

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 Science Park, Estados Unidos de América solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **19602** notificado electrónicamente el 01 de diciembre de 2022, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual oportunamente solicité prórroga el pasado 20 de febrero, 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 diecisiete (17) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado el 18 de octubre de 2022. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Se modificó la reivindicación 1 eliminando varios sustituyentes, restringiendo las definiciones de la PTM, el agente enlazante químico (L) y las porciones CLM basado en los compuestos bifuncionales que fueron ejemplificados en la solicitud inicial, es decir, PROTAC-27, PROTAC-29, PROTAC-47 a través PROTAC-63, PROTAC-67 hasta PROTAC-70, PROTAC-79 y PROTAC-80, dejando los sustituyentes y las estructuras preferidas, con el fin de hacer más concisa la reivindicación y agilizar el trámite.
- 1.2** Se eliminaron las anteriores reivindicaciones 2, 8, 10 a 14 y 20 a 22.

- 1.3** Las anteriores reivindicaciones 3 a 7, 9 y 15 a 19 se reenumeraron como reivindicaciones 2 a 6, 7 y 13 a 17.
- 1.4** Se modificaron las reivindicaciones restantes con el fin de mantener consistencia de su dependencia con la reivindicación 1 modificada.
- 1.5** Se reenumeraron las reivindicaciones y se ajustaron las dependencias de acuerdo con las modalidades reivindicadas.

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. Corrección de la descripción

Con el fin de subsanar las deficiencias señaladas por el examinador, se presenta junto a este memorial las estructuras de los PROTAC de la página 163 de la descripción con su nomenclatura correcta y completa, de acuerdo con el contenido de la solicitud PCT.

3. 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 menor que el presentado y estudiado anteriormente 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**.

4. 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:

- 4.1.** El examinador insiste en que las anteriores reivindicaciones no son concisas y no tienen sustento en la descripción.

Sin estar totalmente de acuerdo con el examinador, puesto que no hay una obligación en la norma que requiera restringir el alcance de la solicitud al alcance dado por los ejemplos, el solicitante ha decidido únicamente con la intención de agilizar favorablemente el trámite de su solicitud restringir en gran medida el alcance de la nueva reivindicación 1, con el fin de alinearse más con los ejemplos PROTAC que se recitan en la nueva reivindicación 16.

El solicitante desea manifestar que la reivindicación 1 tiene un alcance conmensurable alineado con los numerosos ejemplos que se incluyeron inicialmente en la solicitud. Así, el solicitante resalta que si se usan las enseñanzas dadas por dichos ejemplos junto con el nivel de conocimientos de una persona normalmente versada en la materia en este campo técnico, las reivindicaciones son claras, concisas y fácilmente comprensibles.

- 4.2.** El examinador ha indicado que las anteriores reivindicaciones 3 y 4 no son claras porque el sustituyente R^{W2} no se encuentra en la reivindicación 1.

Atendiendo esta observación, el solicitante ha eliminado la referencia a este sustituyente, por lo que esta objeción debe entenderse por superada.

- 4.3.** El examinador sugiere mejorar la redacción de la anterior reivindicación 20.

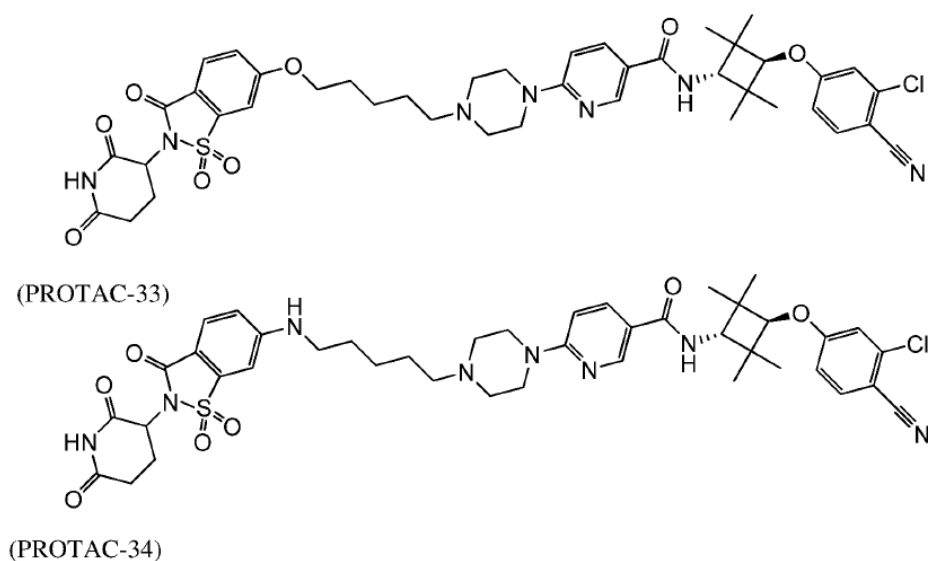
Debido al nuevo alcance de la reivindicación 1, el solicitante ha decidido eliminar dicha reivindicación, por lo que esta objeción debe verse por superada.

En consecuencia, me permito indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye diecisiete (17) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

5. Claridad de la descripción

El examinador ha indicado que la página 163 de la descripción no es clara porque no se encuentran los números de las dos primeras estructuras químicas de PROTAC.

Al respecto, el solicitante aclara que las estas dos primeras estructuras corresponden a las estructuras PROTAC-33 y PROTAC-34, como se muestran a continuación, esta nomenclatura se encuentra sustentada en la página 167 de la solicitud PCT.



Así las cosas, me permito anexar el aparte (párrafo 0340) de la descripción corregida adjunto a esta respuesta.

Ahora, en cuanto a la objeción del señor examinador en cuanto a que la descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa porque solo le ilustran los compuestos PROTAC 27 a 30, 33, 39 a 63, 66 a 70 y 75 a 82 (Tabla 2), el solicitante desea expresar su desacuerdo.

En este sentido, el solicitante se permite aclarar que la tabla 2 también divulga los compuestos PROTAC-1 y PROTAC-89 hasta PROTAC-112. Sin embargo, se restringieron las definiciones de PTM, el agente enlazante químico (L) y las porciones CLM de la reivindicación 1 para que se basaron en los compuestos bifuncionales ejemplificados. Por lo tanto, esta objeción debe entenderse por superada.

6. Nivel inventivo

El examinador establece que las anteriores reivindicaciones 1 a 22 no cumplen con el requisito de nivel inventivo a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos **D1** (WO2016197032) y **D4** (WO2017197051).

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. 19602 señala al documento D1 como estado de la técnica más cercano, en base a que divulga compuestos bifuncionales moduladores de la ubiquitinación dirigida, que contienen en un extremo un ligando que se une a la ligasa de ubiquitina E3 de cereblón y en el otro extremo un resto que se une a una proteína diana.

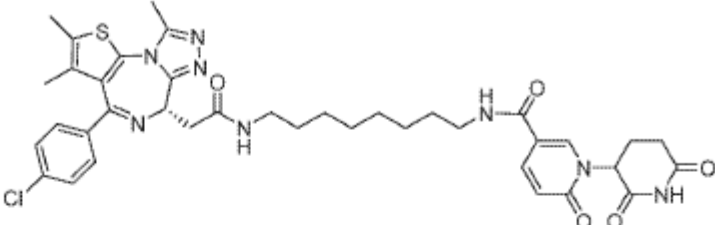
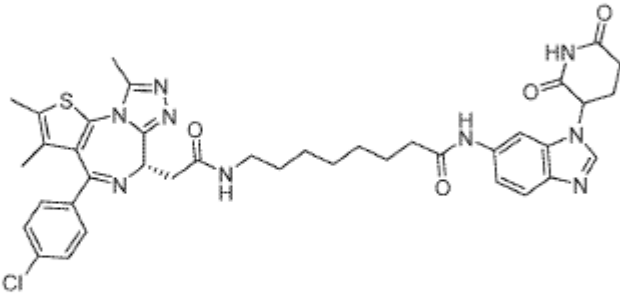
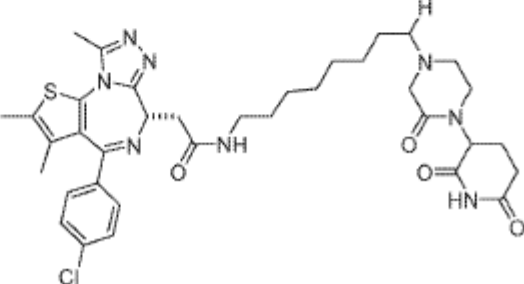
De acuerdo con el examinador, la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto bifuncional divulgado en D1 consiste en que el grupo CLM de la solicitud se selecciona de las estructuras químicas r, k, c, l, e, f, o p', bc, aa o bd.

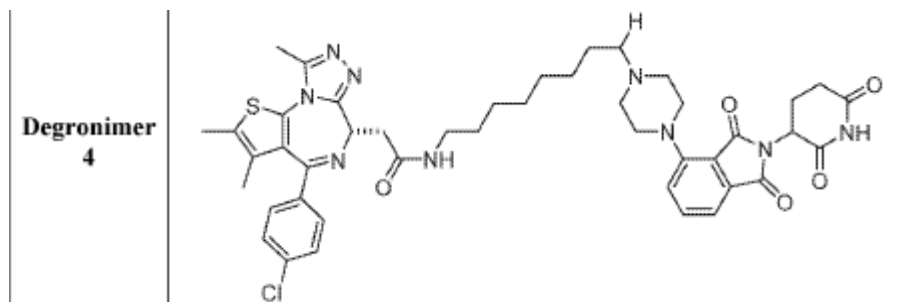
Se ha indicado que el problema técnico a resolver es modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de obtener un compuesto alternativo y que dichas estructuras químicas ya están divulgadas en el documento D4.

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

Como se ha insistido en las respuestas previamente presentadas, D4 no divulga un compuesto bifuncional que tenga como objetivo un receptor de andrógenos que abarque el mismo alcance de las nuevas reivindicaciones 1 a 17.

Las reivindicaciones modificadas están dirigidas a compuestos bifuncionales de fórmula CLM-L-PTM. Vale la pena señalar de nuevo que ni D4 ni D1 describen ningún compuesto completo único que esté abarcado por la invención reivindicada. De hecho, D4 divulga solo 4 compuestos (denominados Degronimers) que comprenden un CLM, un enlazador (L) y un PTM. Estos cuatro compuestos ("compuestos de referencia") se describen en las páginas 554-555 de D4 y se proporcionan a continuación para referencia del Examinador:

Degronimer 1	
Degronimer 2	
Degronimer 3	

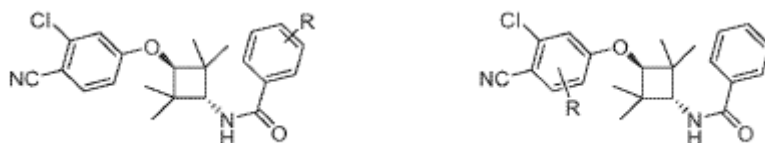


Los compuestos de referencia de D4 son distintos de la invención reivindicada por varias razones. Primero, la porción PTM (lado izquierdo de los compuestos de referencia) es estructuralmente diferente del resto PTM de los compuestos reivindicados actualmente.

En segundo lugar, la fracción CLM (lado derecho de los compuestos de referencia) es estructuralmente diferente de la fracción CLM de los compuestos reivindicados instantáneamente.

En tercer lugar, los compuestos de referencia degradan una proteína **completamente diferente** a la de los compuestos reclamados actualmente: BRD4, mientras que los compuestos reclamados degradan AR. El punto clave en el que Examinador centra el rechazo parece ser la FIG. 1TT en D4:

FIG. 1TT



Sin embargo, el Examinador no ha proporcionado ninguna justificación razonable de por qué una persona normalmente versada en la materia habría seleccionado el fragmento anterior **de los miles de fragmentos revelados en D4**. Hay 389 páginas de figuras en D4, cada una de las cuales revela múltiples (a veces hasta 10 o más) fragmentos de PTM. Por lo tanto, en total, D4 revela miles de fragmentos de PTM.

El Examinador alega que hubiera sido obvio que una persona normalmente experta en la materia seleccionara el fragmento de la Figura 1TT de entre los miles revelados

en D4, pero el Examinador no ha proporcionado ninguna prueba para respaldar esta afirmación. Como se discutió anteriormente, D4 revela solo cuatro 4 compuestos (denominados Degronimers) que están completos, es decir, comprenden un CLM, un enlazador (L) y un PTM. Como se indicó anteriormente, estos cuatro compuestos citados son tanto estructural como funcionalmente distintos de la invención reivindicada.

Por lo tanto, para que el Examinador sostenga que habría sido obvio para una persona normalmente versada en la técnica seleccionar el fragmento en la FIG. 1TT de los miles revelados en D4, el examinador debe estar usando un razonamiento retrospectivo. Es decir, solo con el conocimiento de la invención reivindicada propiedad del Solicitante que sirve como hoja de ruta habría sido obvio para una persona normalmente experta en la técnica haber seleccionado el fragmento en la Figura 1TT como punto de partida de los miles de fragmentos en D4.

De acuerdo con el numeral 2.13.6.3 relativo al "análisis ex post facto o retrospectivo o retrospectivo" indicado en la GUÍA PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCIÓN Y MODELO DE UTILIDAD publicada por la Superintendencia de Industria y Comercio, se indica que:

"... El examinador de patentes debería evitar el uso de un análisis ex post facto de este tipo.

Es decir, el estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada. La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante.

Uno de los factores que deben tomarse en consideración para establecer si la persona del oficio normalmente versada en la materia hubiera estado motivada a combinar los documentos del estado de la técnica es la probabilidad razonable de éxito como resultado de tal combinación de sugerencias del estado de la técnica, consideradas colectivamente.

En cualquier caso, el examinador de patentes debe esforzarse por realizar una evaluación práctica de acuerdo con la realidad. Debe tener en cuenta todo lo

que se conozca sobre los antecedentes de la invención reivindicada y dar valor razonable a los argumentos o pruebas pertinentes que presente el solicitante".
[énfasis añadido]

El Solicitante afirma que es inapropiado que el Examinador se beneficie del análisis retrospectivo, mientras usa la invención reivindicada del Solicitante como hoja de ruta, al determinar la actividad inventiva.

Sin embargo, simplemente para contra argumentar, sostiene que incluso si una persona normalmente versada en la técnica hubiera seleccionado el fragmento en la FIG. 1TT en D4 como punto de partida (que el Solicitante no concibe), eso no hace que la invención reivindicada sea obvia. Como se indicó al principio, la invención reivindicada es un compuesto bifuncional de fórmula CLM-L-PTM. Así, incluso si el experto en la materia hubiera seleccionado el fragmento de la fig. 1TT en D4 como punto de partida, el Examinador no ha hecho referencia a ninguna sección en D4 que revele o sugiera los restos (porciones) de enlazante o CLM reclamados instantáneamente, y mucho menos alguna revelación o sugerencia para combinarlos o cómo ensamblarlos con la FIG. fragmento 1TT para llegar con una probabilidad razonable de éxito a los compuestos reivindicados y su actividad específica hacia el andrógeno AR con precisión de la invención.

D1 no revela la porción CLM reivindicado actualmente, por lo que no habría sido capaz de enseñar o sugerir cómo combinar y ensamblar con precisión el resto CLM con un agente enlazante (Linker) y la FIG. fragmento 1TT para llegar a los compuestos de la invención reivindicada. Así, al menos por esta razón, D1 no subsana la deficiencia con D4.

En consecuencia, dado que los compuestos bifuncionales reivindicados no habrían sido evidentes para el experto en la materia en vista de D1 y/o D4, la invención reivindicada posee actividad inventiva en vista de D1 y/o D4.

El Solicitante también le recuerda al Examinador que las definiciones de los restos PTM, enlazador (L) y CLM en las reivindicaciones enmendadas se reducen y se basan en un conjunto específico de compuestos bifuncionales funcionalmente relacionados que se ejemplificaron en la solicitud presentada originalmente, es decir: PROTAC -27, PROTAC-29, PROTAC-47 a PROTAC-63, PROTAC-67 a PROTAC-70, PROTAC-79 y PROTAC-80. Además, se demostró que estos compuestos degradan el receptor de andrógenos. (Consulte los párrafos [01342]-[01348] en las páginas 454-455 de la

descripción para ver la descripción del protocolo y la Tabla 3, páginas 478-484 para ver los resultados).

Por su parte, en el presente escrito se han detallado los motivos por los cuales una persona normalmente versada en la materia no encontraría sugerencias que le permitieran llegar a la materia reclamada en la presente solicitud, por lo que esta cumpliría con el requisito de nivel inventivo.

Por tanto, respetuosamente solicito tener en cuenta los argumentos aquí presentados donde se demuestra que la invención de la presente solicitud no habría sido obvia. tampoco 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.

Consideraciones finales

La combinación de D1 y D4, 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 moduladores para degradar el receptor de andrógeno AR. En consecuencia, el Solicitante sostiene que los compuestos reclamados son inventivos con respecto a D1 y D4, 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.

7. 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, concisa 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.

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 dicha citada **Resolución 59669 de 2020**.

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.

8. Anexos

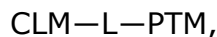
- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por diecisiete (17) reivindicaciones.
- Párrafo 0340 que incluye la página 163 corregida de la Descripción inicialmente presentada.
- Recibo de pago por concepto de modificaciones voluntarias.
- Recibo de pago por concepto de nuevo examen de patentabilidad.

Señora Directora,


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

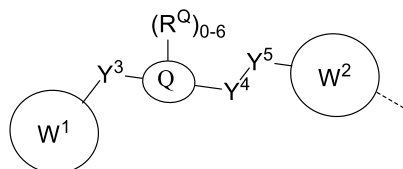
REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto bifuncional que tiene la estructura química:



o una de sus sales aceptables farmacéuticamente, en donde:

(a) la PTM es



ABM-b

En donde:

W¹ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o más halo, CN, ó C₁₋₆ alcoxilo;

Y^3, Y^4, Y^5 son cada uno independientemente O, NR^{Y^2} , o $C=O$;

Q es un ciclobutilo o ciclohexilo, opcionalmente sustituido con 1-4 R^Q,
 en donde cada R^Q es C₁₋₆ alquilo, halógeno, o C₁₋₆ alcoxi;

R^{Y2} es H o C₁₋₆ alquilo;

W² es fenilo, piridina, piridazina, pirimidina o pirazina opcionalmente sustituido con 1-4 R^{W2}; y

cada R^{W2} es independientemente H, halo o C_{1-6} alquilo; y

la línea discontinua indica el sitio de unión del enlazador (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;

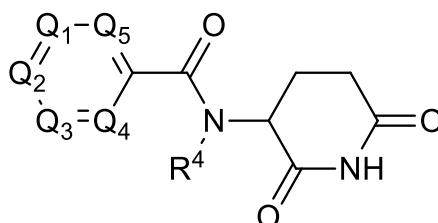
q es un número entero mayor que o igual a 1;

cada A^L se selecciona independientemente del grupo que consiste en

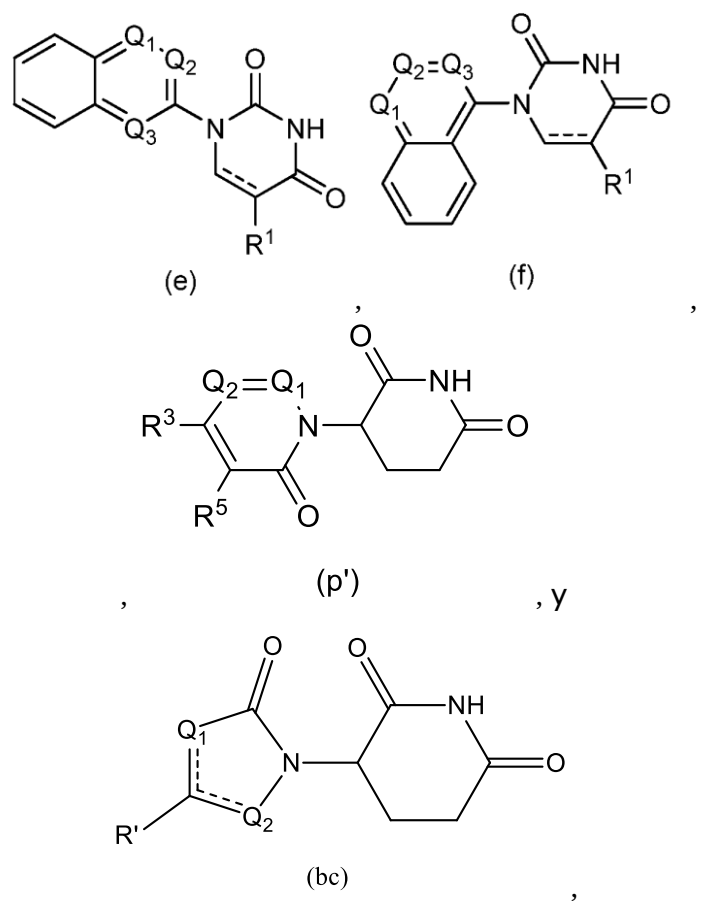
CR^{L1}R^{L2}, O, NR^{L3}, CO, CR^{L1}=CR^{L2}, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1}, y C₃₋₁₁heterociclilo opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1}; y

R^{L1}, R^{L2}, y R^{L3}, son, cada uno independientemente, H, halo, C₁₋₈ alquilo, OC₁₋₈alquilo, OH, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F; y

c) la CLM es seleccionada del grupo que consiste en:



(r)



En donde:

Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ y Q₅ representan cada uno independientemente un N o un C sustituido con R';

R¹ es H, OH, CN o C₁-C₃ alquilo

R² es H,

R³ es H,

R⁴ se selecciona de H, alquilo, y alquilo sustituido;

R⁵ es H, halógeno, C(=O)R'; CN, OH, o CF₃;

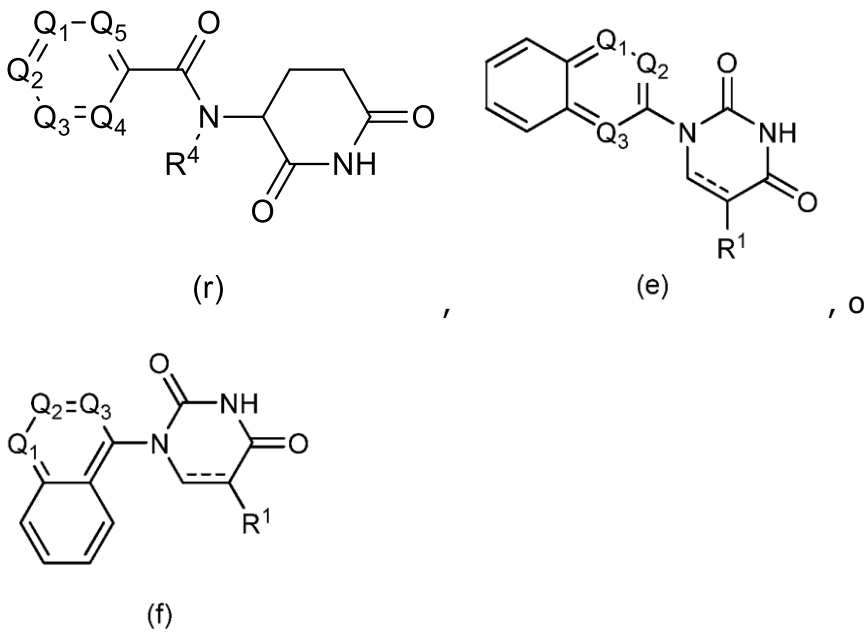
R' es H, halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxilo C₁-C₃, NR²R³, C(=O)OR², o fenilo opcionalmente sustituido; y

es un enlace simple o doble; y

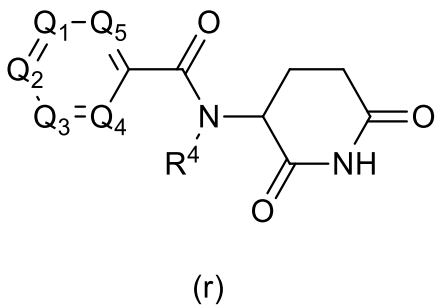
donde la CLM se une al grupo enlazador químico (L) a través de R¹, R³, R⁴, R⁵, R', Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ o Q₅.

