

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 7202 de 27 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016181

Señores  
**PROTEOSTASIS THERAPEUTICS, INC.**

**TÍTULO DE LA SOLICITUD:** “COMPUESTOS DERIVADOS DE (2-METIL-1-FENIL-1H-PIRROL O 1H-INDOL) SUSTITUIDO PROPAN-1-ONA INHIBIDORES DE USP14”

**NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL:** PCT/US2019/039600

**FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL:** 27 de junio de 2019.

**PRIORIDAD:** 27/06/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/690,563  
27/06/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/690,565

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. Modificaciones presentadas**

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 10 de abril de 20213 bajo el número NC2020/0016181, 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.

### **2. Objeto de la invención**

El problema planteado consiste en la necesidad de compuestos y composiciones farmacéutica para tratar afecciones asociadas con la disfunción de la proteostasis y/o que proporcionen tratamientos basados en el aumento de la actividad del proteosoma.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea compuestos de fórmula (Ib) y (III) que tienen un anillo de pirrol (que puede estar fusionado con un fenilo) unido a un N-heterociclo de 6 a 12 miembros, que inhiben la Usp14, para el tratamiento de una afección asociada con una disfunción en la proteostasis, métodos para aumentar la actividad del proteosoma y métodos para el tratamiento de un cáncer o tumor.

### **3. Reivindicaciones estudiadas**

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 10 de abril de 2023.

### **4. De la solicitud de patente**

#### **4.1. Reivindicaciones**

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

Oficio N° 7202 de 27 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016181

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

- Esta oficina informa que, en las reivindicaciones 1, 14, 15 y 28 el término: “solvato” no tienen sustento en la descripción. Se sugiere eliminarlo de dichas reivindicaciones porque no se encuentran soportados en la solicitud.
- Esta oficina informa que, en las reivindicaciones 1, 2, 10, 11, 12, 15, 16, 26 y 27, las expresiones: “opcionalmente” y “uno o más”, precediendo una característica no es limitativo, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.
- Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1, 2, 10, 11, 12, 15, 24, 27, 30, no son concisas porque las definiciones de Z, R1, R2, R3b, R3c, Rd, R4, R5, comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción, igualmente, menciona específicamente los posibles sustituyentes de acuerdo con los compuestos revelados y probados que se encuentran en la descripción.

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

## 5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 27 de junio de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Ítem | Documento                                                    | Título                                                                                                  | Fecha de publicación     |
|------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| D1   | WO2015073528                                                 | “Proteasome activity enhancing compounds”                                                               | 21 de mayo de 2015       |
| D2   | WO2011094545                                                 | “Compositions and methods for enhancing proteasome activity”                                            | 4 de agosto de 2011      |
| D3   | Boselli, M. et al.<br><i>Journal of Biological Chemistry</i> | “An inhibitor of proteosomal deubiquitinating enzyme USP14 induces tau elimination in cultured neurons” | 26 de septiembre de 2017 |

D1<sup>1</sup> divulga compuestos que tienen la Fórmula (I), (II), (III), (IV) y (V), sus composiciones, los métodos de síntesis de los compuestos de interés y los métodos para el tratamiento de una condición asociada con una disfunción en la proteostasis, tal como cáncer, condiciones inflamatorias, neurodegeneración, condiciones metabólicas, que comprende administrar una cantidad efectiva de dicho compuesto (Resumen; Pág. 2-9; Pág. 20-76;

<sup>1</sup>[https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2015073528A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20150521&DB=&locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2015073528A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20150521&DB=&locale=en_EP)

Oficio N° 7202 de 27 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016181

Tabla 1; Pág. 77, lín. 1-17; esquema 1; Pág. 81, Ej. 1-73; Pág. 228-291; Tablas 2 y 3; Reivindicación 1).

D2<sup>2</sup> divulga compuestos, composiciones y métodos para la inhibición de Uspl4, la mejora de la actividad de proteasoma y el tratamiento de proteinopatías (Resumen; Pág. 19, lín. 16 a Pág. 21, lín. 4; Pág. 46-53; Ej. 1-8; Reivindicación 1; Fig. 1-47).

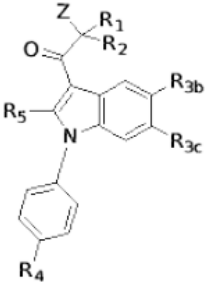
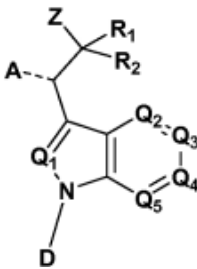
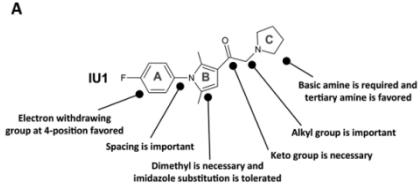
D3<sup>3</sup> divulga un inhibidor de la enzima desubiquitinante proteasómica USP14 induce la eliminación de tau en neuronas cultivadas, que corresponde a un compuesto que tiene una amina terciaria (ya sea en forma de cualquier anillo) y que tiene una buena actividad (Pág. 19211, Fig. 1; Pág. 19212-19218, Fig. 2-6; esquema 1, Pág. 19219).

6. 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.

