera obvia del estado de la técnica, por lo que cumple con los requisitos de los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000.

5. Conclusión

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

- i) El nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;
- ii) La invención de la presente solicitud es clara y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 y 28 de la Decisión 486; y
- iii) La invención de la presente solicitud no resulta obvia ni se derivada de manera evidente del estado de la técnica, 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 de 2000.

Asimismo, respetuosamente solicito 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.

6. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por quince (15) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificaciones voluntarias.
- Recibo de pago de nuevo examen de patentabilidad.

Señora Directora,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

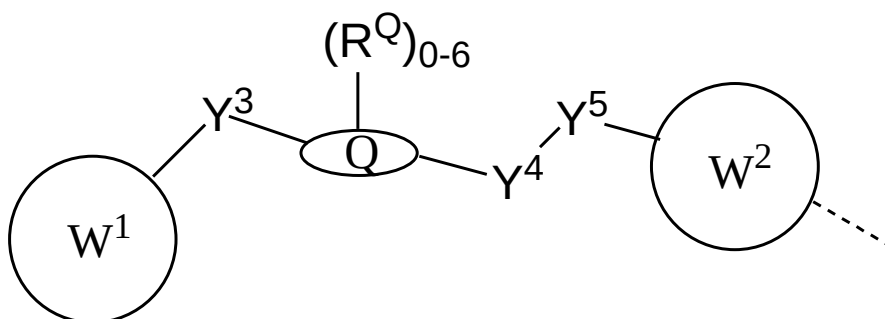
REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Compuesto que tiene la estructura:



O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde,

a) ABM es:



Donde:

W^1 es arilo o heteroarilo, cada uno independientemente sustituido con uno o más de H, halógeno, hidroxilo, nitro, CN, alquilo C_{1-6} sustituido por 1 o más de halógeno o alcoxilo C_{1-6} , o alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

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

Q es un anillo alicíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con hasta 6 R^Q , cada R^Q , es independientemente H, halógeno, alcoxilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 o más de halógeno o alcoxilo C_{1-6} ;

R^{Y1} , R^{Y2} son cada uno independientemente H, halógeno, alcoxilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 halógeno o alcoxilo C_{1-6} ;

W^2 es arilo opcionalmente sustituido con 1-4 R^{W2} , o un heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-4 R^{W2} ;

Cada R^{W2} es independientemente H, halógeno, OH, $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 o más F, o O-alquilo C_{1-3} sustituido con 1 o más

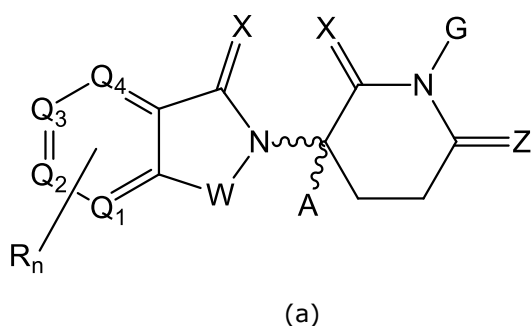
-F⁻; y

----- es el punto de unión del ABM al grupo de unión químico (L);

- b) L es un grupo de unión químico que está covalentemente enlazada al ABM y al CLM y tiene la estructura química $-(A^L)_q-$, en donde, q es un número entero de 1 a 20, cada A^L se selecciona del grupo que consiste en $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO_2 , NR^{L3} , CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, $C\equiv C$, cicloalquilo C_{3-11} opcionalmente sustituido con 1-6 R^{L1} , espirocicloalquilo C_{5-13} opcionalmente sustituido con 1-9 R^{L1} , heterociclilo C_{3-11} sustituido con 1-6 grupos R^{L1} , espiroheterocicloalquilo C_{5-13} opcionalmente sustituido con 1-8 grupos R^{L1} , arilo opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^{L1} ; y

R^{L1} , R^{L2} , R^{L3} , son, cada uno independientemente, H, alquilo C_{1-8} , O-alquilo C_{1-8} , NH-alquilo C_{1-8} , N(alquil C_{1-8})₂, cicloalquilo C_{3-11} , arilo, heteroarilo, heterociclilo C_{3-11} , O-cicloalquilo C_{3-8} , NH-cicloalquilo C_{3-8} , N(cicloalquil C_{3-8})₂, N(cicloalquil C_{3-8})(alquil C_{1-8}), OH, NH_2 , COalquilo C_{1-8} , CO_2H , halógeno, CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , NO_2 , $CONH$ (alquil C_{1-8}), CON (alquil C_{1-8})₂, o R^{L1} y R^{L2} se unen para formar un resto de cicloalquilo o heterociclilo; y

- c) CLM es



en donde

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

Cada X es O;

Z es O;

G es H;

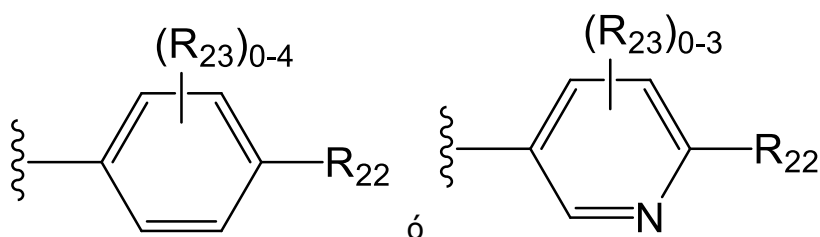
Q_1 , Q_2 , Q_3 , y Q_4 son cada una independientemente N, CH o CR;

A es H;

n es un entero de 1 a 4; R se selecciona del grupo que consiste en -CONR'R'', -O', -NR'R'', -CR'R''-, -CR'NR'R''-, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -Cl, -F, -Br, -I, -CF₃, -CN, -NR'SO₂NR'R'', -NR'CONR'R'', -CONR'COR'', -SO₂NR'COR'', -NO₂, -CO₂R', -CR'=CR'R'', -C≡CR', -R'NR'R'', y -OCF₃, y en donde un R se modifica para estar covalentemente unido al grupo de elemento de unión (L);

R' y R'' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un enlace, H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y  representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde W¹ es:

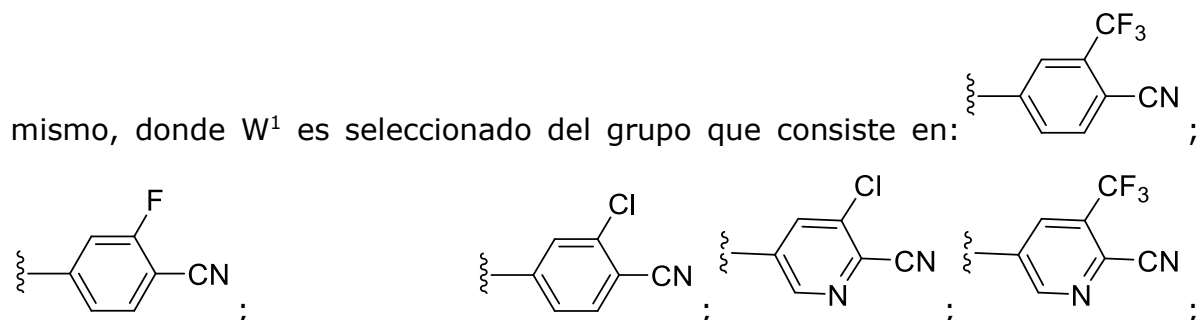


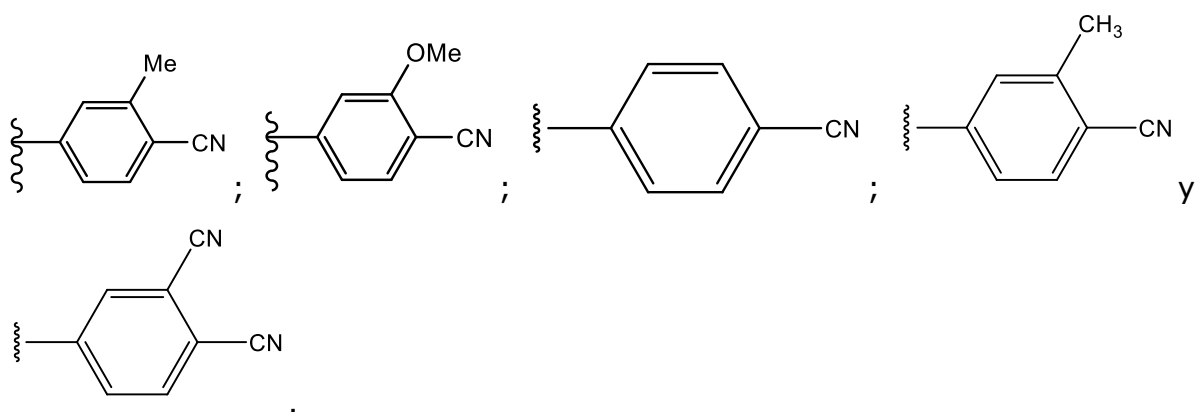
Donde:

R₂₂ es un halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, CN, o nitro; y

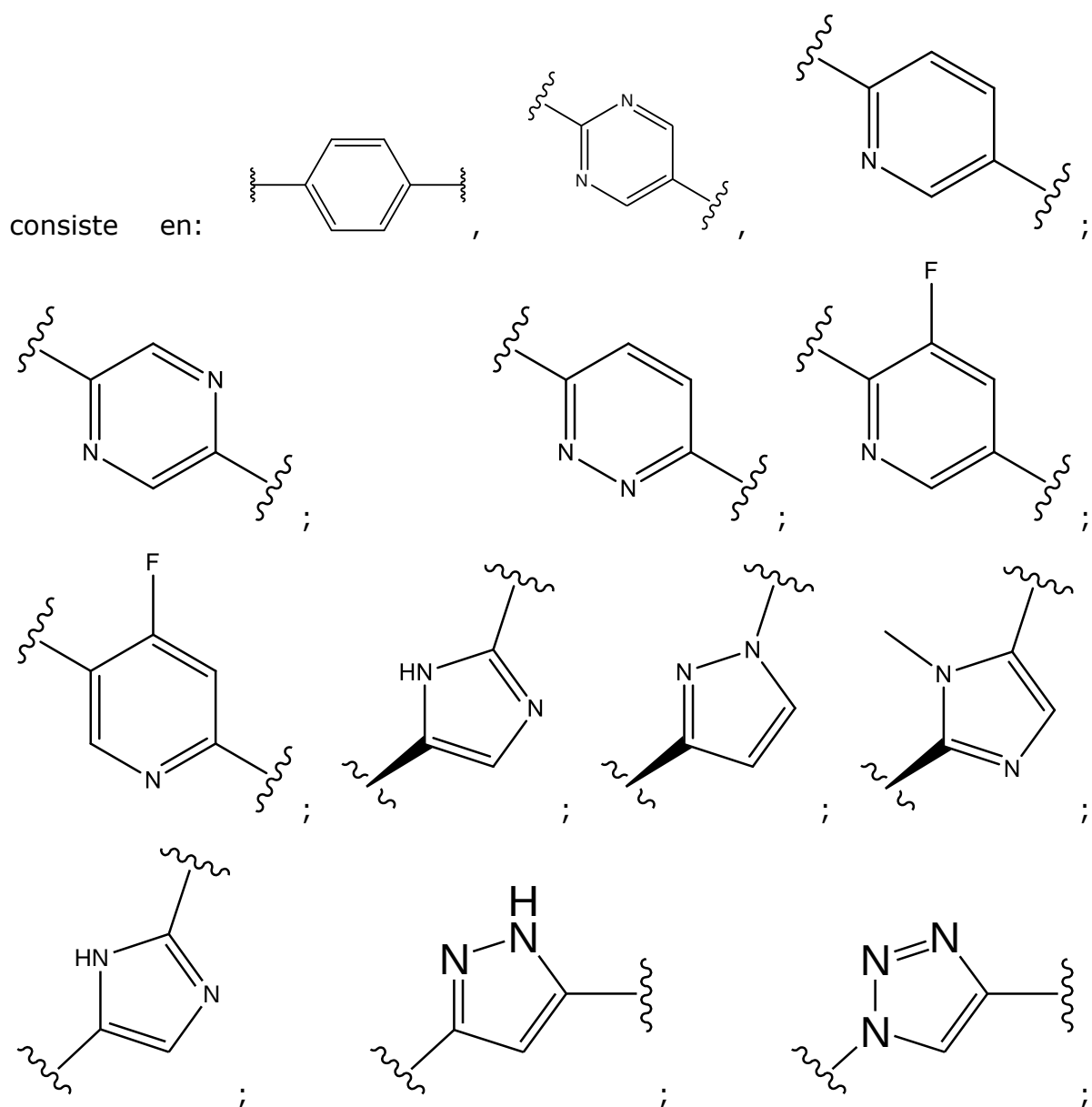
Cada R₂₃ es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 o más halógeno, CN o nitro.

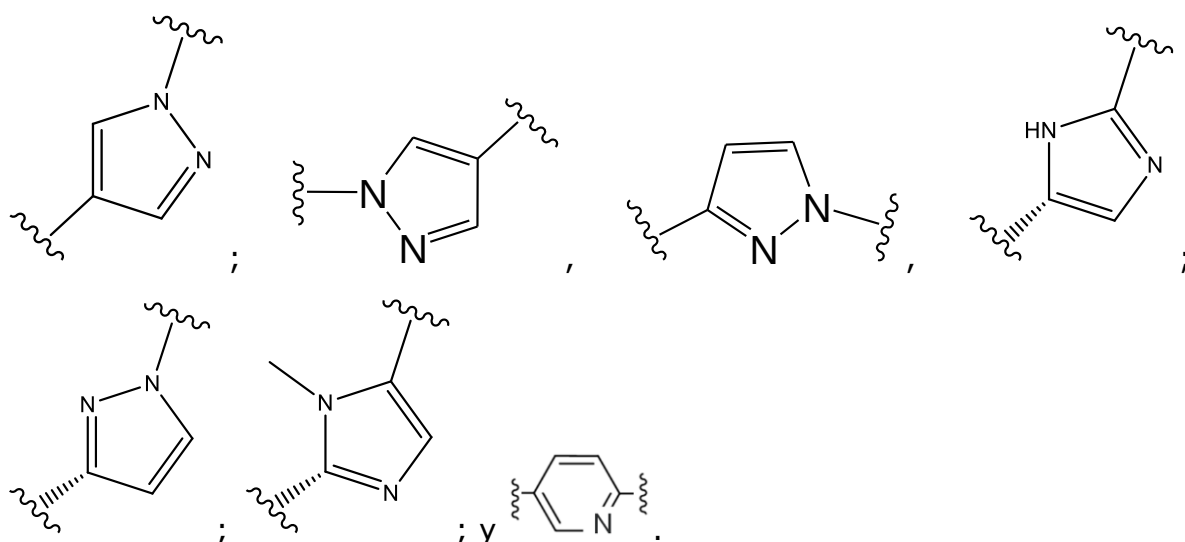
3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del



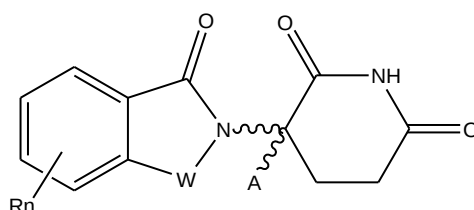


4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde W^2 se selecciona del grupo que





5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el CLM tiene una estructura química representada por:



Donde:

W es CH₂ o C=O;

A es H;

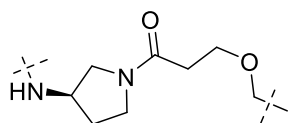
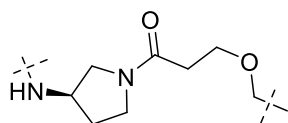
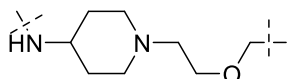
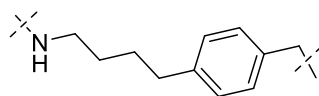
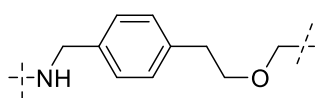
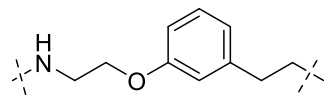
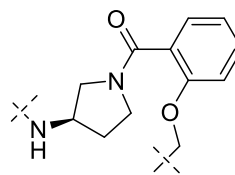
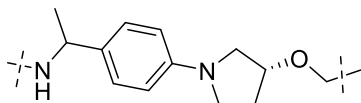
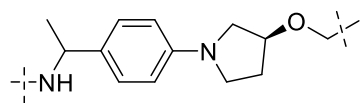
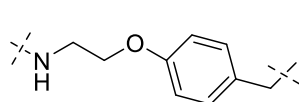
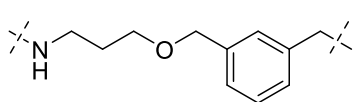
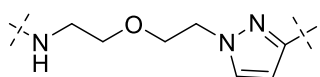
R se selecciona del grupo que consiste en -CONR'R'', -O', -NR'R'', -CR'R''-, -CR'NR'R''-, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -Cl, -F, -Br, -I, -CF₃, -CN, -NO₂, -CO₂R', -CR'=CR'R'', -C≡CR', R'NR'R'' y -OCF₃, donde R está modificado para unirse covalentemente al grupo de unión (L);

