

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

Oficio N° 9376 de 31 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0005884

Señores  
**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED**

**TÍTULO DE LA SOLICITUD:** “MODULADORES DE LA ALFA-1 ANTITRIPSINA”  
**NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL:** PCT/US2019/054681  
**FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL:** 4 de octubre de 2019.  
**PRIORIDAD:** 5/10/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/742,148  
16/11/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/768,662

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 16 de noviembre de 2021 bajo el número NC2021/0015391, 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 moduladores de la alfa-1-antitripsina (AAT).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea compuestos para tratar la deficiencia de la alfa-1-antitripsina (AATD) para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, pulmonar o hepática.

**3. Reivindicaciones estudiadas**

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 16 de noviembre de 2021, bajo el número NC2021/0015391, por ajustarse a los requisitos legales.

**4. De la solicitud de patente**

**4.1. Título**

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

Oficio N° 9376 de 31 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0005884

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "COMPUESTOS DERIVADOS DE 1,5-DIHIDROPIRROLO[2,3-F]-INDAZOL COMO MODULADORES DE LA ALFA-1 ANTITRIPSINA".

#### 4.2. Reivindicaciones

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

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

- Esta oficina informa que, en las reivindicaciones 1, 12, 14, 15, 16, 17 y 38, la expresión: "opcionalmente" 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, 14, 16, 17 y 38 mencionan los términos: "heteroarilo", "alquilo", "aminoalquilo", "alquilamida", "alquilsulfonilo", "alquilsulfonamida", "alquilsulfóxido", "arilo", "amida", "alquilsulfinamida". Se sugiere especificar el número de carbonos y el heteroátomo en donde aplique.
- Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1 a 10, 12, 14, 16, 38 no son concisas porque las definiciones de  $R^0$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^A$ ,  $R^B$ ,  $R^C$ , anillo A,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $R^{35}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{41}$ ,  $L^1$ , 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.
- Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1 a 12, 14, 15, 16, 17, 21, 38 no están debidamente sustentadas en la descripción porque las definiciones de  $R^0$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $R^A$ ,  $R^B$ ,  $R^C$ , anillo A,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $R^{35}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{41}$ ,  $L^1$  son grupos funcionales y no existe evidencia de que todos ellos conserven la misma actividad, se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados.
- Esta oficina informa que las reivindicaciones 2 a 10 no son claras porque dependen de reivindicaciones posteriores. Se sugiere hacer los ajustes necesarios para que sean dependientes de una reivindicación anterior y/o independiente.
- Esta oficina informa que la reivindicación 23 hace referencia a la descripción según la expresión: "similar al de la Figura 7". Se sugiere eliminar la referencia a la descripción o a las figuras.

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 5 de octubre de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Página 2 de 11

Oficio N° 9376 de 31 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0005884

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   | Raghao, S.<br><i>Organic Preparations and Procedures International</i> | “Useful syntheses of pyrano- and pyridoindoles”                                                                                                    | 1994                     |
| D2   | Soumitra, M.<br><i>Angewandte Chemie</i>                               | “A Visible-Light-Mediated Oxidative CN Bond Formation/Aromatization Cascade: Photocatalytic Preparation of N-Arylindoles”                          | 17 de septiembre de 2012 |
| D3   | Saccarello, M.<br><i>Synthesis</i>                                     | “A New Synthesis of 1-Alkyl-3-aminoindoles”                                                                                                        | 1 de enero de 1979       |
| D4   | Jiang, H.<br><i>Advanced Synthesis &amp; Catalysis</i>                 | “Multiple Roles of the Pyrimidyl Group in the Rhodium-Catalyzed Regioselective Synthesis and Functionalization of Indole-3-carboxylic Acid Esters” | 21 de enero de 2016      |
| D5   | Forbes, I.<br><i>J Med Chem</i>                                        | “Synthesis, Biological Activity, and Molecular Modeling Studies of Selective 5-HT2C/2B Receptor Antagonists”                                       | 1 de enero de 1996       |

D1<sup>1</sup> divulga la síntesis de compuestos derivados de pirano y piridoindoles (Compuesto 6, pág. 574 y 575).

D2<sup>2</sup> divulga la preparación de compuestos N-arilindoles, donde en se revelan condiciones de reacción y compuestos intermedios (Esquema 2, compuesto 6i).

