

REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11502 de 2 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0008369

Señores  
ARVINAS OPERATIONS, INC.

**TÍTULO DE LA SOLICITUD:** “COMPUESTOS PROTAC DIRIGIDOS A LA PROTEÍNA TAU Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN”.

**NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL:** PCT/US2017/059604.

**FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL:** 1 de noviembre de 2017.

**PRIORIDAD:** US 62/415,830 del 1 de noviembre de 2016.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

### 1. Análisis de la Oposición

#### Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

El Opositor señala que la presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad y particularmente se refiere a los siguientes aspectos por los que considera que se debe denegar el privilegio de patente:

1) En primer lugar, el Opositor manifiesta que la solicitud no cumple con los requisitos según el Artículo 28 y 30 de la Decisión 486. Señala en el caso de la reivindicación 1, que los anillos A, B, C y D son definidos de manera amplia e imprecisa, siendo posible que cada anillo represente un heteroaril o un cicloalquil o un heterocicloalquil que opcionalmente puede tener de 4 a 6 miembros, siendo posible además cualquier sustitución en cualquier posición. Posteriormente, el Opositor manifiesta que en el caso del grupo LPTM su definición también incluye un sinnúmero de opciones pues puede representar un enlace o una cadena de carbono y que puede tener otras funciones químicas en los extremos, no se observa que se definan las longitudes de las cadenas de carbono ni las posiciones de los tipos de enlaces dentro de la cadena de carbono. Por lo tanto, se considera que la cantidad de materia contemplada dentro de la protección solicitada para la reivindicación 1 es de carácter impreciso y carente de concisión.

Luego, el Opositor manifiesta que la estimación exacta del número de posibles compuestos amparados bajo la reivindicación 1 actual no es tarea sencilla, sólo hace falta observar la gran indeterminación en las 5 variables presentadas e imaginar el número de permutaciones posibles. Mientras que la descripción aproximadamente presenta 329 compuestos ensayados. Por lo tanto, la falta de soporte en la descripción es evidente a partir de la observación de la solicitud de divisional.

2) En segundo lugar, el Opositor señala que las composiciones pretendidas evidencian carencia de concisión y de sustento en la descripción cuando se refiere a composiciones que contienen los compuestos presentados en la reivindicación principal en combinación con otros agentes terapéuticos. Señala el Opositor que según lo indicado, se observa que se debe objetar por falta de concisión si hay un número elevado de alternativas posibles dentro de una reivindicación, tal es el caso de la composición de las reivindicaciones 7 a 11, las cuales se refieren a un grupo indeterminado de posibles combinaciones

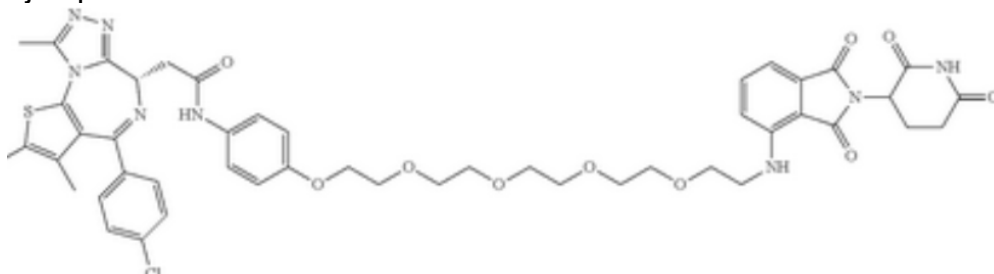
Oficio N° 11502 de 2 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0008369

terapéuticas y que por tanto en el presente caso las reivindicaciones 7 a 11 se refieren a composiciones de combinación que no han sido estudiadas ni ensayadas según lo descrito.