6.1. Nivel Inventivo

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 (NC2020/0016181 del 10 de abril de 2023) refiere a: “Un compuesto que tiene la Fórmula (Ib) (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

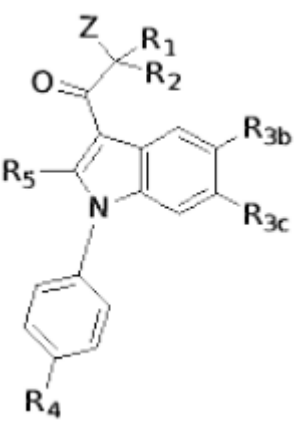
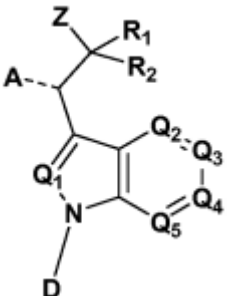
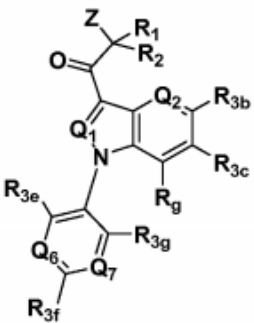
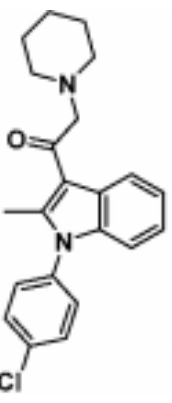
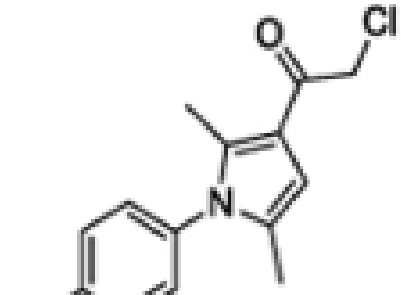
| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                                         | D1                                                                                                                                                                                                                                                             | D3                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Un compuesto que tiene la Fórmula (Ib):</p>  | <p>Un compuesto de fórmula (I):</p>  <p>(Pág. 2-9; Pág. 20-76, Tabla 1; Pág. 77, lín. 1-17; esquema 1; Pág. 81, Ej. 1-73; Pág. 228-291; Tablas 2 y 3; Reivindicación 1)</p> | <p>Compuestos que presentan una amina terciaria, en forma de anillo</p>  <p>(Pág. 19211, Fig. 1 A)</p> |
|                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                             |

<sup>2</sup>[https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2011094545A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20110804&DB=&locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2011094545A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20110804&DB=&locale=en_EP)  
3 Boselli, M., et al. An inhibitor of proteosomal deubiquitinating enzyme USP14 induces tau elimination in cultured neurons. *Journal of Biological Chemistry* 292(47). Pp 19211-19219. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28972160/>



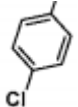
Oficio N° 7202 de 27 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016181

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <br>(Página 2; Reivindicación 1)<br><br><br>(II);<br>(Pág. 5)<br><br><br>(Pág. 20, Tabla 1, compuesto 87;<br>Pág. 228, Tabla 2, compuesto 87)                                                                                                         | <br><b>3</b><br>(Esquema 1) |
| <p>R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido, alquenilo C2-C10 opcionalmente sustituido, alquinilo C2-C10 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C12 opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C3-C12 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N3, ORc, NRdRd, C(O)ORc, NO2, CN, C(O)Rc, C(O)NRdRd, NRdC(O)Rc, NRdS(O)nRc, N(Rd)(COORc),</p> | <p>Q1 es C(Ra) o nitrógeno; donde Ra es hidrógeno, alquilo C1-10 opcionalmente sustituido, alquenilo C2-C10 opcionalmente sustituido, alquinilo C2-C10 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C12 opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C3-C12 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N3, ORc, NRdRd, C(O)ORc, NO2, CN, C(O)Rc, C(O)C(O)Rc, C(O)NRdRd, NRdC(O)Rc, NRdS(O)nRc, N(Rd)(COORc), NRdC(O)C(O)Rc, NRdC(O)NRdRd, NRdS(O)nNRdRd, NRdS(O)nRc, S(O)nRc, S(O)nNRdRd,</p> |                                                                                                                |

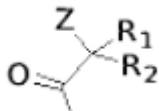
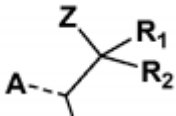
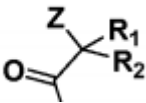
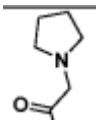
Oficio N° 7202 de 27 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016181