D3<sup>3</sup> divulga la síntesis de 1-alquil-3-aminoindoles (Pág. 728, Compuesto 7e).

D4<sup>4</sup> divulga la síntesis de compuestos indol-3-carboxilatos (Tabla 2, compuesto 3ra).

D5<sup>5</sup> divulga la síntesis, actividad y estudios de antagonistas del receptor 5-HT2C/2B (Pág. 4975, esquema 5, compuesto 32).

**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

<sup>1</sup>Raghao, S. (1994). Useful syntheses of pyrano- and pyridoindoles. *Organic Preparations and Procedures International*, 26(5). Pp 573-577. Recuperado desde: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00304949409458060>

<sup>2</sup>Soumitra, M. (2012). A Visible-Light-Mediated Oxidative CN Bond Formation/Aromatization Cascade: Photocatalytic Preparation of N-Arylindoles. *Angewandte Chemie*, 51(38). Pp 9562-9566. Recuperado desde: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/anie.201205137>

<sup>3</sup>Saccarello, M. (1979). A New Synthesis of 1-Alkyl-3-aminoindoles. *Synthesis*, 1979(9). Pp. 727-729. Recuperado desde: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-1979-28816>

<sup>4</sup>Jiang, H. (2016). Multiple Roles of the Pyrimidyl Group in the Rhodium-Catalyzed Regioselective Synthesis and Functionalization of Indole-3-carboxylic Acid Esters. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 83(15). Pp. 188-194. Recuperado desde: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/adsc.201500769>

<sup>5</sup>Forbes, I. (1996). Synthesis, Biological Activity, and Molecular Modeling Studies of Selective 5-HT2C/2B Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.*, 39(25). Pp. 4966-4977. Recuperado desde: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm960571v>

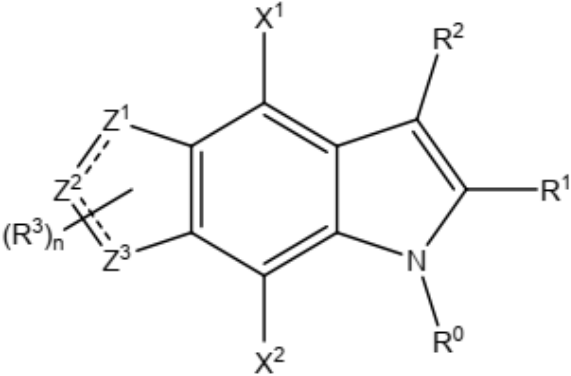
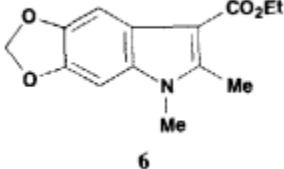
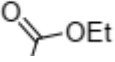
Oficio N° 9376 de 31 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0005884

de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0015391 del 16 de noviembre de 2021) refiere a: “Un compuesto de fórmula (I) (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                         | D1                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un compuesto de fórmula (I):<br> | Compuesto 6:<br><br>(Compuesto 6, pág. 574 y 575) |
| Z <sup>1</sup> , Z <sup>2</sup> y Z <sup>3</sup> : carbono, nitrógeno, azufre y oxígeno                            | Oxígeno y carbono<br>(Compuesto 6, pág. 574 y 575)                                                                                    |
| X <sup>1</sup> y X <sup>2</sup> : hidrógeno                                                                        | Hidrógeno<br>(Compuesto 6, pág. 574 y 575)                                                                                            |
| R <sup>1</sup> alquilo C <sub>1-8</sub> lineal                                                                     | Metilo<br>(Compuesto 6, pág. 574 y 575)                                                                                               |
| R <sup>2</sup> es               | CO <sub>2</sub> Et<br>(Compuesto 6, pág. 574 y 575)                                                                                   |
| R <sup>0</sup> es grupo alquilo C <sub>1-8</sub> lineal                                                            | Metilo<br>(Compuesto 6, pág. 574 y 575)                                                                                               |