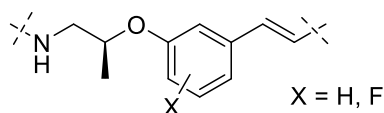
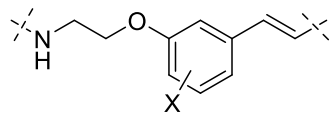
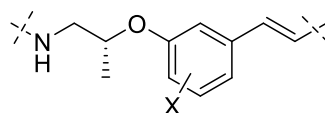
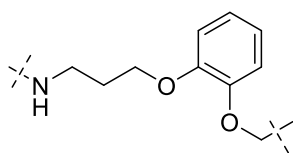
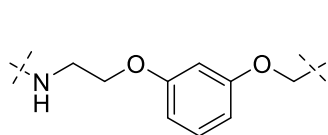
R' y R'' son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en un enlace H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo; y

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

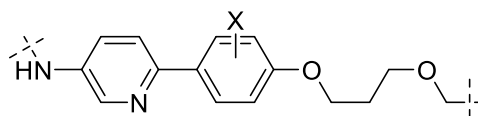
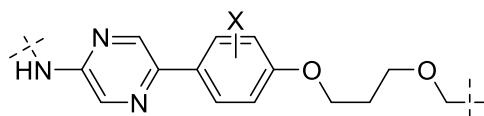
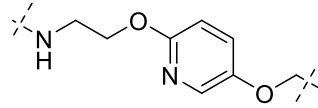
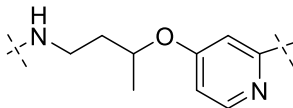
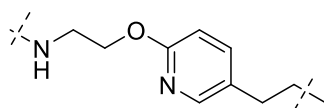
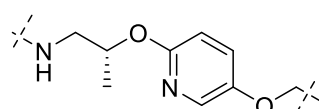
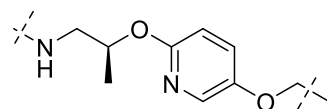
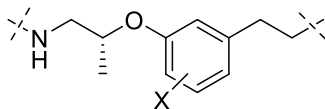
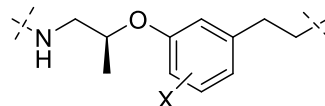
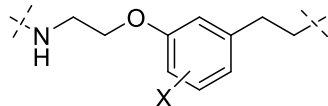
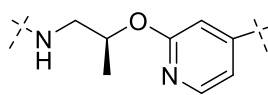
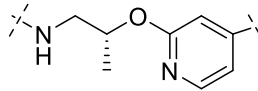
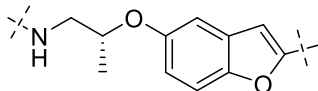
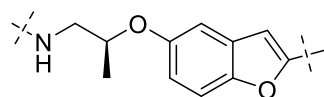
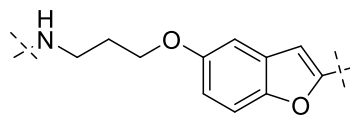
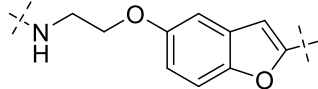
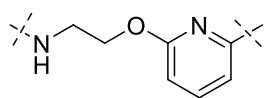
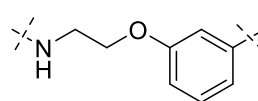
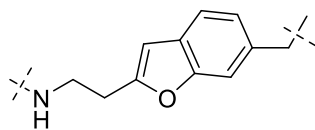
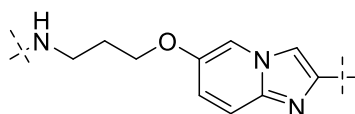
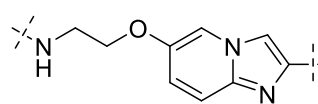
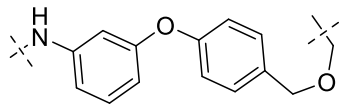
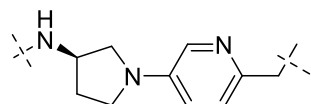
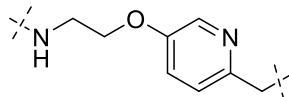
n es un entero de 1 a 4, donde un solo R está modificado para estar unido covalentemente al grupo de elemento de unión químico (L).

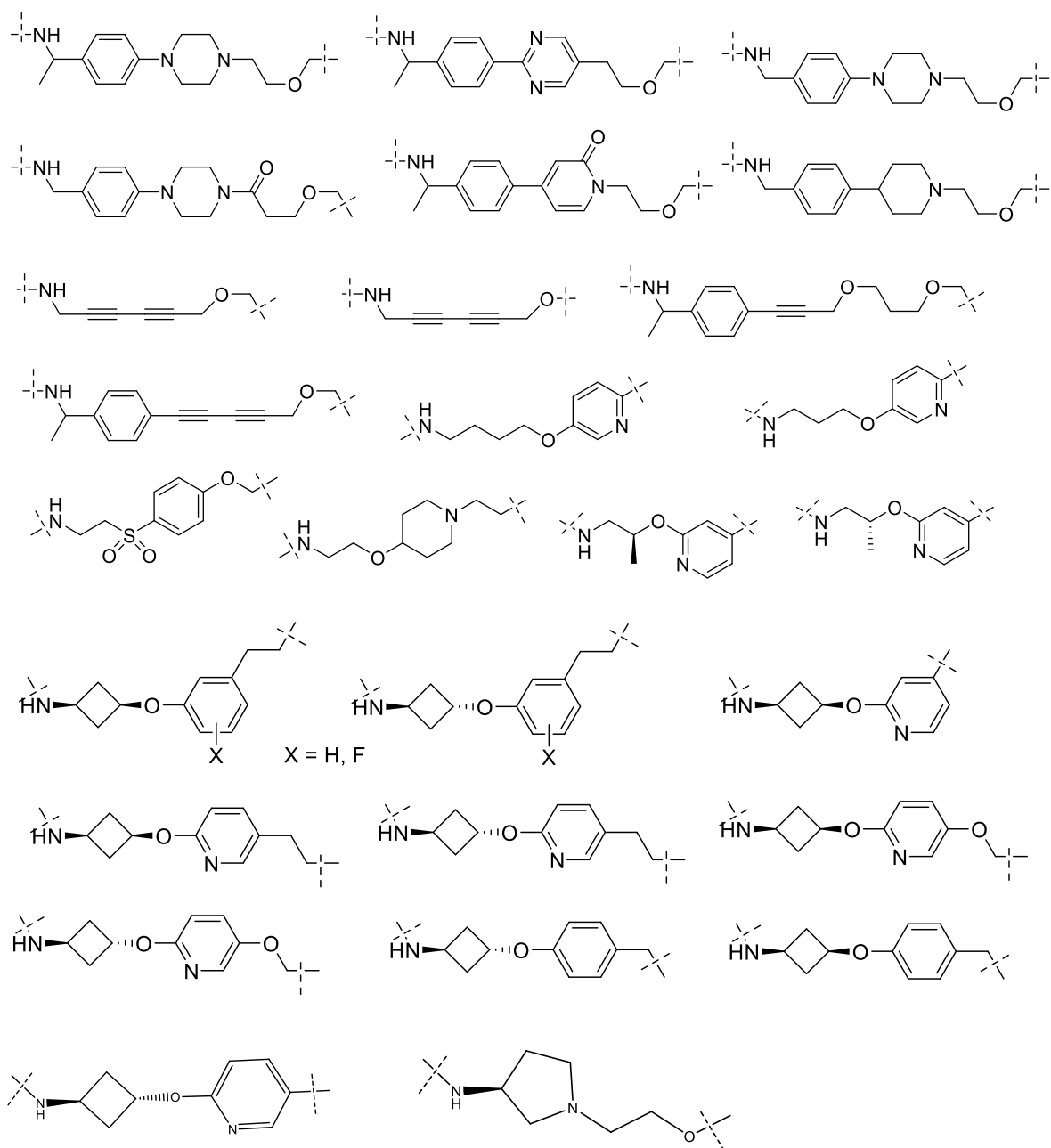
[illegible]

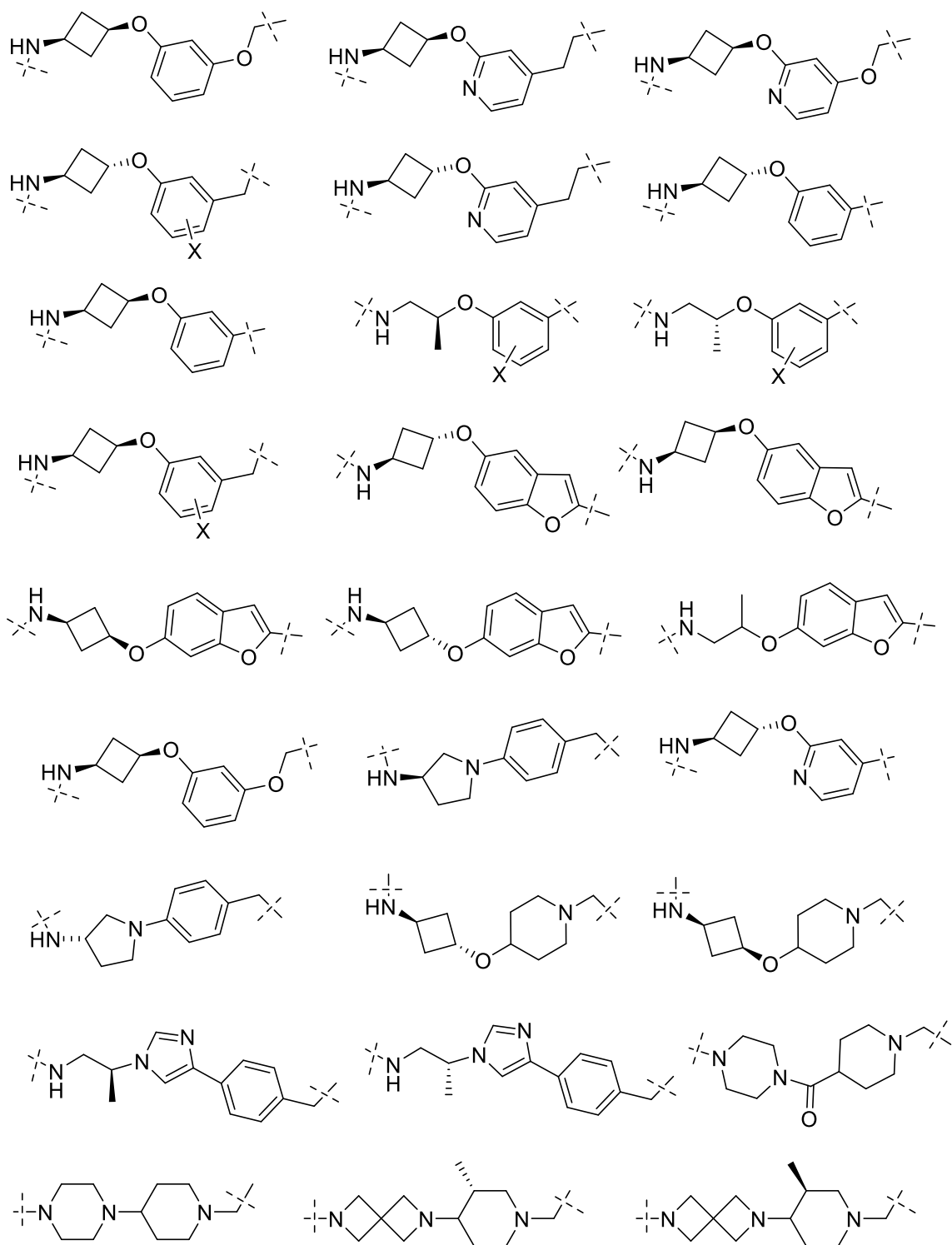




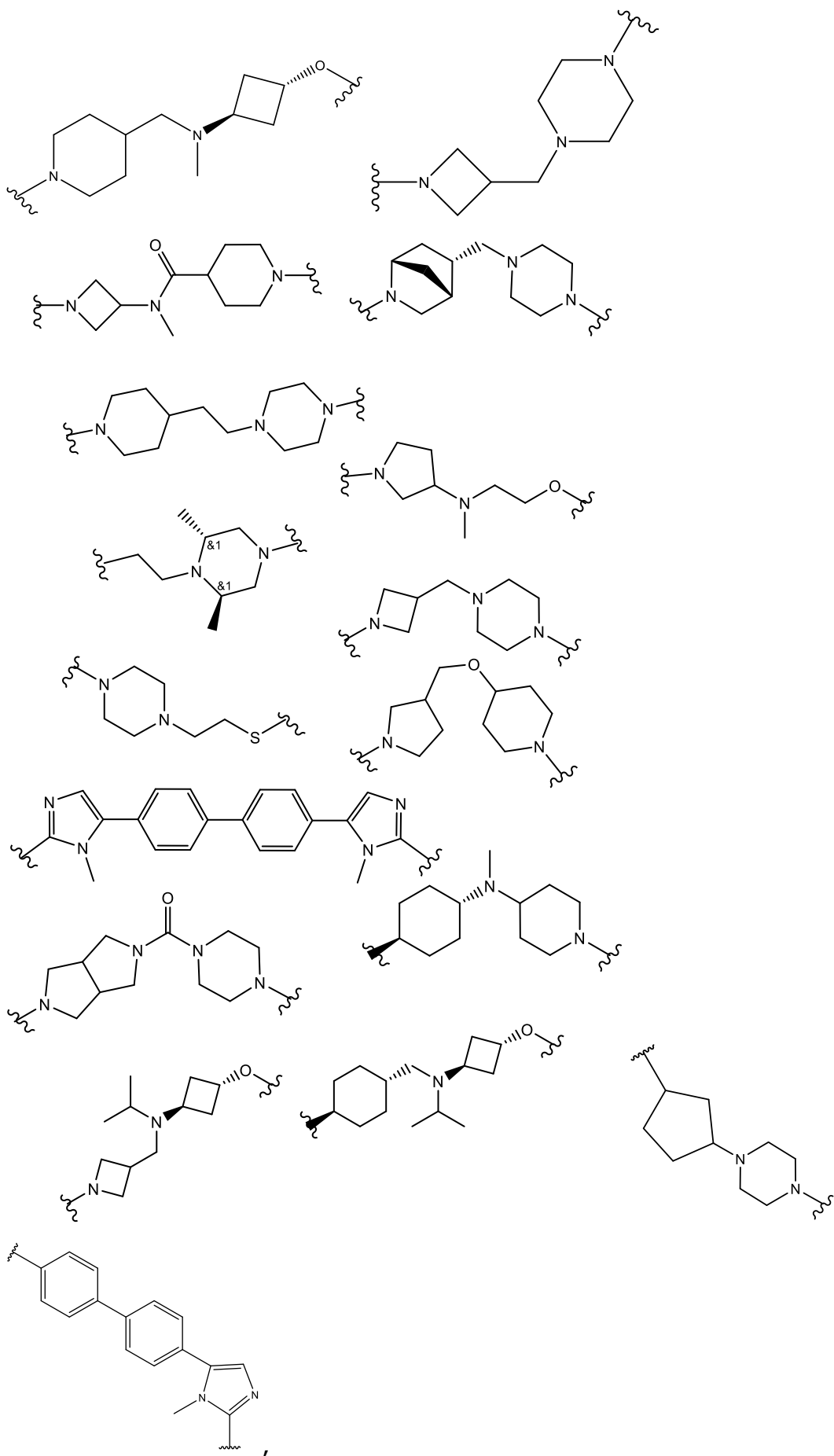
X = H, F

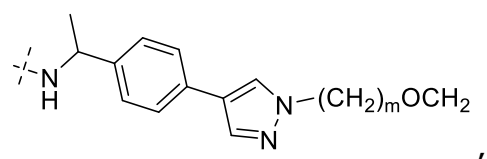
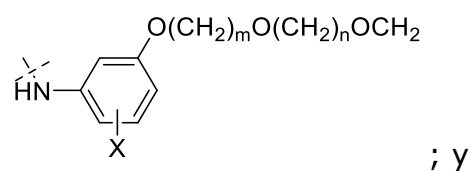
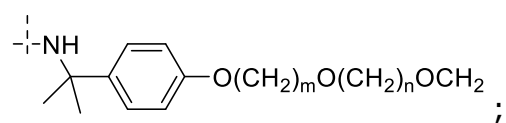
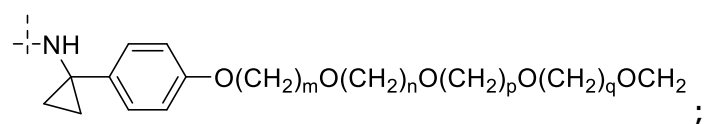
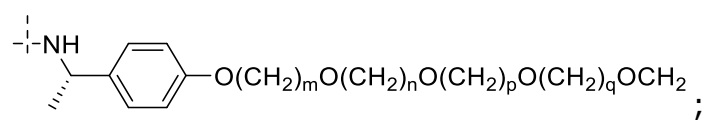
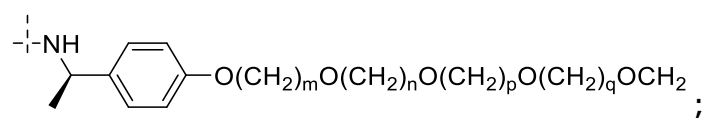
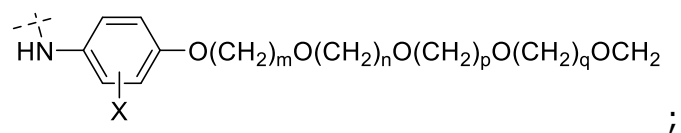
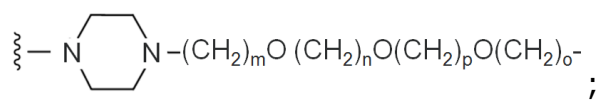
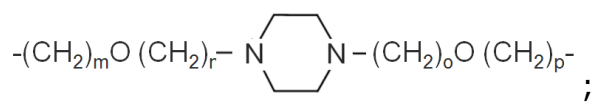