3) Posteriormente, el Opositor manifiesta que existe un documento que afecta el nivel inventivo de la presente solicitud, como se describe a continuación:

- WO2015160845 del 22 de octubre de 2015: El Opositor manifiesta que el documento de la referencia se refiere a se refiere a compuestos imido bifuncionales útiles para reclutar proteínas endógenas a una ligasa E3 de ubiquitinación para degradación y provee compuestos quiméricos dirigidos a proteólisis PROTAC, los cuales comprenden una porción de enlace de Ligasa Ubiquitina E3 y una porción que se enlaza a una diana proteica de manera que la proteína o polipéptido se ubica en la proximidad de la ligasa para degradación: El Opositor señala además, que las ligasas ubiquitin E3 confieren alta especificidad por el sustrato para ubiquitinación y que una ligasa E3 con valor terapéutico es el supresor de tumor Von Hippel Lindau o VHL. El opositor menciona diferentes compuestos que se revelan en el documento anteriormente trasladado, como por ejemplo:



(Desc.pág.134, Table 1 estructura #15 - WO2015160845)

entre otros, e indica que la publicación WO2015160845 presentaba características técnicas estructurales que anticipaban los grupos definidos por el presente documento en su reivindicación 1. Menciona que aunque hay compuestos de la presente solicitud que no han sido presentados fielmente por la materia revelada en la publicación WO2015160845 es de destacar que la funcionalidad de los compuestos pretendidos en la misma y comparten grupos como la porción PTM presentada por la reivindicación 6.

El Opositor concluye que dado que en el presente caso la actividad biológica de los compuestos era esperada y conocida dado que es la misma presentada en el documento bajo estudio se concluye que la materia reivindicada en las reivindicaciones 5 y 6 carecen de nivel inventivo.

Por lo anterior, el Opositor manifiesta que la presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad mencionados anteriormente.

## 2. Presentación de solicitud divisional

Esta solicitud se aceptó como una divisional de la solicitud inicial NC2019/0005712, toda vez que cumple con los requisitos establecidos en el artículo 36 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina y el numeral 1.2.2.3.2. del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

Sin embargo, esta oficina recomienda tener en cuenta que no debe haber coincidencia entre la materia reclamada en la solicitud parental y la solicitud divisional, en ninguna etapa del trámite procesal, teniendo en cuenta que no podrá haber doble patente.

## 3. Modificaciones presentadas

Oficio N° 11502 de 2 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0008369

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 21 de noviembre de 2023 bajo el número NC2023/0008369, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

#### 4. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos bifuncionales, que son útiles para modificar la ubiquitinación intracelular y la posterior degradación de polipéptidos y proteínas diana, en particular, la proteína Tau (pág. 1, líneas 26 a 30).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos bifuncionales o quiméricos para la degradación dirigida de proteínas (PROTAC), que encuentran utilidad como moduladores de la ubiquitinación E3 y de la degradación dirigida de los agregados de la proteína Tau (pág. 4, líneas 14 a 16).

#### 5. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones y presentado el bajo el radicado No. NC2023/0008369 del 21 de noviembre de 2023.

#### 6. De la solicitud de patente

##### 6.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el radicado bajo el No. NC2023/0008369 del 21 de noviembre de 2023 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el título quedará de la siguiente manera: "COMPUESTOS DERIVADOS DE ANILLO DE TRES MIEMBROS FUSIONADOS ARILOS, HETEROCICLOS, CICLOALQUILOS O HETEROARILOS SUSTITUIDOS, ENLAZADOS A OTRO ANILLO MONOCÍCLICO ARILO, CICLOALQUILO, HETEROCICLOS O HETEROARILOS DIRIGIDOS A LA PROTEÍNA TAU (PROTAC) Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN".

##### 6.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

*"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"*

Tal como ya se advirtió en el primer examen de fondo, la reivindicación 1 no es clara ni concisa cuando en ella se reclama: *"los anillos A, B, y C se seleccionan independientemente de ariolo de 5 o 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o*

Oficio N° 11502 de 2 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0008369

heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, donde el contacto entre los círculos indica la fusión de los anillos, y los anillos A, B, y C son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-6, halógeno, hidroxilo, y ciano; el anillo D se selecciona de arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros, o heterocicloalquilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de alquilo de C1-6, haloalquilo de C1-6, halógeno, hidroxilo, y ciano”, puesto que con dichas definiciones tan generales se podrían presentar múltiples opciones de diferentes sustituciones y a su vez de compuestos que no encuentran sustento en el capítulo descriptivo. Al revisar el capítulo descriptivo y sus ejemplos, se observan compuestos que presentan un tipo de estructura específica. Se sugiere señalar los compuestos específicos de interés, de conformidad con el sustento de la descripción.