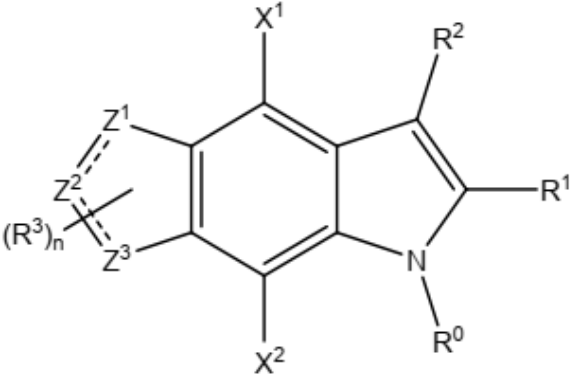
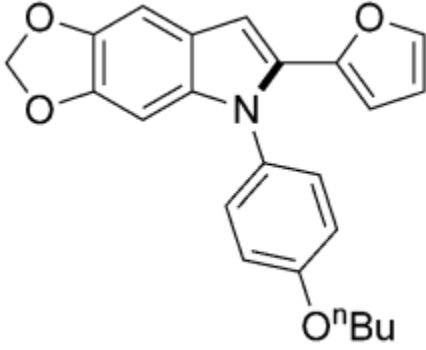
De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Las reivindicaciones dependientes 1 a 12, así como las reivindicaciones 14 a 17 y 21 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0015391 del 16 de noviembre de 2021) refiere a: “Un compuesto de fórmula (I) (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

Oficio N° 9376 de 31 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0005884

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                        | D2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un compuesto de fórmula (I):<br> | Compuesto 6I:<br><br><br>(Esquema 2, compuesto 6i)<br>Oxígeno y carbono<br><br>(Esquema 2, compuesto 6i)<br>Hidrógeno<br><br>(Esquema 2, compuesto 6i)<br>Metilo<br>(Esquema 2, compuesto 6i)<br><br>Hidrógeno<br><br>(Esquema 2, compuesto 6i) |
| Z <sup>1</sup> , Z <sup>2</sup> y Z <sup>3</sup> : carbono, nitrógeno, azufre y oxígeno                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| X <sup>1</sup> y X <sup>2</sup> : hidrógeno                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| R <sup>1</sup> heterociclo C <sub>1-8</sub>                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| R <sup>2</sup> es hidrógeno                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| R <sup>0</sup> es un anillo aromático de 5 a 10 miembros<br>opcionalmente sustituido con 1-4 R <sup>A</sup>       | <br>(Esquema 2, compuesto 6i)                                                                                                                                                                                                                |

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

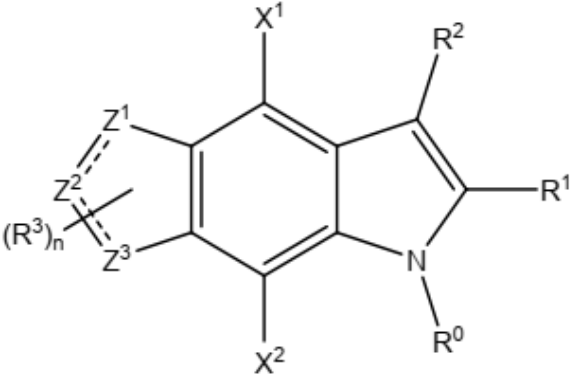
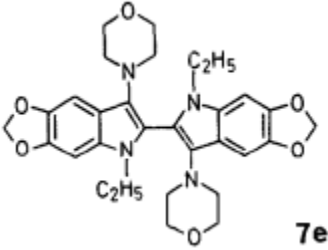
Las reivindicaciones dependientes 1 a 12, así como las reivindicaciones 14 a 17 y 21 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0015391 del 16 de noviembre de 2021) refiere a: “Un compuesto de fórmula (I) (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:



Oficio N° 9376 de 31 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0005884

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                        | D3                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un compuesto de fórmula (I):<br> | Compuesto 7e:<br><br>(Pág. 728, Compuesto 7e) |
| Z <sup>1</sup> , Z <sup>2</sup> y Z <sup>3</sup> : carbono, nitrógeno, azufre y oxígeno                           | Oxígeno y carbono<br>(Pág. 728, Compuesto 7e)                                                                                   |
| X <sup>1</sup> y X <sup>2</sup> : hidrógeno                                                                       | Hidrógeno<br>(Pág. 728, Compuesto 7e)                                                                                           |
| R <sup>1</sup> heterociclos C <sub>1-8</sub>                                                                      | heterociclo<br>(Pág. 728, Compuesto 7e)                                                                                         |
| R <sup>2</sup> es un grupo cíclico ; anillo A                                                                     | <br>(Pág. 728, Compuesto 7e)               |
| R <sup>0</sup> es grupo alquilo C <sub>1-8</sub> lineal                                                           | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub><br>(Pág. 728, Compuesto 7e)                                                                       |