2. El compuesto bifuncional de conformidad con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
- Q es ciclobutilo opcionalmente sustituido con 1-4 R^Q, donde cada R^Q es metilo.
3. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W² es fenilo.

4. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la CLM es



5. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la CLM es

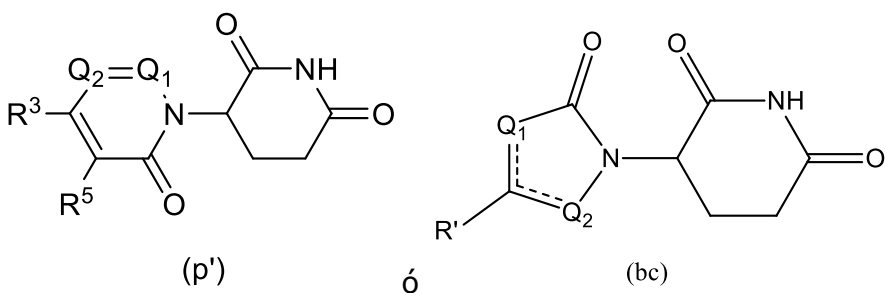


en donde Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅ son cada uno independientemente un C sustituido con R';

R⁴ es H, metilo o etilo y

R' es H o halógeno.

6. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la CLM es



Enlazador

Enlazador

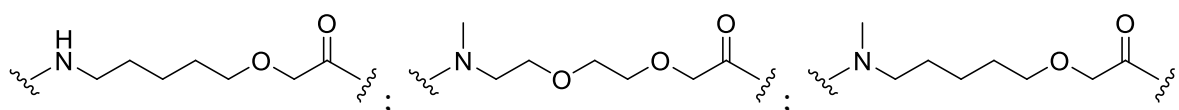
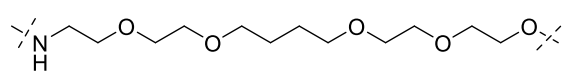
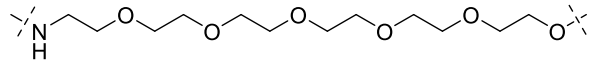
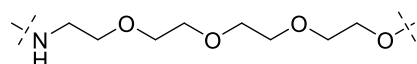
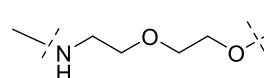
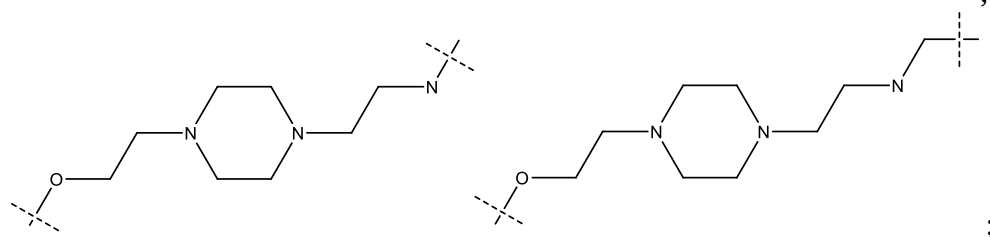
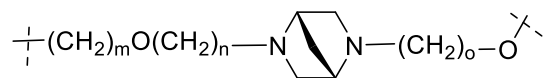
Enlazador

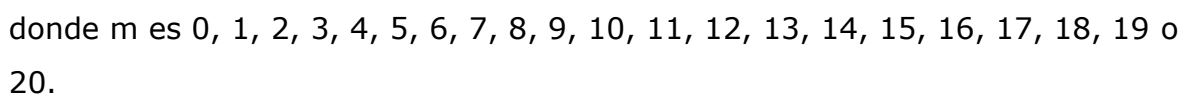
Chemical structures illustrating various polyether and polyamine derivatives, including:

- Linear polyether chains with terminal hydroxyl groups: $\text{--N(CH}_2\text{)}_6\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{--N(CH}_2\text{)}_6\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{--N(CH}_2\text{)}_6\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.
- Cyclic polyether structures (crown ethers) with terminal hydroxyl groups: $\text{--N(CH}_2\text{)}_6\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{--N(CH}_2\text{)}_6\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{--N(CH}_2\text{)}_6\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.
- Linear polyether chains with terminal hydroxyl groups: $\text{--N(CH}_2\text{)}_6\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{--N(CH}_2\text{)}_6\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{--N(CH}_2\text{)}_6\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.
- Cyclic polyether structures (crown ethers) with terminal hydroxyl groups: $\text{--N(CH}_2\text{)}_6\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{--N(CH}_2\text{)}_6\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{--N(CH}_2\text{)}_6\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.
- Linear polyether chains with terminal hydroxyl groups: $\text{--N(CH}_2\text{)}_6\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{--N(CH}_2\text{)}_6\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{--N(CH}_2\text{)}_6\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.
- Cyclic polyether structures (crown ethers) with terminal hydroxyl groups: $\text{--N(CH}_2\text{)}_6\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{--N(CH}_2\text{)}_6\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{--N(CH}_2\text{)}_6\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.
- Linear polyether chains with terminal hydroxyl groups: $\text{--N(CH}_2\text{)}_6\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{--N(CH}_2\text{)}_6\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{--N(CH}_2\text{)}_6\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.
- Cyclic polyether structures (crown ethers) with terminal hydroxyl groups: $\text{--N(CH}_2\text{)}_6\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{--N(CH}_2\text{)}_6\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{--N(CH}_2\text{)}_6\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

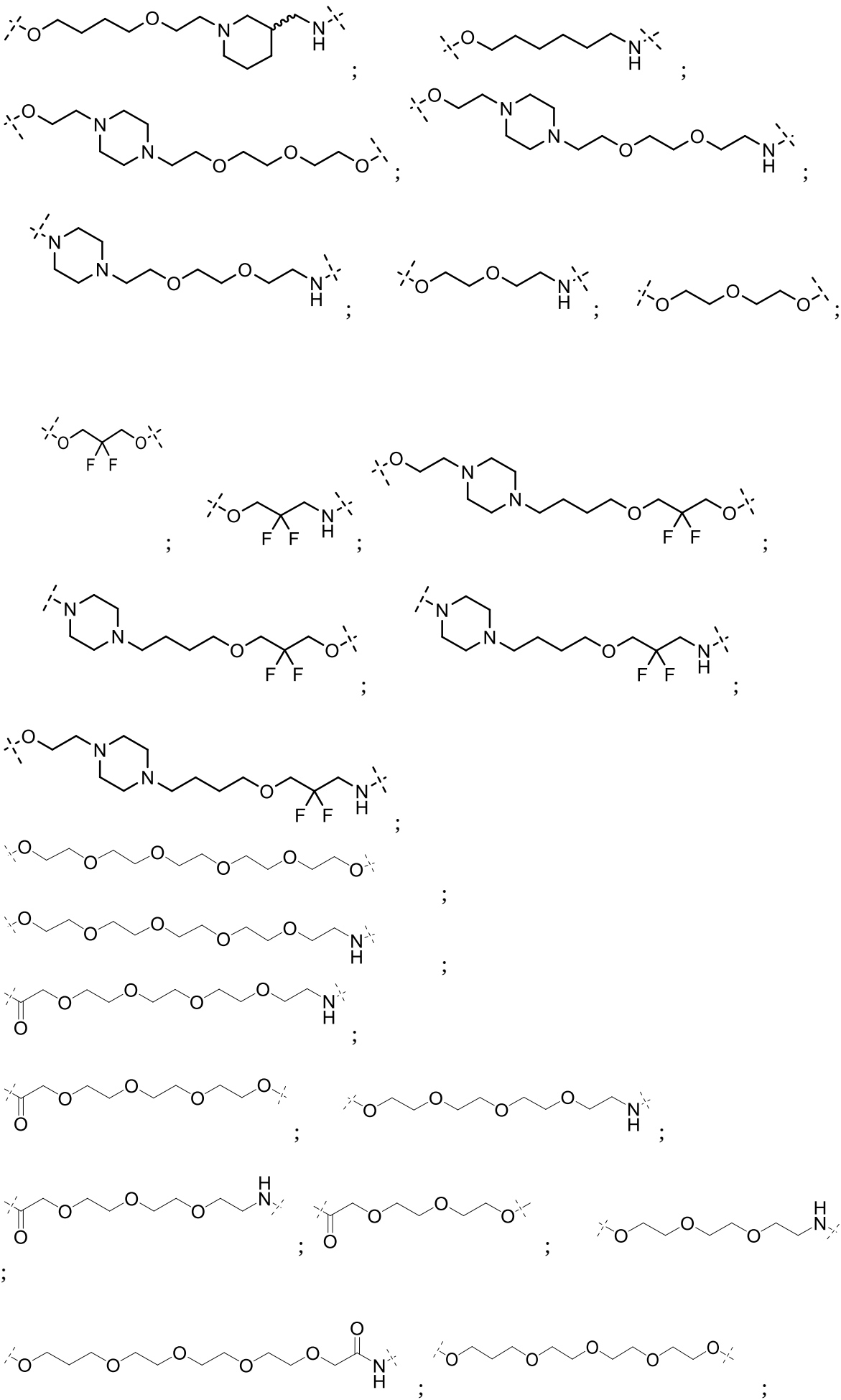
$$-(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2)_r-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N}-(\text{CH}_2)_o\text{O}(\text{CH}_2)_p-$$

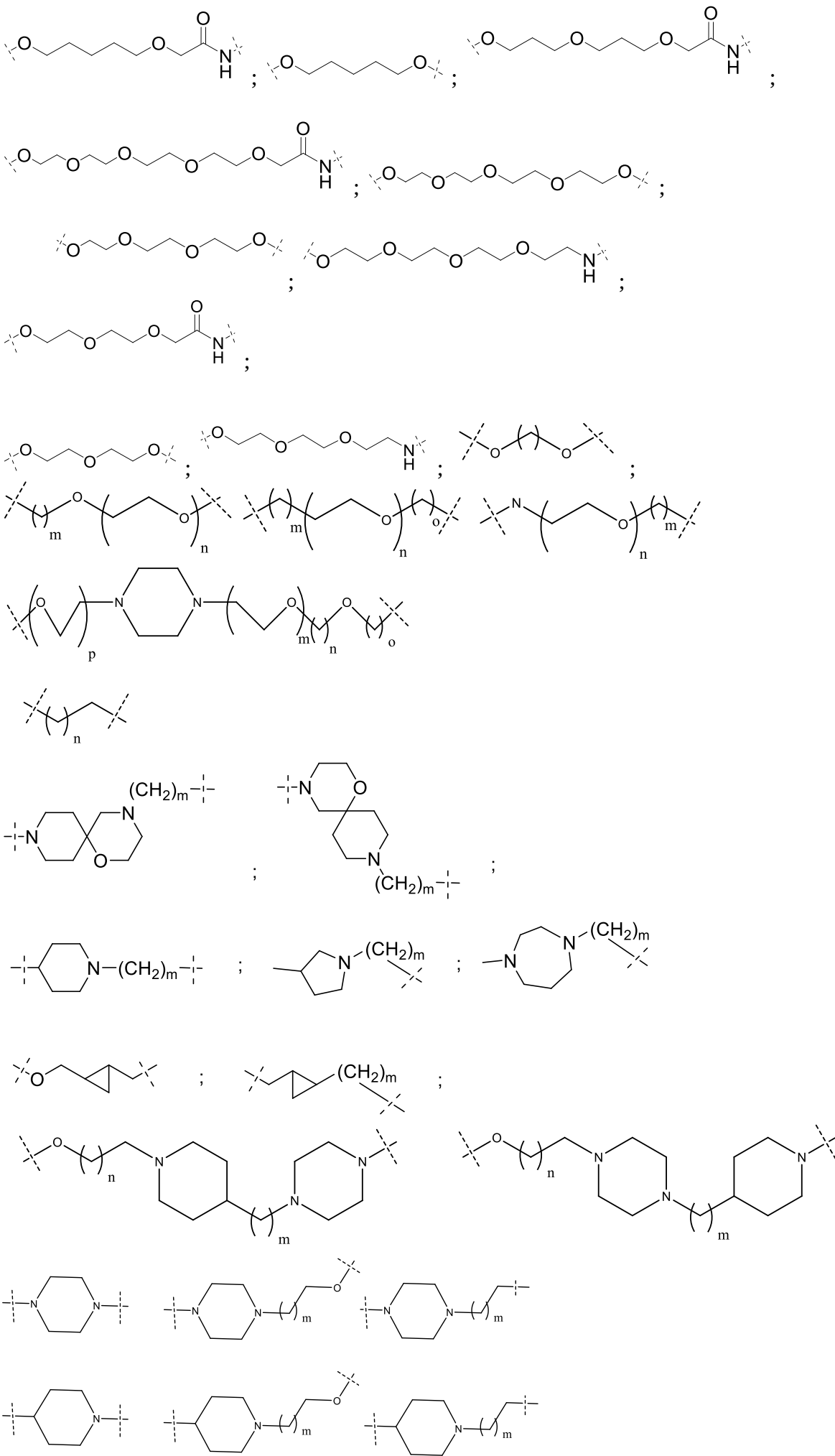
11 de abril de 2023

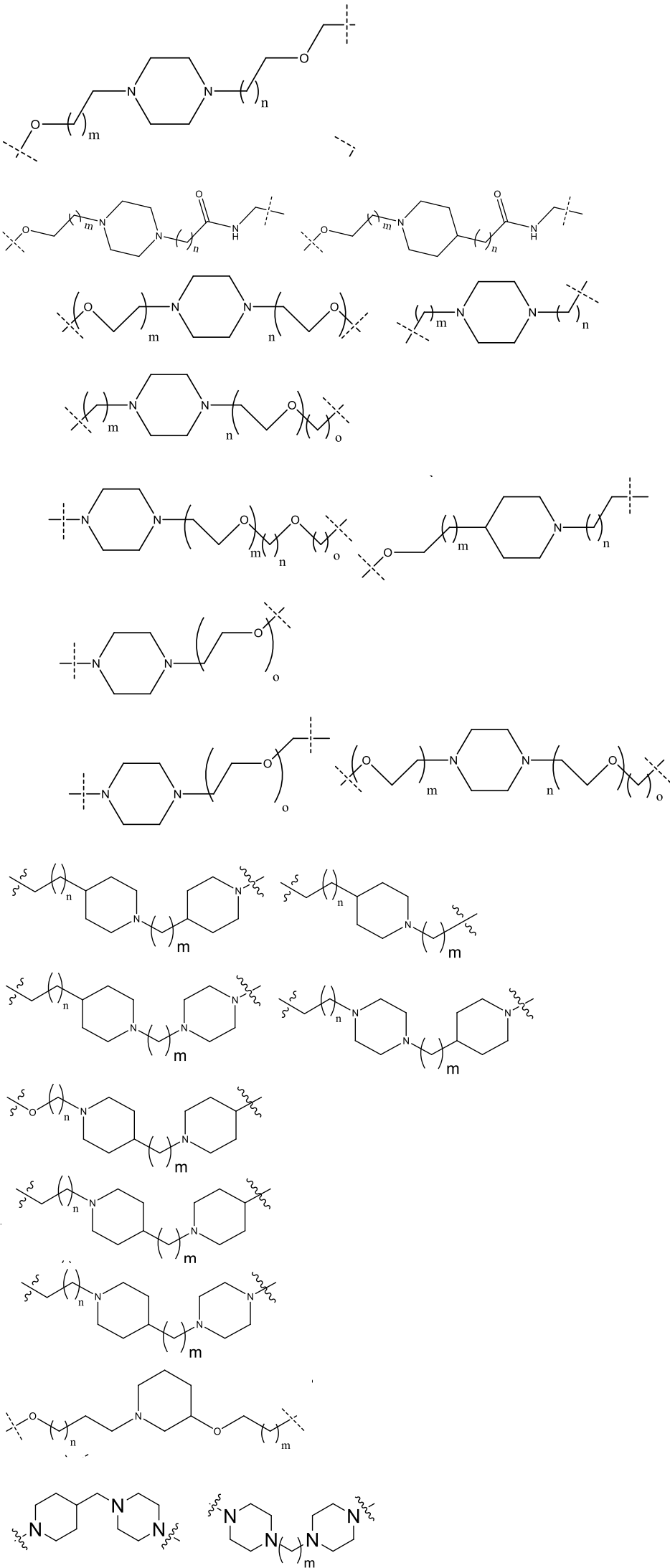




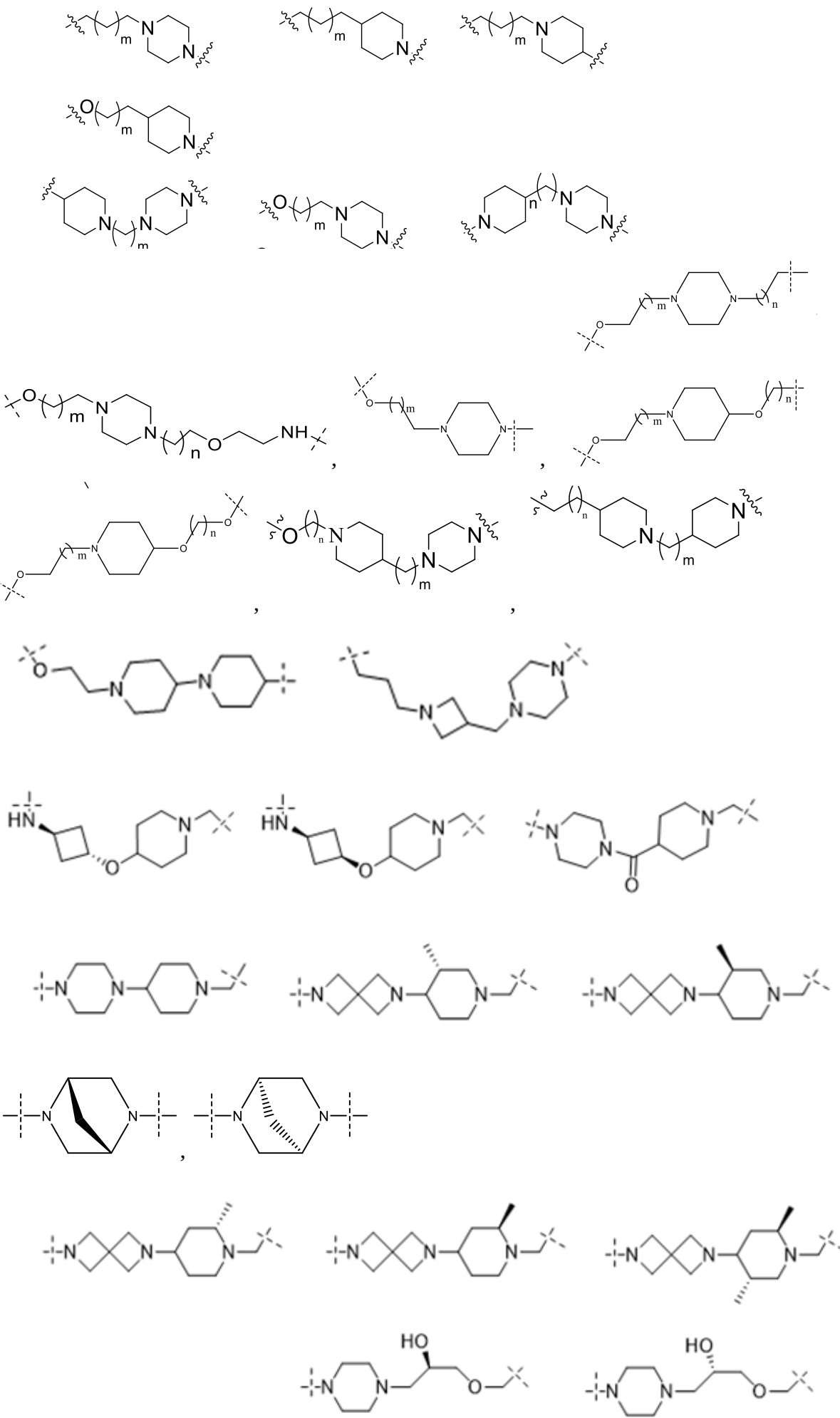
10. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el enlazador (L) se selecciona del grupo que consiste en:



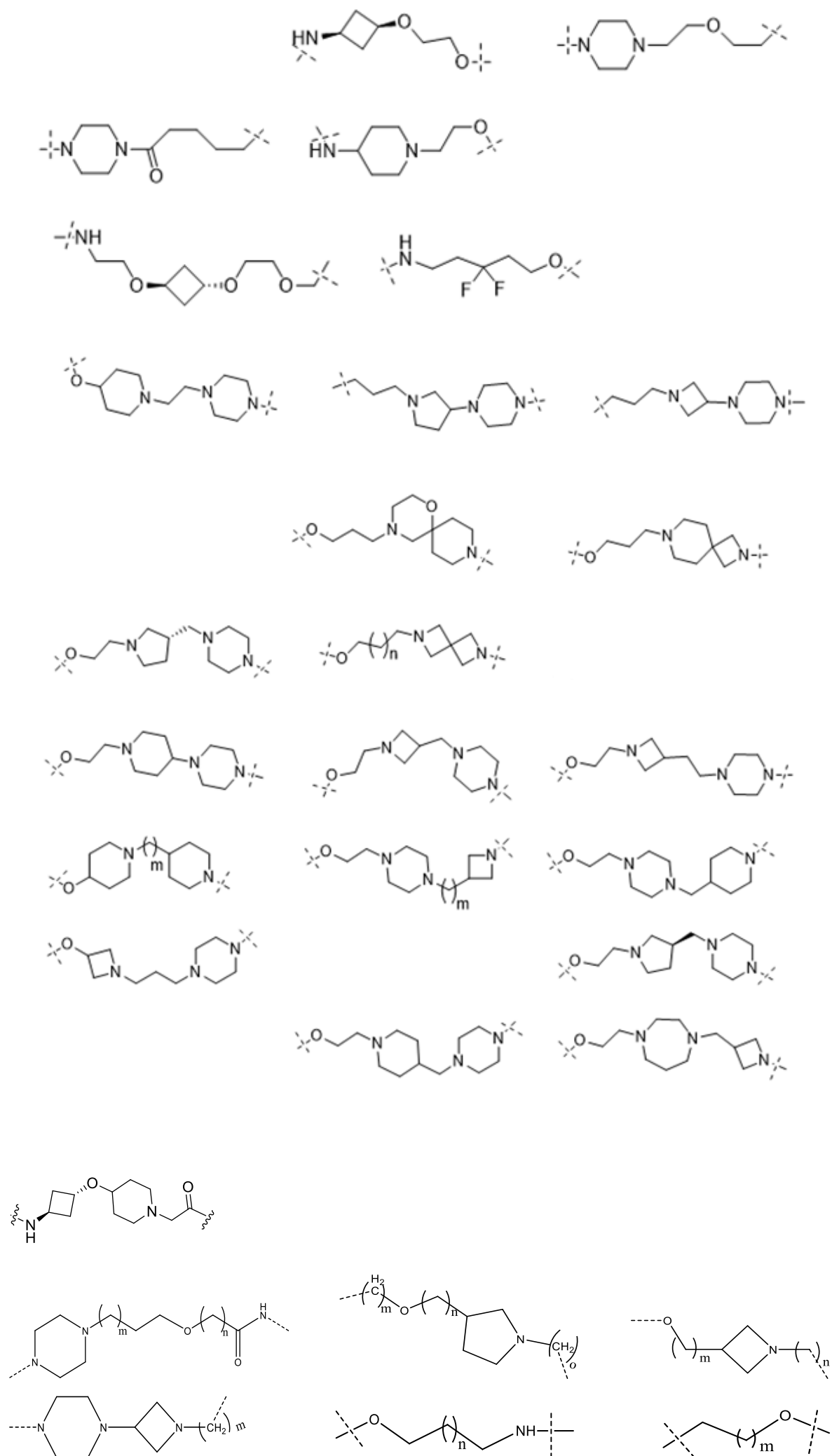




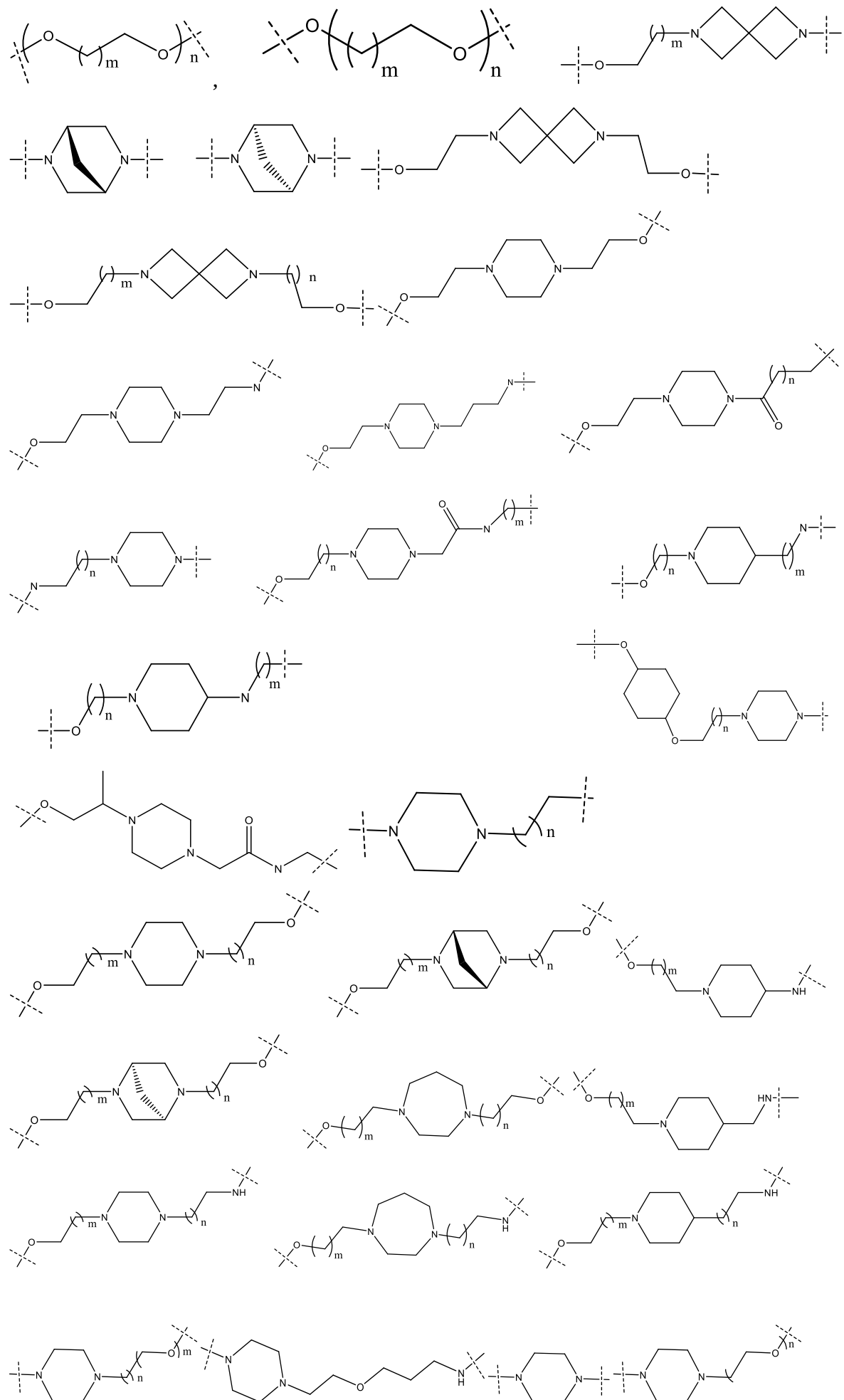
P-2022/18700 (NC2019/0009424).
Reivindicaciones Modificadas respuesta 3era AO 19602
11 de abril de 2023