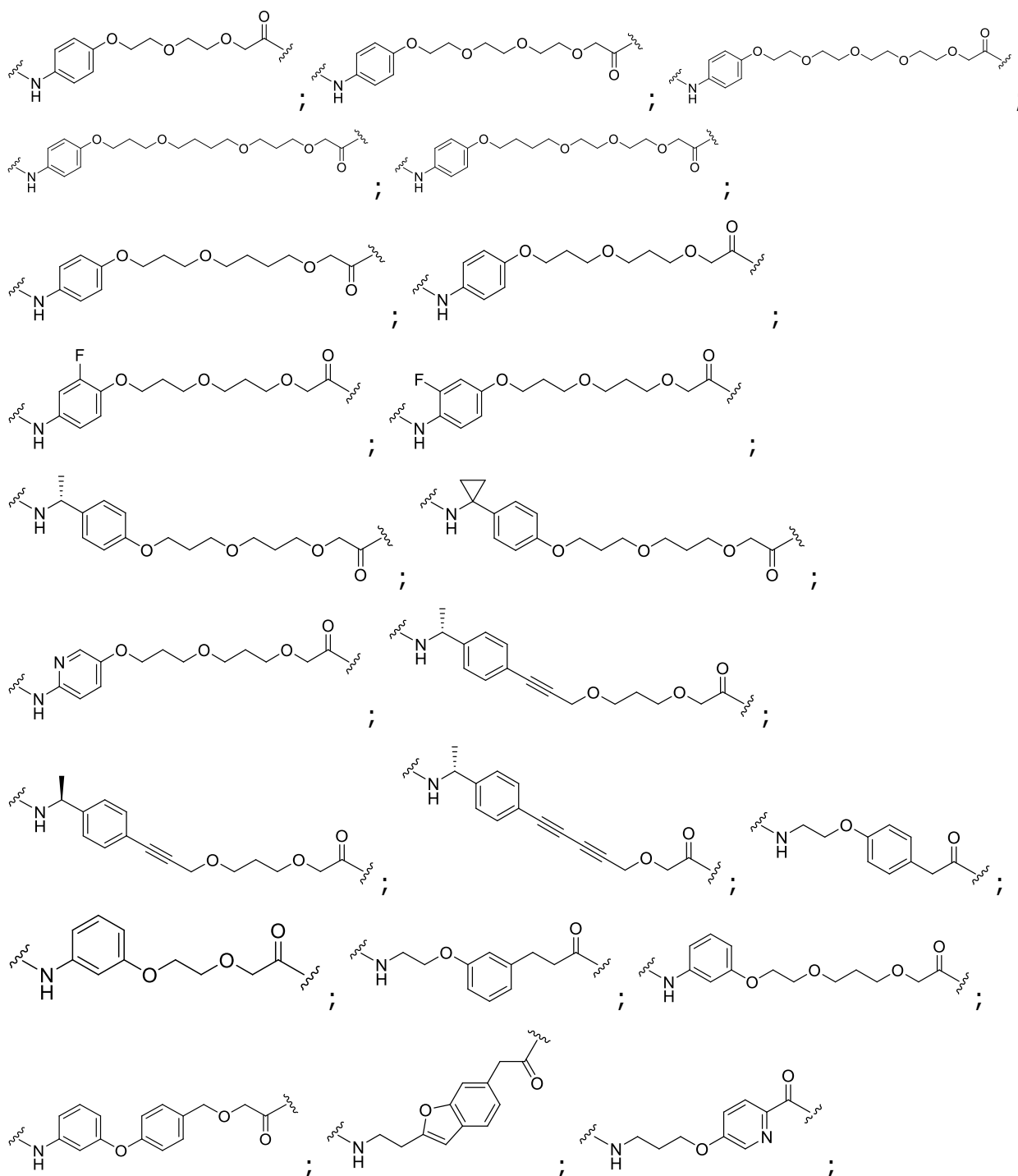
donde:

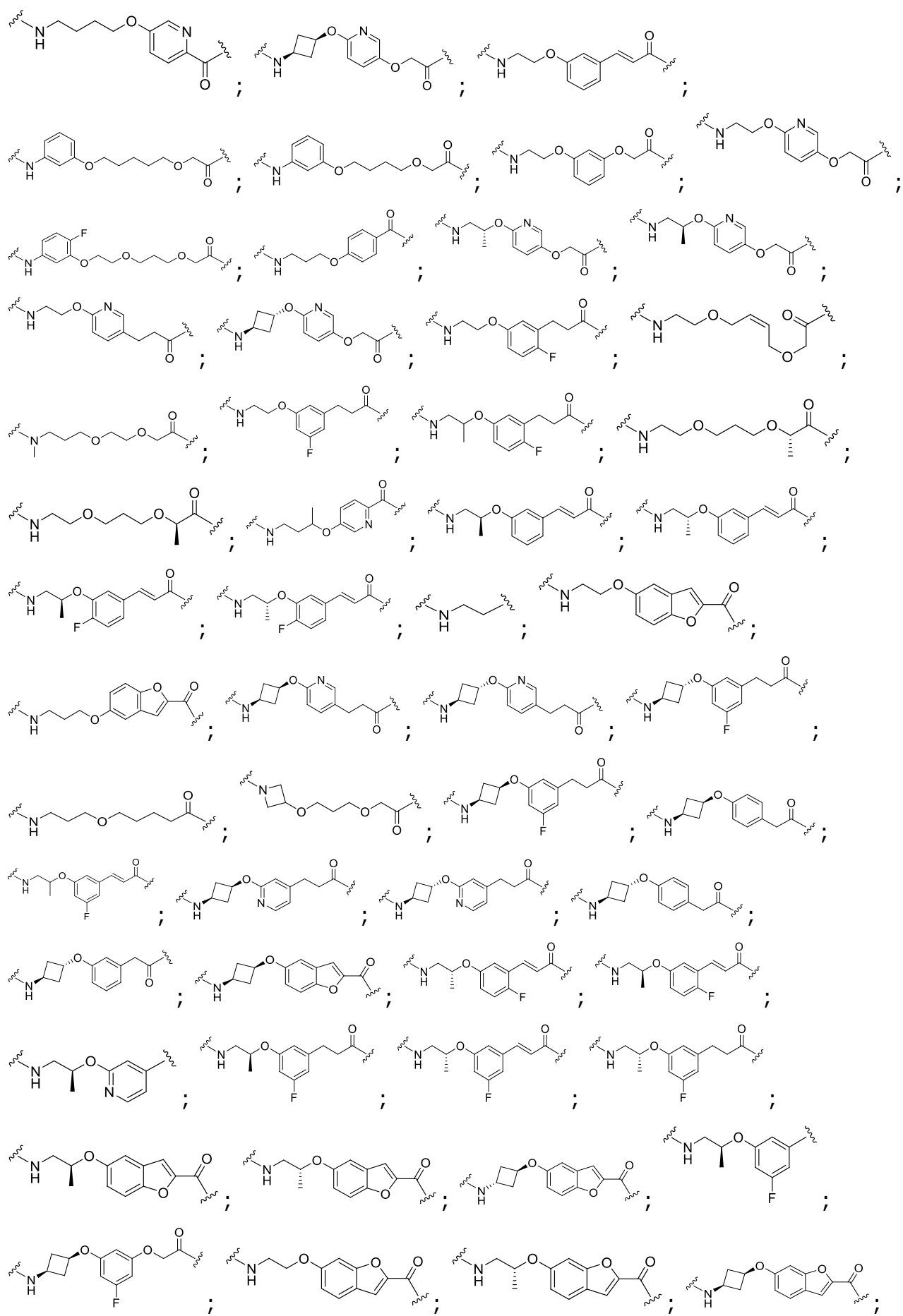
R del grupo de elemento de unión químico es H, metilo o etilo;

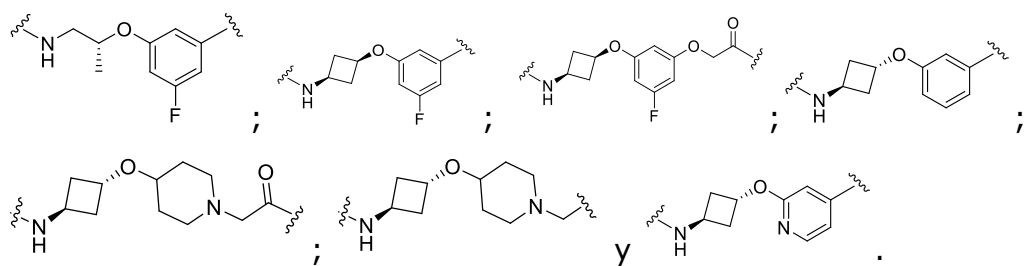
X del grupo de elemento de unión químico es H o F; y

cada m, n, o, p, q, y r del grupo de elemento de unión químico es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6, con la condición de que cuando el número es cero, no hay enlace N-O u O-O.

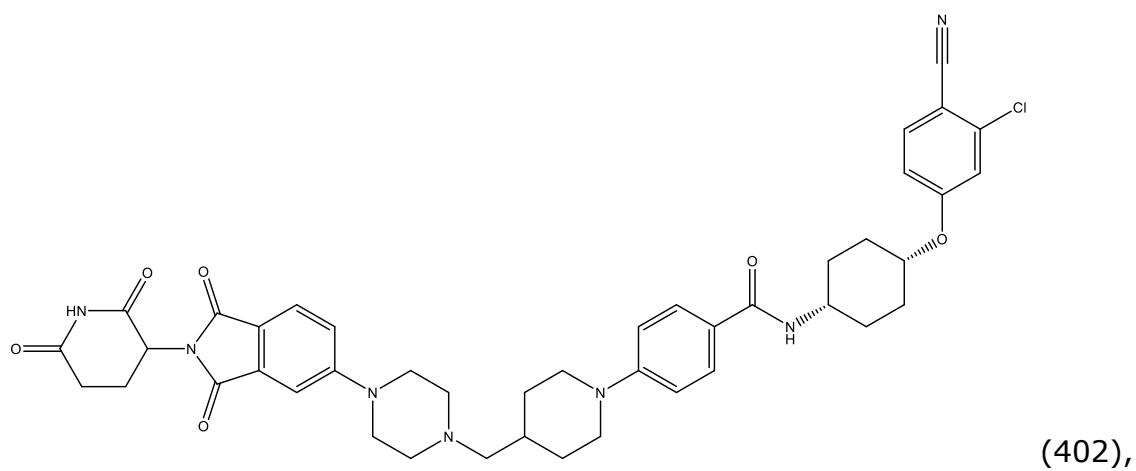
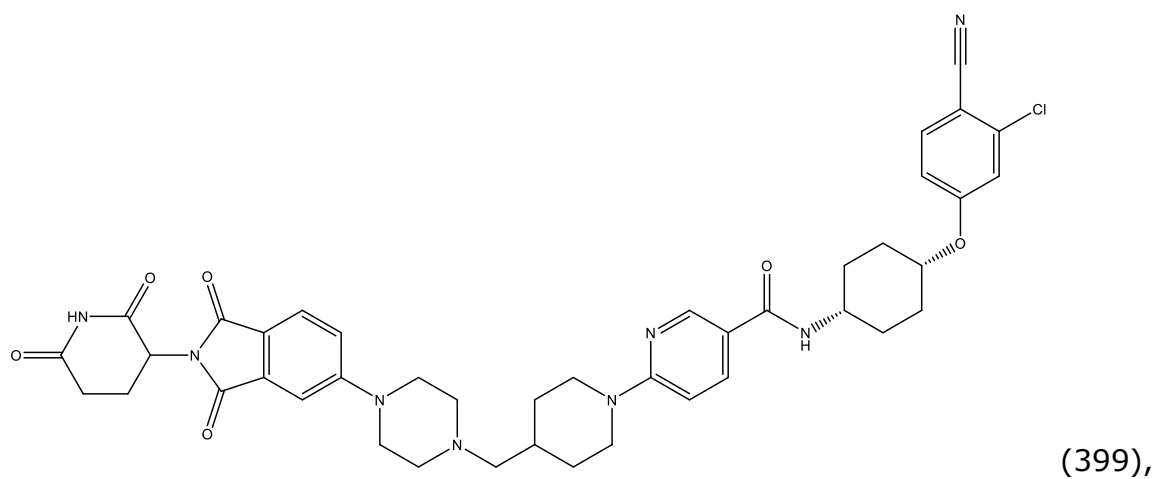
7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el grupo de elemento de unión químico (L) es seleccionado del grupo que consiste en:

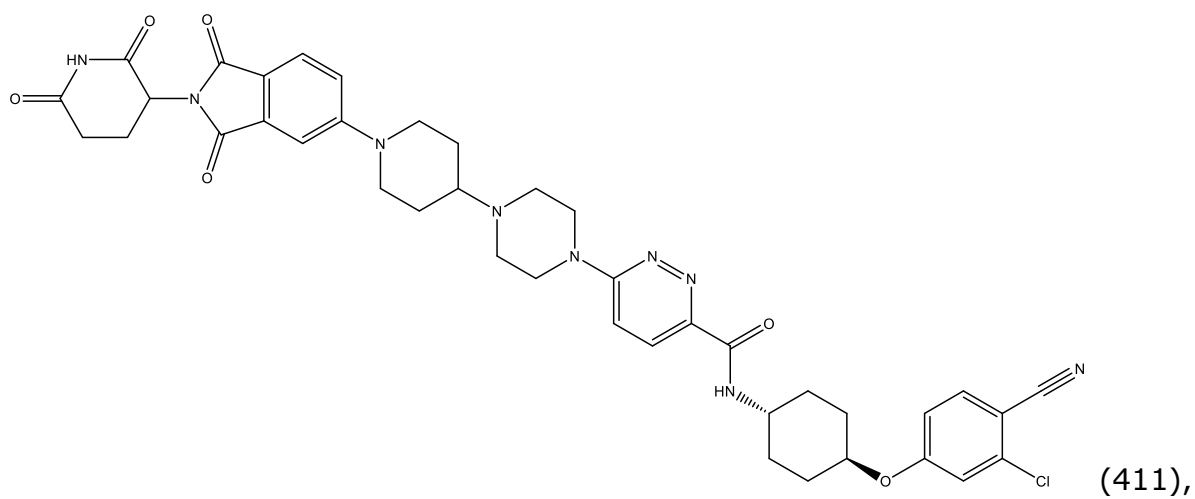
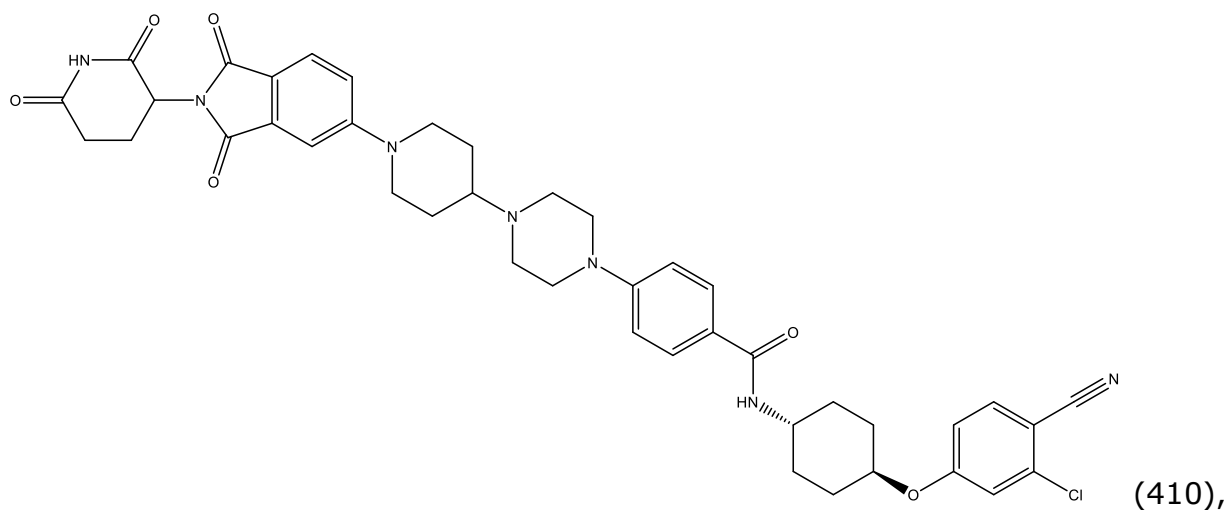
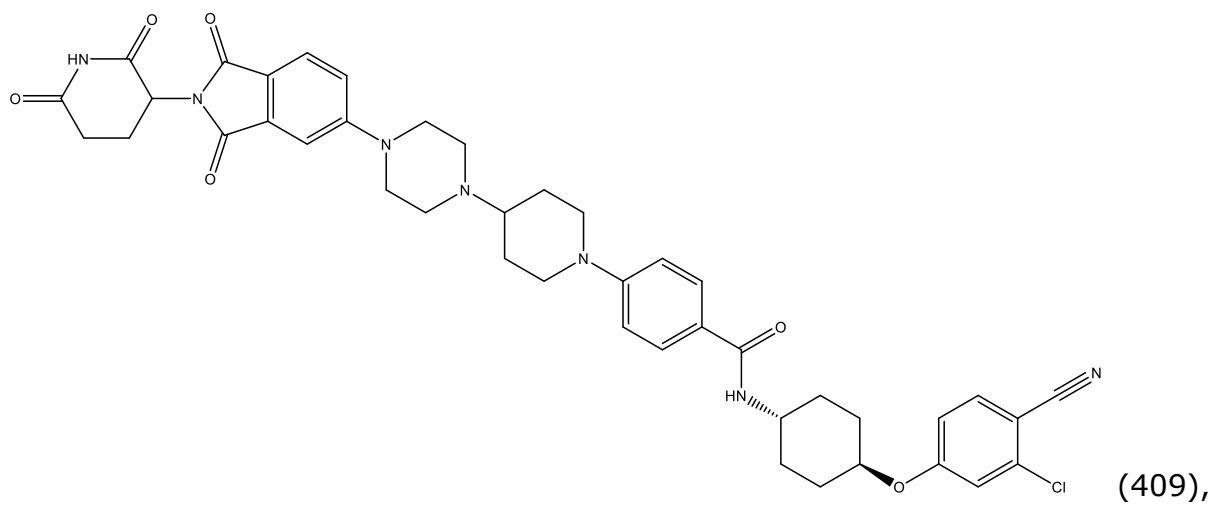