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

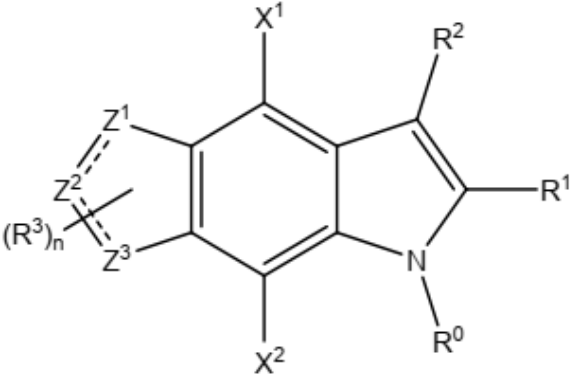
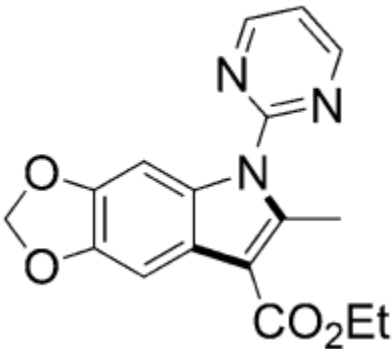
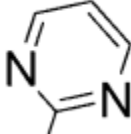
Las reivindicaciones dependientes 1 a 12, tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0015391 del 16 de noviembre de 2021) refiere a: “Un compuesto de fórmula (I) (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:



Oficio N° 9376 de 31 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0005884

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                            | D4                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Un compuesto de fórmula (I):</p>  | <p>Compuesto 3ra:</p>           |
| Z <sup>1</sup> , Z <sup>2</sup> y Z <sup>3</sup> : carbono, nitrógeno, azufre y oxígeno                               | (Tabla 2, compuesto 3ra)<br>Oxígeno y carbono                                                                     |
| X <sup>1</sup> y X <sup>2</sup> : hidrógeno                                                                           | (Tabla 2, compuesto 3ra)<br>Hidrógeno                                                                             |
| R <sup>1</sup> alquilo C <sub>1-8</sub> lineal                                                                        | (Tabla 2, compuesto 3ra)<br>Metilo                                                                                |
| R <sup>2</sup> es CO <sub>2</sub> Et                                                                                  | (Tabla 2, compuesto 3ra)<br>CO <sub>2</sub> Et                                                                    |
| R <sup>0</sup> es un anillo aromático de 5 a 10 miembros                                                              | (Tabla 2, compuesto 3ra)<br> |

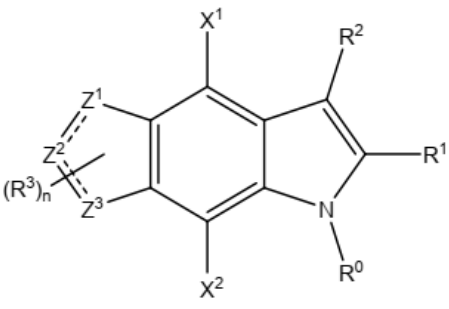
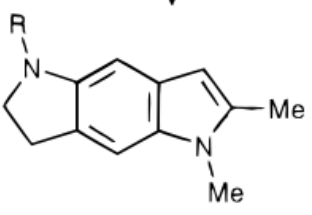
De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Las reivindicaciones dependientes 1 a 12, así como las reivindicaciones 14 a 17 y 21 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0015391 del 16 de noviembre de 2021) refiere a: “*Un compuesto de fórmula (I) (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

Oficio N° 9376 de 31 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0005884

