

Señora

Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **NC2019/0001760**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: “**ESTIMULADORES DE SGC**”

Solicitante: **CYCLERION THERAPEUTICS, INC.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **8045** notificado electrónicamente el 01 de junio de 2021, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación al Título

El examinador ha indicado que el título de la solicitud no es claro, dado que no se especifica que significa la sigla SGC, además, tampoco se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en algunas partes de la descripción y de las reivindicaciones que reclaman las composiciones farmacéuticas de los compuestos. Siguiendo la recomendación del examinador, se informa que el título se ha modificado para recitar: “*COMPUESTOS ESTIMULADORES DE GUANILATO CICLASA SOLUBLE (SGC) Y LAS COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN*”.

2. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por ocho (8) reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- No se incluyen las anteriores reivindicaciones 2 a 6, 9 y 11.
- Se modificó la anterior reivindicación 1 con el propósito de:

- Definir los anillos “A” y “E”, usando la definición de la reivindicación original 48, y modificar las definiciones de los sustituyentes para que sean abarcados por esta definición modificada.
- Indicar “N, O, o S”, corrigiendo de esta manera el error tipográfico que se incluía.
- Se modificó la anterior reivindicación 13 a fin de incluir los compuestos que se mencionan en la Tabla I.
- Las reivindicaciones restantes y sus dependencias fueron reenumeradas y ajustadas de acuerdo con las modificaciones anteriores.

Se pone de presente que la materia recitada se encuentra debidamente soportada en la descripción tal como fue originalmente presentada, así como en las reivindicaciones originales. Específicamente, las nuevas reivindicaciones 1 a 8 se encuentran soportadas así:

- Nueva reivindicación 1: En las reivindicaciones originales 1 y 48.
- Nueva reivindicación 2: En la reivindicación original 28.
- Nueva reivindicación 3: En la reivindicación original 29.
- Nueva reivindicación 4: En la reivindicación original 30.
- Nueva reivindicación 5: En el párrafo [0082] de la descripción PCT.
- Nueva reivindicación 6: En la reivindicación original 50.
- Nueva reivindicación 7: En la página 26 de la descripción PCT.
- Nueva reivindicación 8: En la reivindicación original 51.

En este sentido el pliego reivindicatorio ha sido modificado con el fin de aclarar la materia reivindicada y para responder a los requerimientos elevados por su Despacho.

3. Claridad y Concisión de las Reivindicaciones

- El examinador ha indicado que “[/]la reivindicación 13 no es clara, porque hace referencia a la descripción según la expresión “se selecciona entre aquellos enumerados en la Tabla I””. En dicho respecto, se informa que se modificó la reivindicación en cuestión con el fin de incluir los compuestos que se mencionan en la Tabla I.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

4. Nivel inventivo

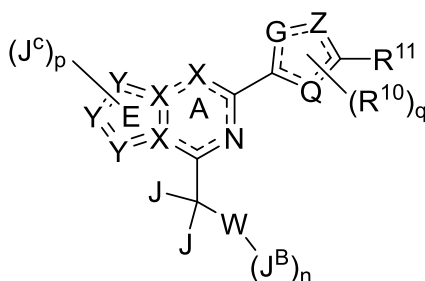
El examinador ha determinado el arte previo con base en la fecha de la presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, siendo ésta 02 de septiembre de 2016.

En esta oportunidad se han citado los documentos WO2016044446 (D1) y DE102012200349 (D2).

Teniendo en cuenta el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos que se ponen de presente a continuación, es claro que la materia objeto de protección es inventiva frente a los documentos citados, tal como se muestra a continuación:

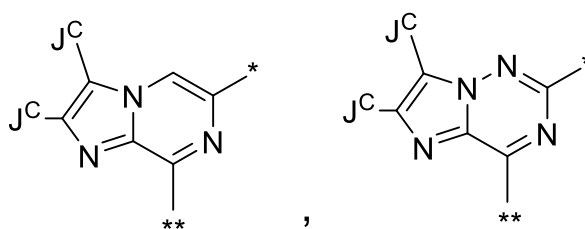
La examinadora afirma que las reivindicaciones no son inventivas a la luz de D1 y D2, basando la principal objeción en D1. Específicamente, la examinadora afirma que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y los compuestos que se describen en D1 radica en que, para los compuestos reivindicados, cuando R^{10} es un sustituyente de Z, R^{10} , R^{11} , Z y el carbono al que está unido R^{11} forman un anillo heterocíclico que contiene hasta 3 heteroátomos que se seleccionan entre N, O o S, y que no hay evidencia de un efecto técnico debido a esta diferencia.