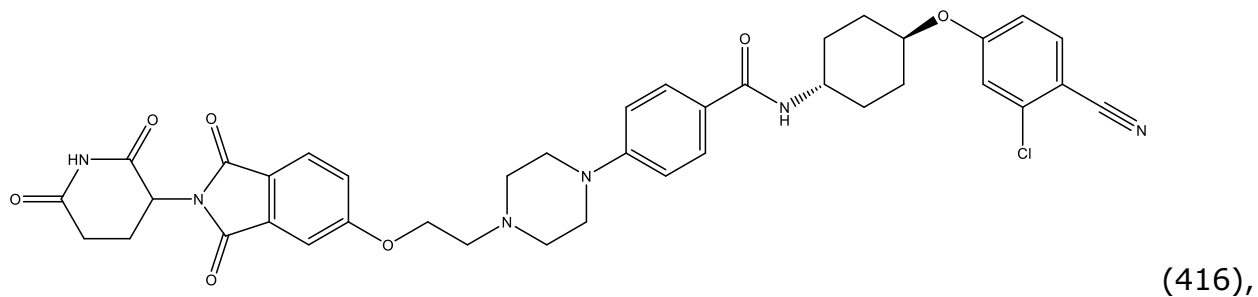
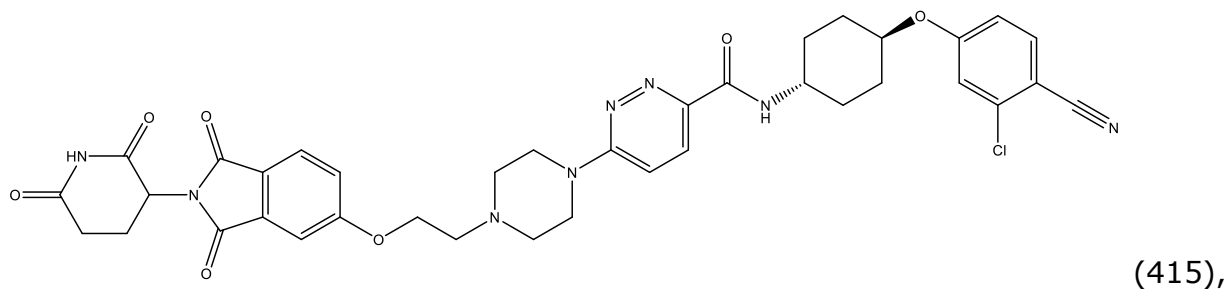
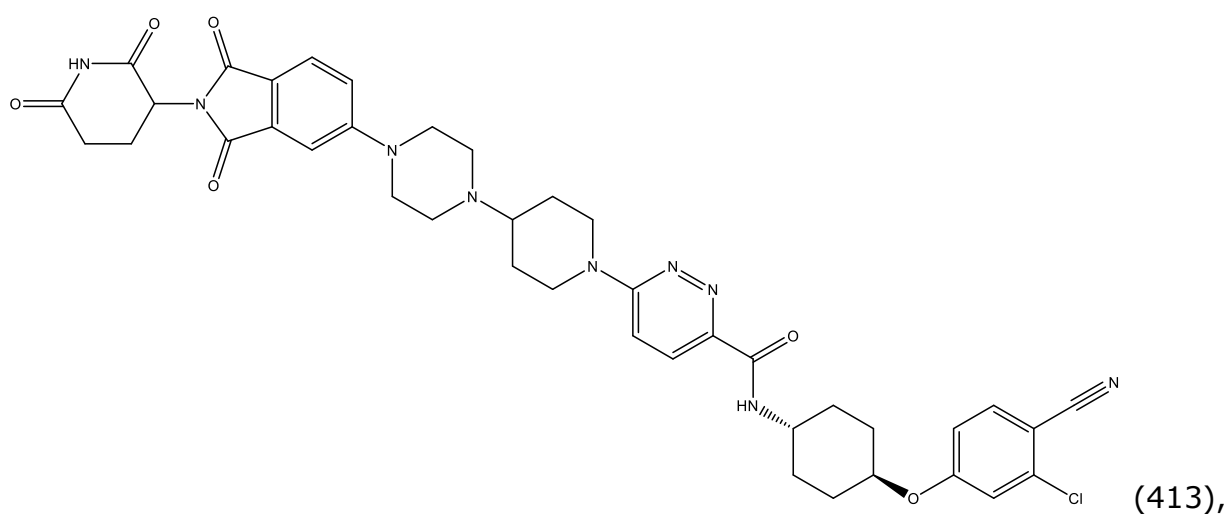
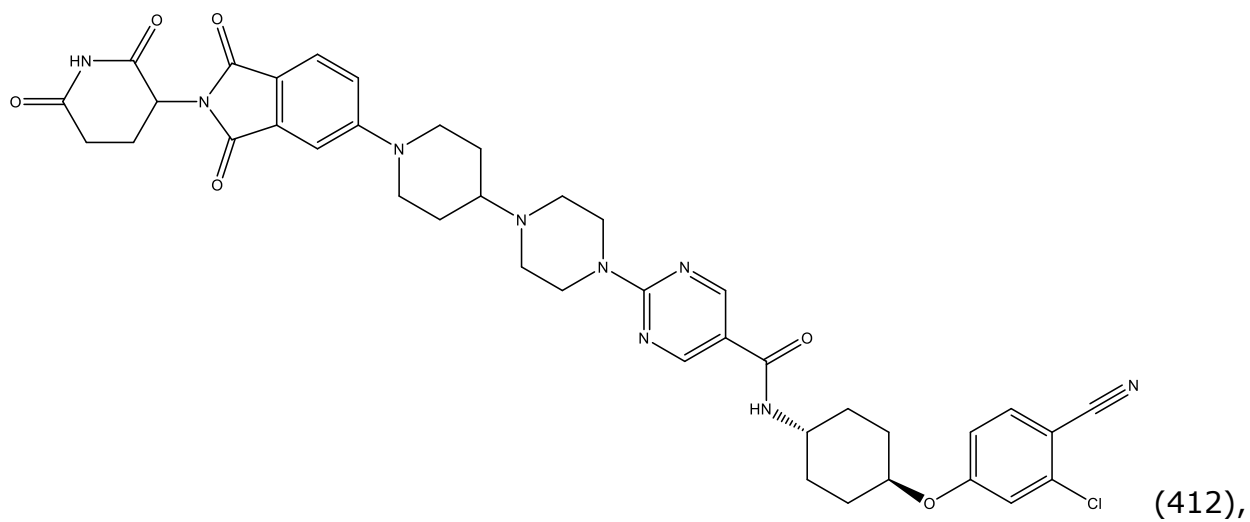


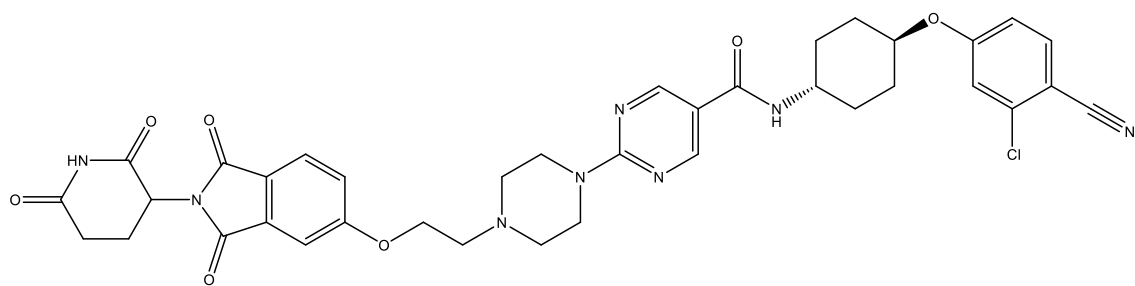


8. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto es:

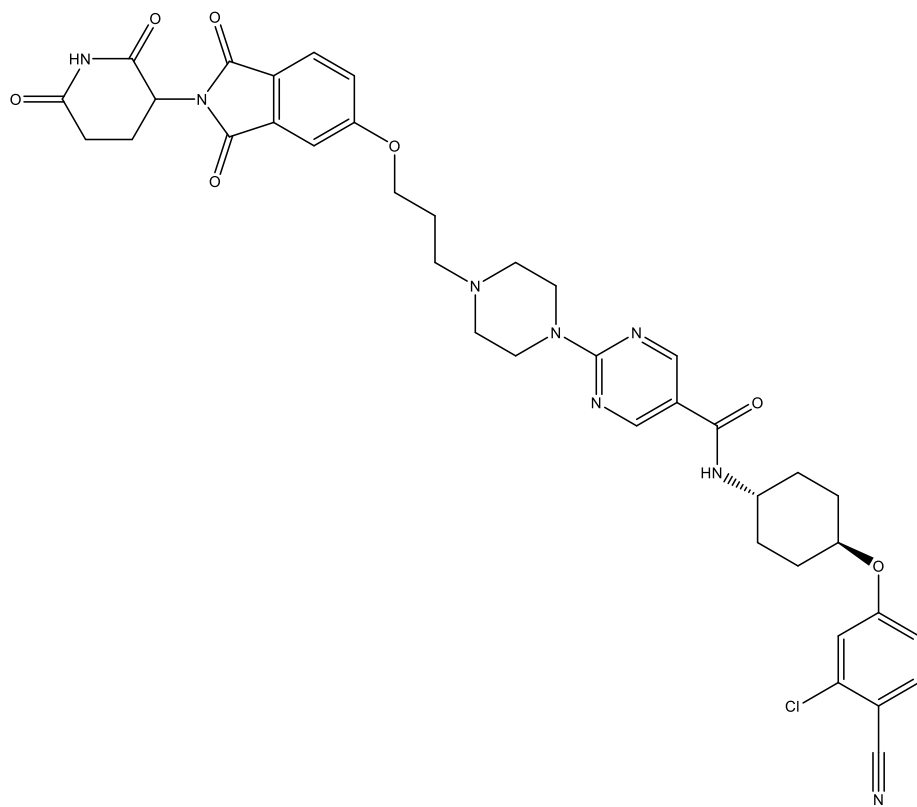




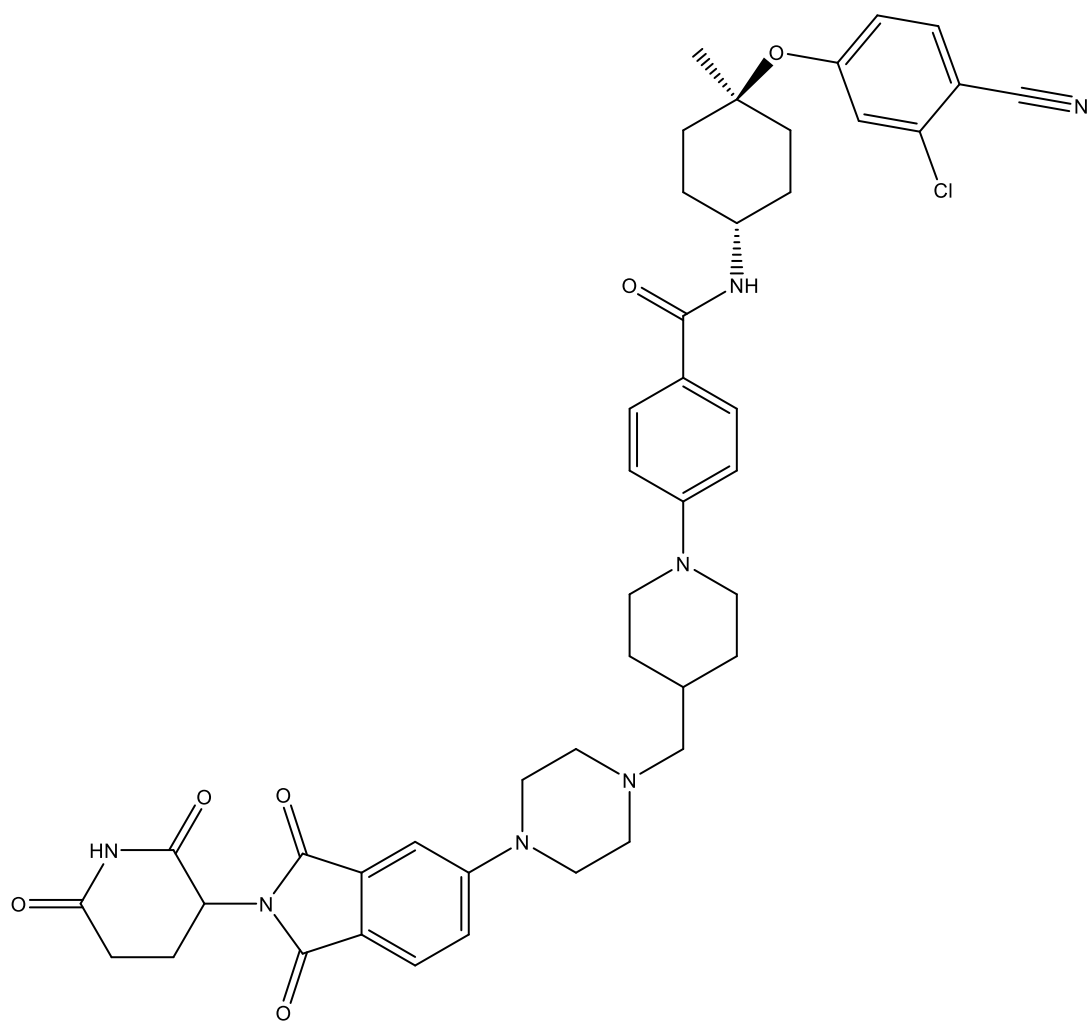




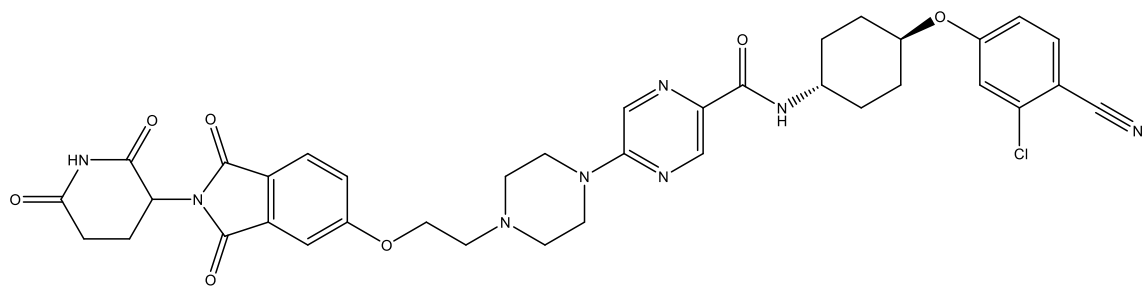
(417),



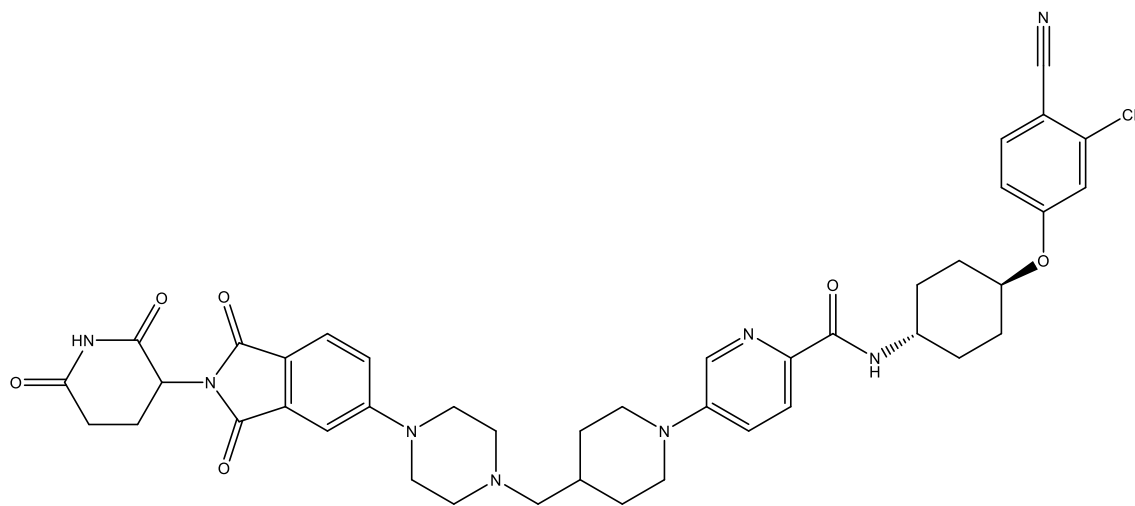
(418),



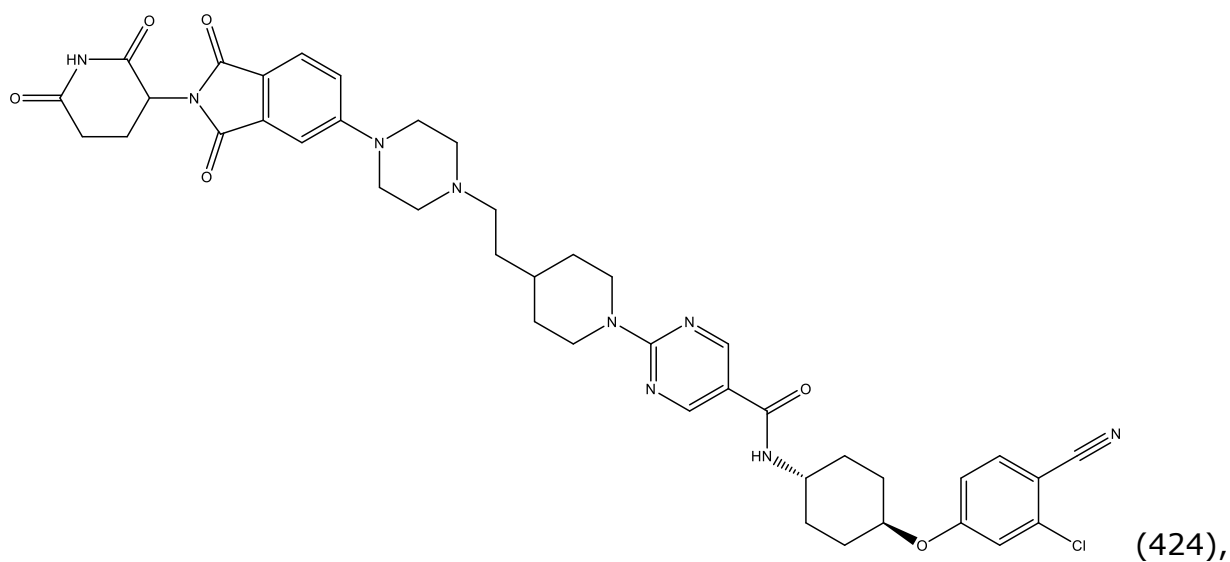
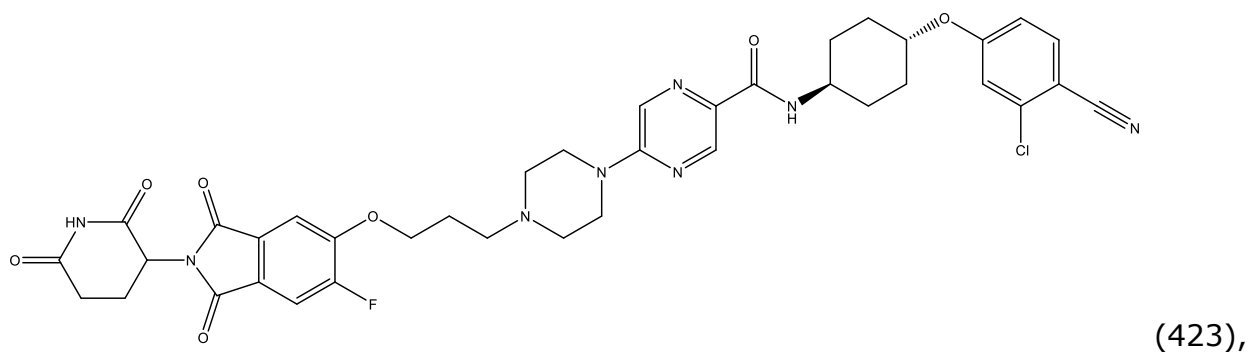
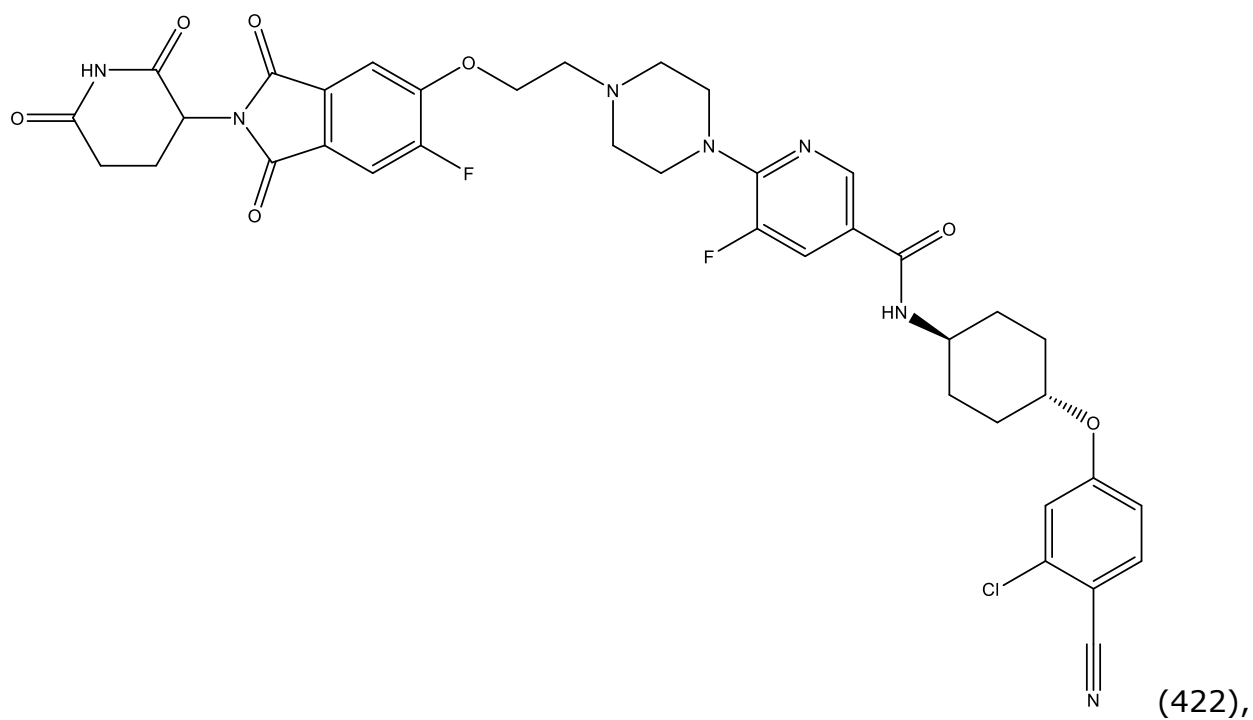
(419),

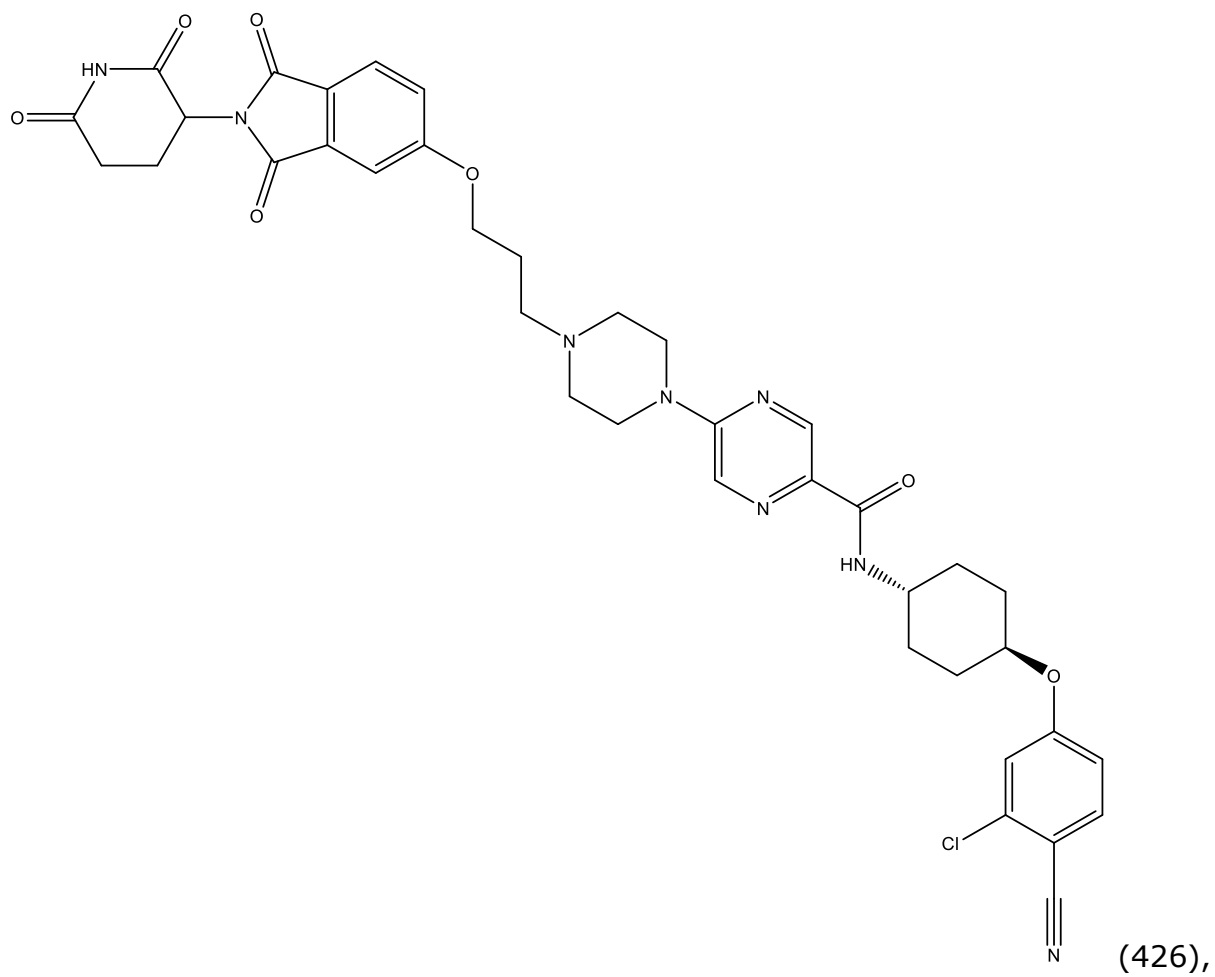
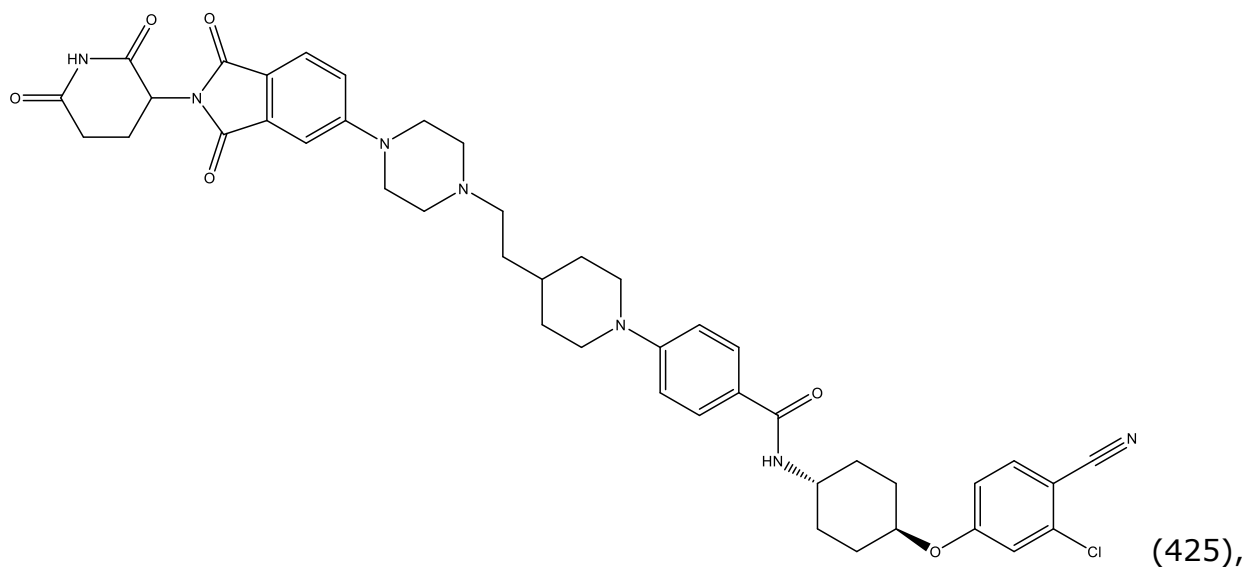


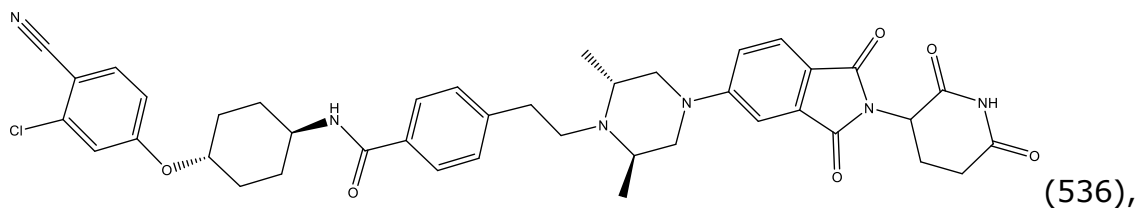
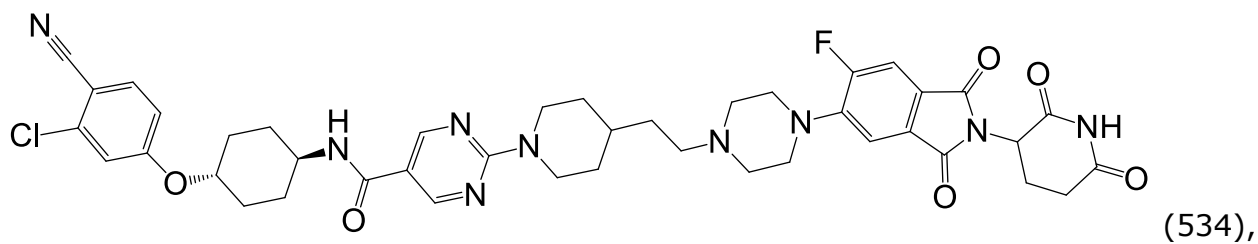
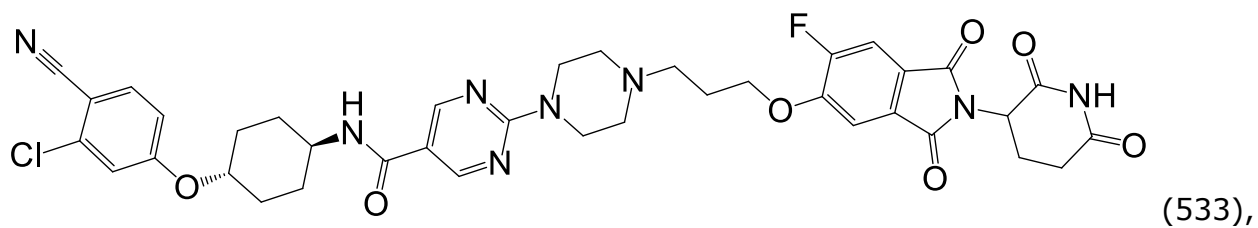
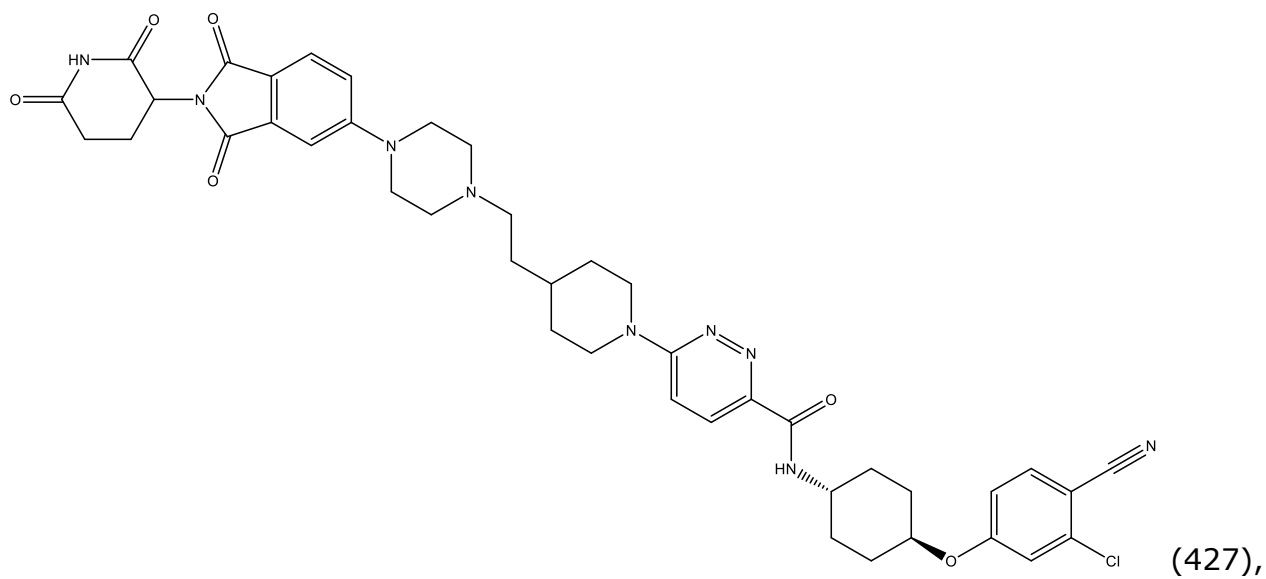
(420),