La anterior objeción aplica para las reivindicaciones 2 y 3 que emplean algunos de los términos anteriormente señalados y que se consideran ambiguos e imprecisos. Se sugiere delimitar la invención a los compuestos específicos, teniendo en cuenta el sustento de la descripción y que no coincidan con la materia concedida en la solicitud parental.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

7. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 01 de noviembre de 2016, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

| Estado de la técnica |              |                                                                                                                                                                                              |                          |
|----------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Ítem                 | Documento    | Título                                                                                                                                                                                       | Fecha de Publicación     |
| D1                   | WO2016146985 | “Derivatives of 1-[(cyclopentyl or 2-pyrrolidinyl)carbonylaminoethyl]-4-(1,3-thiazol-5-yl) benzene which are useful for the treatment of proliferative, autoimmune or inflammatory diseases” | 22 de septiembre de 2016 |

El documento D1<sup>1</sup> divulga compuestos ligandos de unión a proteína de ubiquitina ligasa de molécula pequeña E3, y su utilidad en quimeras dirigidas a proteólisis (PROTAC), que incluyen nuevos compuestos ligando de unión a proteína de ubiquitina ligasa de molécula pequeña E3 que inducen selectivamente la degradación de la proteína BRD4 en el bromodominio de la familia de proteínas BET. (pág. 1, líneas 3 a 8).

8. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

8.1. Nivel Inventivo

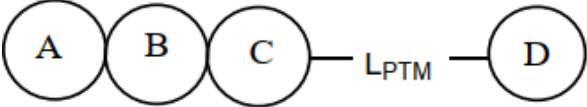
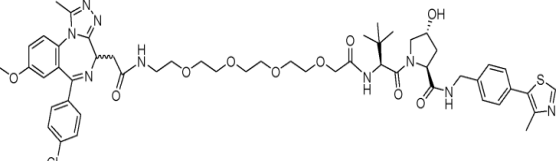
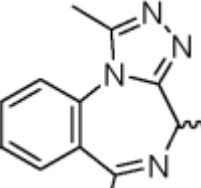
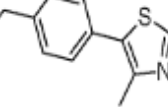
<sup>1</sup><https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/053016118/publication/WO2016146985A1?q=pn%3DWO2016146985>



Oficio N° 11502 de 2 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0008369

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2023/0008369 del 21 de noviembre de 2023) refiere a: “Un compuesto que tiene la estructura química: (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | D1                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                | <br>(compuesto MZP-11 – pág. 95)<br>(ver también los demás ejemplos) |
| los anillos A, B, y C se seleccionan independientemente de arilo de 5 o 6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, donde el contacto entre los círculos indica la fusión de los anillos,                                                                                                                | Anillo fusionado entre tres posibilidades:<br>                      |
| L <sub>PTM</sub> es un enlace o alquilo de C1-6.                                                                                                                                                                                                                                                                                                | No menciona                                                                                                                                            |
| el anillo D se selecciona de arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros, o heterocicloalquilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de alquilo de C1-6, haloalquilo de C <sub>1-6</sub> , halógeno, hidroxilo, y ciano; |                                                                    |

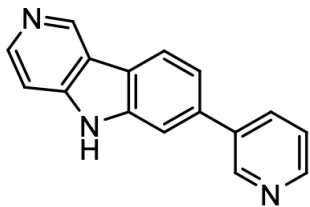
El documento D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga compuestos ligandos de unión a proteína de ubiquitina ligasa de molécula pequeña E3, y su utilidad en quimeras dirigidas a proteólisis (PROTAC), que incluyen nuevos compuestos ligando de unión a proteína de ubiquitina ligasa de molécula pequeña E3 que inducen selectivamente la degradación de la proteína BRD4 en el bromodominio de la familia de proteínas BET (pág. 1, líneas 3 a 8).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y los compuestos divulgados en el documento D1, consiste en que la L<sub>PTM</sub> es un enlace o alquilo de C<sub>1-6</sub>.