Ante ello, aunque el solicitante disiente respetuosamente y, únicamente con el propósito de agilizar el trámite y sin aceptar la objeción, se han modificado las reivindicaciones de la presente solicitud para definir más detalladamente los compuestos que se reivindican. Específicamente, las nuevas reivindicaciones hacen referencia a compuestos representados por la fórmula que se muestra a continuación:



Formula I

donde el núcleo formado por los anillos E y A, junto con los sustituyentes $(J^c)_p$ está representado por la siguiente fórmula:

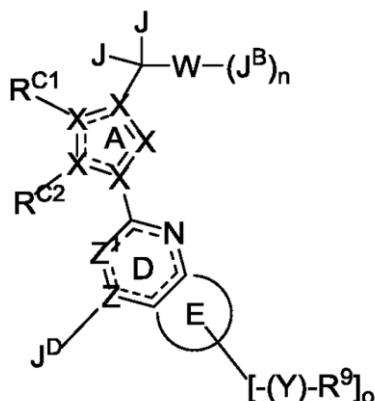


donde el átomo de C con un símbolo * representa el punto de unión al anillo que contiene G, Z y Q; y el átomo de C con un símbolo ** representa el punto de unión de las 2 instancias de J. Por lo tanto, el solicitante respetuosamente sostiene que las nuevas

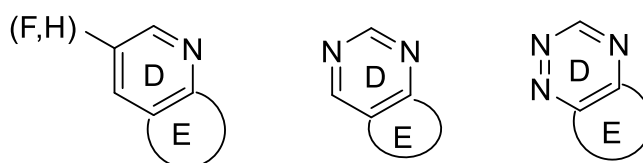
reivindicaciones presentadas junto con este memorial son inventivas respecto de las referencias citadas debido por lo menos a las siguientes razones:

D1 – WO 2016044446

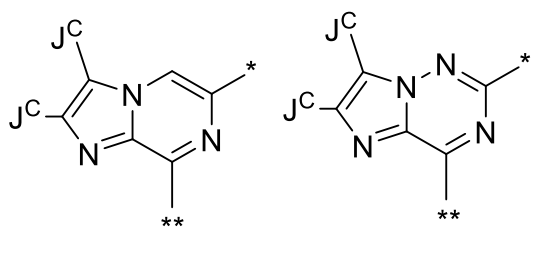
El documento D1 divulga compuestos con la Fórmula (I) que se muestra a continuación:



La examinadora iguala los anillos “D” y “E” de D1 a los anillos “A” y “E” de las nuevas reivindicaciones de esta solicitud. Aunque en D1 el anillo “E” puede ser un heterociclo o un heteroarilo (página 11), en la Fórmula (I) los átomos de los anillos “D” y “E” que forman puentes se definen como carbono. Además, todos los compuestos que se describen en la Tabla I de D1 (páginas 75-85) siguen esta definición. Las definiciones de Z^1 y Z en D1 establecen que “ Z^1 en el anillo D se selecciona entre CH, CF o N; Z se selecciona entre C o N; donde si Z^1 es CH o CF, entonces Z debe ser C; y si Z^1 es N, entonces Z puede ser C o N”. Como resultado de esto, los anillos E-D de D1 solo pueden tener una de las tres posibles estructuras que se muestran a continuación:



Por el contrario, la reivindicación 1, según ha sido modificada actualmente, define que los anillos A y E forman juntos un anillo bicíclico con la siguiente estructura:



lo que requiere que uno de los átomos que conectan el sistema de anillos bicíclico condensado denotado por “E” y “A” sea un nitrógeno. Ninguno de los anillos bicíclicos

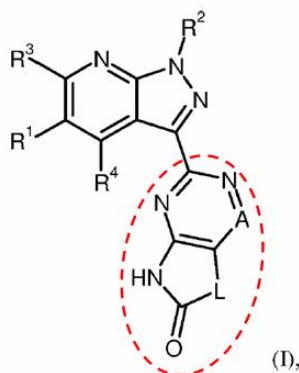
representados por los anillos A y E ha sido divulgado ni es abarcado por la Fórmula (I) de D1.