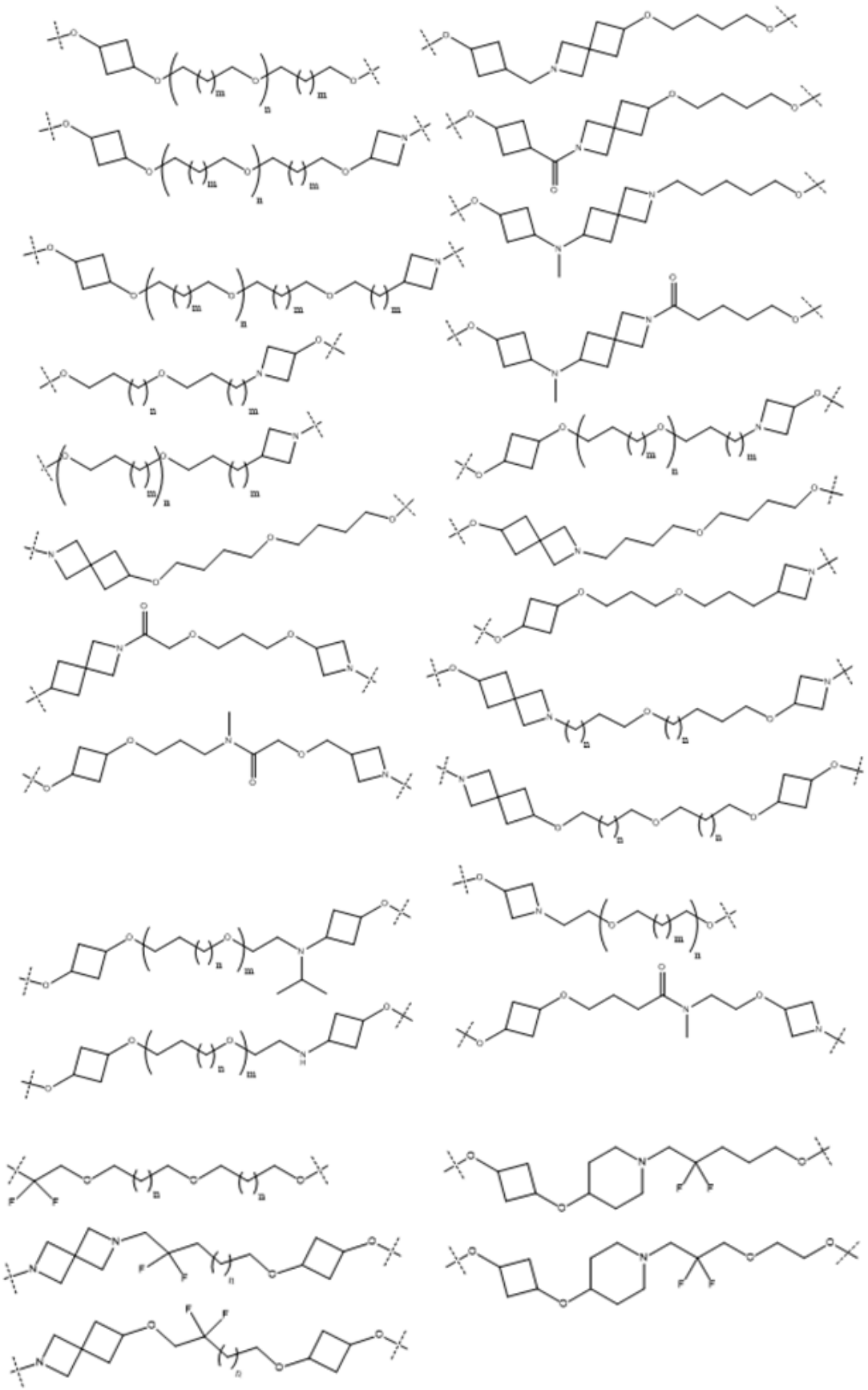


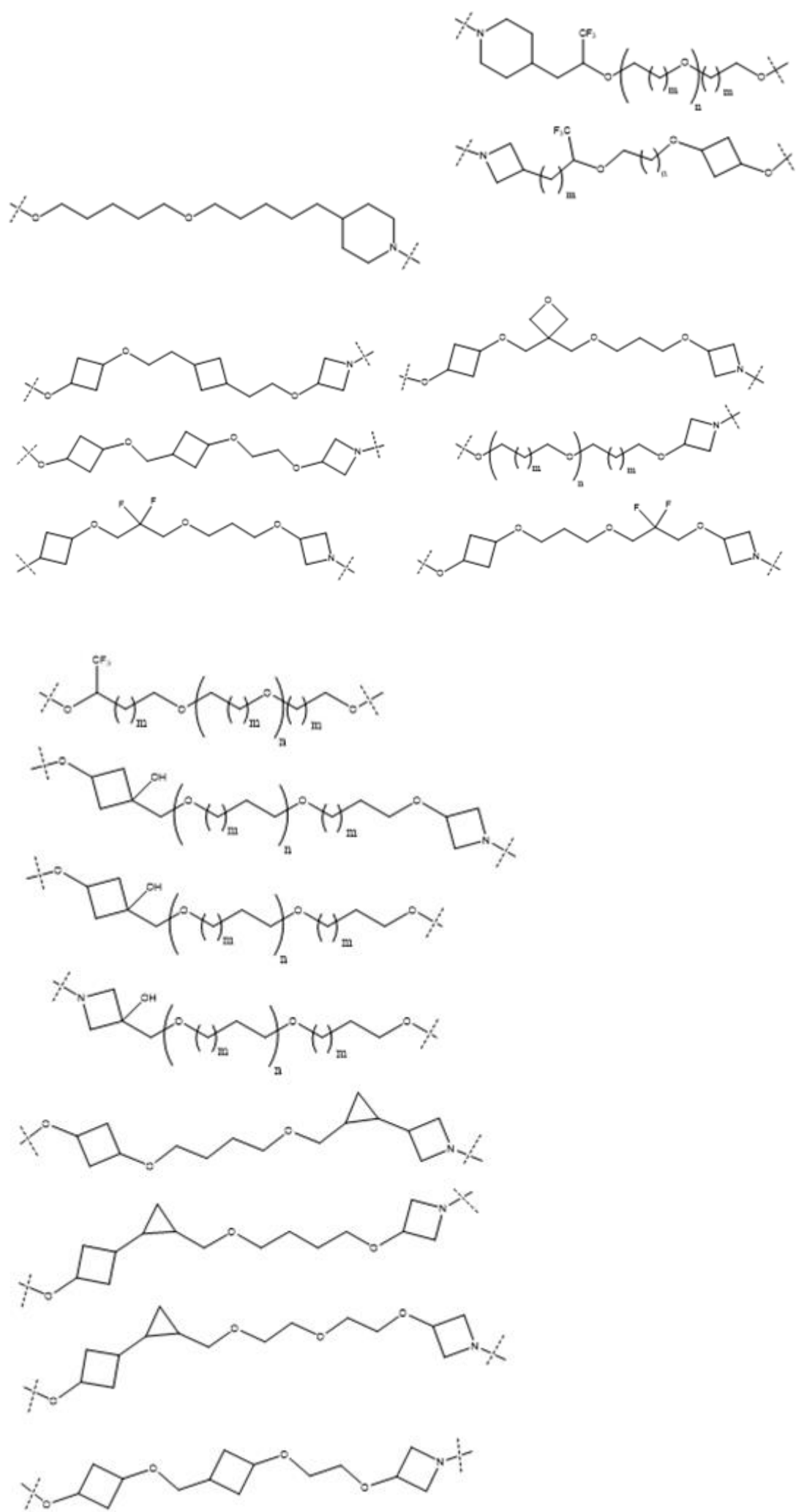
11 de abril de 2023

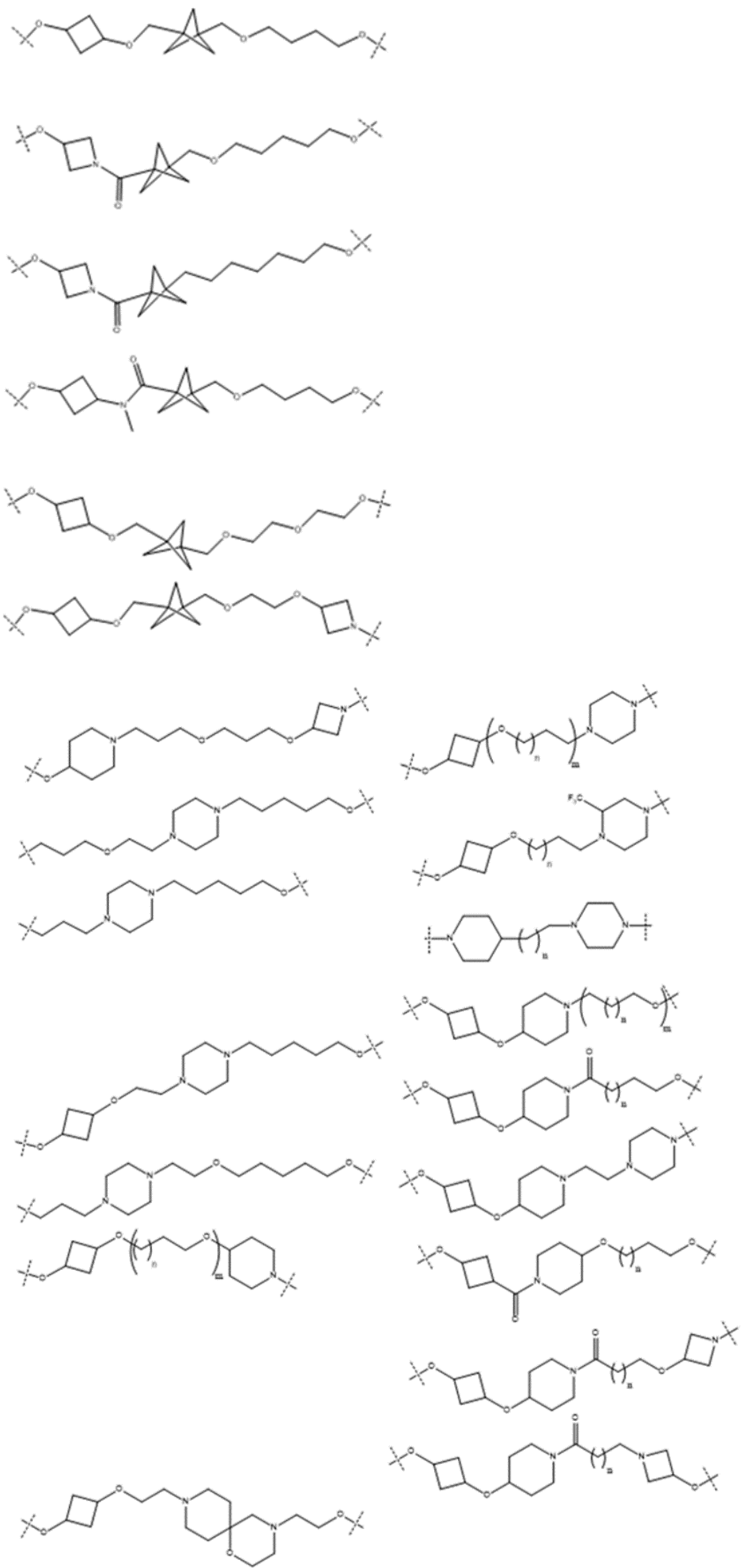


11 de abril de 2023

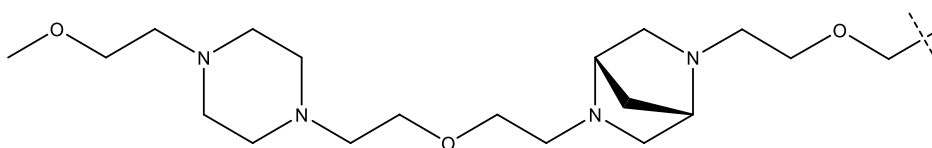
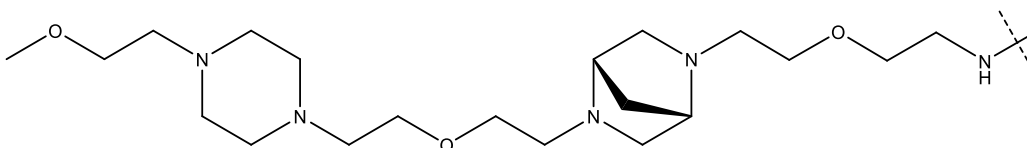
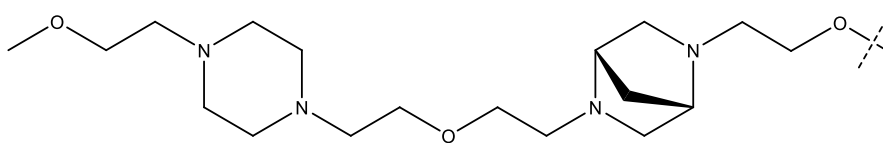
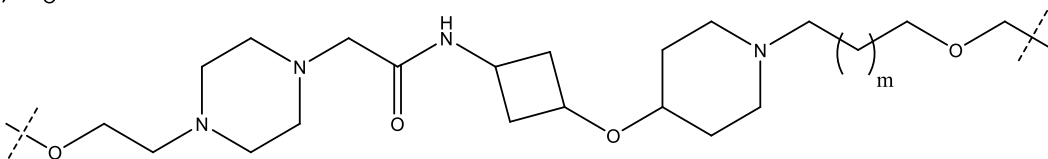
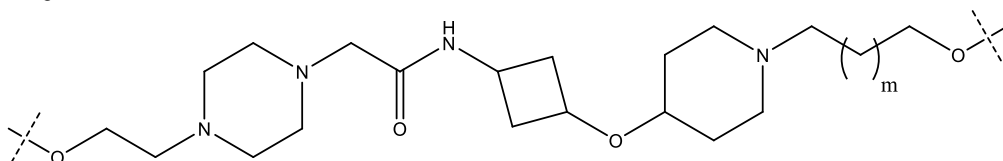
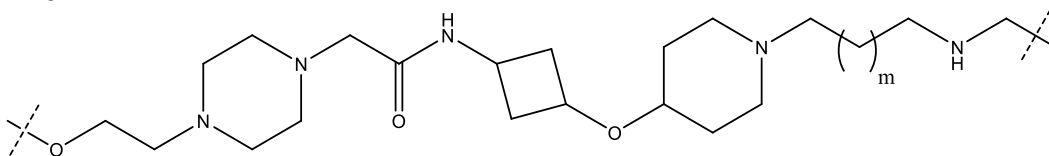
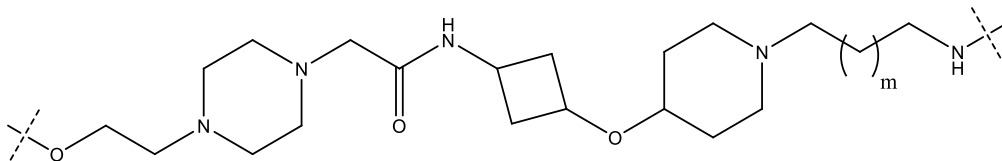
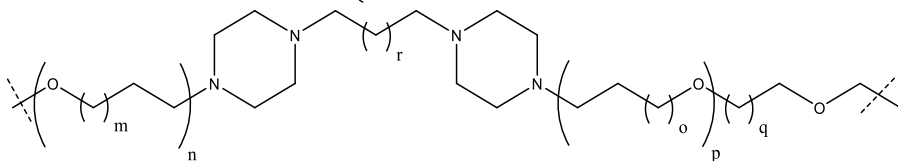
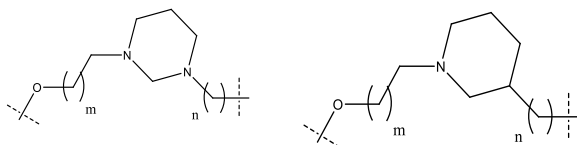
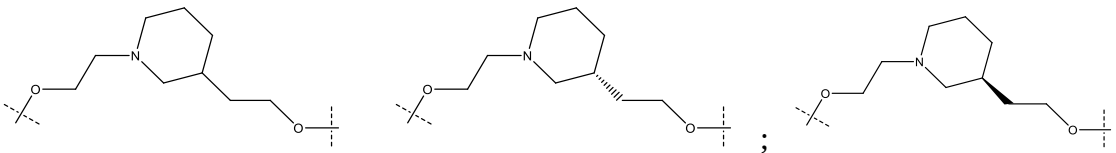
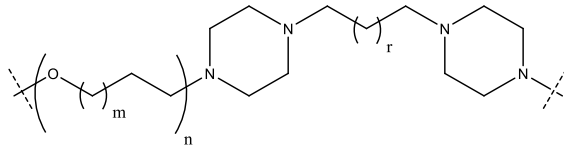
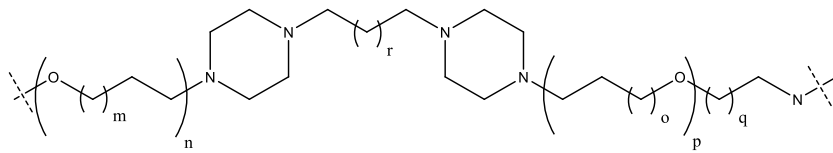
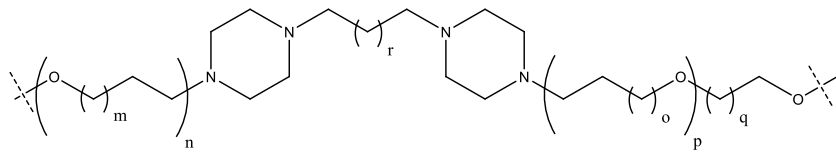


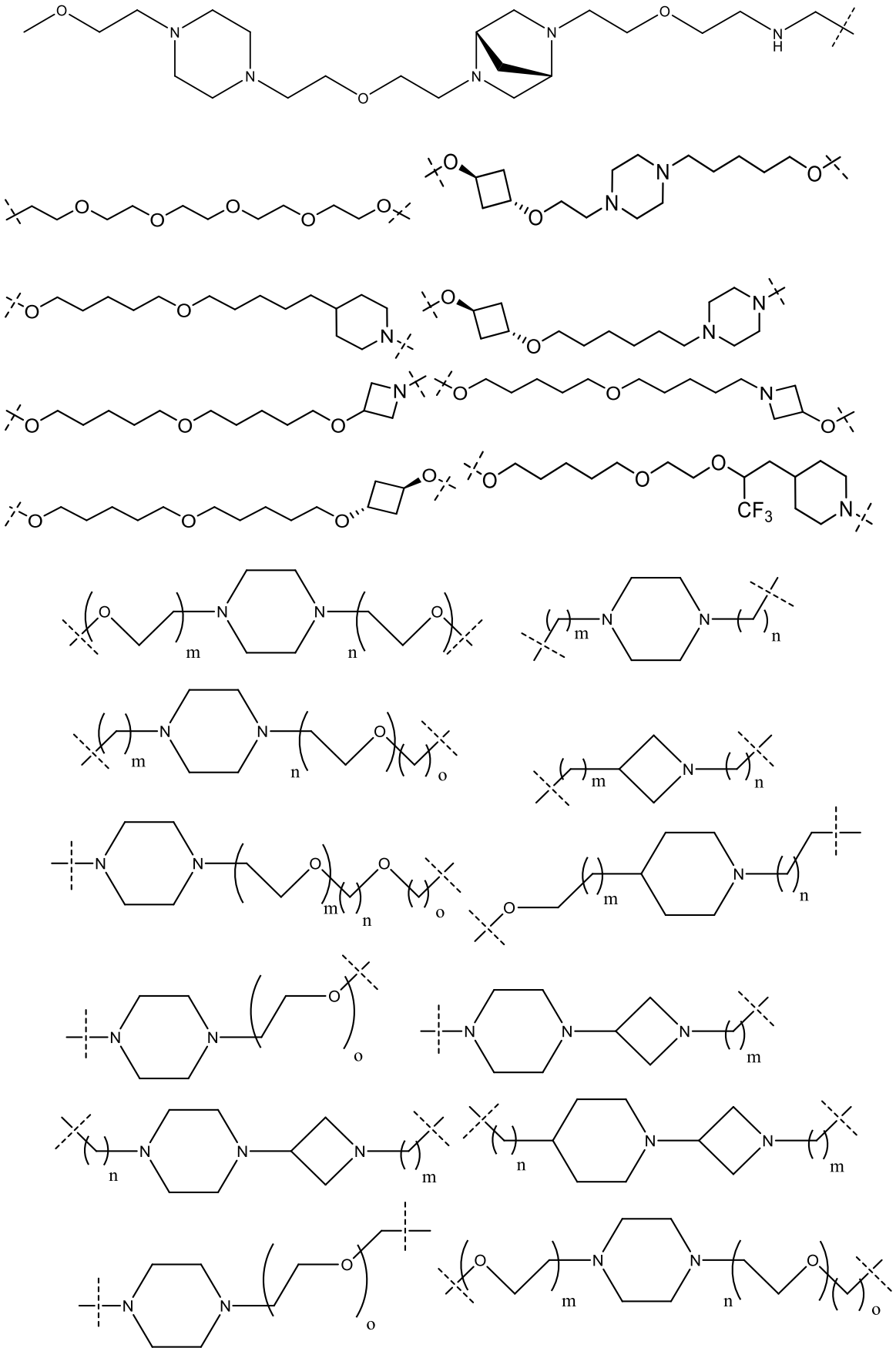


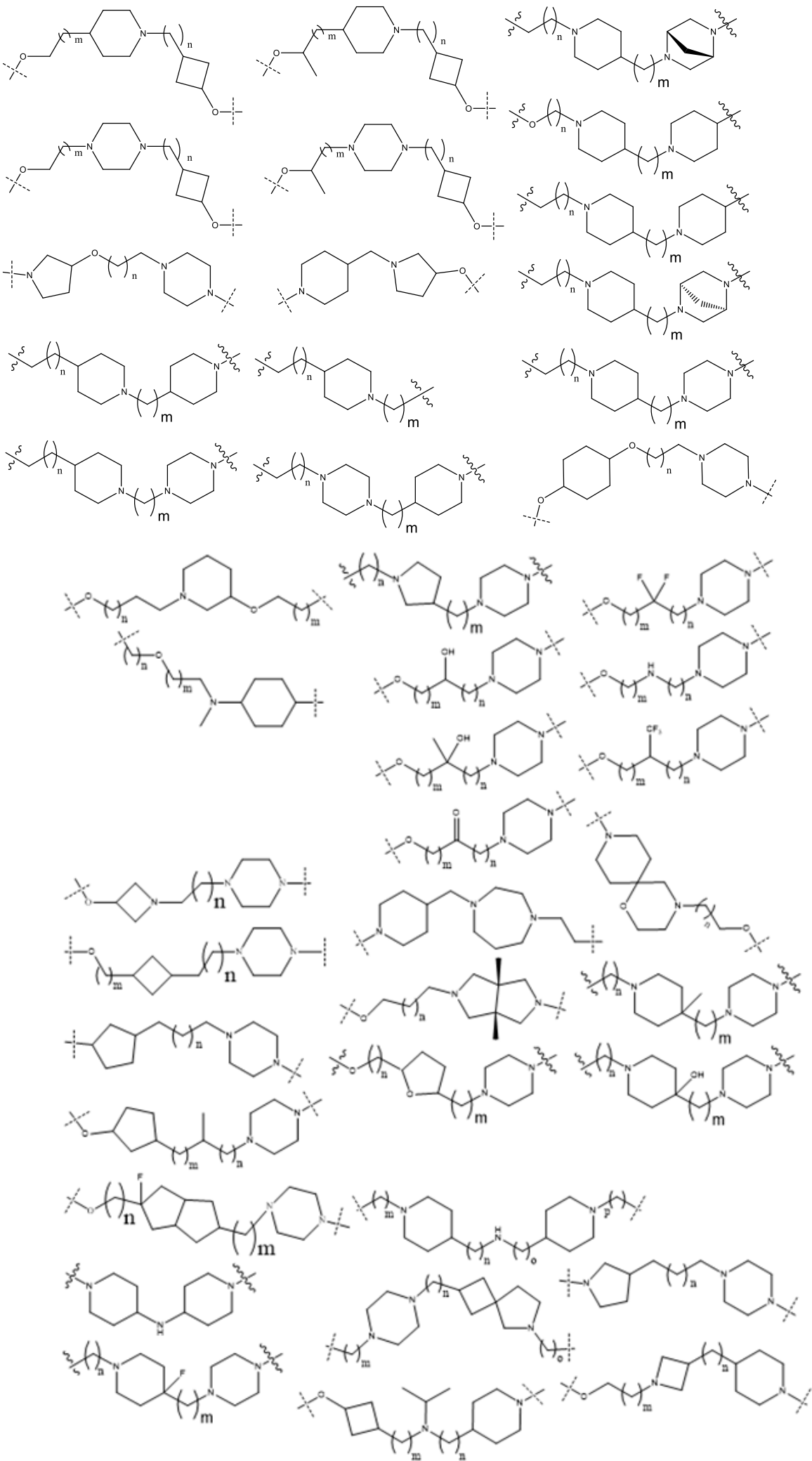


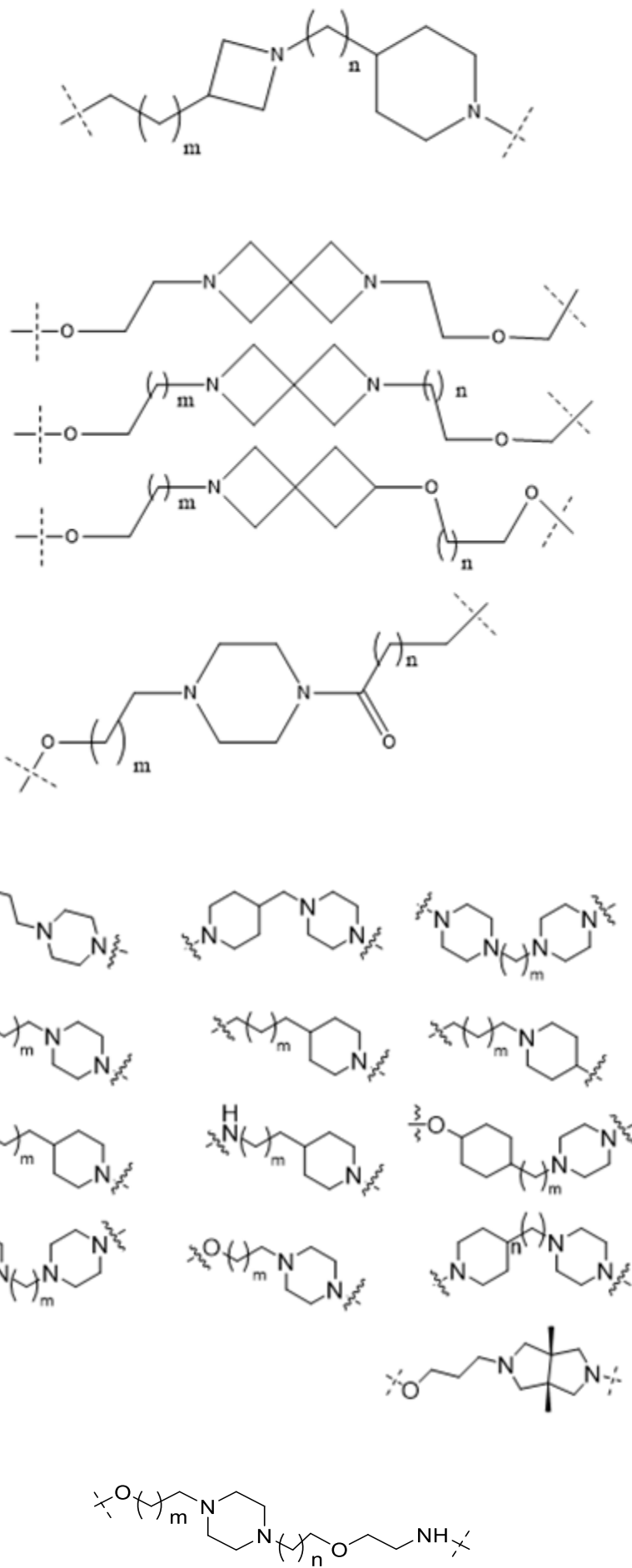


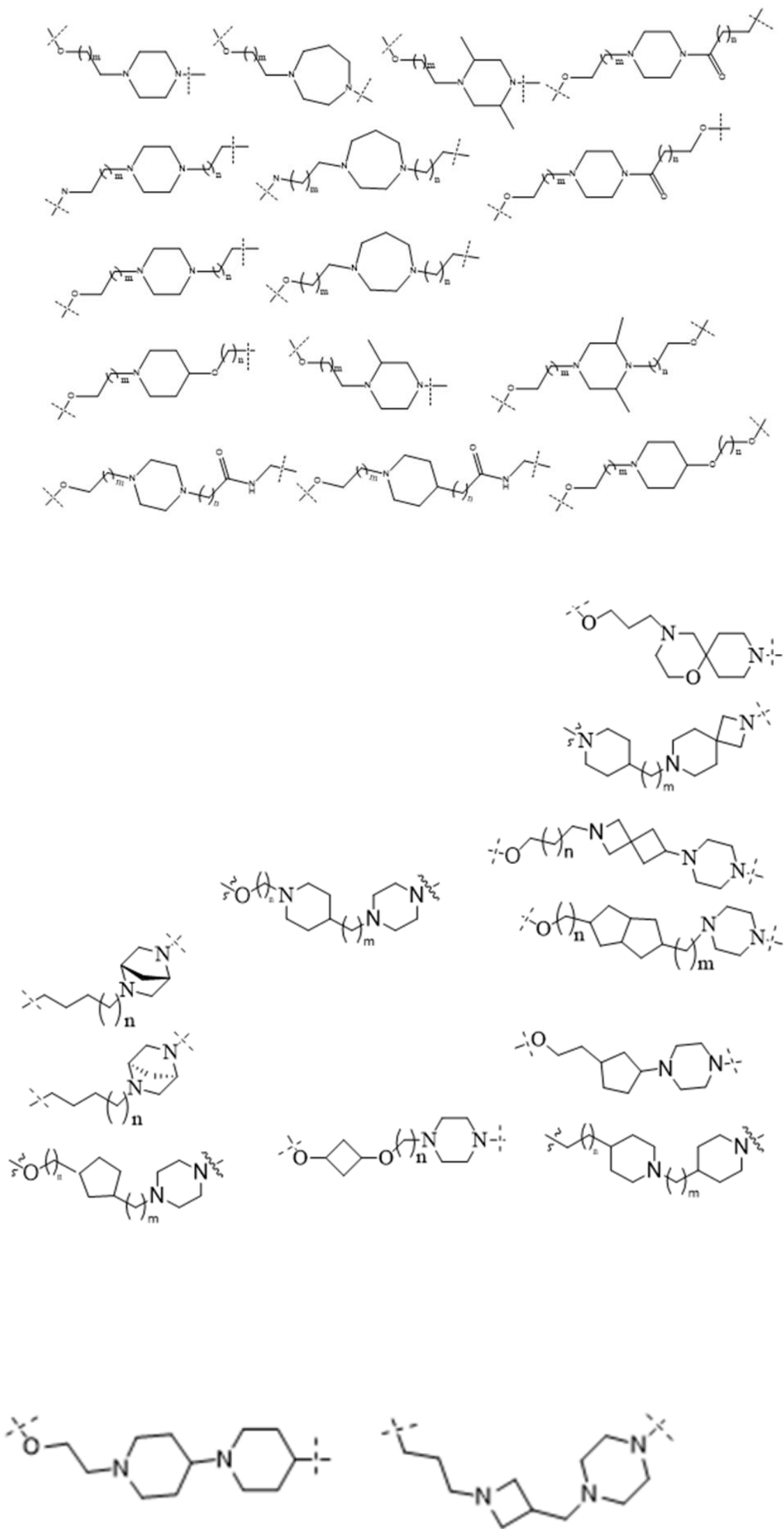
11 de abril de 2023



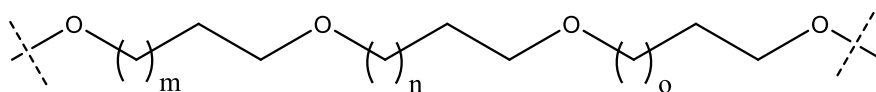
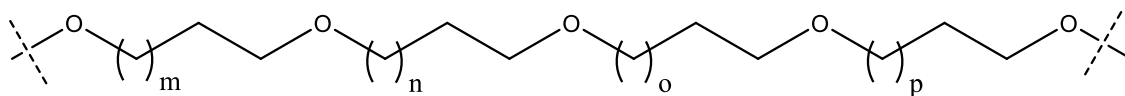
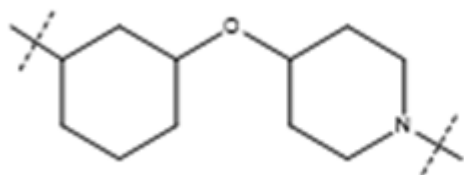
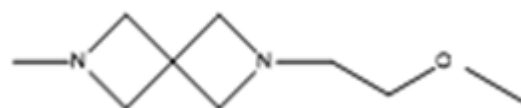
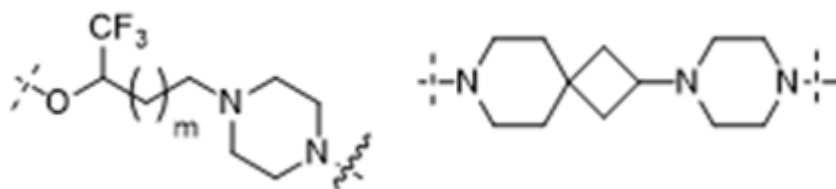
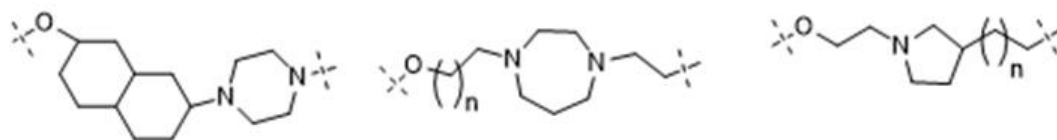
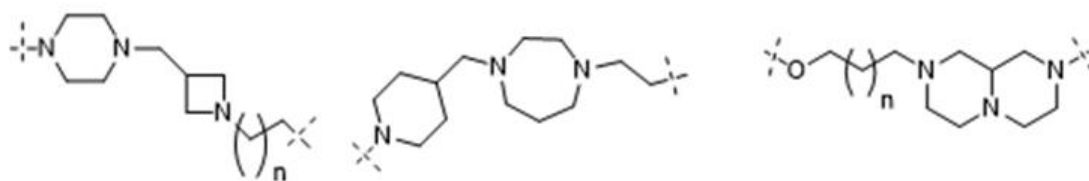