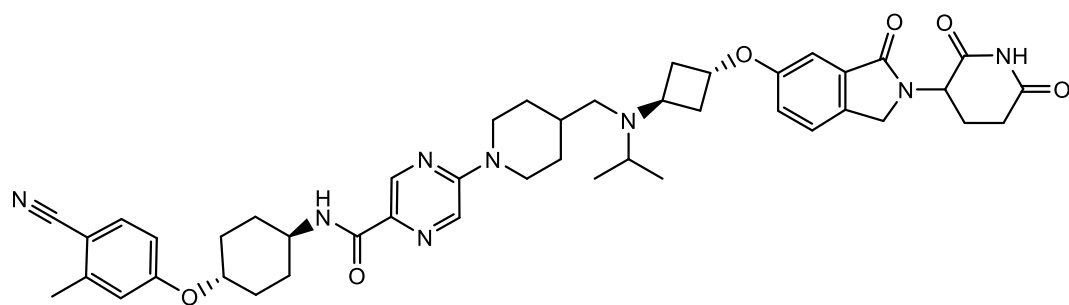


(421),

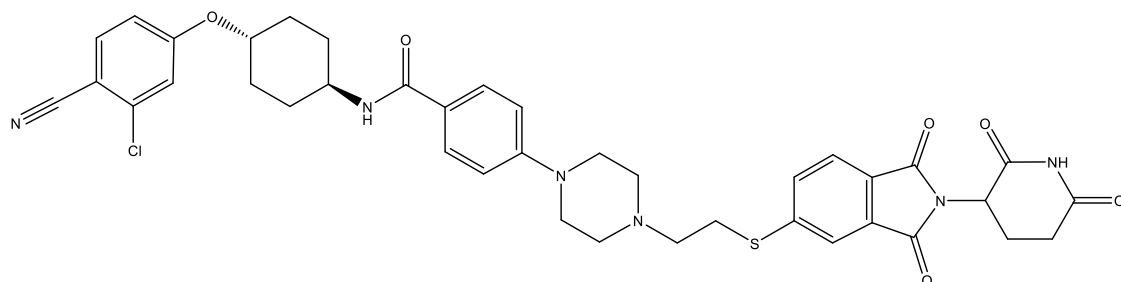




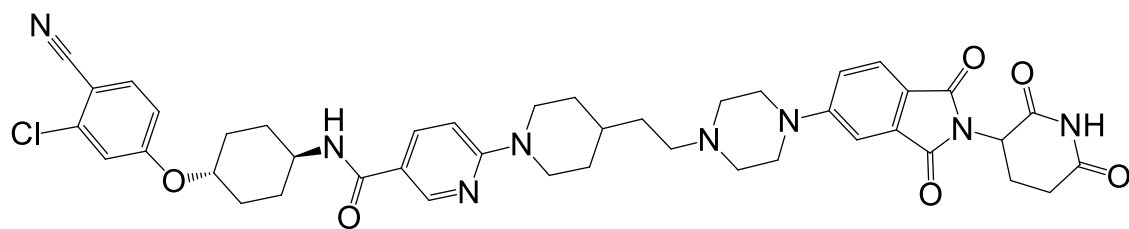




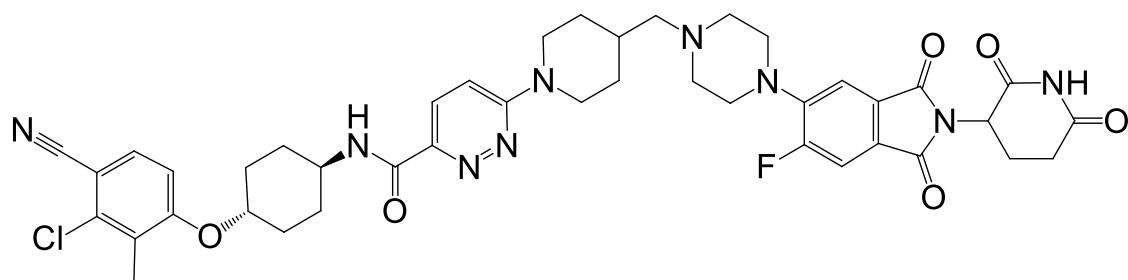
(542),



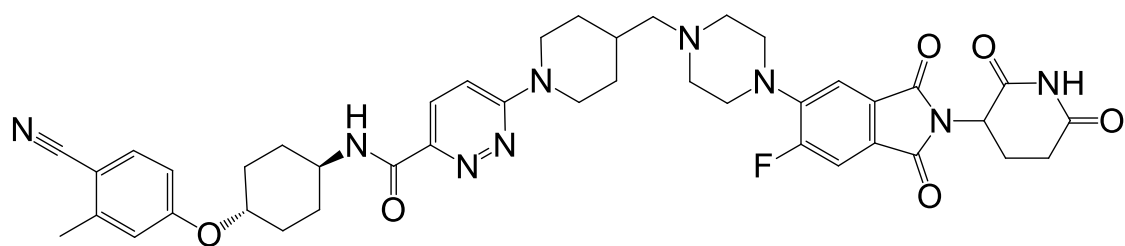
(543),



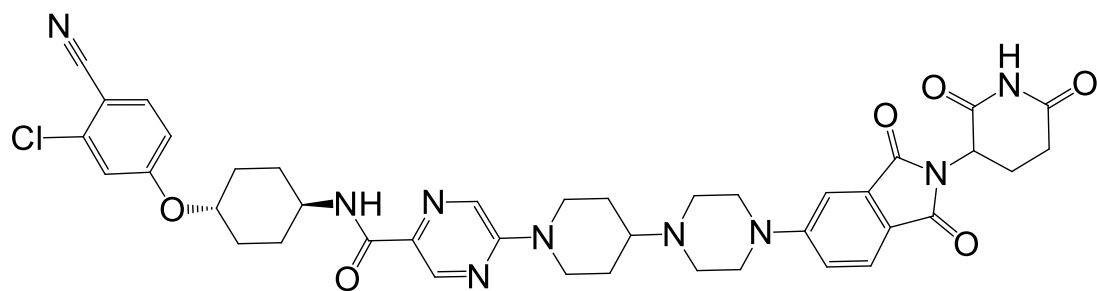
(547),



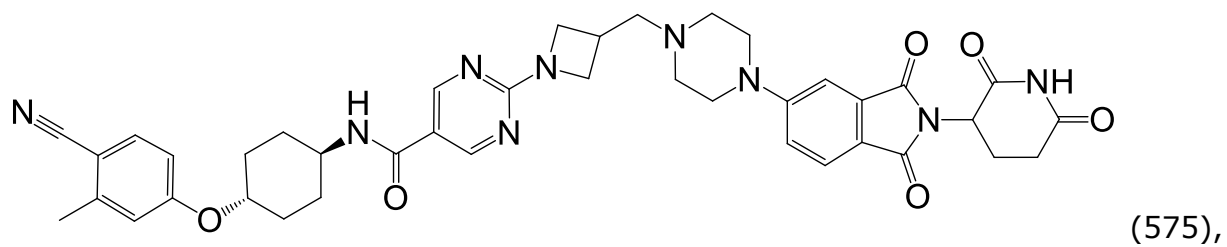
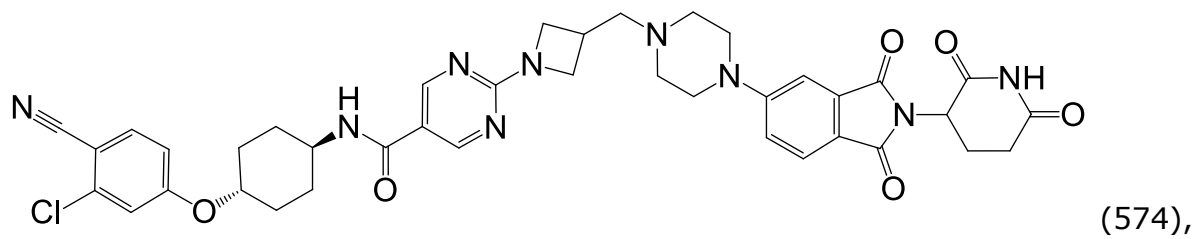
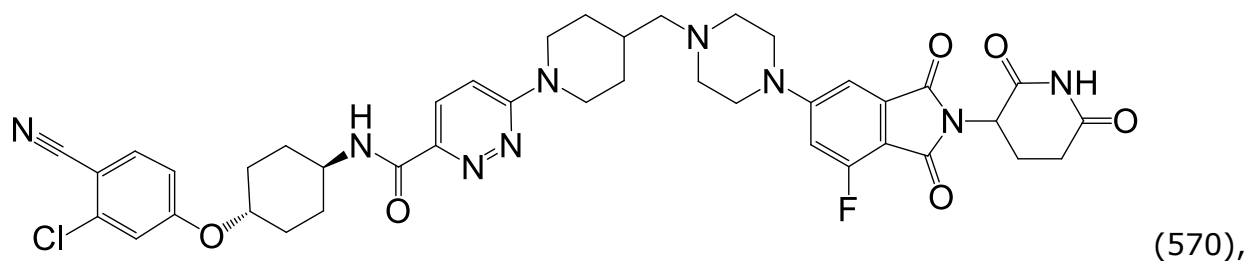
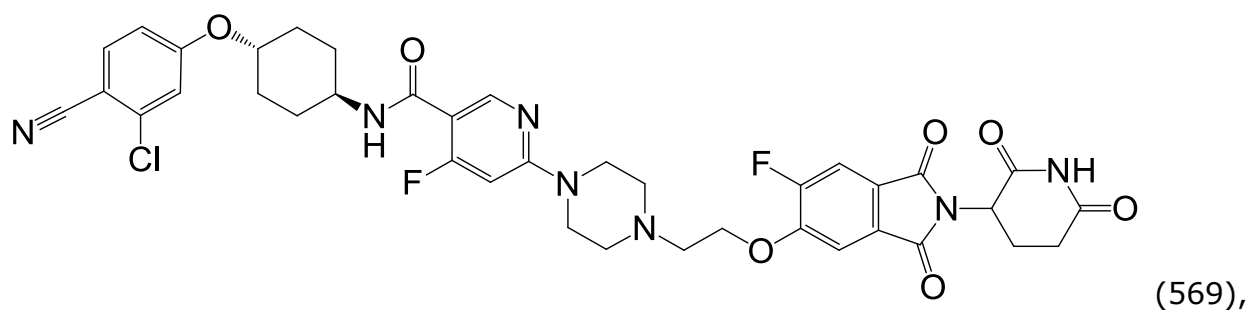
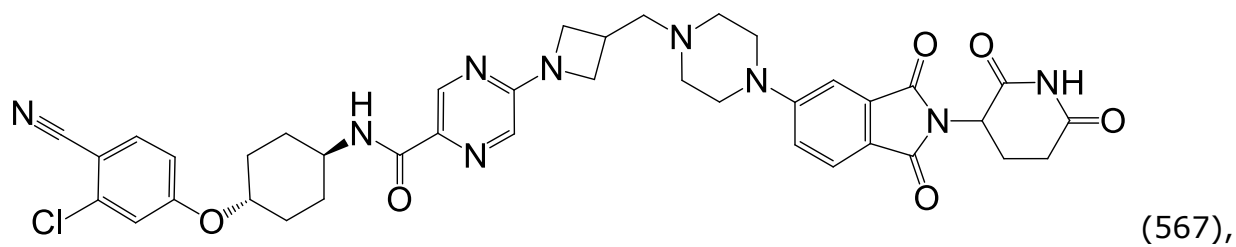
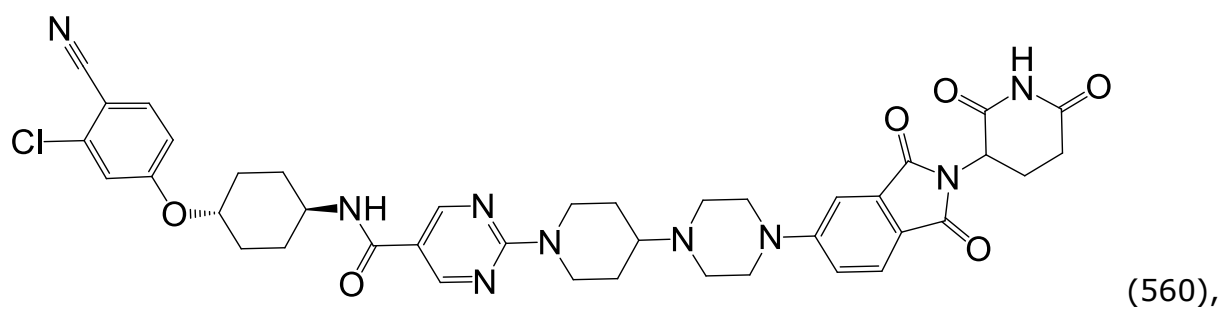
(548),

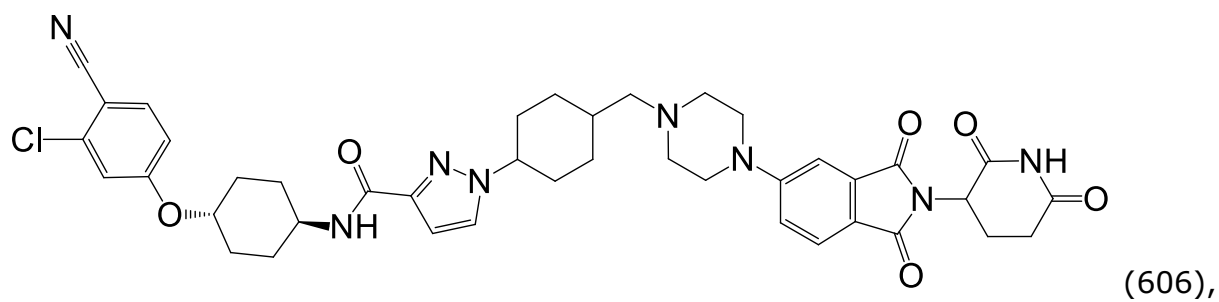
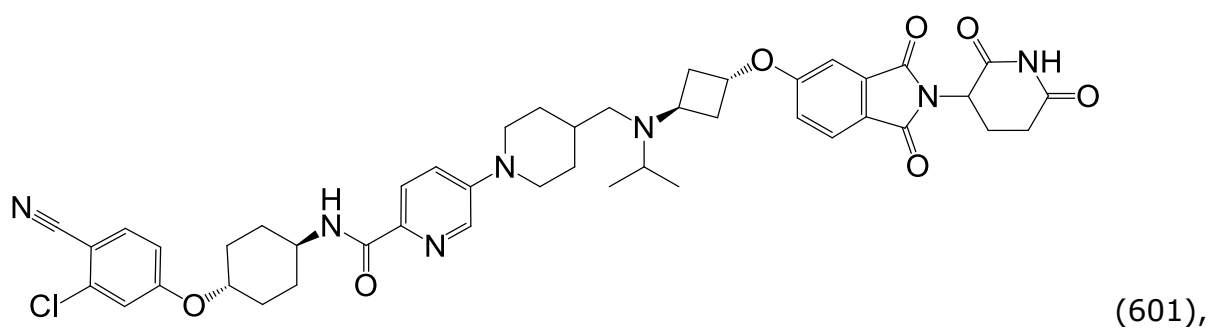
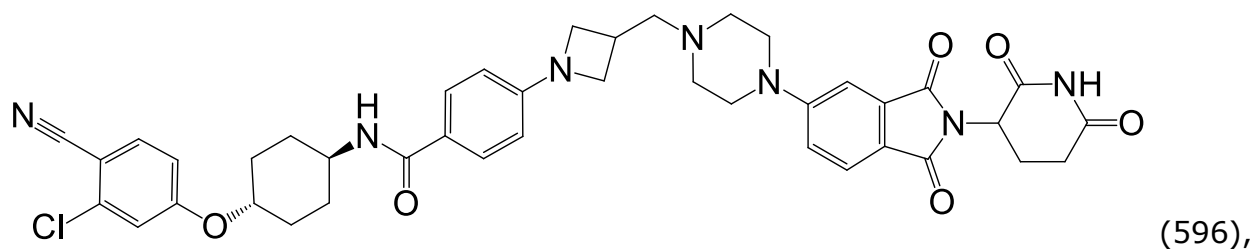
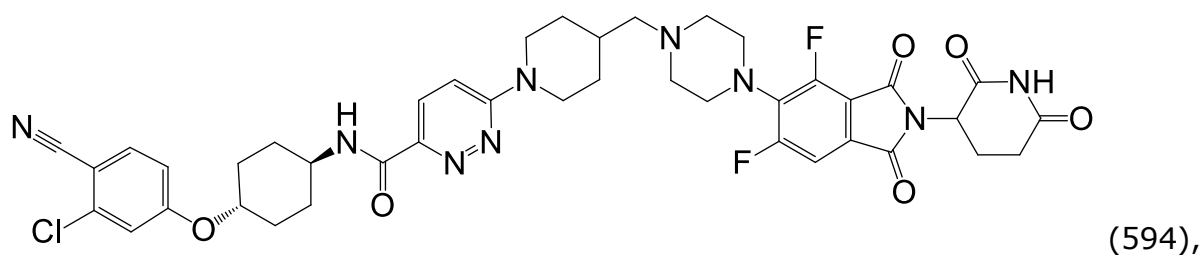
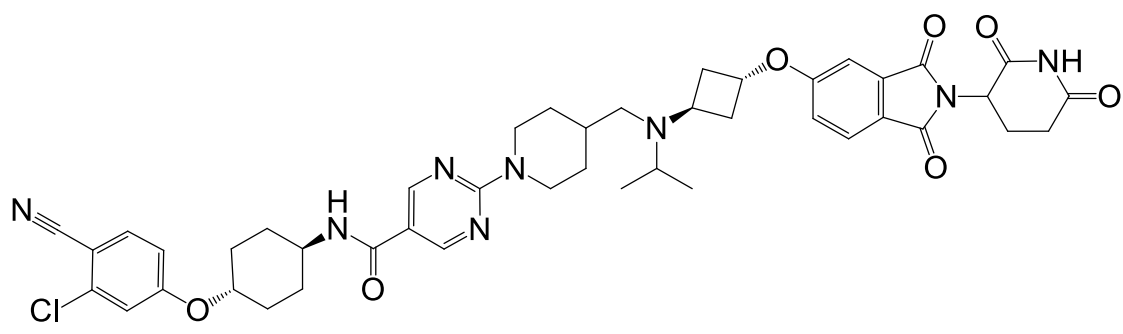
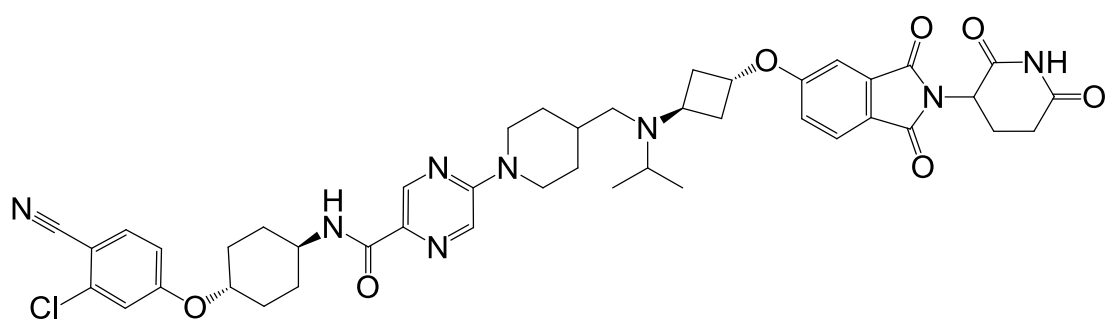