Es más, nada en D1 provee motivación ni sugerencia para que un experto en la materia modifique los compuestos que se describen en D1, reemplazando el anillo D-E de la Fórmula (I) de D1 por las estructuras del núcleo formado por los anillos A-E representado anteriormente, como en los compuestos que se reivindican.

Debido por lo menos a las razones expuestas anteriormente, la reivindicación 1, según ha sido modificada, y sus reivindicaciones dependientes presentan actividad inventiva respecto de D1.

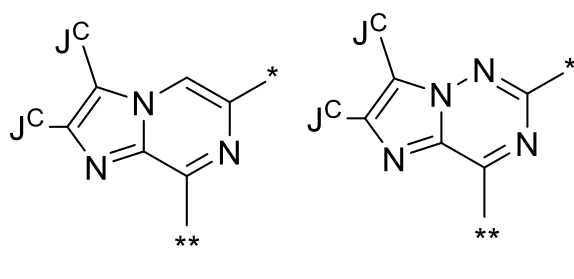
D2 – DE102012200349 (corresponde a WO 2013104703)

El documento D2 divulga compuestos de la Fórmula (I) que se muestra a continuación:



La examinadora parece estar equiparando el sistema de anillos bicíclico inferior (el sistema de pirimidina resaltado en la estructura anterior) con los anillos reivindicados “A” y “E”. Este sistema de anillos inferior comprende una pirimidina y un anillo no aromático, conectados por átomos de carbono.

La nueva reivindicación 1 define que los anillos A y E forman juntos un anillo bicíclico con la siguiente estructura:



que requiere que todos los anillos del núcleo del sistema sean aromáticos y que uno de los átomos que conectan el sistema bicíclico de anillos sea un átomo de nitrógeno. Según

lo leído por la examinadora, D2 no divulga un núcleo del sistema completamente aromático ni un nitrógeno como cabeza de puente entre los dos anillos del núcleo.

No hay nada en D2 que provea motivación ni sugerencia para que un experto en la materia modifique los compuestos que se describen en D2, reemplazando el sistema de anillos bicíclico inferior de la Fórmula (I) por las estructuras del núcleo formado por los anillos A-E representado anteriormente, como en los compuestos que se reivindican.

Debido por lo menos a las razones expuestas anteriormente, la reivindicación 1, según ha sido modificada, y sus reivindicaciones dependientes presentan actividad inventiva respecto de D2.

De este modo, la persona normalmente versada en la materia, de acuerdo con las enseñanzas de D1 y D2, no llegaría a la presente invención, tal como se reclama en las nuevas reivindicaciones 1 a 8 presentadas junto con este memorial. Por lo tanto, la invención **no es obvia** en vista de las divulgaciones de los documentos D1 y D2, cumpliendo con los requerimientos del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Solicito al Despacho que en este caso acepte el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos aquí presentados.

Dado que el capítulo reivindicatorio ha sido modificado, se anexa el comprobante de pago de tasa oficial correspondiente a dicha modificación. Adicionalmente, se anexa el comprobante de pago de tasa oficial correspondiente a nuevo examen de patentabilidad.

5. **Conclusión**

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por ocho (8) reivindicaciones.
- Comprobante de pago en línea por concepto de modificación a las reivindicaciones.
- Comprobante de pago en línea por concepto de nuevo examen de patentabilidad.

Señora Directora,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

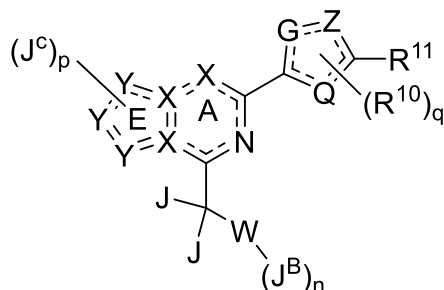
Bogotá, D.C.