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| NRdC(O)C(O)Rc,<br>NRdC(O)NRdRd,<br>NRdS(O)nNRdRd,<br>NRdS(O)nRc, S(O)nRc,<br>S(O)nNRdRd,<br>OC(O)ORc, (C=NRd)Rc,<br>OC(O)Rc, heterocíclico<br>opcionalmente sustituido y<br>heteroarilo<br>opcionalmente sustituido                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | OC(O)ORc, (C=NRd)Rc, OC(O)Rc,<br>heterocíclico opcionalmente<br>sustituido y heteroarilo<br>opcionalmente sustituido<br>(Reivindicación 1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
|  <p>Donde R<sup>4</sup> es hidrógeno,<br/>alquilo C1-C10<br/>opcionalmente sustituido,<br/>alqueno C2-C10<br/>opcionalmente sustituido,<br/>alquino C2-C10<br/>opcionalmente sustituido,<br/>cicloalquilo C3-C12<br/>opcionalmente sustituido,<br/>cicloalqueno C3-C12<br/>opcionalmente sustituido,<br/>arilo opcionalmente<br/>sustituido, halo, N3, ORc,<br/>NRdRd, C(O)ORc, NO<sub>2</sub>, CN,<br/>C(O)Rc, C(O)C(O)Rc,<br/>C(O)NRdRd, NRdC(O)Rc,<br/>NRdS(O)nRc,<br/>N(Rd)(COORc),<br/>NRdC(O)C(O)Rc,<br/>NRdC(O)NRdRd,<br/>NRdS(O)nNRdRd,<br/>NRdS(O)nRc, S(O)nRc,<br/>S(O)nNRdRd, OC(O)ORc<br/>(C=NRd)Rc, OC(O)Rc,<br/>heterocíclico opcionalmente<br/>sustituido y heteroarilo<br/>opcionalmente Sustituido</p> | <p>D es seleccionado de: hidrógeno,<br/>alquilo C1-C10 opcionalmente<br/>sustituido, alqueno C2-C10<br/>opcionalmente sustituido,<br/>alquino C2-C10 opcionalmente<br/>sustituido, cicloalquilo C3-C12<br/>opcionalmente sustituido,<br/>cicloalqueno C3-C12<br/>opcionalmente sustituido, arilo<br/>opcionalmente sustituido, halo, N3,<br/>ORc, NRdRd, C(O)ORc, NO<sub>2</sub>, CN,<br/>C(O)Rc, C(O)C(O)Rc, C(O)NRdRd,<br/>NRdC(O)Rc, NRdS(O)nRc,<br/>N(Rd)(COORc), NRdC(O)C(O)Rc,<br/>NRdC(O)NRdRd,<br/>NRdS(O)nNRdRd, NRdS(O)nRc,<br/>S(O)nRc, S(O)nNRdRd,<br/>OC(O)ORc, (C=NRd)Rc, OC(O)Rc,<br/>heterocíclico opcionalmente<br/>sustituido y heteroarilo<br/>opcionalmente Sustituido<br/>(Reivindicación 1)</p>  <p>(Pág. 20, Tabla 1, compuesto 87)</p> |  |
| R3b y R3c se seleccionan<br>de: hidrógeno, alquilo C1-<br>C10 opcionalmente<br>sustituido, alqueno C2-C10<br>opcionalmente<br>sustituido, alquino C2-C10<br>opcionalmente sustituido,<br>cicloalquilo C3-C12<br>opcionalmente<br>sustituido, cicloalqueno C3-<br>C12 opcionalmente<br>sustituido, arilo<br>opcionalmente sustituido,<br>halo, N3, ORc, NRdRd,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | R3b y R3c se seleccionan de:<br>hidrógeno, alquilo C1-C10<br>opcionalmente sustituido, alqueno<br>C2-C10 opcionalmente<br>sustituido, alquino C2-C10<br>opcionalmente sustituido,<br>cicloalquilo C3-C12 opcionalmente<br>sustituido, cicloalqueno C3-C12<br>opcionalmente sustituido, arilo<br>opcionalmente sustituido, halo, N3,<br>ORc, NRdRd, C(O)ORc, NO <sub>2</sub> , CN,<br>C(O)Rc, C(O)C(O)Rc, C(O)NRdRd,<br>NRdC(O)Rc,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |

Oficio N° 7202 de 27 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016181

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p>C(O)ORc, NO2, CN, C(O)Rc, C(O)C(O)Rc, C(O)NRdRd, NRdC(O)Rc, NRdS(O)nRc, N(Rd)(COORc), NRdC(O)C(O)Rc, NRdC(O)NRdRd, NRdS(O)nNRdRd, NRdS(O)nRc, S(O)nRc, S(O)nNRdRd, OC(O)ORc, (C=NRd)Rc, OC(O)Rc, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido</p>                                                                                                                                                                                                 | <p>NRdS(O)nRc, N(Rd)(COORc), NRdC(O)C(O)Rc, NRdC(O)NRdRd, NRdS(O)nNRdRd, NRdS(O)nRc, S(O)nRc, S(O)nNRdRd, OC(O)ORc, (C=NRd)Rc, OC(O)Rc, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido<br/>(Pág. 5, lín. 17 a 6, lín. 4)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
| <div>  <p>Donde Z es N-heterocíclico puenteado de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido</p> <p>R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan de: hidrógeno, alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido, alquenilo C2-C10 opcionalmente sustituido, alquinilo C2-C10 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C12 opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C3-C12 opcionalmente sustituido</p> </div> | <div>  <p>Donde A es C=O</p> <p>Z es NRbRb, arilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido;</p> <p>R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan de: hidrógeno, alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido, alquenilo C2-C10 opcionalmente sustituido, alquinilo C2-C10 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C12 opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C3-C12 opcionalmente sustituido<br/>(Reivindicación 1)</p> <div>  <p>(Fórmula II, Pág. 5)</p> <div>  <p>(Pág. 20, Tabla 1, compuesto 87)</p> <div>  <p>(pág. 21, Tabla 1, compuesto 88)</p> </div> </div> </div> </div> |  |

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga compuestos derivados de pirrol fusionados con fenilo unidos a un heterociclo con nitrógeno como heteroátomo (Pág. 2-9; Pág. 20-76, Tabla 1;



**Oficio N° 7202 de 27 de abril de 2023**

Ref. Expediente N° NC2020/0016181

Pág. 77, lín. 1-17; esquema 1; Pág. 81, Ej. 1-73; Pág. 228-291; Tablas 2 y 3; Reivindicación 1).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en que Z es un N-heterocíclico puenteado.

No hay evidencia de que el incluir a Z como un N-heterocíclico puenteado proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que la actividad de Usp14 ya había sido previsto en dicho documento puesto que los compuestos descritos allí son potenciadores de la actividad de proteasoma (Resumen; Pág. 2-9).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de proporcionar otro compuesto alternativo?