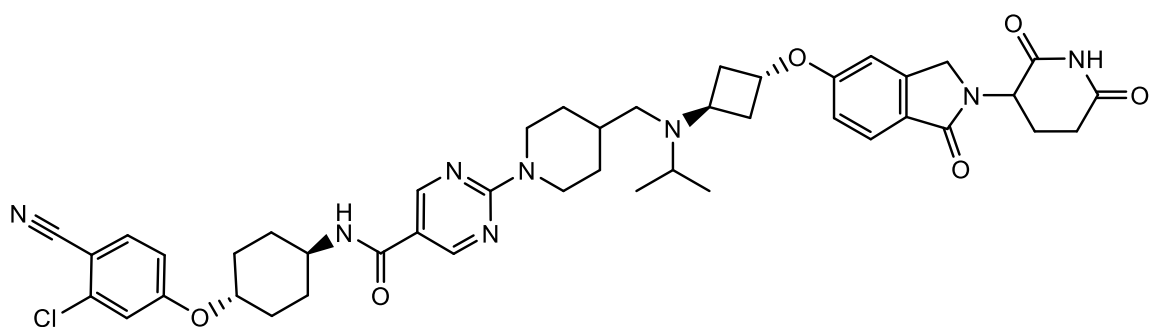
(549),



(559),



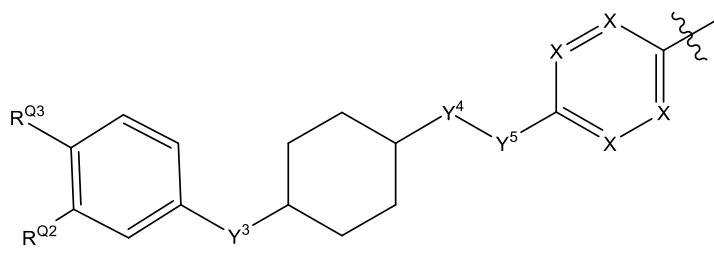




(625), o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el ABM es:



donde:

$R^{Q2}$  es un H, halógeno,  $CH_3$ , o  $CF_3$ ; y

$R^{Q3}$  es un H, halógeno, hidroxilo, nitro, CN, alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 o más halógeno, o alcoxilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 o más halógenos;

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

$R^{Y1}$  y  $R^{Y2}$  son cada uno independientemente H o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 o más halógenos; y

X es N o CH.

10. El compuesto de la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

R<sup>Q2</sup> es halógeno;

R<sup>Q3</sup> es un CN;

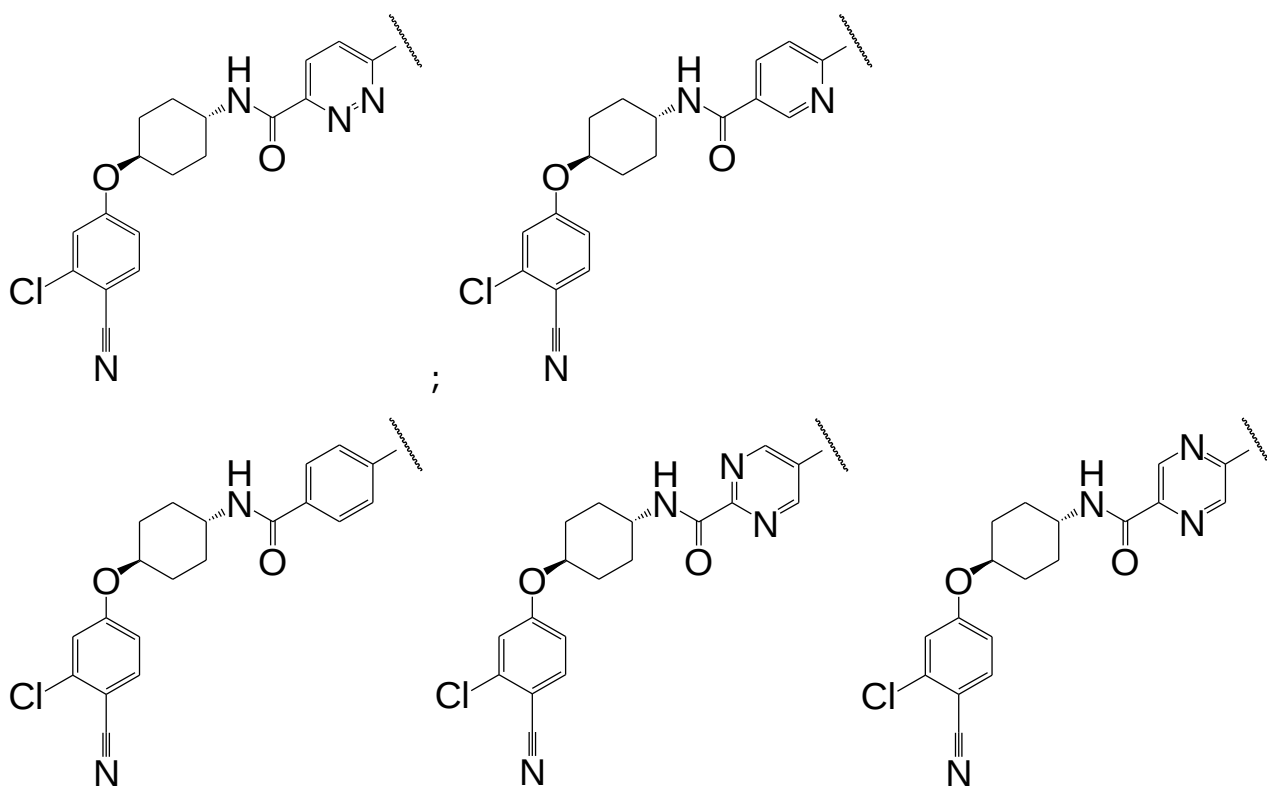
Y<sup>3</sup> es O;

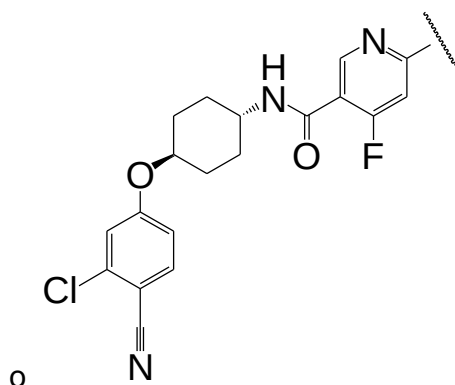
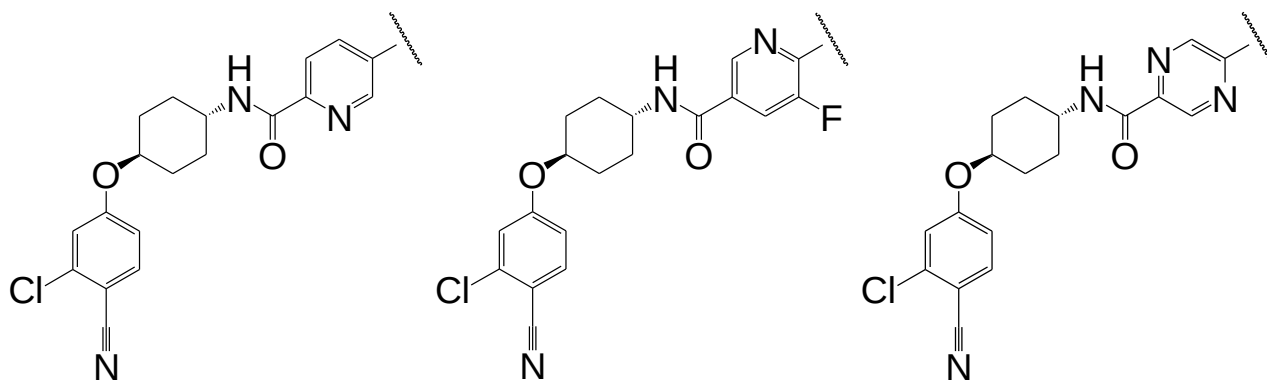
Y<sup>4</sup> es NH;

Y<sup>5</sup> es C=O; y

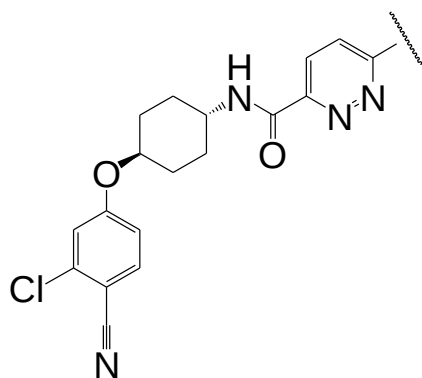
X es N o CH.

11. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el ABM es:

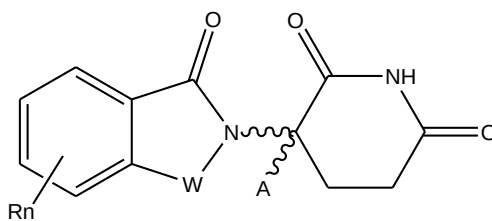




12. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el ABM es:



13.El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el CLM tiene una estructura química representada por:



donde:

W es C=O;

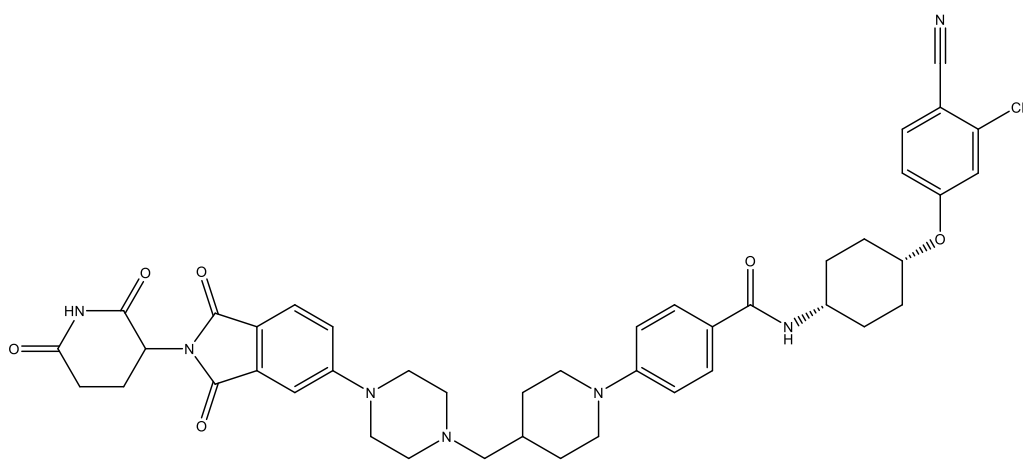
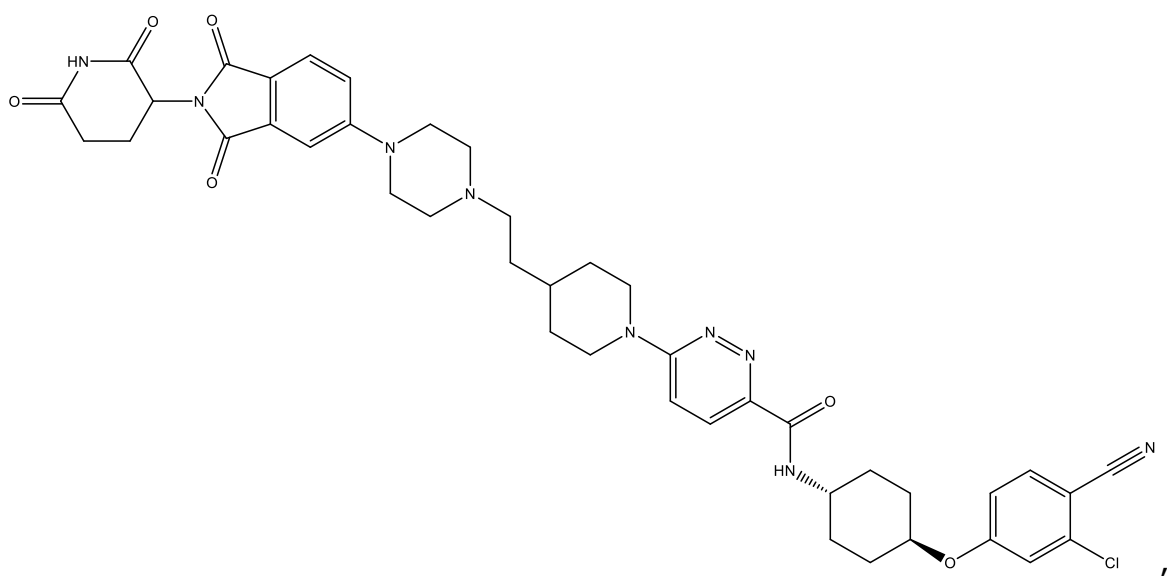
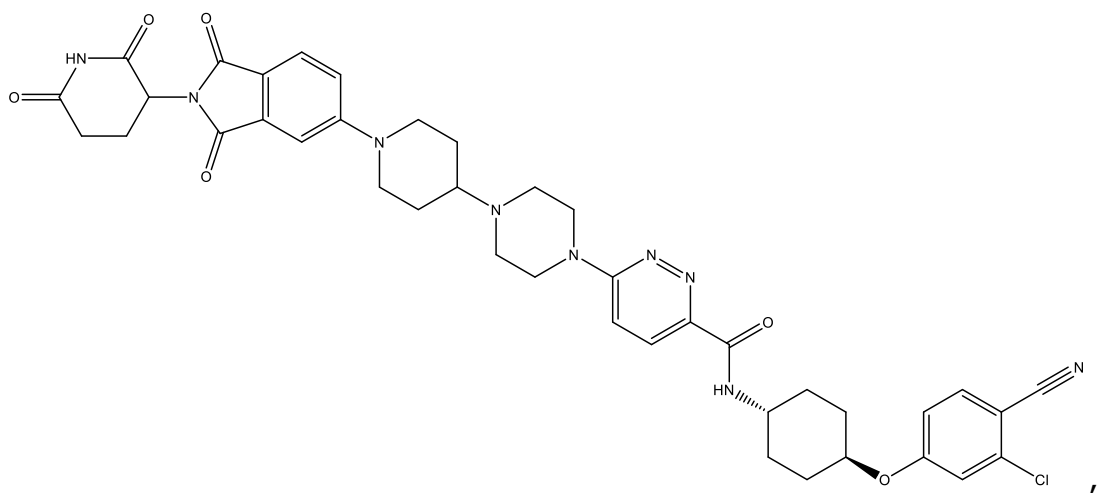
A es H;