MCA/magm

P5093

REIVINDICACIONES

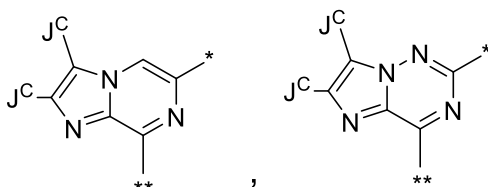
1. Un compuesto de **Fórmula I**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



Fórmula I

donde:

el núcleo formado por los anillos E y A junto con los sustituyentes $(J^C)_p$ se encuentra representado por la siguiente fórmula:



donde el átomo C con un símbolo * representa el punto de unión al anillo que contiene G, Z y Q, y el átomo C con un símbolo ** representa el punto de unión de las 2 apariciones de J;

W es un anillo B que es un fenilo;

donde cada J se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno y metilo; n es 1; y J^B es halógeno;

cada J^C se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno, halógeno, alifático C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o -CN; donde cada uno de dicho alifático C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} se sustituye de manera opcional e independiente con hasta 3 apariciones de alcoxi C_{1-4} .

4, haloalcoxi C₁₋₄, -OH o halógeno;

Q, G y Z son cada uno, de manera independiente, N, S u O, donde al menos dos de Q, G y Z son N;

q es 0, 1 o 2;

R¹⁰ es alquilo C₁₋₆ sustituido de manera opcional e independiente con 0-3 apariciones de R¹⁵, fenilo sustituido de manera opcional e independiente con 0-3 apariciones de R¹⁵, heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido de manera opcional e independiente con 0-3 apariciones de R¹⁵, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido de manera opcional e independiente con 0-3 apariciones de R¹⁵ o heterociclilo de 3-8 miembros sustituido de manera opcional e independiente con 0-3 apariciones de R¹⁵; donde cada uno de dicho anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros y cada uno de dicho heterociclilo de 3-8 miembros contiene hasta 3 heteroátomos del anillo que se seleccionan de manera independiente de entre N, O, o S;

R¹¹ es H, -NR^{a2}R^{b2}, -C(O)NR^{a2}R^{b2}, -C(O)R^{15a}, -SO₂R^{b2}, -SR^{b2}, halo, -OCF₃, -CN, hidroxilo, alquenilo C₂₋₆ sustituido de manera opcional e independiente con 0-2 apariciones de R^{b2}, alquinilo C₂₋₆ sustituido de manera opcional e independiente con 0-2 apariciones de R^{b2}; alquilo C₁₋₆ sustituido de manera opcional e independiente con 0-3 apariciones de R¹⁵, alcoxi C₁₋₆ sustituido de manera opcional e independiente con 0-5 apariciones de R¹⁵, fenilo sustituido de manera opcional e independiente con 0-3 apariciones de R¹⁵, heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido de manera opcional e independiente con 0-3 apariciones de R¹⁵, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido de manera opcional e independiente con 0-3 apariciones de R¹⁵ o heterociclilo de 3-8 miembros sustituido de manera opcional e independiente con 0-3 apariciones de R¹⁵; donde cada uno de dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros y cada uno de heterociclilo de 3-8 miembros contiene hasta 3 heteroátomos del anillo que

se seleccionan de manera independiente de entre N, O, o S; o

cuando R^{10} es un sustituyente de Z, R^{10} y R^{11} , junto con Z y el carbono al cual se une R^{11} , forman un anillo heterocíclico de 3-10 miembros sustituido de manera opcional e independiente con 0-3 apariciones de R^{15} ; donde cada uno de dicho heterociclo de 3-10 miembros contiene hasta 3 heteroátomos del anillo que se seleccionan de manera independiente de entre N, O, o S;

R^{15} es halo, $-OR^{b2}$, $-SR^{b2}$, $-NR^{a2}R^{b2}$, $-C(O)R^{b2}$, $-C(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-NR^{b2}C(O)OR^{b2}$, $-OC(O)NR^{a2}R^{b2}$, alquenoxi C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-8} sustituido de manera opcional e independiente con 0-3 apariciones de R^{18} , fenilo sustituido de manera opcional e independiente con 0-3 apariciones de R^{18} , heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido de manera opcional e independiente con 0-3 apariciones de R^{18} o heterociclilo de 3-10 miembros sustituido de manera opcional e independiente con 0-3 apariciones de R^{18} ; donde cada uno de dicho anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros y cada uno de dicho heterociclilo de 3-10 miembros contiene hasta 3 heteroátomos del anillo que se seleccionan de manera independiente de entre N, O, o S;