Sin embargo, el incluir a Z como un N-heterocíclico puenteado para potenciar la actividad de proteasoma, ya está divulgado en D1 menciona que en dicha posición se encuentra un N-heterociclo, sin embargo, la presente solicitud no revela datos comparativos en donde se observe algún efecto técnico atribuido al N-heterocíclico puenteado de los compuestos reivindicados. Vale la pena anotar que los datos de actividad mostrados en la descripción no son extrapolables a todos los compuestos reclamados, por lo que sería especulativo afirmar que hay diferencias importantes entre los compuestos reivindicados en relación con los que se encontraban publicados en D1.

Igualmente, hay que tener en cuenta que este tipo de compuestos con una amina terciaria en forma de anillo ya se habían divulgado en el documento D3 que un inhibidor de la enzima desubiquitinante proteasómica USP14 induce la eliminación de tau en neuronas cultivadas, que corresponde a un compuesto que tiene una amina terciaria (ya sea en forma de cualquier anillo) y que tiene una buena actividad (Pág. 19211, Fig. 1; Pág. 19212-19218, Fig. 2-6; esquema 1, Pág. 19219).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir algún grupo N-heterociclo (puenteado o no) de D3 en los compuestos derivados de pirrol fusionados de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

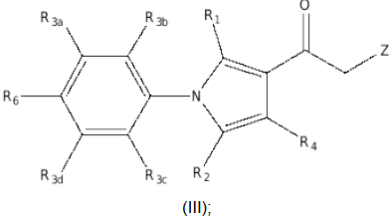
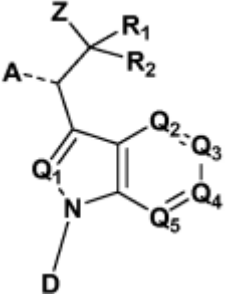
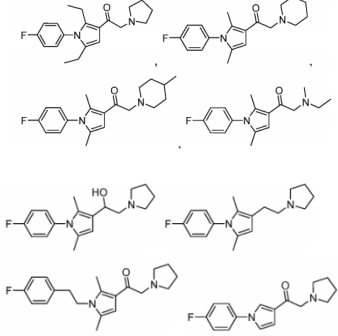
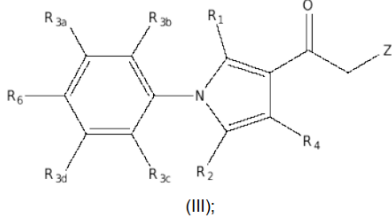
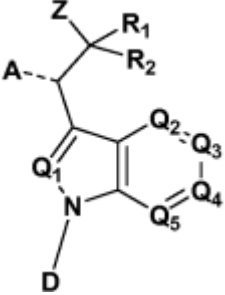
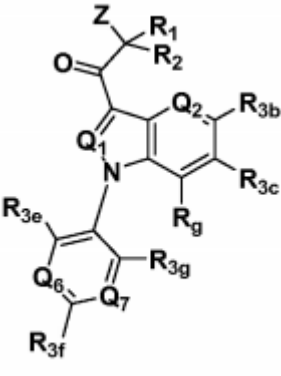
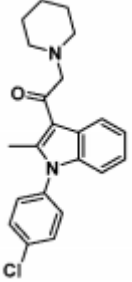
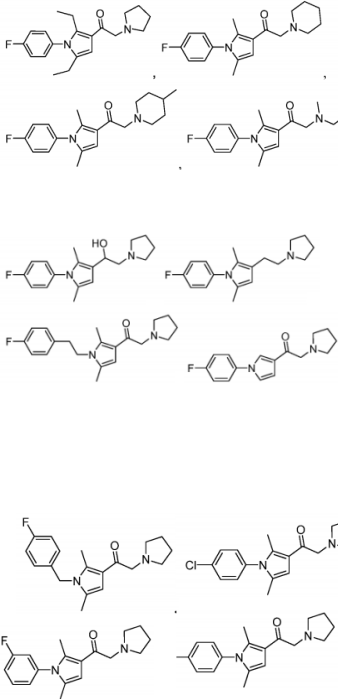
Adicionalmente, D1 menciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos derivados de pirrol fusionados (reivindicación 79).

La reivindicaciones dependientes 2 a 14, así como la 29 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

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 15 (NC2020/0016181 del 11 de abril de 2023) refiere a: *“Un compuesto que tiene la Fórmula (III) (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

Oficio N° 7202 de 27 de abril de 2023

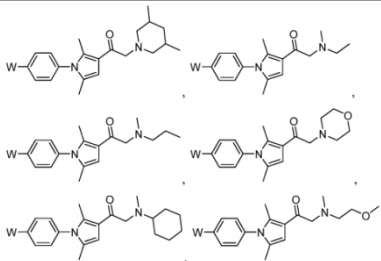
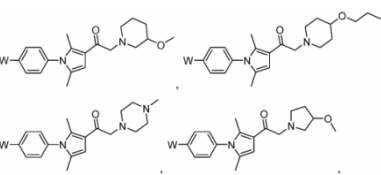
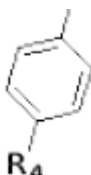
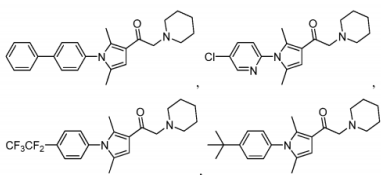
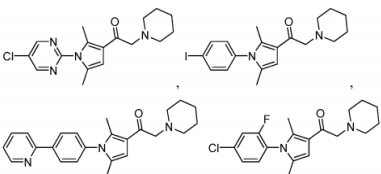
Ref. Expediente N° NC2020/0016181