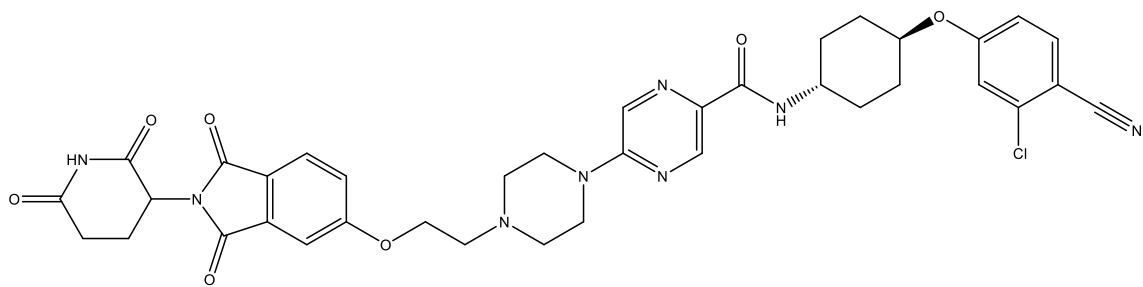
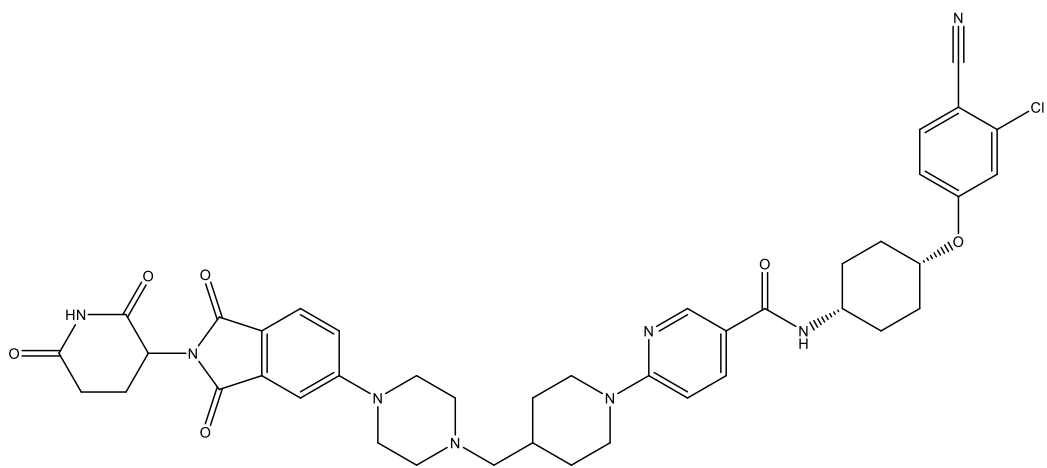
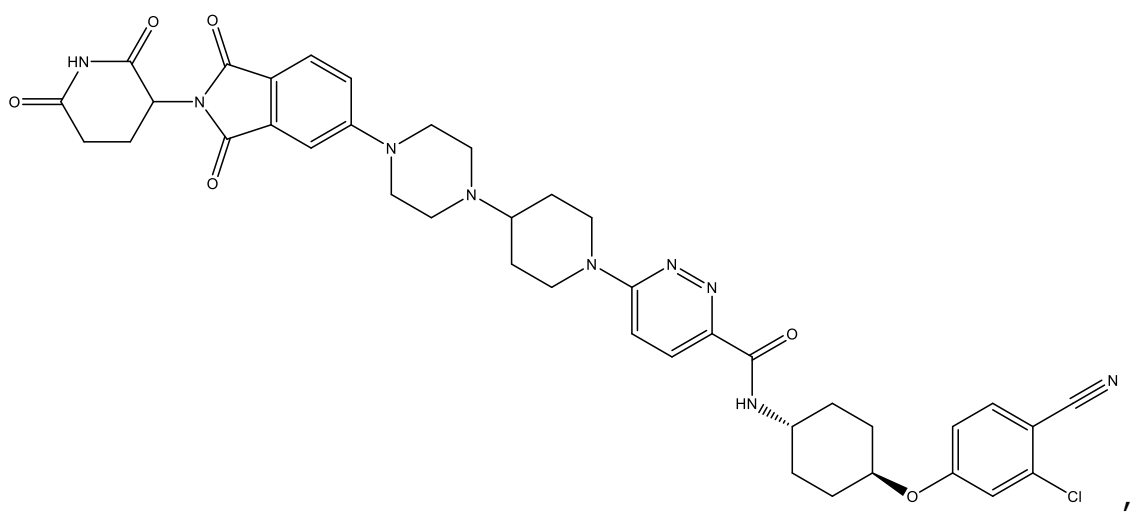
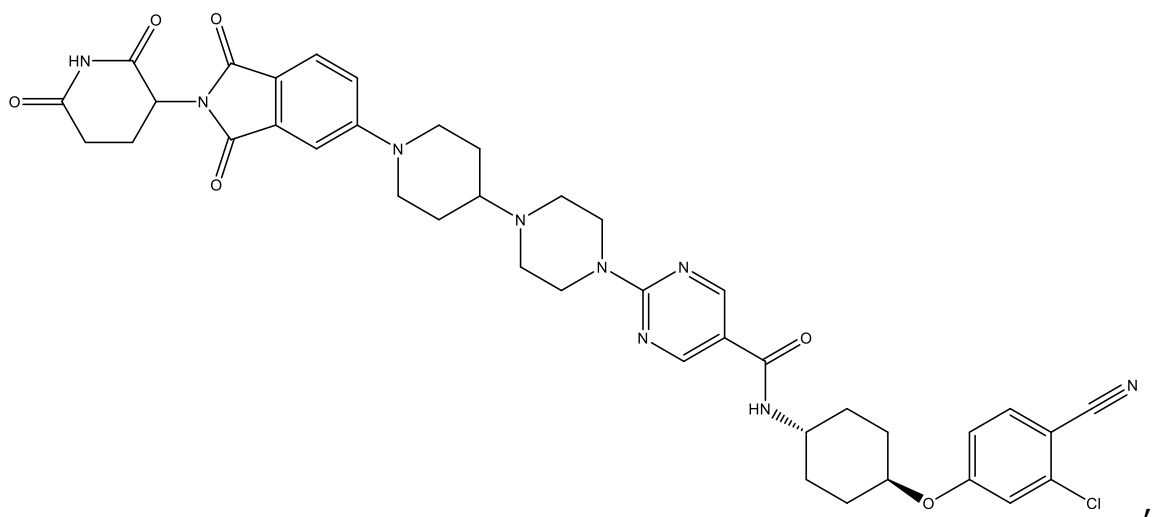
R se selecciona del grupo que consiste en -CONR'R'', -OR', -NR'R'', -CR'R''-, heterocicloalquilo, -Cl, -F, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NR'SO<sub>2</sub>NR'R'', -NR'CONR'R'', -CONR'COR'', -SO<sub>2</sub>NR'COR'', -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -R'NR'R'', y -OCF<sub>3</sub>, donde un R está modificado para unirse covalentemente con el grupo de elemento de unión químico (L);

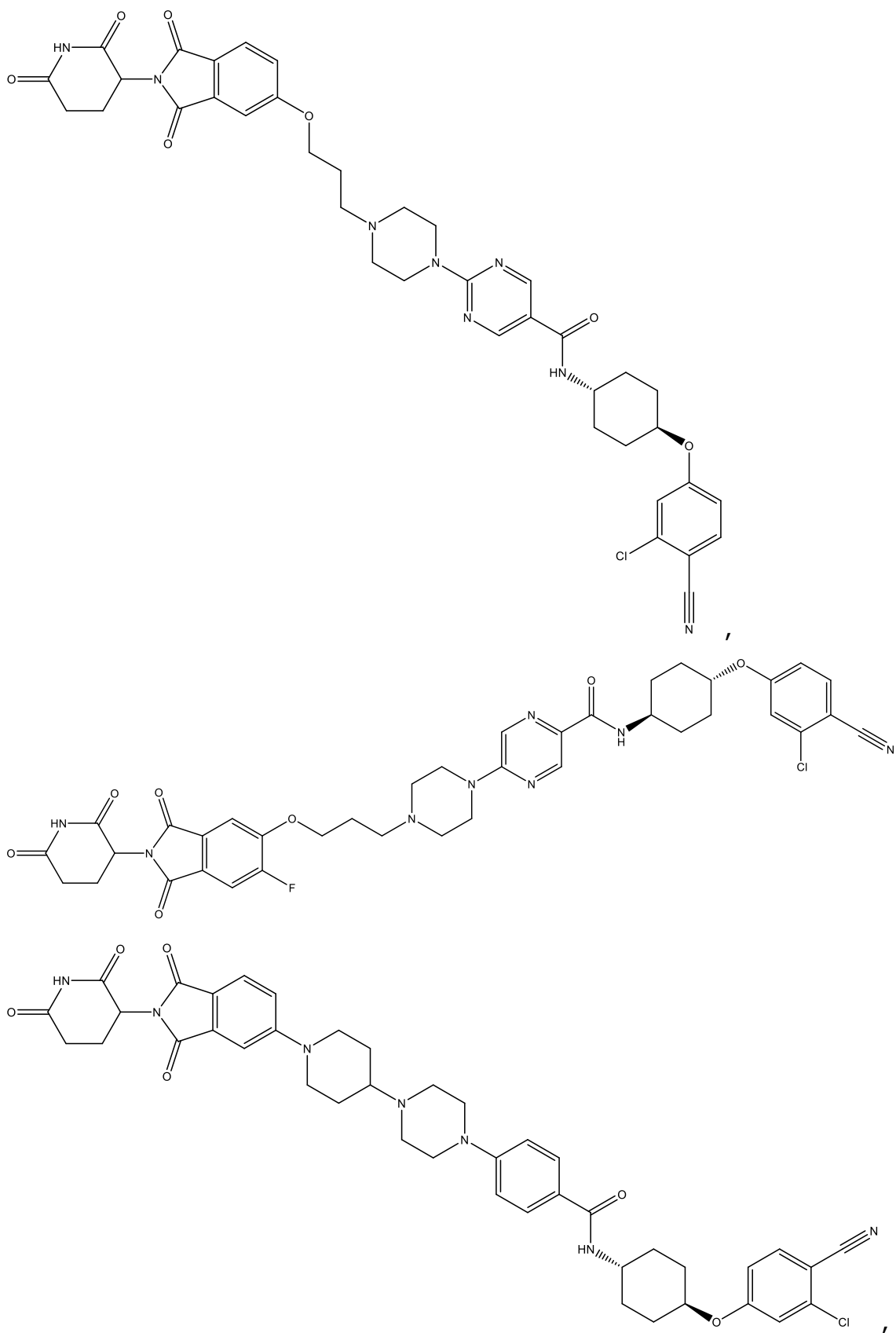
R' y R'' son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en un enlace, H, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo; y

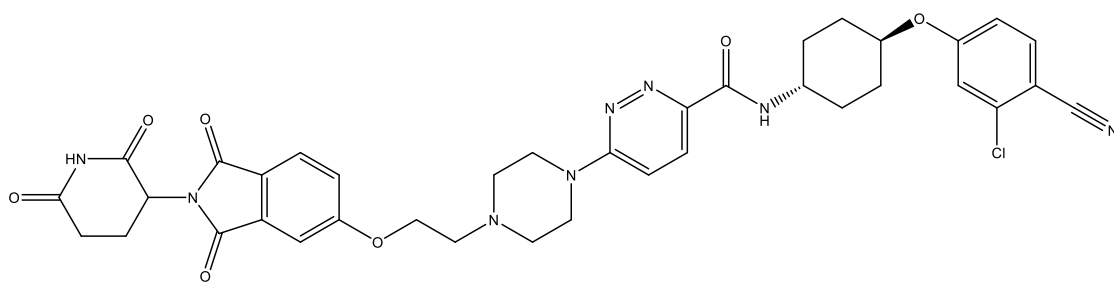
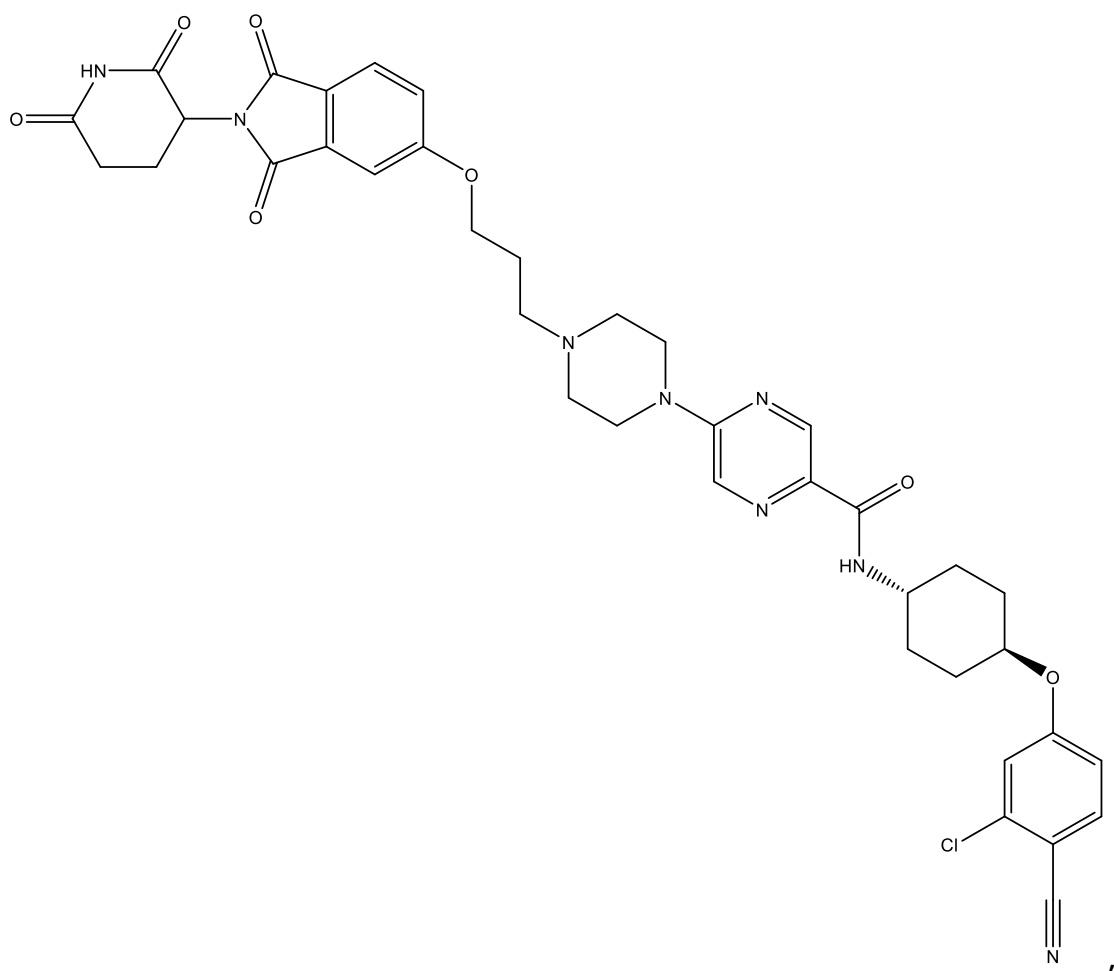
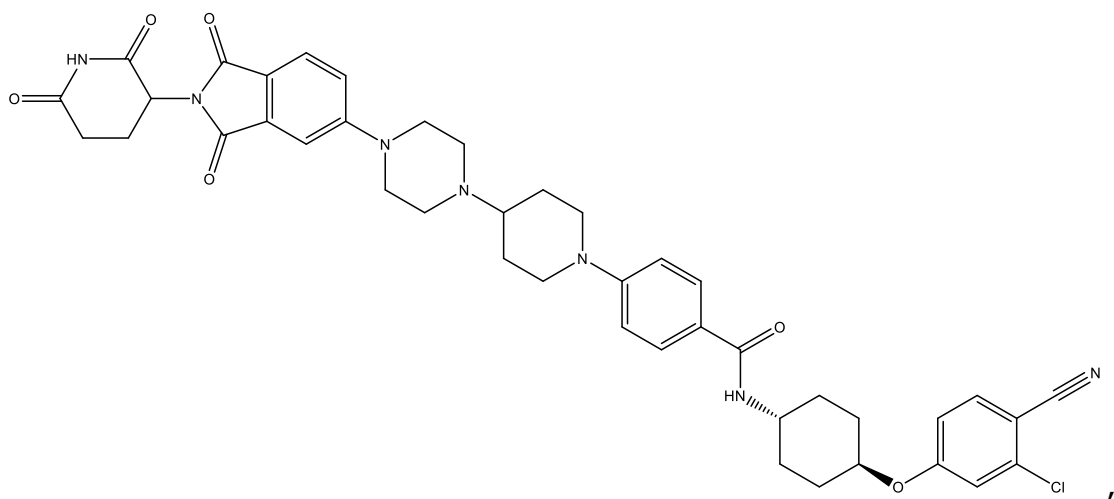
 representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico; y n es 2, donde un R está modificado para unirse covalentemente con el grupo de elemento de unión químico (L).

14. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es:









una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de reivindicaciones 1-14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.



# SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

## COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

**Radicado: NC2022/0003536**

**Recibo: 23-160561**

**Fecha: 22/03/2023**

**CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**

**CC: 66.783.790**

**Pago PSE No: 805709**

**CUS: 1982695885**

Patente PCT

COMPUESTOS BIFUNCIONALES DEGRADADORES DE RECEPTORES DE ANDRÓGENOS DERIVADOS DE IMIDA Y LIGANDOS DE UBIQUITIN LIGASA DE CEREBLON E3

### 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     | \$ 196,000   | \$ 196,000   |
| 2     | 50005-01-01 | Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)        | 1     | \$ 1,325,500 | \$ 1,325,500 |
| TOTAL |             |                                                                            |       |              | \$ 1,521,500 |