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                        | D5                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un compuesto de fórmula (I):<br> | <br><br>31, R = Ac<br>32, R = H<br>d<br><br>(Pág. 4975, Esquema 5, compuesto 32) |
| Z <sup>1</sup> , Z <sup>2</sup> y Z <sup>3</sup> : carbono, nitrógeno, azufre y oxígeno                           | Nitrógeno y carbono<br>(Pág. 4975, Esquema 5, compuesto 32)                                                                                                        |
| X <sup>1</sup> y X <sup>2</sup> : hidrógeno                                                                       | Hidrógeno<br>(Pág. 4975, Esquema 5, compuesto 32)                                                                                                                  |
| R <sup>1</sup> alquilo C <sub>1-8</sub> lineal                                                                    | Metilo<br>(Pág. 4975, Esquema 5, compuesto 32)                                                                                                                     |
| R <sup>2</sup> es hidrógeno                                                                                       | Hidrógeno<br>(Pág. 4975, Esquema 5, compuesto 32)                                                                                                                  |
| R <sup>0</sup> es un alquilo C <sub>1-8</sub> lineal                                                              | Metilo<br>(Pág. 4975, Esquema 5, compuesto 32)                                                                                                                     |

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Las reivindicaciones dependientes 1 a 12, así como las reivindicaciones 14 a 17 y 21 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

7. Conclusión

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

| Ítem | Documento                                                              | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | Raghao, S.<br><i>Organic Preparations and Procedures International</i> | 1 a 12, 14 a 17 y 21       | Novedad              |
| D2   | Soumitra, M.<br><i>Angewandte Chemie</i>                               | 1 a 12, 14 a 17 y 21       | Novedad              |
| D3   | Saccarello, M.<br><i>Synthesis</i>                                     | 1 a 12                     | Novedad              |
| D4   | Jiang, H.<br><i>Advanced Synthesis &amp; Catalysis</i>                 | 1 a 12, 14 a 17 y 21       | Novedad              |
| D5   | Forbes, I.<br><i>J Med Chem</i>                                        | 1 a 12, 14 a 17 y 21       | Novedad              |



Oficio N° 9376 de 31 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0005884

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° 9376 de 31 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0005884

INFORME DE BÚSQUEDA  
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

|                                                                                                                     |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                      |                                        |                                               |        |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|--------|--|
| Solicitud No.                                                                                                       |                                                                       | Examen de patentabilidad                        |                                        |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                      |                                        |                                               |        |  |
| NC2021/0005884                                                                                                      |                                                                       | 1°                                              | X                                      | 2°                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                      | 3°                                     |                                               | Revoca |  |
| Solicitud Internacional No.                                                                                         |                                                                       | Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)      |                                        |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                      |                                        |                                               |        |  |
| PCT/US2019/054681                                                                                                   |                                                                       | 4 de octubre de 2019                            |                                        |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                      |                                        |                                               |        |  |
| Fecha de determinación estado de la técnica<br>(DD/MM/AÑO)                                                          |                                                                       |                                                 |                                        | Prioridad                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                      | Presentación                           |                                               |        |  |
| 5/10/2018                                                                                                           |                                                                       |                                                 |                                        | X                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                      |                                        |                                               |        |  |
| Solicitante                                                                                                         |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                      |                                        |                                               |        |  |
| VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED                                                                                 |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                      |                                        |                                               |        |  |
| 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                                                                                 |                                                                       |                                                 |                                        | 1-47                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                      |                                        |                                               |        |  |
| Palabras clave utilizadas                                                                                           |                                                                       |                                                 |                                        | Alfa-1-antitrypsin; amyloidosis; A1AD; AATD; triptófano, Trp; Tryptophan derivative; indoline; 1,5-dihydropyrrolo[2,3-f]-indazole; 5-phenyl-1,5-dihydropyrrolo[2,3-f]indazole |                                                                                                                                                                                                      |                                        |                                               |        |  |
| Clasificaciones utilizadas para la búsqueda                                                                         |                                                                       |                                                 |                                        | CIP:                                                                                                                                                                          | A61P 1/16, A61P 11/00, C07D 471/14, C07D 487/04, C07D 487/14, C07D 519/00, A61K 31/5377, A61K 31/4985, A61K 31/496, A61K 31/4162, A61K 31/4439, A61K 31/427, A61K 31/4178, A61K 31/4196, A61K 31/437 |                                        |                                               |        |  |
|                                                                                                                     |                                                                       |                                                 |                                        | 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> |        |  |
| ISA                                                                                                                 | Raghao, S. (1)                                                        | 1994                                            | 1 a 12, 14 a 17 y 21                   | Compuesto 6, pág. 574 y 575                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                      |                                        | X                                             |        |  |
|                                                                                                                     | Soumitra, M.(2)                                                       | 17/09/2012                                      | 1 a 12, 14 a 17 y 21                   | Esquema 2, compuesto 6i                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                      |                                        | X                                             |        |  |
|                                                                                                                     | Saccarello, M. (3)                                                    | 1/01/1979                                       | 1 a 12                                 | Pág. 728, Compuesto 7e                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                      |                                        | X                                             |        |  |
|                                                                                                                     | Jiang, H. (4)                                                         | 21/01/2016                                      | 1 a 12, 14 a 17 y 21                   | Tabla 2, compuesto 3ra                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                      |                                        | X                                             |        |  |
|                                                                                                                     | Forbes, I. (5)                                                        | 1/01/1996                                       | 1 a 12, 14 a 17 y 21                   | Pág. 4975, esquema 5, compuesto 32                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                      |                                        | X                                             |        |  |
|                                                                                                                     | WO2011056222                                                          | 12/05/2011                                      | -                                      | -                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                      |                                        | A                                             |        |  |
| Patbase                                                                                                             | US2008021056                                                          | 24/01/2008                                      | -                                      | -                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                      |                                        | A                                             |        |  |
|                                                                                                                     | US4647667                                                             | 03/03/1987                                      | -                                      | -                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                      |                                        | A                                             |        |  |
|                                                                                                                     | US4778894                                                             | 18/10/1988                                      | -                                      | -                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                      |                                        | A                                             |        |  |
|                                                                                                                     | US4198415                                                             | 15/04/1980                                      | -                                      | -                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                      |                                        | A                                             |        |  |
| Pubchem                                                                                                             | US2005009754                                                          | 13/01/2005                                      | -                                      | -                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                      |                                        | A                                             |        |  |
|                                                                                                                     | WO2004108120                                                          | 16/12/2004                                      | -                                      | -                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                      |                                        | A                                             |        |  |
|                                                                                                                     | US2003212085                                                          | 13/11/2003                                      | -                                      | -                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                      |                                        | A                                             |        |  |
| Googlepatent                                                                                                        | US2016145271                                                          | 26/05/2016                                      | -                                      | -                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                      |                                        | A                                             |        |  |