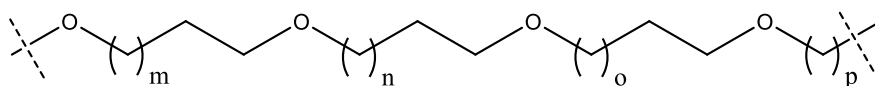
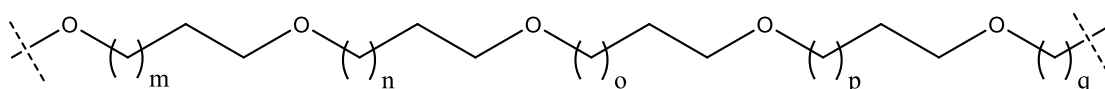
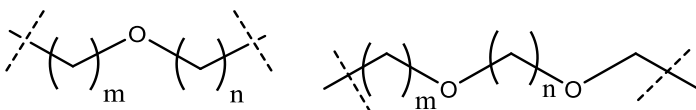
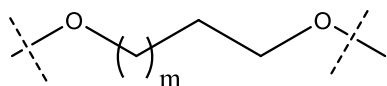
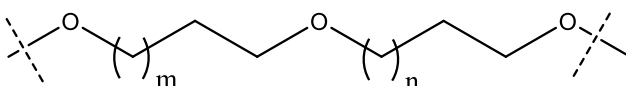




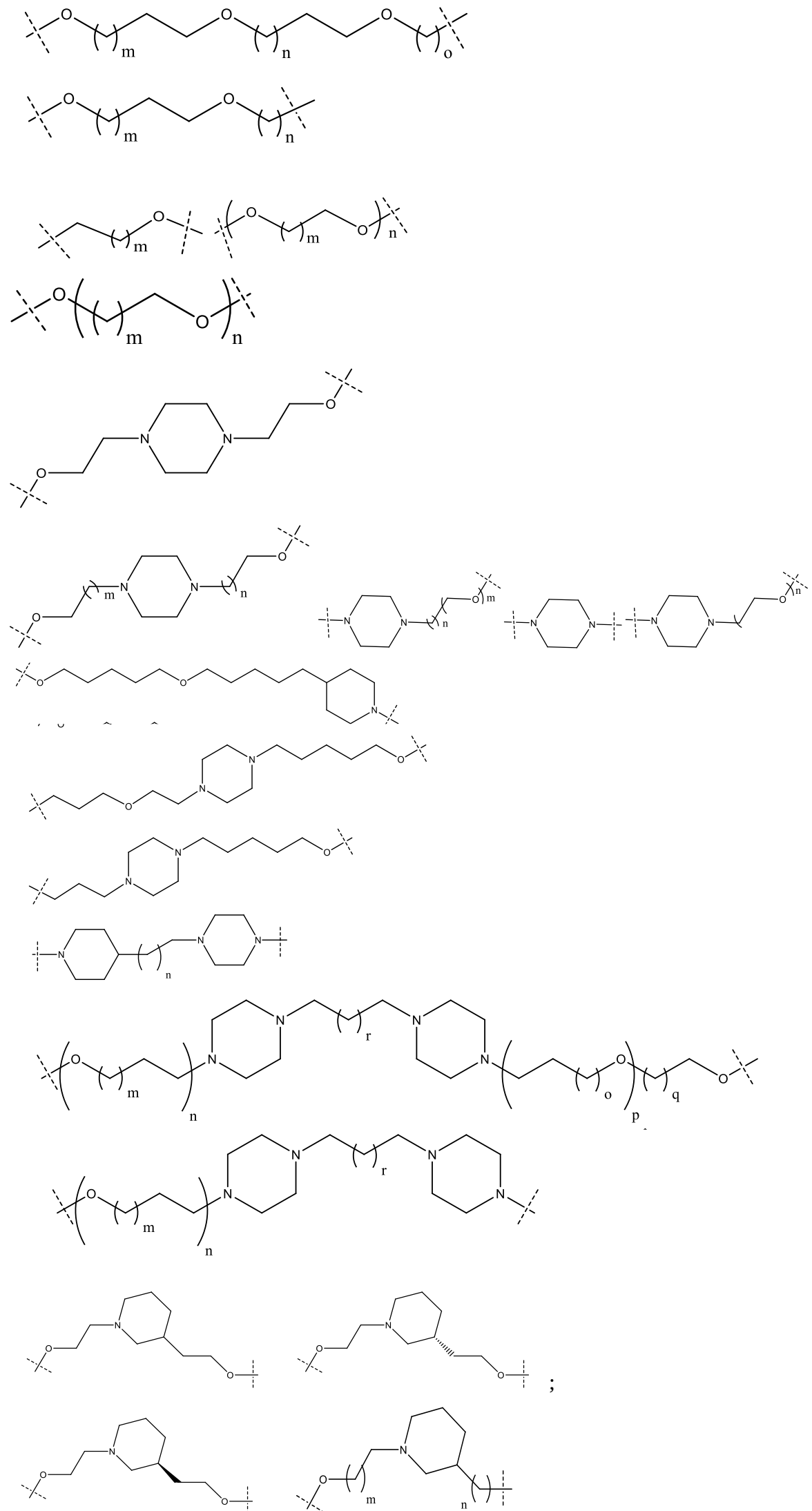
11 de abril de 2023

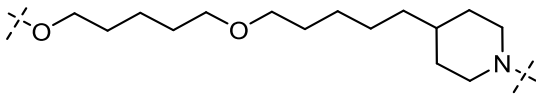
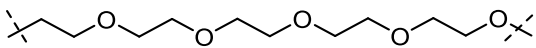


• •



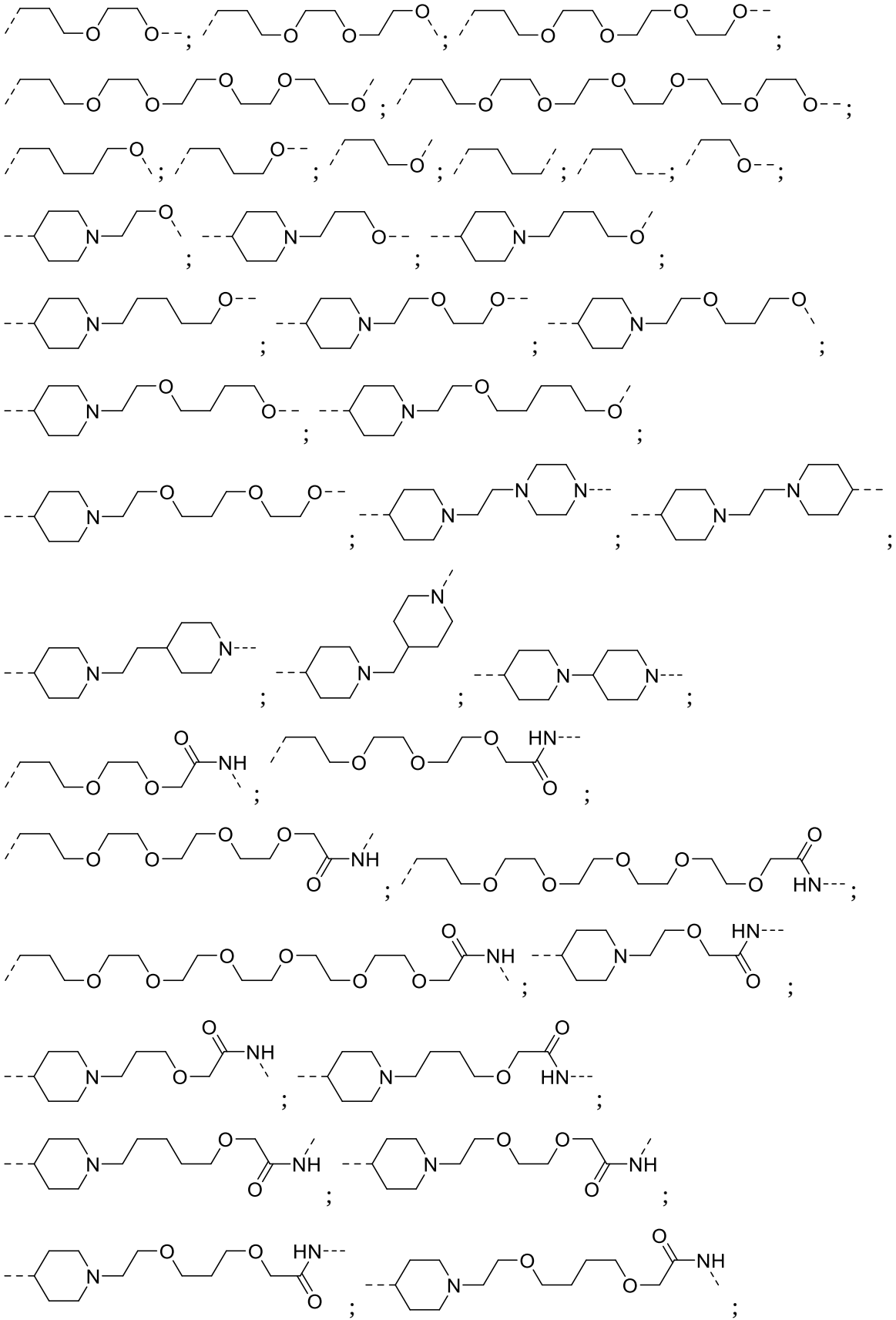
11 de abril de 2023



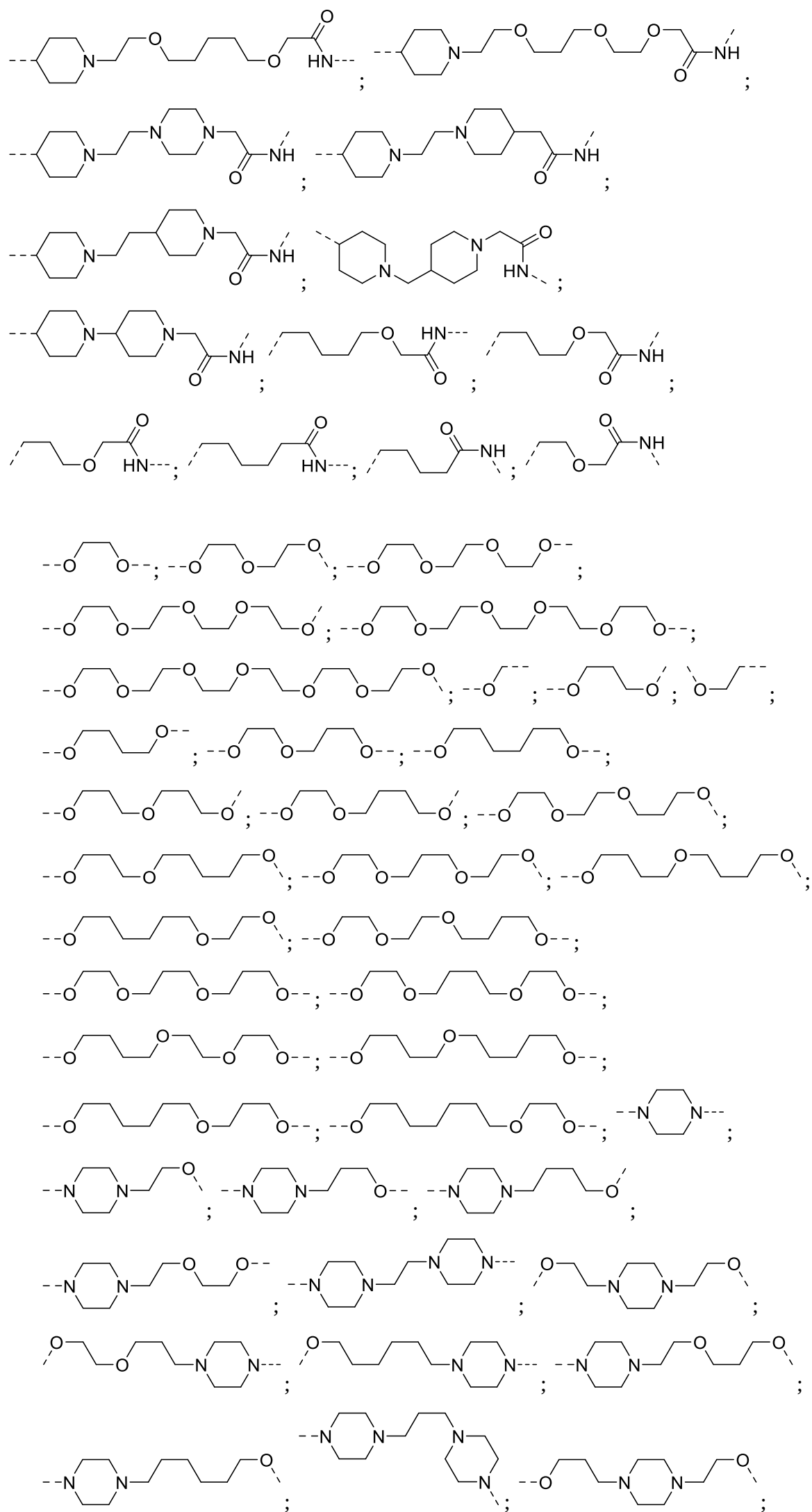


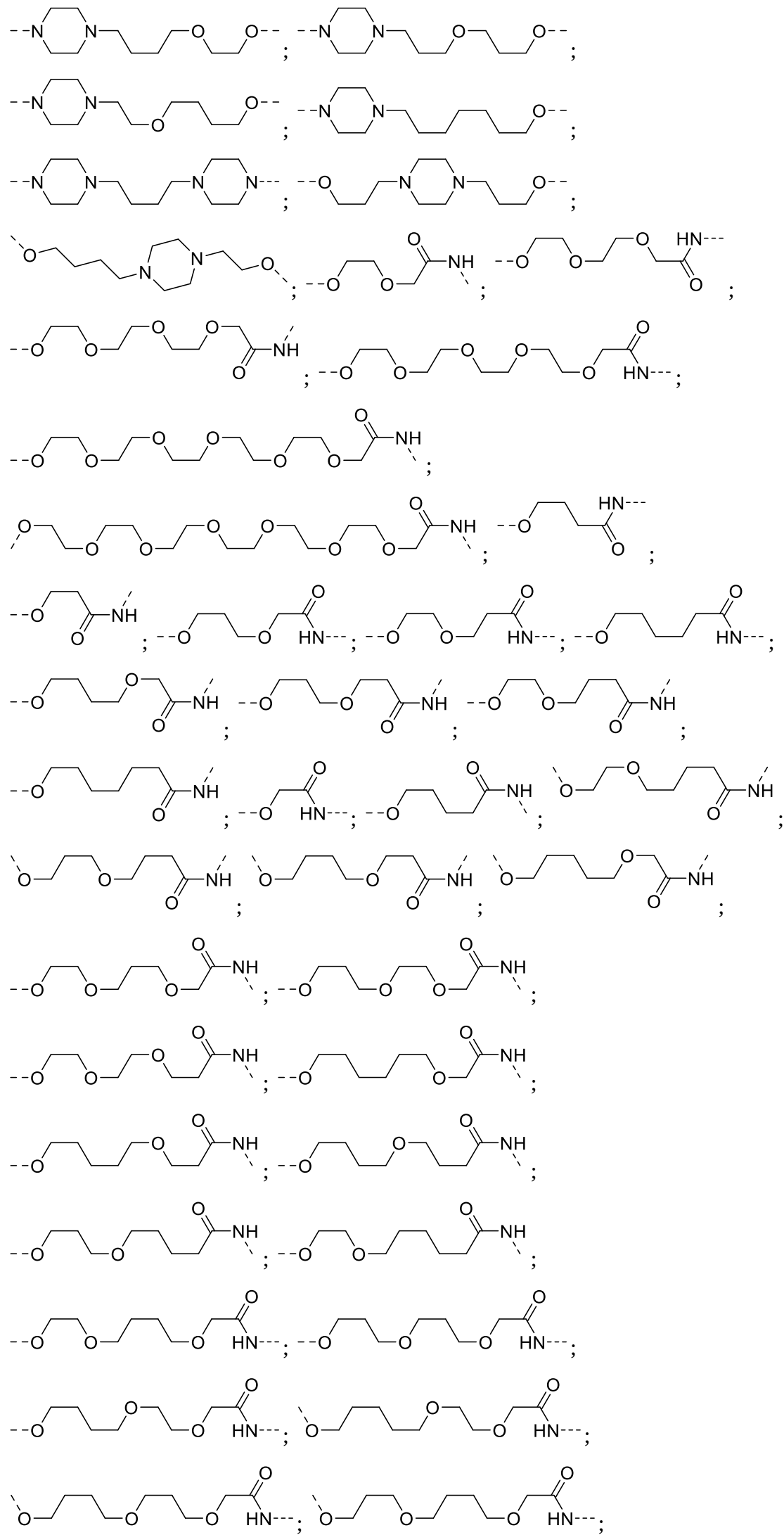
, en donde cada m, n, o, p, q, y r es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20.