No hay evidencia de que con la L<sub>PTM</sub> como enlace o alquilo de C<sub>1-6</sub> se obtengan compuestos con un efecto técnico superior o sorprendente, cuando se observan a la luz de los compuestos revelados en el documento D1. Al revisar el capítulo descriptivo, no se observan pruebas datos, ensayos o ejemplos comparativos, que permitan reconocer la ventaja técnica sobre los compuestos del documento D1. Se hace especial énfasis, en que al revisar los compuestos particulares de las reivindicaciones 4 y 5 (que comprenden las antiguas definiciones de PTM de las anteriores reivindicaciones 9 y 10), como por ejemplo el primer compuesto de la reivindicación 5:

Oficio N° 11502 de 2 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0008369



(y todos los demás reclamados en el último pliego reivindicatorio) no presentan evidencia en la descripción de un efecto técnico sorprendente, superior o inesperado puesto que los ensayos son dirigidos a moléculas mucho más complejas y grandes y por tanto solo las moléculas PTM reclamadas no demuestran nivel inventivo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los compuestos ligandos de unión a proteína de ubiquitina ligasa de molécula pequeña E3 conocidos en el documento D1, con el fin de proporcionar compuestos alternativos?

Sin embargo, realizar modificaciones en el enlazador la  $L_{PTM}$  ya se sugería en el mismo documento D1, puesto que allí se revelan compuestos ligandos de unión a proteína de ubiquitina ligasa de molécula pequeña E3, que en el anillo tricíclico puede contener sustituciones del tipo alquilo, alquenilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, fluoroalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, trifluorometilo, entre otros (ver ejemplos de D1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a modificar el enlazador la  $L_{PTM}$  del anillo fusionado tricíclico de los compuestos del documento D1, de manera alternativa, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 2 a 7 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a los compuestos reclamados, por lo cual se considera que también carecen de nivel inventivo.

## 9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

| Ítem | Documento    | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|--------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | WO2016146985 | 1 a 7                      | Nivel inventivo      |

## 10. Respuesta a los argumentos del solicitante

En respuesta al primer examen de fondo, el solicitante presenta los siguientes argumentos:

1) Con el fin de avanzar en el enjuiciamiento de la presente solicitud, sin que esto signifique que el solicitante acepta las anteriores objeciones, es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 7 reivindicaciones, que encuentran su debido sustento en las reivindicaciones y la descripción originalmente presentadas, sin que ello conlleve ampliación de la invención. Se modifican las presentes reivindicaciones para eliminar los términos «alquenilo», «alcoxi», «fluoroalcoxi», «alquilamino», y «dialquilamino», a fin de especificar los rangos de carbono para todos los grupos alquilo y haloalquilo, y alinearse más estrechamente con los compuestos ejemplificados.

Oficio N° 11502 de 2 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0008369

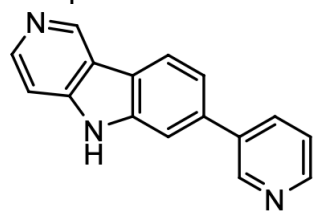
2) En relación con el requisito de nivel inventivo, el solicitante manifiesta lo siguiente: “(...) Las actuales reivindicaciones de la presente solicitud especifican porciones de proteínas diana con un núcleo basado en anillos fusionados 6-5-6 que está unido a un anillo de 6 miembros. Diferente a las reivindicaciones de la presente solicitud, el documento D1 revela compuestos a base de pirrolidina, compuestos a base de anillos fusionados 5-7-5 y compuestos PROTAC. Por lo tanto, la persona del oficio medianamente versada en la materia estaría motivada por el documento D1 a buscar compuestos adicionales a base de pirrolidina, compuestos a base de anillos fusionados 5-7-5 y compuestos PROTAC. Dichos compuestos divulgados en el documento D1 son estructuralmente distintos de los compuestos que se reclaman en la presente solicitud, y, por lo tanto, la persona del oficio en conocimiento del documento D1 se alejaría de la invención de la presente solicitud (...)”

Frente a los anteriores argumentos, esta Oficina se permite señalar lo siguiente:

1) En primer lugar, es necesario señalar que se da traslado al solicitante de la Oposición presentada por LABORATORIOS LEGRAND S.A. para que tenga la oportunidad procesal de manifestarse sobre los argumentos allí establecidos.

2) En cuanto a requisito de claridad y concisión, esta Oficina considera que las reivindicaciones 1 a 3 reclaman un sinnúmero de compuestos de manera genérica que no permite identificar los compuestos que se pretenden proteger con claridad y concisión. Por lo tanto, se mantienen las objeciones sobre las reivindicaciones 1 a 3.