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                                                      | D1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | D2                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Un compuesto que tiene la Fórmula (III):</p>  <p>(III);</p> | <p>Un compuesto de fórmula (I):</p>  <p>(Pág. 2-9; Pág. 20-76, Tabla 1; Pág. 77, lín. 1-17; esquema 1; Pág. 81, Ej. 1-73; Pág. 228-291; Tablas 2 y 3; Reivindicación 1)</p>                                                              |  <p>(Resumen; Pág. 19, lín. 16 a Pág. 21, lín. 4; Pág. 46-53; Ej. 1-8; Reivindicación 1; Fig. 1-47)</p> |
|  <p>(III);</p>                                               |  <p>(Página 2; Reivindicación 1)</p>  <p>(II);<br/>(Pág. 5)</p>  |  <p>(Compuestos, pág. 46)</p>                                                                         |



Oficio N° 7202 de 27 de abril de 2023

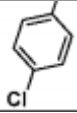
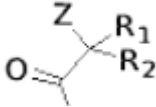
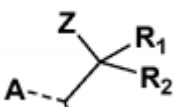
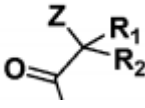
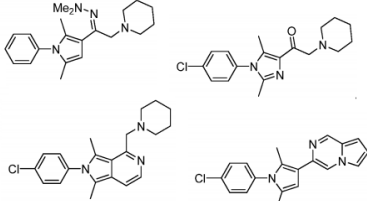
Ref. Expediente N° NC2020/0016181

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | (Pág. 20, Tabla 1, compuesto 87; Pág. 228, Tabla 2, compuesto 87)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  <p>(Compuestos, Pág. 49)</p>  <p>(Compuestos, Pág. 50)</p>    |
| <p>R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido, alquenilo C2-C10 opcionalmente sustituido, alquinilo C2-C10 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C12 opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C3-C12 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N3, ORc, NRdRd, C(O)ORc, NO2, CN, C(O)Rc, C(O)C(O)Rc, C(O)NRdRd, NRdC(O)Rc, NRdS(O)nRc, N(Rd)(COORc), NRdC(O)C(O)Rc, NRdC(O)NRdRd, NRdS(O)nNRdRd, NRdS(O)nRc, S(O)nRc, S(O)nNRdRd, OC(O)ORc, (C=NRd)Rc, OC(O)Rc, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido</p>                                                                                           | <p>Q1 es C(Ra) o nitrógeno; donde Ra es hidrógeno, alquilo C1-10 opcionalmente sustituido, alquenilo C2-C10 opcionalmente sustituido, alquinilo C2-C10 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C12 opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C3-C12 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N3, ORc, NRdRd, C(O)ORc, NO2, CN, C(O)Rc, C(O)C(O)Rc, C(O)NRdRd, NRdC(O)Rc, NRdS(O)nRc, N(Rd)(COORc), NRdC(O)C(O)Rc, NRdC(O)NRdRd, NRdS(O)nNRdRd, NRdS(O)nRc, S(O)nRc, S(O)nNRdRd, OC(O)ORc, (C=NRd)Rc, OC(O)Rc, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido (Reivindicación 1)</p> |                                                                                                                                                                                                                                       |
|  <p>Donde R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido, alquenilo C2-C10 opcionalmente sustituido, alquinilo C2-C10 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C12 opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C3-C12 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N3, ORc, NRdRd, C(O)ORc, NO2, CN, C(O)Rc, C(O)C(O)Rc, C(O)NRdRd, NRdC(O)Rc, NRdS(O)nRc, N(Rd)(COORc), NRdC(O)C(O)Rc, NRdC(O)NRdRd, NRdS(O)nNRdRd, NRdS(O)nRc, S(O)nRc, S(O)nNRdRd, OC(O)ORc, (C=NRd)Rc, OC(O)Rc, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido</p> | <p>D es seleccionado de: hidrógeno, alquilo C1-C10 opcionalmente sustituido, alquenilo C2-C10 opcionalmente sustituido, alquinilo C2-C10 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C12 opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C3-C12 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, halo, N3, ORc, NRdRd, C(O)ORc, NO2, CN, C(O)Rc, C(O)C(O)Rc, C(O)NRdRd, NRdC(O)Rc, NRdS(O)nRc, N(Rd)(COORc), NRdC(O)C(O)Rc, NRdC(O)NRdRd, NRdS(O)nNRdRd, NRdS(O)nRc, S(O)nRc, S(O)nNRdRd, OC(O)ORc, (C=NRd)Rc, OC(O)Rc, heterocíclico opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido (Reivindicación 1)</p>               |  <p>(Compuestos, Pág. 52)</p>  <p>(Compuestos, Pág. 52)</p> |