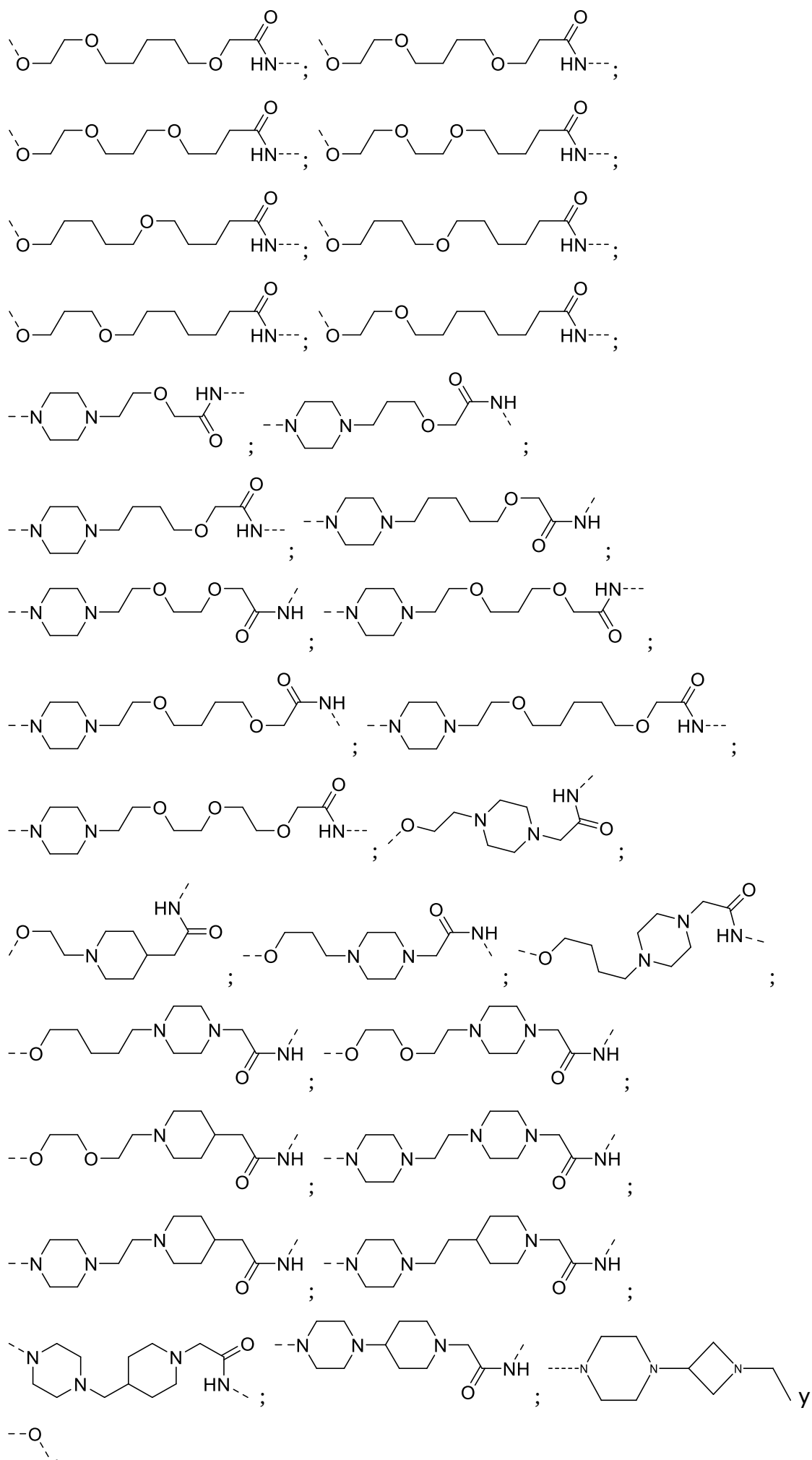
11. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el enlazador (L) se selecciona del grupo que consiste en:



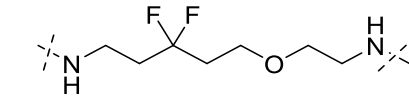
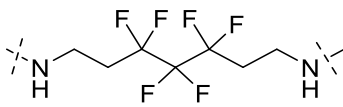
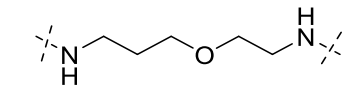
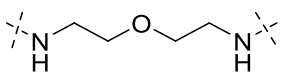
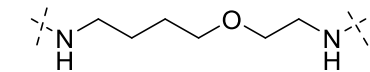
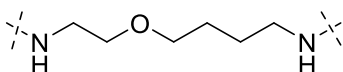
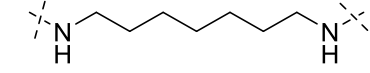
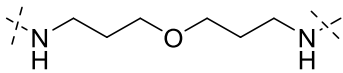
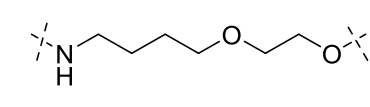
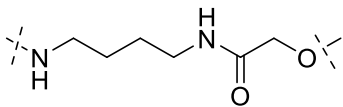
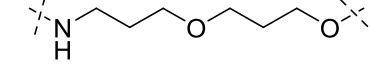
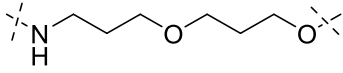
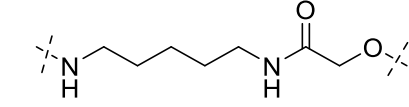
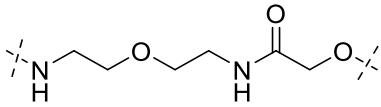
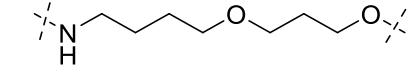
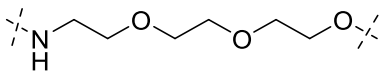
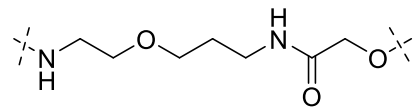
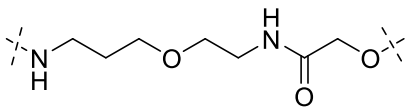
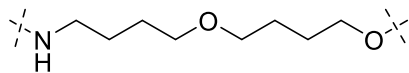
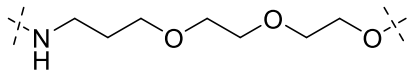
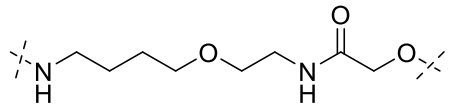
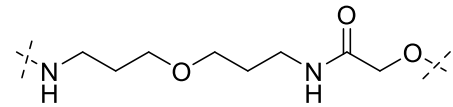
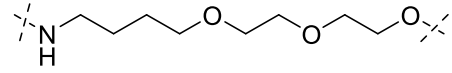
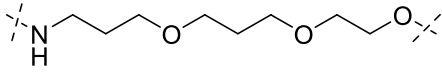
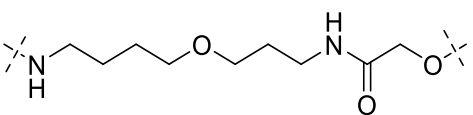
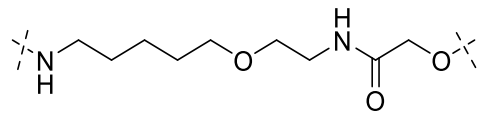
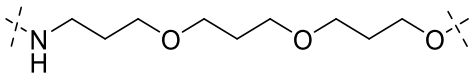
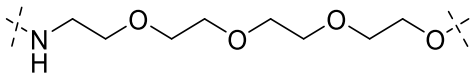
11 de abril de 2023

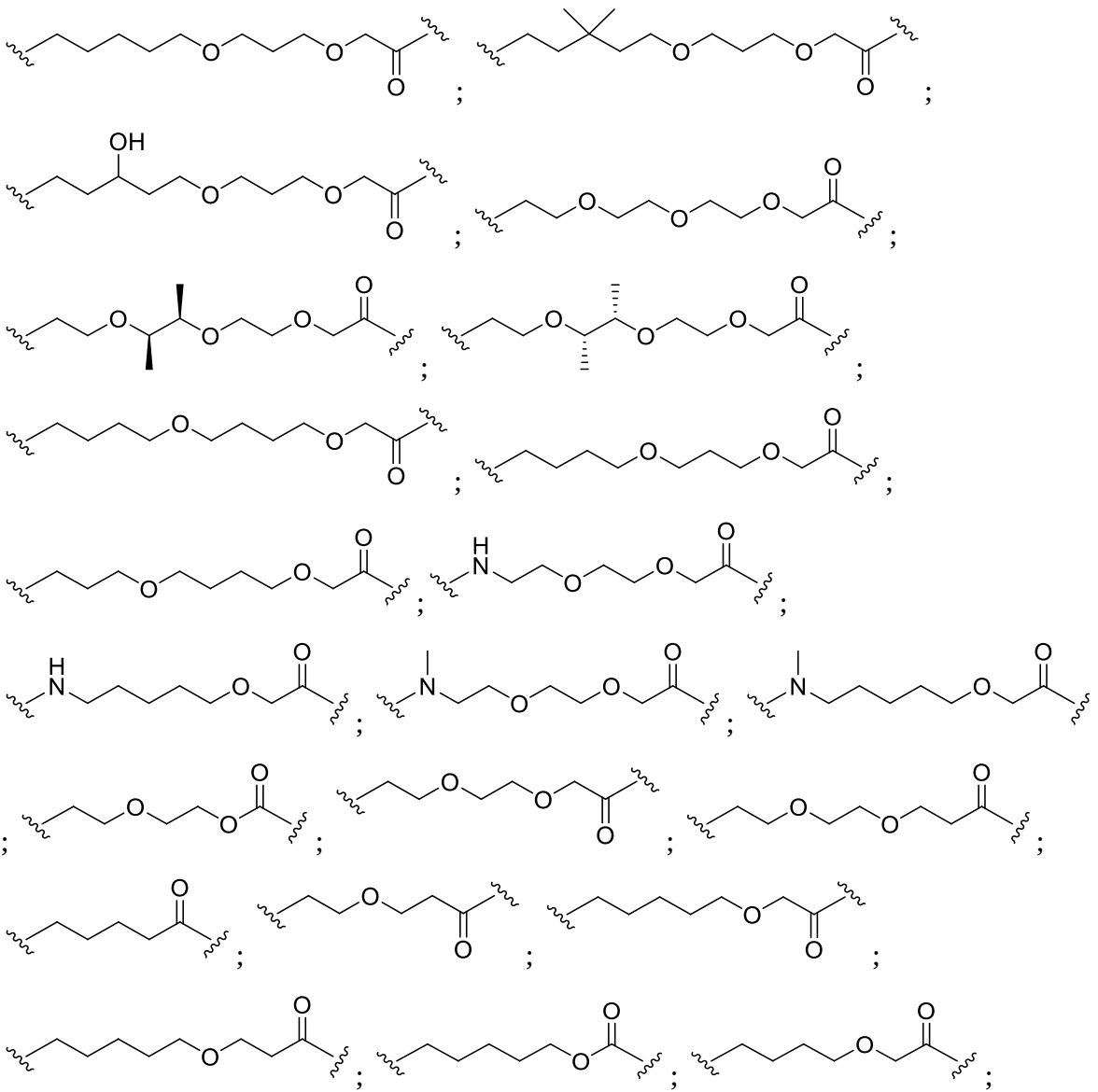
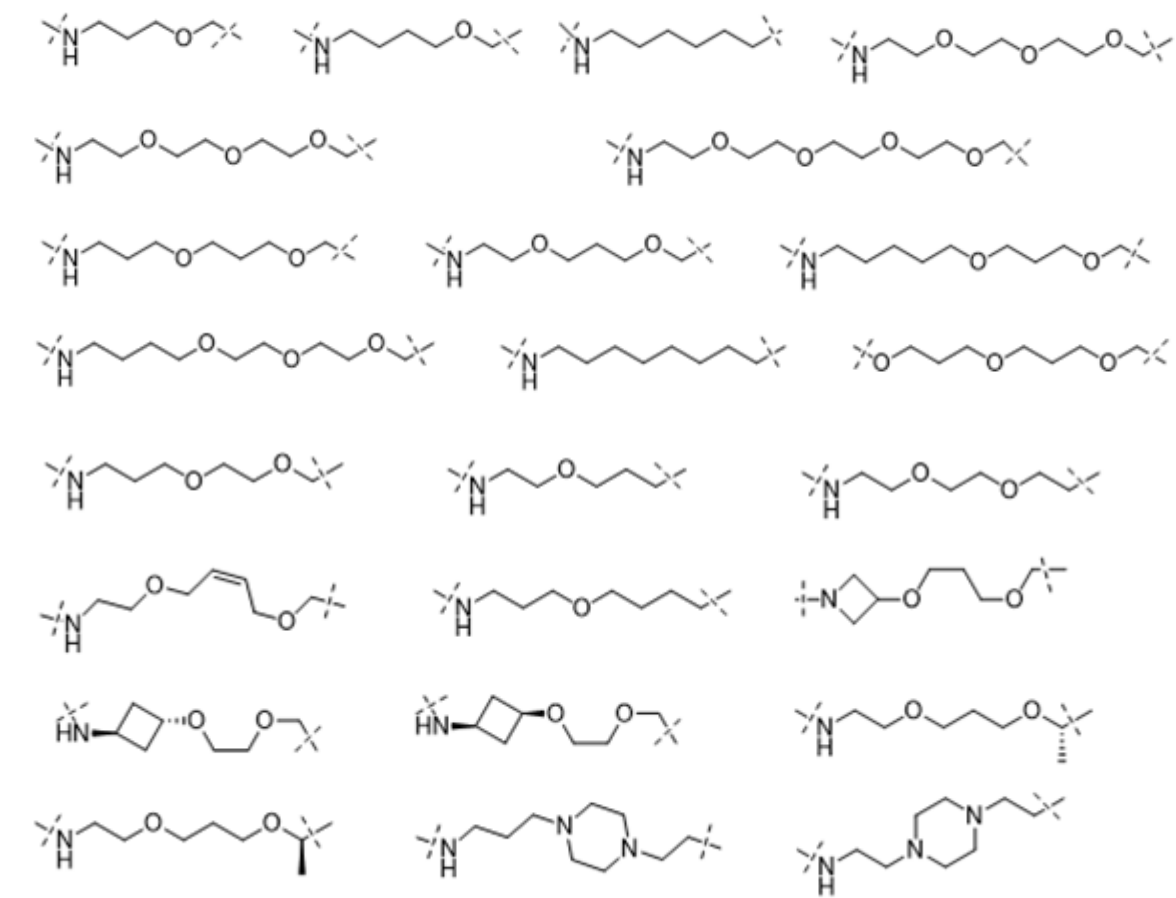


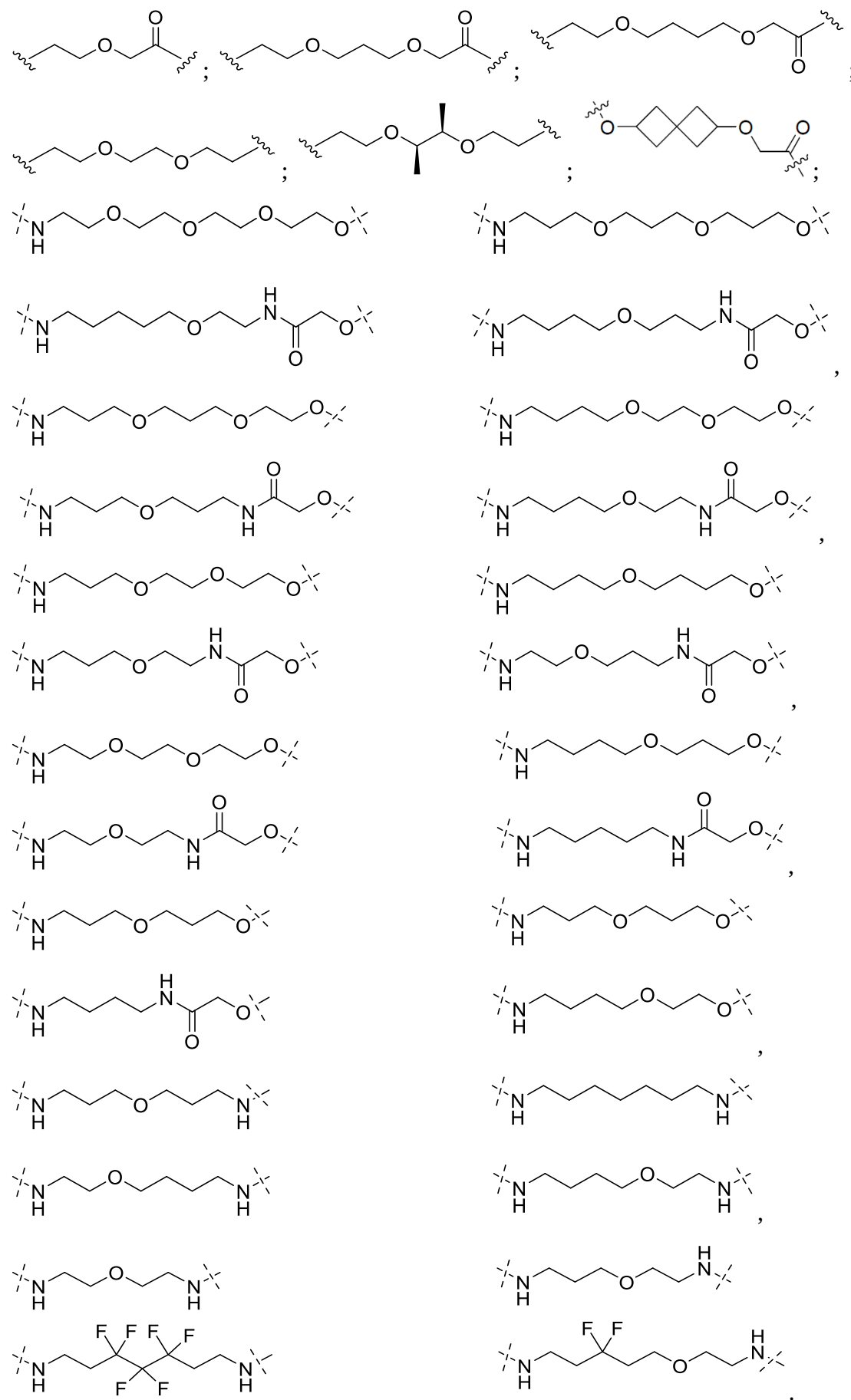




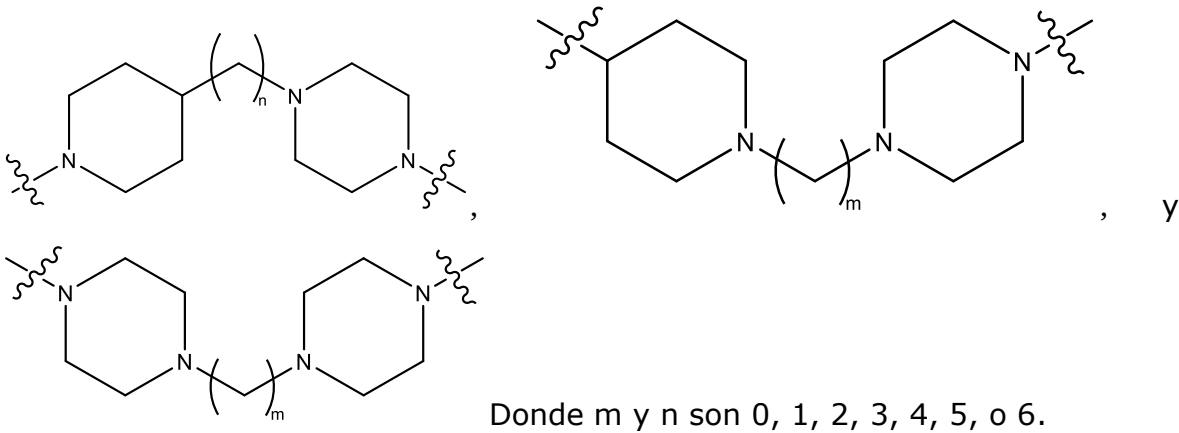
12. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde el enlazador (L) se selecciona de:



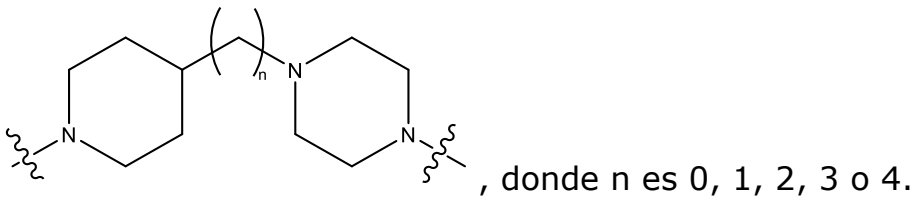




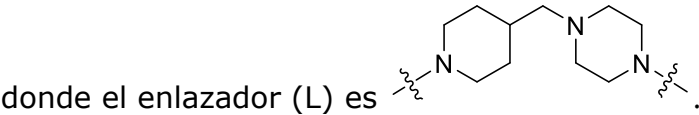
13. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el enlazador (L) se selecciona de



14. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el enlazador (L) es

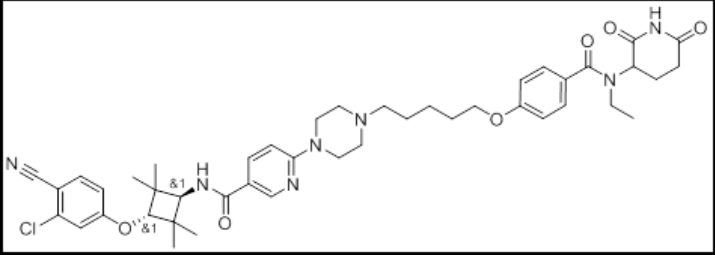
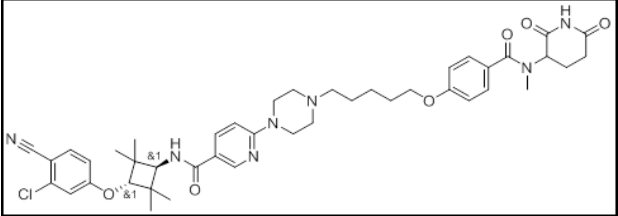
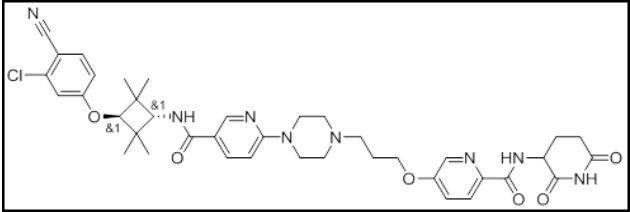
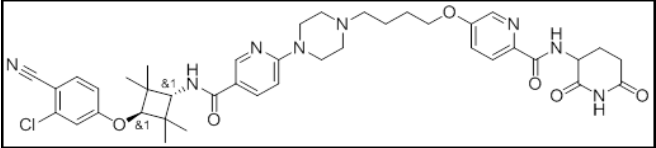
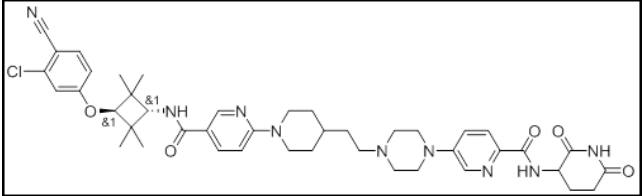
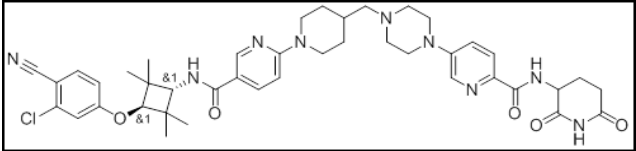
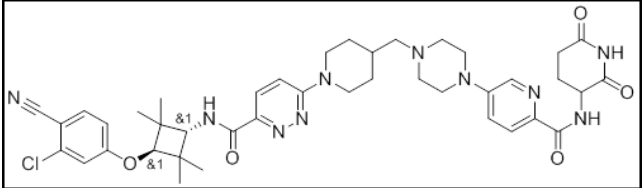
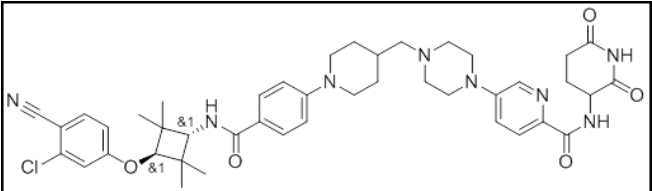