3) En cuanto al requisito de nivel inventivo, esta Oficina no observa que los compuestos reclamados tengan nivel inventivo, como se advirtió líneas arriba, no hay evidencia de que con la  $L_{PTM}$  como enlace o alquilo de  $C_{1-6}$  se obtengan compuestos con un efecto técnico superior o sorprendente, cuando se observan a la luz de los compuestos revelados en el documento D1. Al revisar el capítulo descriptivo, no se observan pruebas, datos, ensayos o ejemplos comparativos, que permitan reconocer la ventaja técnica sobre los compuestos del documento D1. Nuevamente, se resalta que al revisar los compuestos particulares de las reivindicaciones 4 y 5 (que comprenden las antiguas definiciones de PTM de las anteriores reivindicaciones 9 y 10), como por ejemplo el primer compuesto de la reivindicación 5:



(y todos los demás reclamados en el último pliego reivindicatorio) no presentan evidencia en la descripción de un efecto técnico sorprendente, superior o inesperado puesto que los ensayos son dirigidos a moléculas mucho más complejas y grandes y por tanto solo las moléculas PTM reclamadas no demuestran nivel inventivo.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación

Oficio N° 11502 de 2 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0008369

a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez  
**DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES**

Oficio N° 11502 de 2 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0008369

INFORME DE BÚSQUEDA  
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

|                                                                                                                     |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                      |                                        |                                               |        |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|--------|--|
| Solicitud No.                                                                                                       |                                                                       | Examen de patentabilidad                        |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                      |                                        |                                               |        |  |
| NC2023/0008369                                                                                                      |                                                                       | 1°                                              |                                        | 2°                                                                                                                                                                                                                                                               | X                                                    | 3°                                     |                                               | Revoca |  |
| Solicitud Internacional No.                                                                                         |                                                                       | Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)      |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                      |                                        |                                               |        |  |
| PCT/US2017/059604                                                                                                   |                                                                       | 1 de noviembre de 2017                          |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                      |                                        |                                               |        |  |
| Fecha de determinación estado de la técnica<br>(DD/MM/AÑO)                                                          |                                                                       |                                                 |                                        | Prioridad                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                      | Presentación                           |                                               |        |  |
| 01/11/ 2016                                                                                                         |                                                                       |                                                 |                                        | X                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                      |                                        |                                               |        |  |
| Solicitante                                                                                                         |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                      |                                        |                                               |        |  |
| ARVINAS OPERATIONS, INC.                                                                                            |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                      |                                        |                                               |        |  |
| Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:                                                                 |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                      |                                        |                                               |        |  |
| Art. 14                                                                                                             | -                                                                     | Art. 15                                         | -                                      | Art. 20                                                                                                                                                                                                                                                          | -                                                    | Art. 25 (Falta de unidad de invención) |                                               | -      |  |
| CRITERIOS DE BÚSQUEDA                                                                                               |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                      |                                        |                                               |        |  |
| Reivindicaciones objeto de búsqueda                                                                                 |                                                                       |                                                 |                                        | 1 a 7                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                      |                                        |                                               |        |  |
| Palabras clave utilizadas                                                                                           |                                                                       |                                                 |                                        | BIFUNCTIONAL COMPOUNDS ;<br>MODULATORS OF RAPIDLY ACCELERATED ;<br>TAU PROTEIN;<br>VON HIPPEL-LINDAU, CEREBLON, INHIBITORS OF<br>APOTOSIS PROTEINS OR MOUSE DOUBLE-MINUTE<br>HOMOLOG 2 LIGAND ;<br>UBIQUITIN LIGASE ;<br>EFFECT DEGRADATION ;<br>TARGET PROTEIN. |                                                      |                                        |                                               |        |  |
| Clasificaciones utilizadas para la búsqueda                                                                         |                                                                       |                                                 |                                        | CIP:                                                                                                                                                                                                                                                             | C07D 471/04, A61K 31/437, A61K 31/4035, A61K 31/4439 |                                        |                                               |        |  |
|                                                                                                                     |                                                                       |                                                 |                                        | CPC:                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                      |                                        |                                               |        |  |
| DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES<br>(Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.) |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                      |                                        |                                               |        |  |
| Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas                                                                   | N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP <sup>(1)</sup> | Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA) | Reivindicaciones /Secuencias afectadas | Citas relevantes del estado de la técnica                                                                                                                                                                                                                        |                                                      |                                        | Categoría del documento citado <sup>(2)</sup> |        |  |
| EPO/USPTO/ISA/PATBASE                                                                                               | WO2016149668                                                          | 22/09/2016                                      | N/A                                    | N/A                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                      |                                        | A                                             |        |  |
|                                                                                                                     | WO2016146985                                                          | 22/09/2016                                      | 1 a 7                                  | Reivindicación 1 y todos los ejemplos (tal como por ej: MZP-11)                                                                                                                                                                                                  |                                                      |                                        | X                                             |        |  |
|                                                                                                                     | US2015291562                                                          | 15/10/2015                                      | N/A                                    | N/A                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                      |                                        | A                                             |        |  |
|                                                                                                                     | WO2015173225                                                          | 19/11/2015                                      | N/A                                    | N/A                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                      |                                        | A                                             |        |  |
|                                                                                                                     | WO2013176698                                                          | 28/11/2013                                      | N/A                                    | N/A                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                      |                                        | A                                             |        |  |
|                                                                                                                     | WO2015160845                                                          | 22/10/2015                                      | N/A                                    | N/A                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                      |                                        | A                                             |        |  |
|                                                                                                                     | Martin-Kohler, A. Helvetica Chimica Acta                              | 26/04/2004                                      | N/A                                    | N/A                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                      |                                        | A                                             |        |  |
|                                                                                                                     | Scott, J. S. et al., ACS Medicinal Chemistry Letters                  | 23/12/2015                                      | N/A                                    | N/A                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                      |                                        | A                                             |        |  |
|                                                                                                                     | CN103159736                                                           | 13/05/2015                                      | N/A                                    | N/A                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                      |                                        | A                                             |        |  |
|                                                                                                                     | WO2006084015                                                          | 10/08/2006                                      | N/A                                    | N/A                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                      |                                        | A                                             |        |  |
| WO2018098280                                                                                                        | 31/05/2018                                                            | N/A                                             | N/A                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                      | A                                      |                                               |        |  |