Oficio N° 7202 de 27 de abril de 2023

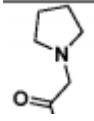
Ref. Expediente N° NC2020/0016181

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  <div>(Pág. 20, Tabla 1, compuesto 87)</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                    |
| <p>R3b y R3c se seleccionan de:<br/>hidrógeno, alquilo C1-C10<br/>opcionalmente sustituido,<br/>alquenilo C2-C10 opcionalmente<br/>sustituido, alquinilo C2-C10<br/>opcionalmente sustituido,<br/>cicloalquilo C3-C12<br/>opcionalmente<br/>sustituido, cicloalquenilo C3-C12<br/>opcionalmente sustituido, arilo<br/>opcionalmente sustituido,<br/>halo, N3, ORc, NRdRd, C(O)ORc,<br/>NO2, CN, C(O)Rc, C(O)C(O)Rc,<br/>C(O)NRdRd, NRdC(O)Rc,<br/>NRdS(O)nRc, N(Rd)(COORc),<br/>NRdC(O)C(O)Rc,<br/>NRdC(O)NRdRd,<br/>NRdS(O)nNRdRd,<br/>NRdS(O)nRc, S(O)nRc,<br/>S(O)nNRdRd, OC(O)ORc,<br/>(C=NRd)Rc, OC(O)Rc,<br/>heterocíclico<br/>opcionalmente sustituido y<br/>heteroarilo opcionalmente<br/>sustituido</p> | <p>R3b y R3c se seleccionan de:<br/>hidrógeno, alquilo C1-C10<br/>opcionalmente sustituido,<br/>alquenilo C2-C10 opcionalmente<br/>sustituido, alquinilo C2-C10<br/>opcionalmente sustituido,<br/>cicloalquilo C3-C12<br/>opcionalmente<br/>sustituido, cicloalquenilo C3-C12<br/>opcionalmente sustituido, arilo<br/>opcionalmente sustituido,<br/>halo, N3, ORc, NRdRd,<br/>C(O)ORc, NO2, CN, C(O)Rc,<br/>C(O)C(O)Rc, C(O)NRdRd,<br/>NRdC(O)Rc,<br/>NRdS(O)nRc, N(Rd)(COORc),<br/>NRdC(O)C(O)Rc,<br/>NRdC(O)NRdRd,<br/>NRdS(O)nNRdRd,<br/>NRdS(O)nRc, S(O)nRc,<br/>S(O)nNRdRd, OC(O)ORc,<br/>(C=NRd)Rc, OC(O)Rc,<br/>heterocíclico<br/>opcionalmente sustituido y<br/>heteroarilo opcionalmente<br/>sustituido<br/>(Pág. 5, lín. 17 a 6, lín. 4)</p> |                                                                                                                    |
|  <p>Donde Z es N-heterocíclico<br/>puenteado de 6 a 12 miembros<br/>opcionalmente sustituido</p> <p>R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan de:<br/>hidrógeno, alquilo C1-C10<br/>opcionalmente sustituido,<br/>alquenilo C2-C10 opcionalmente<br/>sustituido, alquinilo C2-C10<br/>opcionalmente sustituido,<br/>cicloalquilo C3-C12<br/>opcionalmente<br/>sustituido, cicloalquenilo C3-C12<br/>opcionalmente sustituido</p>                                                                                                                                                                                           |  <p>Donde A es C=O<br/>Z es NRbRb, arilo<br/>opcionalmente sustituido,<br/>heterociclo opcionalmente<br/>sustituido, heteroarilo<br/>opcionalmente sustituido;<br/>R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan de:<br/>hidrógeno, alquilo C1-C10<br/>opcionalmente sustituido,<br/>alquenilo C2-C10 opcionalmente<br/>sustituido, alquinilo C2-C10<br/>opcionalmente sustituido,<br/>cicloalquilo C3-C12<br/>opcionalmente<br/>sustituido, cicloalquenilo C3-C12<br/>opcionalmente sustituido<br/>(Reivindicación 1)</p>                                                        |  <p>(Compuestos, Pág. 53)</p> |



Oficio N° 7202 de 27 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016181

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | <p>(Fórmula II, Pág. 5)</p>  <p>(Pág. 20, Tabla 1, compuesto 87)</p> <hr/>  <p>(pág. 21, Tabla 1, compuesto 88)</p> |  |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 15, ya que divulga compuestos derivados de pirrol fusionados con fenilo unidos a un heterociclo con nitrógeno como heteroátomo (Pág. 2-9; Pág. 20-76, Tabla 1; Pág. 77, lín. 1-17; esquema 1; Pág. 81, Ej. 1-73; Pág. 228-291; Tablas 2 y 3; Reivindicación 1).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 15 y el compuesto divulgado en D1, consiste en que el pirrol no se encuentra fusionado con un fenilo.

No hay evidencia de que el incluir específicamente el pirrol no fusionado con un fenilo proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que los compuestos potenciadores de la actividad de proteasoma ya habían sido previstos en dicho documento (Resumen; Pág. 2-9).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de proporcionar otro compuesto alternativo?

Sin embargo, el incluir el pirrol sin fusionarse con un fenilo, ya está divulgado en D2 que se refiere a compuestos, composiciones y métodos para la inhibición de Usp14, la mejora de la actividad de proteasoma y el tratamiento de proteinopatías, donde dichos compuestos pueden tener como núcleo central un anillo de pirrol y un sistema de sustituciones muy similar al de los compuestos de la presente solicitud (Resumen; Pág. 19, lín. 16 a Pág. 21, lín. 4; Pág. 46-53; Ej. 1-8; Reivindicación 1; Fig. 1-47). De hecho, estos compuestos derivados de pirrol pueden presentar una buena actividad como inhibidores de USP14<sup>4</sup>.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir compuestos con un pirrol sin fusionarse con un fenilo del D2 en los compuestos de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 15. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos (Reivindicación 79).

Igualmente, los documentos D1 y D2 sugieren la presencia de compuestos con unidades fusionadas y espiro cíclicos; así que sería evidente para la persona versada en la materia que busca alternativas simples para utilizar restos N-heterocíclicos adicionales, entre

4 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5702663/pdf/zbc19209.pdf>  
Página 11 de 16



Oficio N° 7202 de 27 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016181

otros compuestos con puente, en la posición Z.