R^{15a} es cicloalquilo C_{3-8} sustituido de manera opcional e independiente con 0-3 apariciones de R^{18} , fenilo sustituido de manera opcional e independiente con 0-3 apariciones de R^{18} , heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido de manera opcional e independiente con 0-3 apariciones de R^{18} o heterociclilo de 3-10 miembros sustituido de manera opcional e independiente con 0-3 apariciones de R^{18} ; donde cada uno de dicho anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros y cada uno de dicho heterociclilo de 3-10 miembros contiene hasta 3 heteroátomos del anillo que se seleccionan de manera independiente de entre N, O, o S;

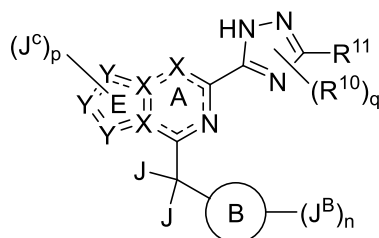
cada R^{18} se selecciona de manera independiente de entre halo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} haloalquilo C_{1-6} o fenilo;

R^{a2} es hidrógeno, $-C(O)R^{b2}$, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ; y

R^{b2} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde G, Z y Q son cada uno N.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto se encuentra representado por la Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o cualquiera de sus tautómeros:

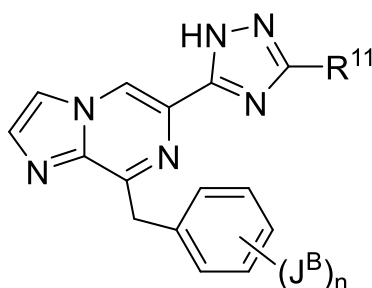


Fórmula III.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^{11} es H, $NR^{a2}R^{b2}$, $-C(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-C(O)R^{15a}$, $-SO_2R^{b2}$, $-SR^{b2}$, halo, $-OCF_3$, $-CN$, hidroxilo, alquénilo C_{2-6} sustituido de manera opcional e independiente con 0-2 apariciones de R^{b2} , alquínilo C_{2-6} sustituido de manera opcional e independiente con 0-2 apariciones de R^{b2} , alquilo C_{1-6} sustituido de manera opcional e independiente con 0-5 apariciones de R^{15} , alcoxi C_{1-6} sustituido de manera opcional e independiente con 0-3 apariciones de R^{15} , fenilo sustituido de manera opcional e independiente con 0-3 apariciones de R^{15} , heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido de manera opcional e independiente

con 0-3 apariciones de R^{15} , cicloalquilo C_{3-8} sustituido de manera opcional e independiente con 0-3 apariciones de R^{15} o heterociclilo de 3-8 miembros sustituido de manera opcional e independiente con 0-3 apariciones de R^{15} .

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 donde dicho compuesto es de Fórmula VI, o una sal farmacéuticamente de este,



Fórmula VI

donde:

cada J^B es halo;

n es 1;

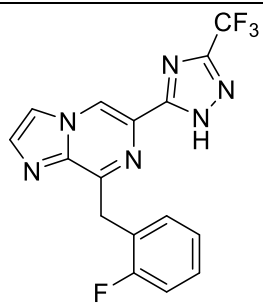
R^{11} es H, halo, $-NR^{a2}R^{b2}$, C_{1-4} alquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o C_{3-6} cicloalquilo, donde el C_{1-4} alquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, y C_{3-6} cicloalquilo se sustituyen cada uno de manera opcional con 1, 2, o 3 grupos que se seleccionan de forma independiente de halo;

R^{a2} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo; y

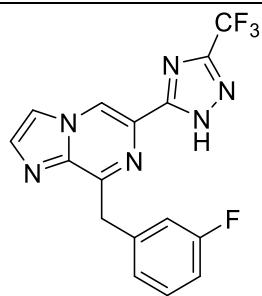
R^{b2} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde dicho compuesto se selecciona de entre aquellos enumerados en la Tabla I:

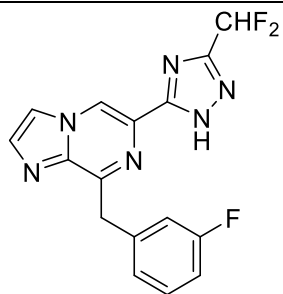
Tabla I



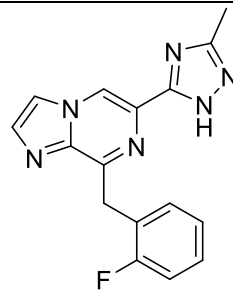
I-1



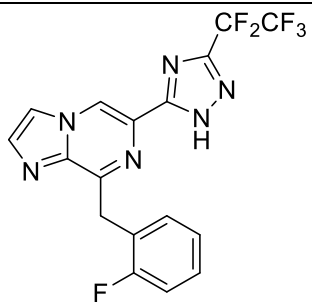
I-2



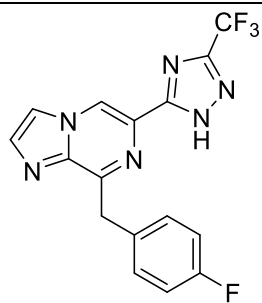
I-3



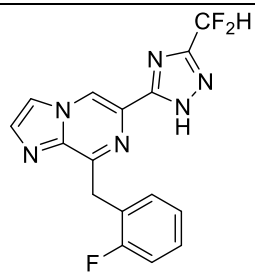
I-4



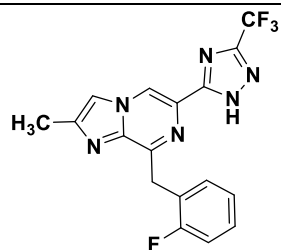
I-5



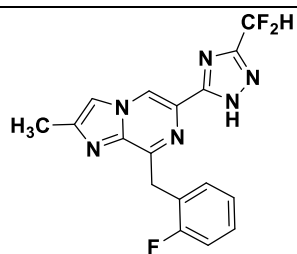
I-12



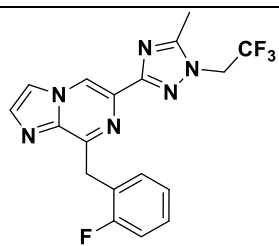
I-14



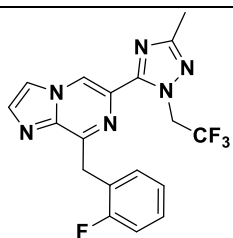
I-31



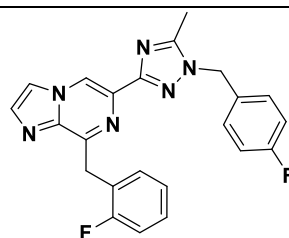
I-32



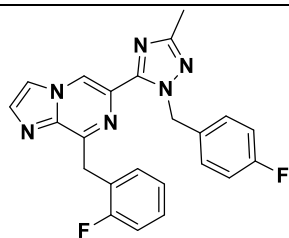
I-38



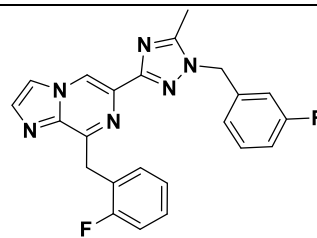
I-39



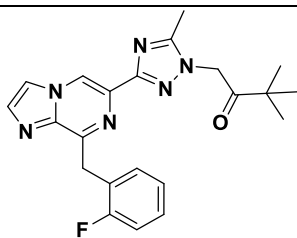
I-41



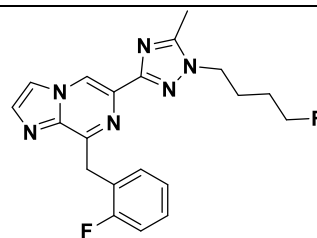
I-42



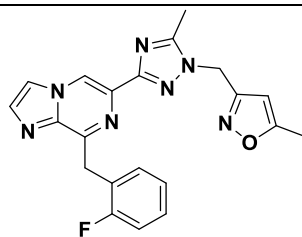
I-47



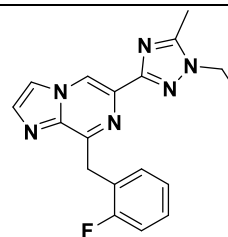
I-48



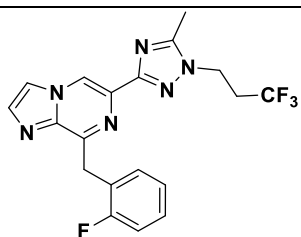
I-50



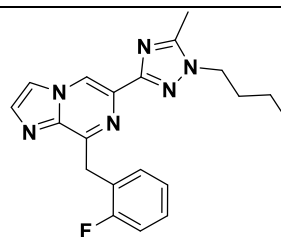
I-51



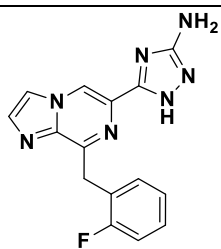
I-53



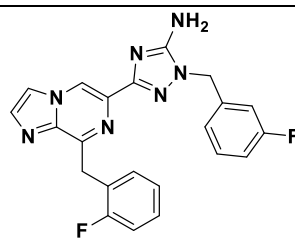
I-54



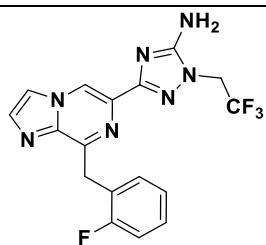
I-56



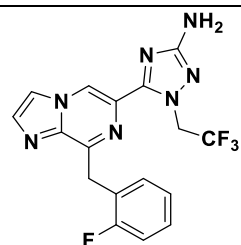
I-57



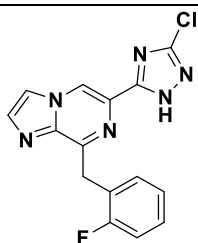
I-58



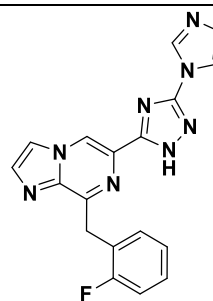
I-59



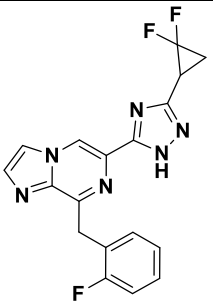