Oficio N° 9376 de 31 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0005884

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |            |   |   |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---|---|---|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | US2010076018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 25/03/2010 | - | - | A |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | WO2017117304                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 6/07/2017  | - | - | A |
| <div>(<sup>1</sup>) Cita completa literatura no patente (LNP)</div> <div>Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.</div> <div>O</div> <div>Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1 Raghao, S. (1994). Useful syntheses of pyrano- and pyridoindoles. Organic Preparations and Procedures International, 26(5). Pp 573-577. Recuperado desde: <a href="https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00304949409458060">https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00304949409458060</a>                                                                                      |            |   |   |   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 2 Soumitra, M. (2012). A Visible-Light-Mediated Oxidative CN Bond Formation/Aromatization Cascade: Photocatalytic Preparation of N-Arylindoles. Angewandte Chemie, 51(38). Pp 9562-9566. Recuperado desde: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/anie.201205137">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/anie.201205137</a>                                   |            |   |   |   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 3 Saccarello, M. (1979). A New Synthesis of 1-Alkyl-3-aminoindoles. Synthesis, 1979(9). Pp. 727-729. Recuperado desde: <a href="https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-1979-28816">https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-1979-28816</a>                                                                                         |            |   |   |   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 4 Jiang, H. (2016). Multiple Roles of the Pyrimidyl Group in the Rhodium-Catalyzed Regioselective Synthesis and Functionalization of Indole-3-carboxylic Acid Esters. Advanced Synthesis & Catalysis, 83(15). Pp. 188-194. Recuperado desde: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/adsc.201500769">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/adsc.201500769</a> |            |   |   |   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 5 Forbes, I. (1996). Synthesis, Biological Activity, and Molecular Modeling Studies of Selective 5-HT2C/2B Receptor Antagonists. J. Med. Chem., 39(25). Pp. 4966-4977. Recuperado desde: <a href="https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm960571v">https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm960571v</a>                                                                                               |            |   |   |   |
| (²) Categorías de documentos citados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |            |   |   |   |
| <div>“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</div> <div>“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</div> <div>“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.</div> <div>“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.</div> <div>“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</div> <div>“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.</div> <div>“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</div> <div>“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.</div> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |            |   |   |   |
| Fecha del reporte de búsqueda: (25/05/2023)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |            |   |   |   |