15. El compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en

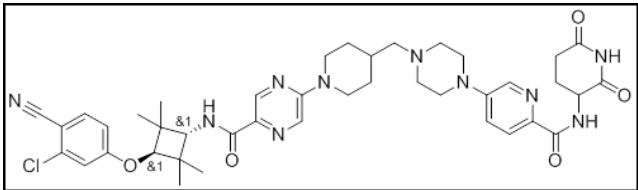
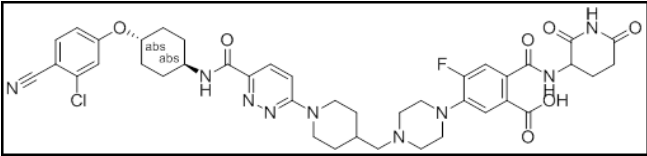
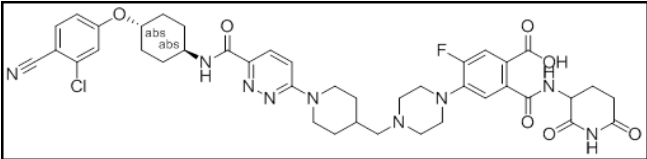
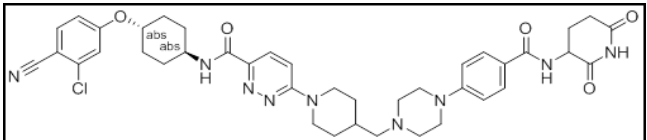
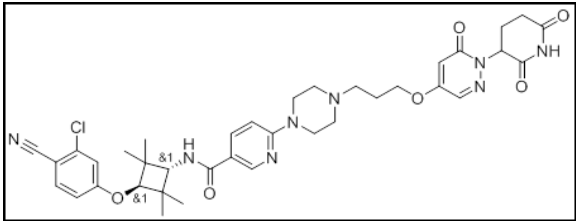
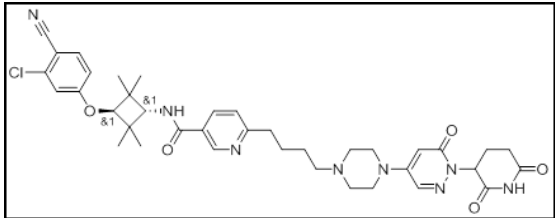
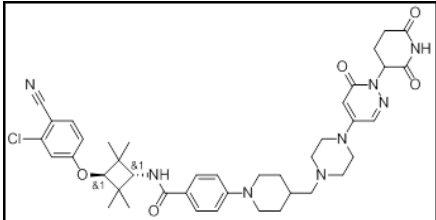
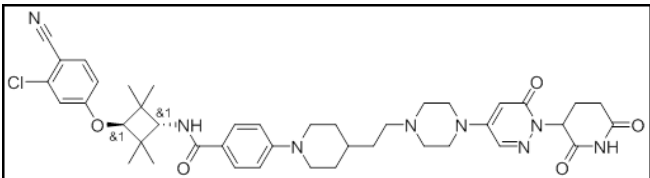


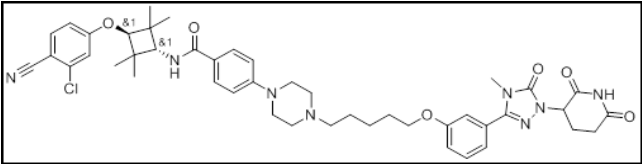
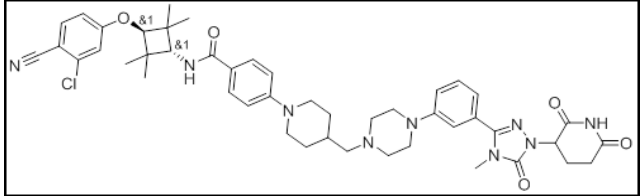
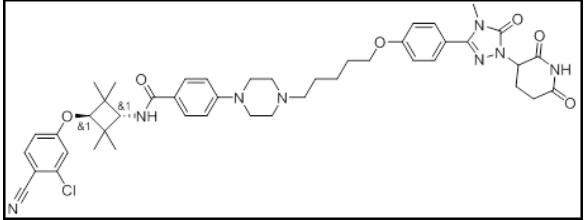
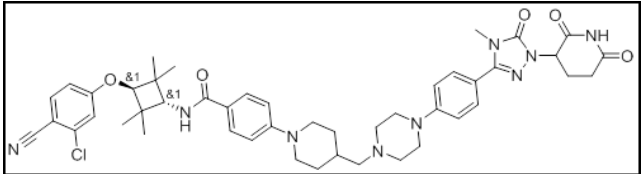
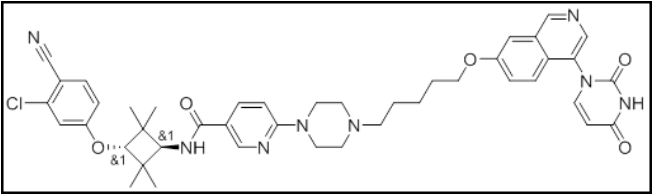
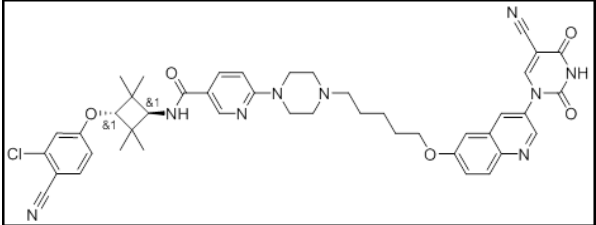
16. El compuesto bifuncional de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

PROTAC-27	
PROTAC-29	
PROTAC-47	

PROTAC-48	 Chemical structure of PROTAC-48: A molecule featuring a 4-chloro-3-cyanophenyl group linked via an ether to a spirocyclic core. This core is connected to a pyridine ring, which is further linked via a piperazine bridge to a 4-ethoxyphenyl group. The ethoxy group is attached to a 2,6-pyridinedione moiety.
PROTAC-49	 Chemical structure of PROTAC-49: Similar to PROTAC-48, but the 2,6-pyridinedione moiety is substituted with a methyl group at the 4-position.
PROTAC-50	 Chemical structure of PROTAC-50: A molecule featuring a 4-chloro-3-cyanophenyl group linked via an ether to a spirocyclic core. This core is connected to a pyridine ring, which is further linked via a piperazine bridge to a 2-ethoxy-5-pyridyl group. The 2-ethoxy-5-pyridyl group is attached to a 2,6-pyridinedione moiety.
PROTAC-51	 Chemical structure of PROTAC-51: A molecule featuring a 4-chloro-3-cyanophenyl group linked via an ether to a spirocyclic core. This core is connected to a pyridine ring, which is further linked via a piperazine bridge to a 4-ethoxyphenyl group. The ethoxy group is attached to a 2,6-pyridinedione moiety.
PROTAC-52	 Chemical structure of PROTAC-52: A molecule featuring a 4-chloro-3-cyanophenyl group linked via an ether to a spirocyclic core. This core is connected to a pyridine ring, which is further linked via a piperazine bridge to a 4-ethoxyphenyl group. The ethoxy group is attached to a 2,6-pyridinedione moiety.
PROTAC-53	 Chemical structure of PROTAC-53: A molecule featuring a 4-chloro-3-cyanophenyl group linked via an ether to a spirocyclic core. This core is connected to a pyridine ring, which is further linked via a piperazine bridge to a 4-ethoxyphenyl group. The ethoxy group is attached to a 2,6-pyridinedione moiety.
PROTAC-54	 Chemical structure of PROTAC-54: A molecule featuring a 4-chloro-3-cyanophenyl group linked via an ether to a spirocyclic core. This core is connected to a pyridine ring, which is further linked via a piperazine bridge to a 4-ethoxyphenyl group. The ethoxy group is attached to a 2,6-pyridinedione moiety.
PROTAC-55	 Chemical structure of PROTAC-55: A molecule featuring a 4-chloro-3-cyanophenyl group linked via an ether to a spirocyclic core. This core is connected to a pyridine ring, which is further linked via a piperazine bridge to a 4-ethoxyphenyl group. The ethoxy group is attached to a 2,6-pyridinedione moiety.

11 de abril de 2023

PROTAC-56	
PROTAC-57	
PROTAC-58	
PROTAC-59	
PROTAC-60	
PROTAC-61	
PROTAC-62	
PROTAC-63	

PROTAC-67	
PROTAC-68	
PROTAC-69	
PROTAC-70	
PROTAC-79	
PROTAC-80	

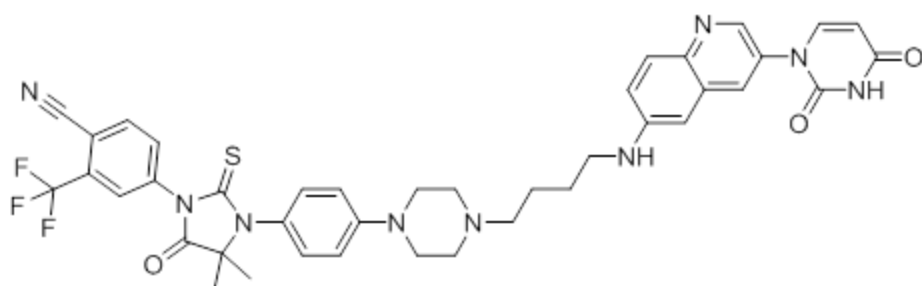
O una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

17. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

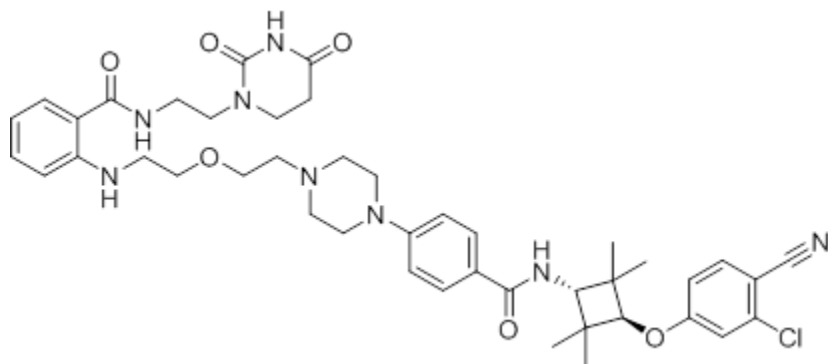
Clc1cc2nc3c(nc(=O)[nH]c3=O)nn2c1OCCOCCOCCOCCOCCOc1ccc(cc1)N2C(=O)C(C)(C)N2C(=S)N3C(=O)C(C(F)(F)F)C(C#N)=C3

(PROTAC-3)

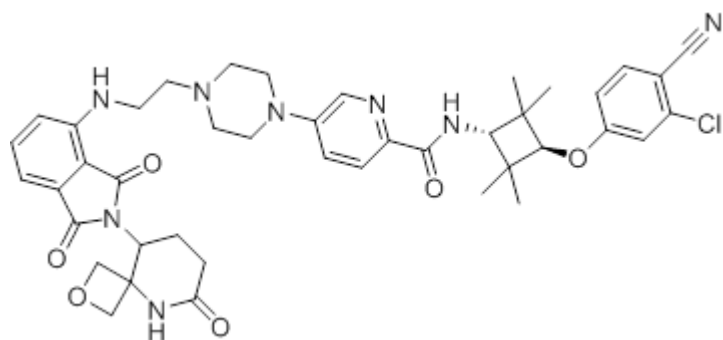




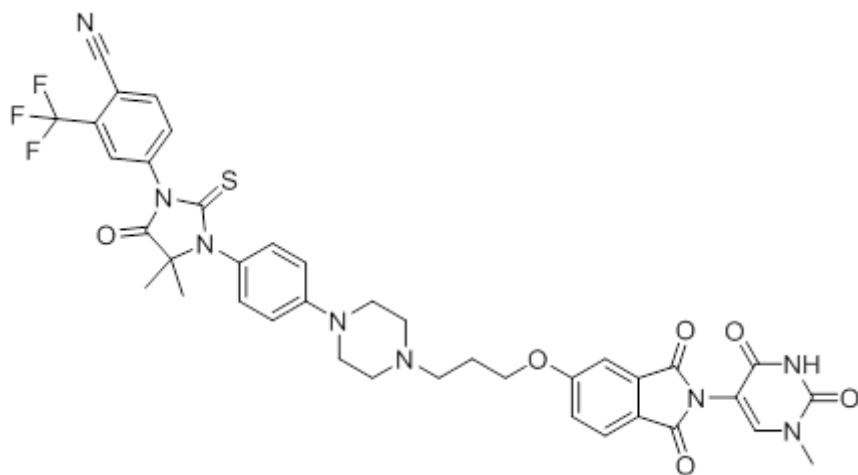
(PROTAC-9),



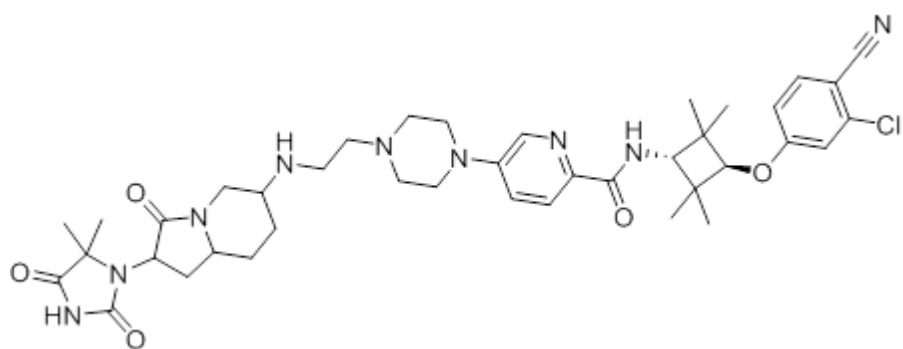
(PROTAC-10)