Las reivindicaciones 16-27, así como las reivindicaciones 28 y 29 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 15, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

| Ítem | Documento                                                 | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|-----------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | WO2015073528                                              | 1-29                       | Nivel inventivo      |
| D2   | WO2011094545                                              | 15-29                      | Nivel inventivo      |
| D3   | Boselli, M. et al. <i>Journal of Biological Chemistry</i> | 1-14, 29                   | Nivel inventivo      |

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que se ajustaron las reivindicaciones 1, 2, 10, 11, 12, 16, 26, 27, 30 (nueva reivindicación 29) han sido modificadas para aclarar los términos “arilo”, “heteroarilo” y “heterocíclico”. El solicitante señala que: *“Ahora, se menciona ‘arilo C4-C10’, ‘heterocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos de O, S, o N’, ‘heteroarilo de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos O, S o N’”*.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que la falta de claridad del capítulo reivindicatorio aún persiste porque todavía contiene el término “opcionalmente sustituido”, “uno o más” en las reivindicaciones 1, 2, 10, 11, 12, 15, 16, 26 y 27, igualmente, se encuentra el término “solvato” en cual no está suficientemente soportado en la descripción y los grupos Z, R1, R2, R3b, R3c, Rd, R4, R5, de las reivindicaciones 1, 2, 10, 11, 12, 15, 24, 27, 30, comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección.

En lo referente a los argumentos con relación a la novedad, el solicitante manifestó que *“el grupo Z comprende un N-heterocíclico puenteado de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido... en donde la definición requiere que el sistema de anillo heterocíclico comprenda al menos un átomo de nitrógeno en el anillo y al menos un puente”*.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que se realizó un análisis nuevamente al capítulo reivindicatorio y a las enseñanzas de D1 y se evidencia que en efecto hay una diferencia estructural en el grupo Z de la presente solicitud con respecto al grupo equivalente de D1. Por tanto, se reconoce la novedad en los compuestos y composiciones farmacéuticas reivindicadas.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al nivel inventivo, el solicitante manifestó que: *“esta solicitud divulga datos de inhibición de USP14 para compuestos definidos por las reivindicaciones 1-14, a partir de la página 188, Ejemplo 5ª, Tabla 4... Los compuestos de la categoría III demostraron una IC50 inferior a 0,05*

Oficio N° 7202 de 27 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016181

*micromolar, los compuestos de la categoría II demostraron una IC50 entre 0,05 y 0,1 micromolar, los compuestos de categoría I demostraron una IC50 superior a 0,1 micromolar, y en comparación a esto, los datos de la referencia D1, que se muestran en la página 260, Ejemplo 17, Tabla 3, no evidencian resultados como los aquí mencionados... Por ejemplo, los compuestos de categoría II de las reivindicaciones 1-14 demostraron una mejora de hasta 100 veces en la inhibición en comparación con los compuestos de categoría II de la Referencia D1 (...)"*

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que si bien algunos ejemplos de los compuestos reivindicados en la presente solicitud presentan datos relevantes de IC50, sin embargo, a pesar de las precisiones presentadas en el capítulo reivindicatorio, aún se reclaman compuestos derivados de 1H-pirrol o 1H-indol sustituidos como inhibidores de USP14, bastante generales, hay una amplia cantidad de alternativas de compuestos que es especulativo afirmar que todos los compuestos tendrán las mismas ventajas de los pocos compuestos a los que se refiere el solicitante en su respuesta.

Contrario a lo que señala el solicitante, los compuestos reivindicados carecen de nivel inventivo puesto que presentan el mismo grupo farmacofórico de los compuestos de D1 y D3 y los resultados presentados en la respuesta, resultan ser los esperados para estos inhibidores de USP14. Aunque el solicitante afirma que la gran diferencia estructural se encuentra en el grupo Z, sin embargo, no está claramente definido tampoco el significado para este grupo, tan solo se menciona que es un N-heterocíclico puenteado de 6 a 12 miembros opcionalmente sustituido, ni siquiera se establecen sus posibles sustituyentes, tampoco hay datos comparativos en los casos en los que se encuentre sustituido el N-heterociclo puenteado, cuál sería su actividad, si es significativamente mejorada con respecto a lo esperado para este tipo de compuestos, de acuerdo con lo que enseña el estado de la técnica.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al nivel inventivo de las reivindicaciones 15 y sus dependientes, manifestó que: *"(...) define, por ejemplo, el grupo Z de forma más concreta, al igual que los diferentes sustituyentes de los compuestos de fórmula (III) allí mencionados... Particularmente, los compuestos de las reivindicaciones modificadas 15-23 y 25-29 incluyen un anillo central de pirrol unido a un anillo fenilo. Ahora bien, por el contrario, la referencia D1 no incluye ningún compuesto que tenga esta estructura. En cambio, la referencia D1 solo describe compuestos que tienen un anillo central de 1H-indol (compuestos de fórmula (III) y (V)) o un núcleo de 1H-pirrolo[3,2-b]piridina (compuestos de fórmula (IV))"*

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que, a pesar de los ajustes al capítulo reivindicatorio, en particular, a las reivindicaciones 15 a 29, aún persiste la falta de nivel inventivo; si bien hay una diferencia en la posición del nitrógeno en este tipo de anillos, sin embargo, el documento D2 ya mencionaba compuestos con un anillo central de pirrol unido a un anillo fenilo, específicamente, D2 se refiere a compuestos, composiciones y métodos para la inhibición de Usp14, la mejora de la actividad de proteasoma y el tratamiento de proteinopatías, donde dichos compuestos pueden tener como núcleo central un anillo de pirrol y un sistema de sustituciones muy similar al de los compuestos de la presente solicitud (Resumen; Pág. 19, lín. 16 a Pág. 21, lín. 4; Pág. 46-53; Ej. 1-8; Reivindicación 1; Fig. 1-47). Por lo anterior, se reitera que los compuestos reivindicados en la presente solicitud, en especialmente, los compuestos de las reivindicaciones 15 a 28 y sus composiciones de la reivindicación 29, carecen de nivel inventivo a la luz de los documentos D1 y D2, su efecto técnico resulta obvio y evidentemente derivado del estado de la técnica.