Oficio N° 11502 de 2 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0008369

|                                                                                                                                                                                                                                                                    |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
|                                                                                                                                                                                                                                                                    | US2015141470   | 21/05/2015                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | N/A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | N/A | A   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                    | WO2013097224   | 04/07/2013                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | N/A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | N/A | A   |
| USPTO/ORBIT                                                                                                                                                                                                                                                        | US2013029993   | 31/01/2013                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | N/A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | N/A | A   |
| SIPI                                                                                                                                                                                                                                                               | NC2019/0007894 | 23/07/2019                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | N/A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | N/A | A,P |
|                                                                                                                                                                                                                                                                    | NC2019/0007091 | 28/06/2019                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | N/A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | N/A | A,P |
|                                                                                                                                                                                                                                                                    | NC2020/0010992 | 30/03/2020                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | N/A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | N/A | A,P |
| (1) Cita completa literatura no patente (LNP)<br><br>Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.<br><br>O<br><br>Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx. |                | Scott, J. S. et al., 2015, "Tetrahydroisoquinoline Phenols: Selective Estrogen Receptor Downregulator Antagonists with Oral Bioavailability in Rat", <i>ACS Medicinal Chemistry Letters</i> , vol. 7, no. 1, págs 94 - 99, Recuperado de: <a href="http://dx.doi.org/10.1021/acsmedchemlett.5b00413">http://dx.doi.org/10.1021/acsmedchemlett.5b00413</a> . |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                    |                | Martin-Kohler, A. et al., (2004), "Furo [2,3-d] pyrimidines and Oxazolo [5,4-d] pyrimidines as Inhibitors of Receptor Tyrosine Kinases (RTK)", <i>Helvetica Chimica Acta</i> , vol. 87, no. 4, págs 957 - 961, Recuperado de: <a href="http://dx.doi.org/10.1002/hlca.200490089">http://dx.doi.org/10.1002/hlca.200490089</a>                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                    |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                    |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |     |
| (2) Categorías de documentos citados                                                                                                                                                                                                                               |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |     |
| “A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.                                                                                                                                                            |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. |     |     |
| “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.                                                                                                                                         |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.                                                                                                                                                                          |     |     |
| “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan.                          |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.                                                                                       |     |     |
| “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A.                                                                          |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |     |
| “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.                                                                                                                               |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |     |
| Fecha del reporte de búsqueda: 23/08/2023                                                                                                                                                                                                                          |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |     |