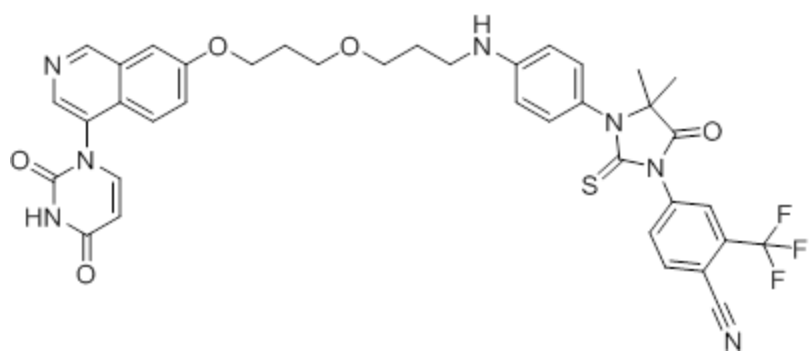
(PROTAC-11),



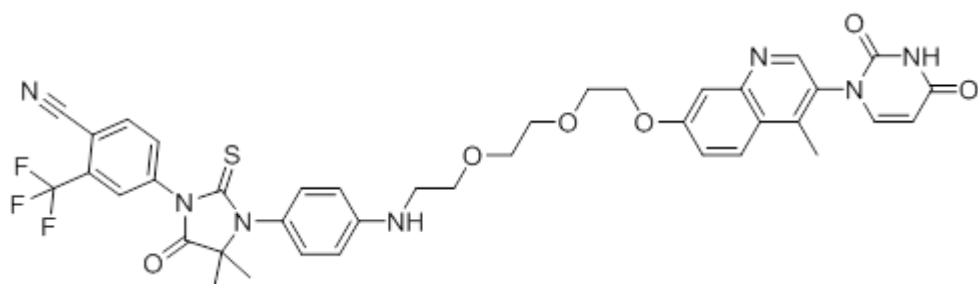
(PROTAC-12),



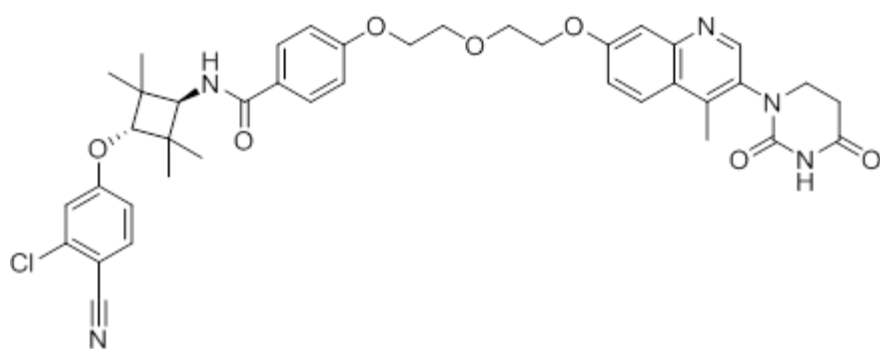
(PROTAC-13),



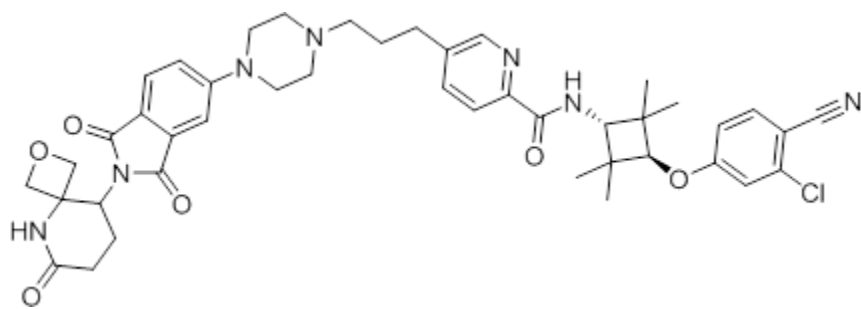
(PROTAC-14),



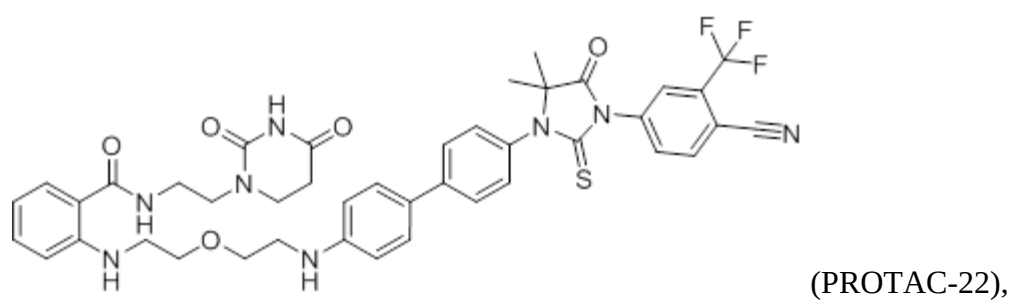
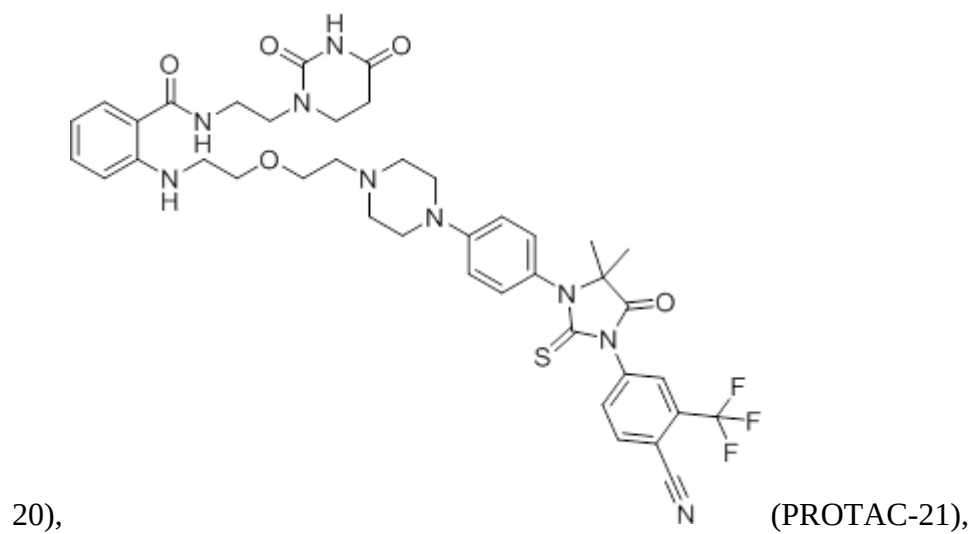
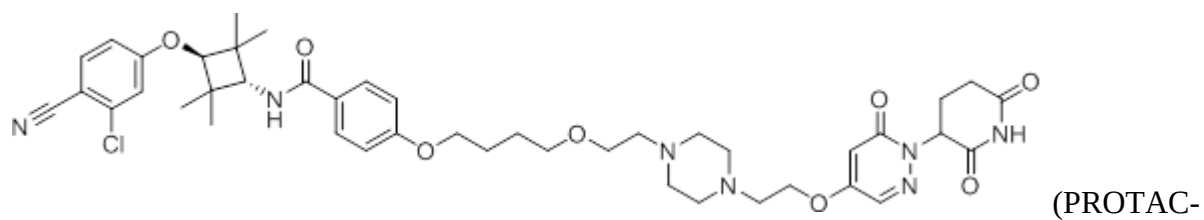
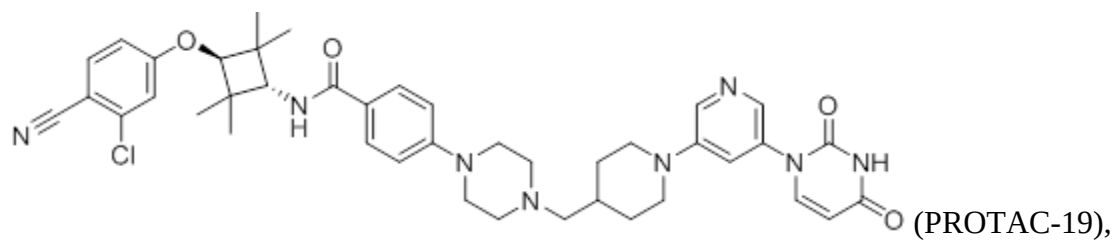
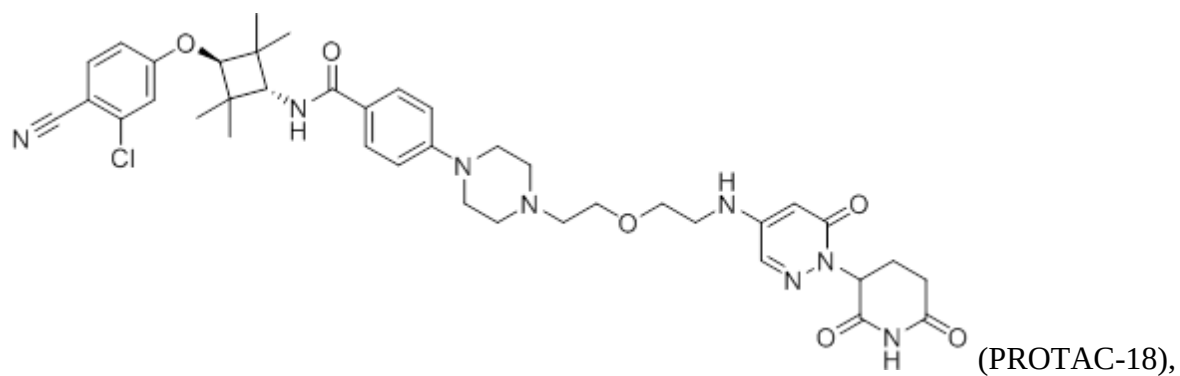
(PROTAC-15),

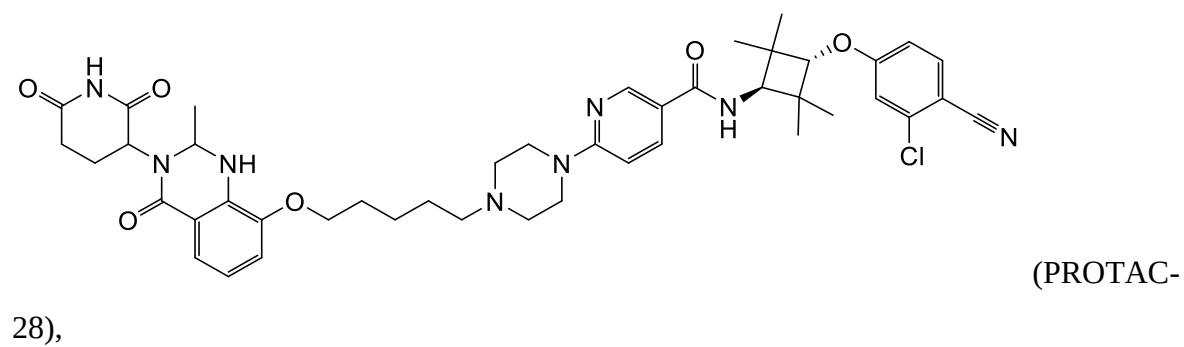
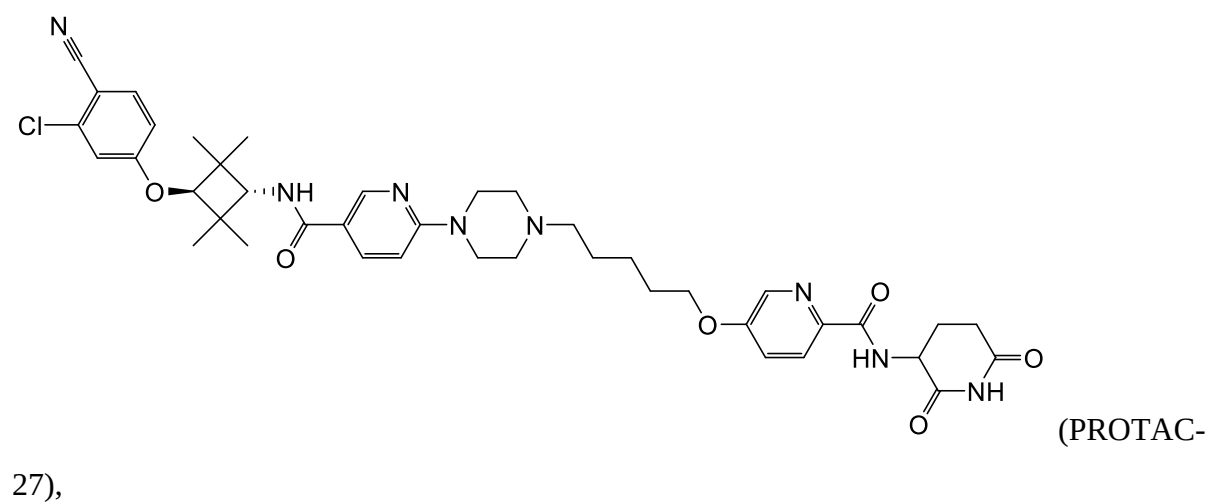
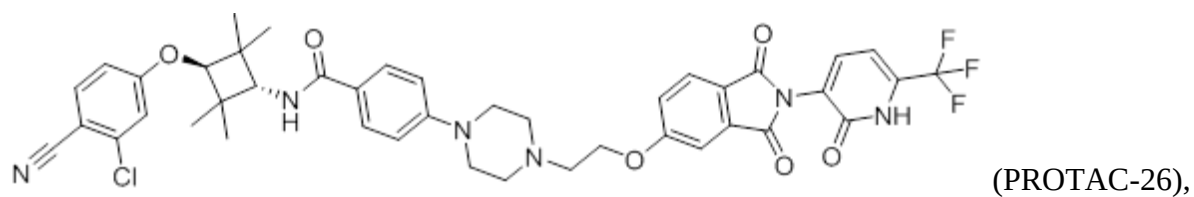
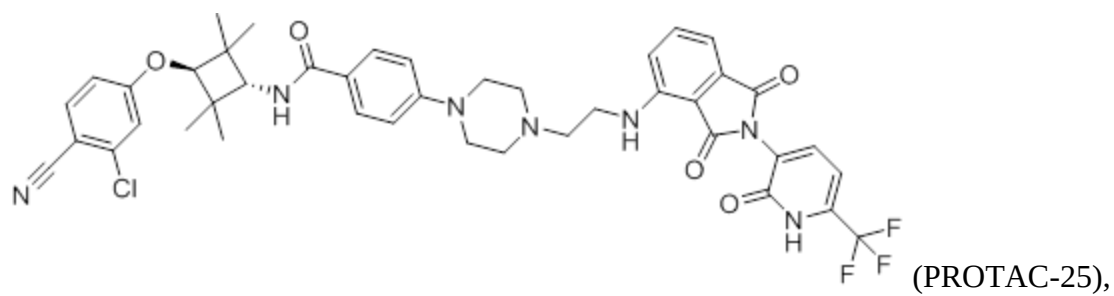
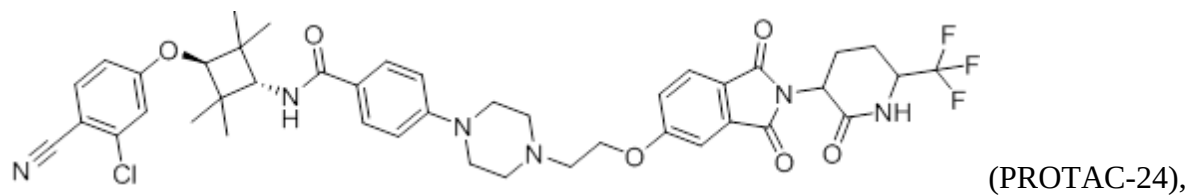
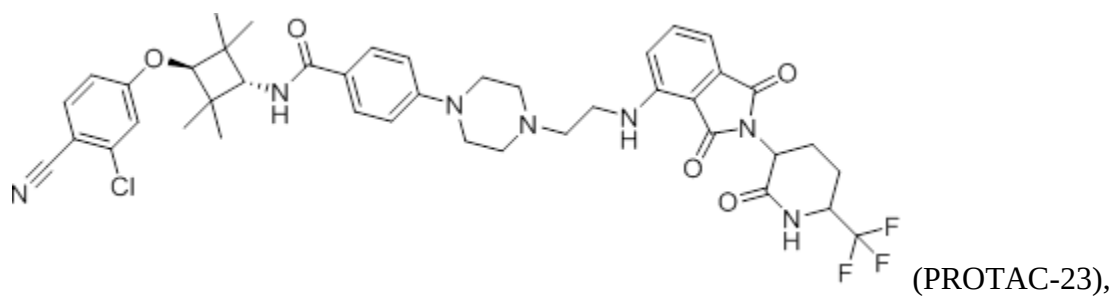


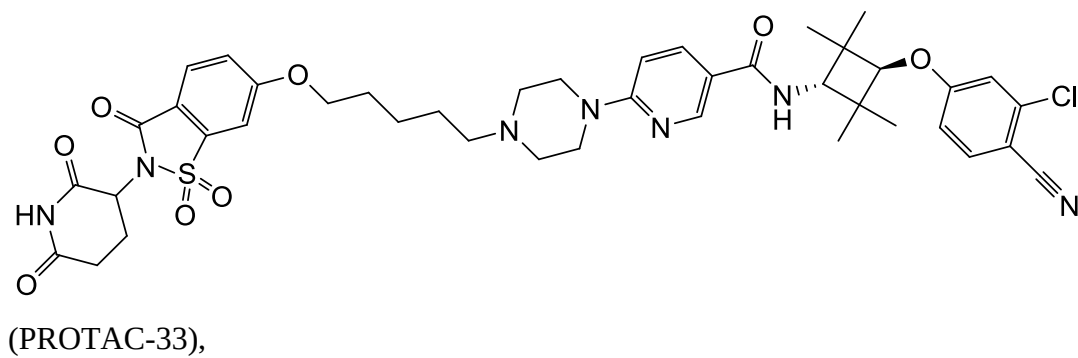
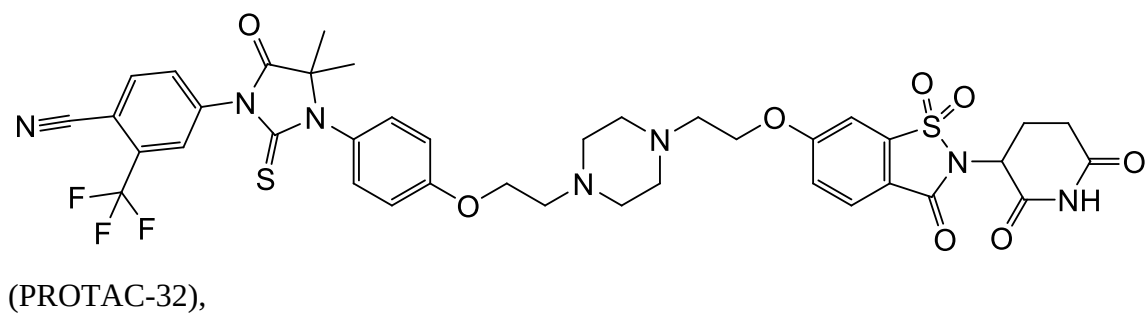
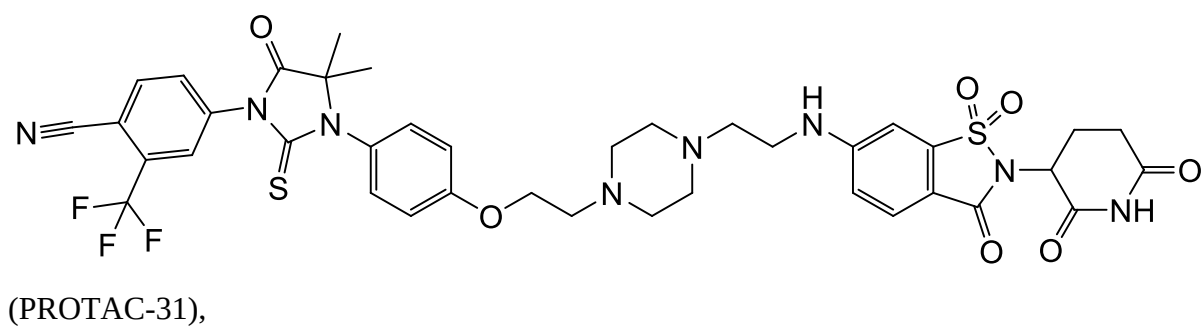
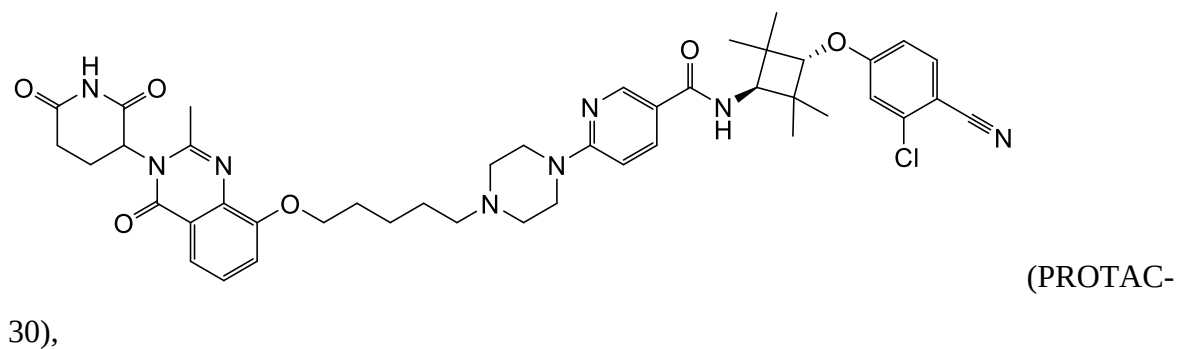
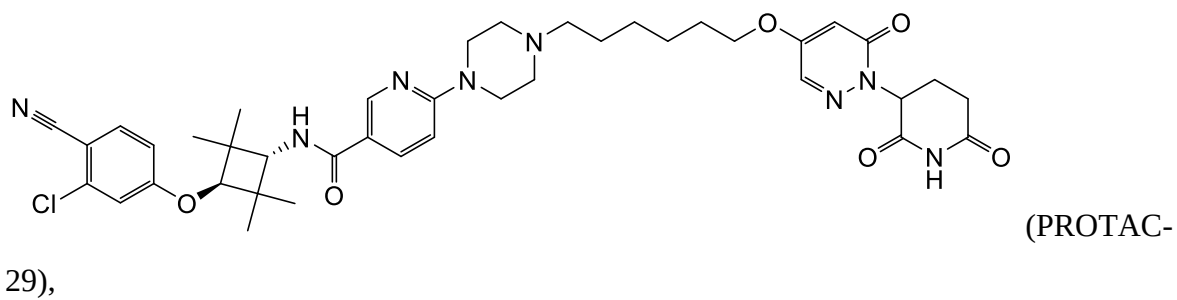
(PROTAC-16),

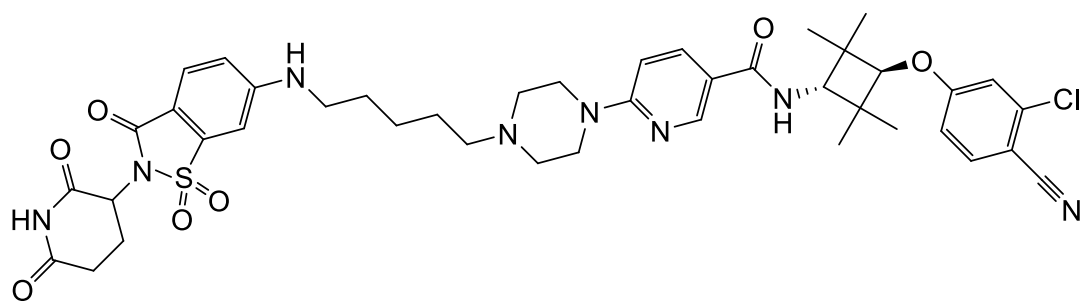


(PROTAC-17)

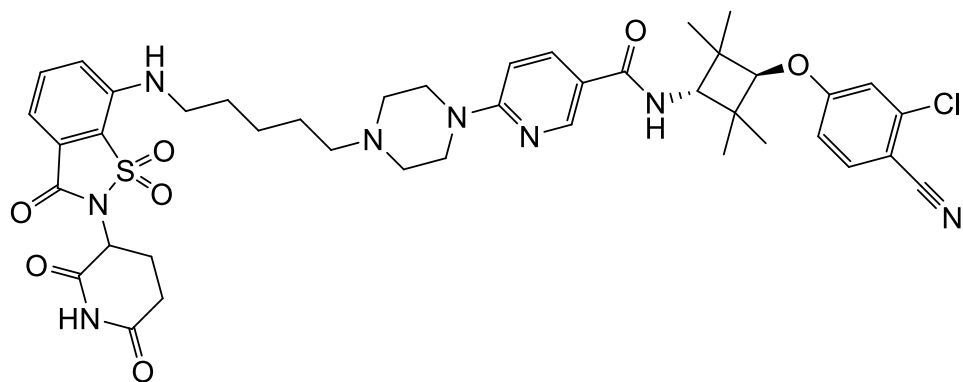




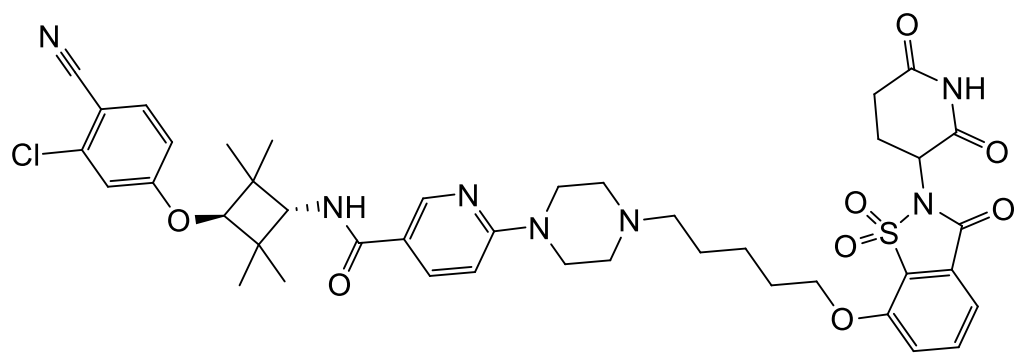




(PROTAC-34),

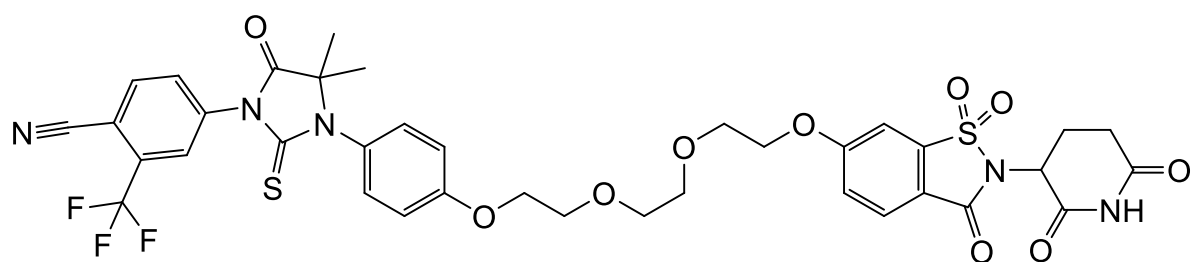


(PROTAC-35),



(PROTAC-

36),



(PROTAC-37), o





SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0009424

Recibo: 23-165845

Fecha: 11/04/2023

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 812190

CUS: 2018738705

Patente PCT

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

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