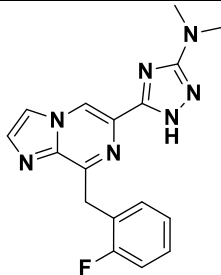
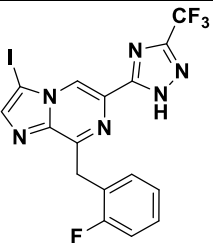
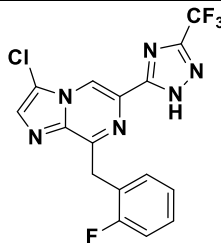
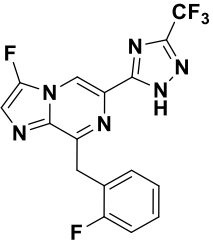
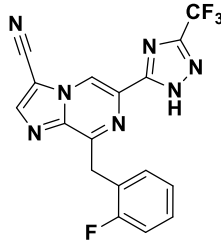
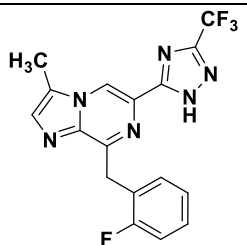
I-60



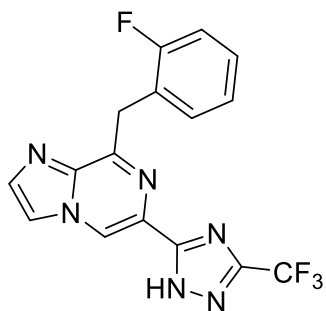
I-62



I-63

 I-64	 I-65
 I-66	 I-67
 I-68	 I-70
 I-71	

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde dicho compuesto se encuentra representado por la Fórmula I-1:



Fórmula I-1.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0001760
Recibo: 21-87427
Fecha: 19/08/2021

CASTELLANOS & CO. S.A.S.
NI: 800.174.641
Pago PSE No: 572019
CUS: 1100336566

Patente PCT
COMPUESTOS ESTIMULADORES DE GUANILATO CICLASA SOLUBLE (SGC) Y LAS COMPOSICIONES QUE
LOS CONTIENEN

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 169,680	\$ 169,680
TOTAL					\$ 169,680



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0001760
Recibo: 21-87428
Fecha: 19/08/2021

CASTELLANOS & CO. S.A.S.
NI: 800.174.641
Pago PSE No: 572014
CUS: 1100330816

Patente PCT
COMPUESTOS ESTIMULADORES DE GUANILATO CICLASA SOLUBLE (SGC) Y LAS COMPOSICIONES QUE
LOS CONTIENEN

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,151,240	\$ 1,151,240
TOTAL					\$ 1,151,240