Oficio N° 7202 de 27 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016181

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 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.



Edna Marcela Ramirez Orozco  
**DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES**

Oficio N° 7202 de 27 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016181

INFORME DE BÚSQUEDA  
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

|                                                                                                                     |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                          |                                        |              |                                               |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------|--|
| Solicitud No.                                                                                                       |                                                                       | Examen de patentabilidad                        |                                        |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                          |                                        |              |                                               |  |
| NC2020/0016181                                                                                                      |                                                                       | 1°                                              |                                        | 2°                                                                                                                                                     | X                                                                                                                                                        | 3°                                     |              | Revoca                                        |  |
| Solicitud Internacional No.                                                                                         |                                                                       | Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)      |                                        |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                          |                                        |              |                                               |  |
| PCT/US2019/039600                                                                                                   |                                                                       | 27 de junio de 2019                             |                                        |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                          |                                        |              |                                               |  |
| Fecha de determinación estado de la técnica<br>(DD/MM/AÑO)                                                          |                                                                       |                                                 |                                        | Prioridad                                                                                                                                              |                                                                                                                                                          |                                        | Presentación |                                               |  |
|                                                                                                                     |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                          |                                        |              |                                               |  |
| Solicitante                                                                                                         |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                          |                                        |              |                                               |  |
| PROTEOSTASIS THERAPEUTICS, 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                                                                                 |                                                                       |                                                 |                                        | 1-29                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                          |                                        |              |                                               |  |
| Palabras clave utilizadas                                                                                           |                                                                       |                                                 |                                        | DERIVADOS DE INDOL; N-INDOL COMPOUNDS; DERIVADOS DE PIRROL; DERIVADOS DE PIRROL FUSIONADOS; FUSED PYRROL; PROTEOSOMA; PROTEASOMA; CÁNCER; INDOMETHACIN |                                                                                                                                                          |                                        |              |                                               |  |
| Clasificaciones utilizadas para la búsqueda                                                                         |                                                                       |                                                 |                                        | CIP:                                                                                                                                                   | C07D 405/14, C07D 491/08, C07D 403/06, C07D 403/14, C07D 417/14, C07D 451/02, C07D 451/06, A61P 25/00, A61P 25/16, A61P 25/28, A61K 31/4025, A61K 31/405 |                                        |              |                                               |  |
|                                                                                                                     |                                                                       |                                                 |                                        | 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> |  |
| SIPI                                                                                                                | 13143136                                                              | 14/06/2013                                      | -                                      | -                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                          |                                        |              | A                                             |  |
|                                                                                                                     | 14005159                                                              | 13/01/2014                                      | -                                      | -                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                          |                                        |              | A                                             |  |
| ISA                                                                                                                 | WO2015073528                                                          | 21/05/2015                                      | 1-29                                   | Pág. 2-9; Pág. 20-76, Tabla 1; Pág. 77, lín. 1-17; esquema 1; Pág. 81, Ej. 1-73; Pág. 228-291; Tablas 2 y 3; Reivindicación 1                          |                                                                                                                                                          |                                        |              | Y                                             |  |
|                                                                                                                     | WO2011094545                                                          | 4/08/2011                                       | 15-29                                  | Resumen; Pág. 19, lín. 16 a Pág. 21, lín. 4; Pág. 46-53; Ej. 1-8; Reivindicación 1; Fig. 1-47                                                          |                                                                                                                                                          |                                        |              | Y                                             |  |
|                                                                                                                     | WO2014116228                                                          | 31/07/2014                                      | -                                      | -                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                          |                                        |              | A                                             |  |
|                                                                                                                     | WO2012154967                                                          | 15/11/2012                                      | -                                      | -                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                          |                                        |              | A                                             |  |
|                                                                                                                     | Boselli, M. et al.<br><i>Journal of Biological Chemistry</i>          | 26/09/2017                                      | 1-14, 29                               | Pág. 19211, Fig. 1; Pág. 19212-19218, Fig. 2-6; esquema 1, Pág. 19219                                                                                  |                                                                                                                                                          |                                        |              | Y                                             |  |
| EPO                                                                                                                 | WO2015044491                                                          | 2/04/2015                                       | -                                      | -                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                          |                                        |              | A                                             |  |
|                                                                                                                     | WO2010089327                                                          | 12/08/2010                                      | -                                      | -                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                          |                                        |              | A                                             |  |
| Googlepatent                                                                                                        | MX2011008195                                                          | 6/09/2011                                       | -                                      | -                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                          |                                        |              | A                                             |  |
|                                                                                                                     | ES2426641                                                             | 24/10/2013                                      |                                        |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                          |                                        |              | A                                             |  |
| Patbase                                                                                                             | US2013164376                                                          | 27/06/2013                                      | -                                      | -                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                          |                                        |              | A                                             |  |
|                                                                                                                     | US3833608                                                             | 3/09/1974                                       | -                                      | -                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                          |                                        |              | A                                             |  |



Oficio N° 7202 de 27 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016181

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| ( <sup>1</sup> ) Cita completa literatura no patente (LNP)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |
| Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista. Volumen</i> (Número), pp-pp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |
| O                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
| Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de <a href="http://xxxxxxx">http://xxxxxxx</a> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
| (²) Categorías de documentos citados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |
| <div><div><p>“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p><p>“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p><p>“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.</p><p>“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><p>“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p></div><div><p>“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.</p><p>“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p><p>“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.</p></div></div> |  |
| Fecha del reporte de búsqueda: (18/04/2023)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |

