

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2020/0012493

Solicitud de Patente de Invención Titulada: “FORMAS CRISTALINAS DEL COMPUESTO 8-(2-FLUOROBENCIL)-6-(3-(TRIFLUOROMETIL)-1H-1,2,4-TRIAZOL-5IL)IMIDAZO[1,2-a]PIRAZINA QUE TIENE ACTIVIDAD ESTIMULANTE DE LA GUANILIL CICLASA SOLUBLE (sGC)”

Solicitante: Cyclerion Therapeutics, Inc.

Nuestra Ref.: P2020/000183

RESPUESTA AL OFICIO No. 10356, NOTIFICADO EL 20 DE JUNIO DE 2023

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado originalmente, el 06 de octubre de 2020. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 2 a 4, 6 a 41, y 43;

- la Reivindicación 1 ha sido modificada para incluir la materia de la antigua Reivindicación 4;
- se ajustan la numeración y dependencias a lo largo del Capítulo Reivindicatorio.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, corresponden a una limitación drástica de la materia reclamada.

2. a- El Despacho considera que la presente invención no posee unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos comunes. Por otro lado, el Despacho identifica (5) grupos inventivos a saber:

- Grupo inventivo I: Forma cristalina A de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina (Reivindicaciones 1 a 9 parcialmente Reivindicación 42).
- Grupo inventivo II: Forma cristalina B de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina (Reivindicaciones 10 a 17 parcialmente Reivindicación 42).
- Grupo inventivo III: Hidrato cristalino 1 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina (Reivindicaciones 18 a 25 parcialmente Reivindicación 42).
- Grupo inventivo IV: Hidrato cristalino 2 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina (Reivindicaciones 26 a 33 parcialmente Reivindicación 42)
- Grupo inventivo V: Hidrato cristalino 3 de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina (Reivindicaciones 34 a 42 parcialmente Reivindicación 42)

b- i) En respuesta, llamé la atención del Despacho a las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde y sin que lo mismo sea una aceptación parcial o total de lo señalado por el Despacho, únicamente con el propósito de avanzar en el trámite de la solicitud, se ha limitado drásticamente la materia reclamada al grupo inventivo I identificado por el Despacho, el cual se refiere a un único concepto inventivo que corresponde a la Forma cristalina A de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.

Teniendo en cuenta lo anterior, considero superada la objeción de unidad de invención, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de unidad de invención establecidos en el Artículo 25 de la Decisión 486, y a la luz del MAP, de tal forma que le permite a cualquier persona medianamente versada en la materia determinar inequívocamente el alcance de la materia reclamada

ii) Por otra parte, y siguiendo los lineamientos establecidos en el Artículo 36 de la Decisión 486, me permito adjuntar al presente escrito un Capítulo Reivindicatorio para (3) Solicitudes Divisionales, en el que se presenta parte de la materia reclamada no incluida en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones en relación con la claridad del Capítulo Reivindicatorio:

- la Reivindicación 43 se considera materia no patentable, porque se refiere a un método para tratar un trastorno del CNS en un paciente, que comprende el paso de administrar al paciente una forma cristalina del compuesto reivindicado;
- el Capítulo Reivindicatorio no es conciso porque presenta cinco Reivindicaciones independientes de producto. Además, contiene un excesivo número de Reivindicaciones independientes que repiten información y protegen básicamente la misma materia;

- el Capítulo Reivindicatorio no es claro porque los elementos esenciales de la invención se reclaman en diferentes Reivindicaciones;
- el Capítulo Reivindicatorio define las formas cristalinas utilizando un número limitado de picos de rayos X;
- las expresiones “*al menos*” y “*sustancialmente*” presentes en las Reivindicaciones 2, 3, 6 a 9 12, 15 a 17, 19, 20, 23 a 24, 27, 28, 31 a 33, 35, 36 y 39 a 10 es imprecisas y/o relativas lo cual impide distinguir la invención del estado del arte;
- las Reivindicaciones 6, 15, 23, 31, 39 presentan características que son no limitativas, lo cual hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación;
- las Reivindicaciones 7, 8, 9, 16, 17, 24, 25, 32, 33, 40 y 41 hacen referencia al Capítulo Descriptivo y a las figuras;

b- i) En respuesta, llamo nuevamente la atención del Despacho a las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Particularmente, y únicamente con el propósito de avanzar en el trámite de la solicitud y sin reconocer las objeciones, se eliminan las Reivindicaciones 2 a 4, 6 a 41, y 43, forma similar, las frases “*al menos*” y “*sustancialmente*”, han sido removidas o las reivindicaciones canceladas. Además, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, no hace referencia al Capítulo Descriptivo o a las figuras, no incluye métodos de tratamiento y presenta solo una reivindicación independiente. Por tanto, considero totalmente superadas las objeciones relacionadas.

De este modo, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente en la materia no sólo entender clara e inequívocamente el alcance reclamado, sino también reproducir la invención a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva.

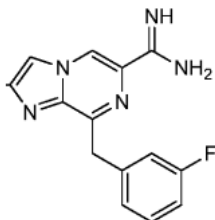
4. a- El Despacho señala que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla. Particularmente señala que el Capítulo Descriptivo no presenta pruebas técnicas, ni ejemplos, ni resultados concluyentes que permitan evidenciar que efectivamente la forma cristalina A presente eventuales ventajas respecto a los compuestos conocidos en el estado de la técnica.

b- En relación de la supuesta falta de soporte del Capítulo Descriptivo, respetuosamente disiento. El Capítulo Descriptivo como fue presentada divulga las formas cristalinas de la presente solicitud, y más específicamente, la forma cristalina A presenta numerosas ventajas y resuelve problemas asociados con el solvato de acetato de etilo divulgado en PCT/US2017/049834. Estas ventajas incluyen mayor estabilidad y conveniencia para aplicaciones farmacéuticas (véase párrafo de la página 11, líneas 4 a 14, del Capítulo Descriptivo). Específicamente la Forma A es más estable que el solvato de acetato de etilo y resulta conveniente para usos farmacéuticos, mientras que se encontró que el solvato de acetato de etilo es incompatible con formulaciones para uso en humanos. De esa forma, me permito afirmar que las ventajas técnicas de las estructuras cristalinas reivindicadas se encuentran divulgadas en el Capítulo Descriptivo.

De acuerdo con lo anterior, el Capítulo Descriptivo es completamente compatible con el alcance reclamado en las reivindicaciones, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender y reproducir la invención. Por lo anterior considero que la objeción del Despacho ha sido superada, en tanto el Capítulo Descriptivo cumple con el requisito de suficiencia.

5. a- El Despacho señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de WO2015187470 (D1) y el documento “*Acidic triazoles as soluble guanylate cyclase stimulators*”¹ (D2).

El Despacho considera a D1 como arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga compuestos que activan la guanilato ciclasa soluble (pág. líneas 2 a 6). En particular se divulga el intermedio I-3 que corresponde a 8- [(2-fluorobencil)-6-carboximidamida]imidazo[1,2-a]pirazina] (pág. 46, Int. I-3, tabla 1).



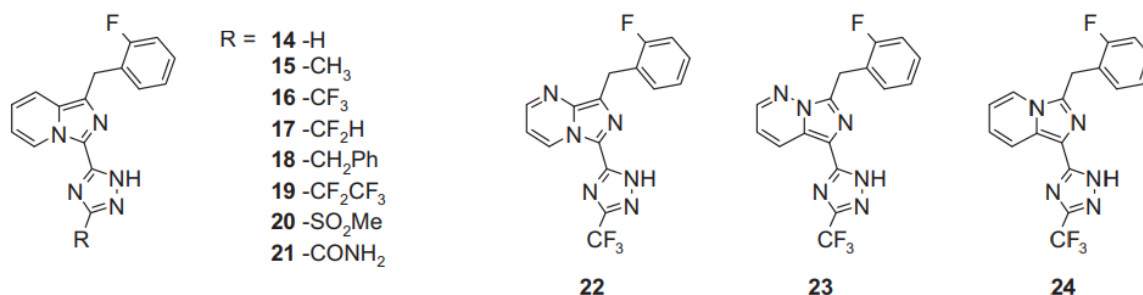
El Despacho afirma que a diferencia entre la Reivindicación 1 y el compuesto de D1, consiste en incluir un grupo 3-(trifluoro metil)-1H-1,2,4-triazol-5-il y especificar que es una forma cristalina A. Sin embargo, el Despacho considera que no hay un efecto técnico asociado a esa diferencia, puesto que compuestos o intermedios que son capaces de modular la producción corporal de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) y son adecuados para la terapia y profilaxis de enfermedades que están asociadas con el equilibrio alterado de cGMP, ya había sido previsto en D1.

Así las cosas, el problema técnico es: “¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de proporcionar otro compuesto alternativo?”

Sin embargo, el incluir un grupo 3-(trifluoro metil)-1H-1,2,4-triazol-5-il, ya está divulgado en D2 que se refiere a una serie de triazoles ácidos con actividad como estimuladores del

¹ Roberts, L. R., Bradley, P. A., Bunnage, M. E., England, K. S., Fairman, D., Fobian, Y. M., Fox, D. N.A., Gymer, G. E., Heasley, S. E., Molette, J., Smith, G. L., Schmidt, M. A. Tones, M. A., Dack, K. N. (2011). Acidic triazoles as soluble guanylate cyclase stimulators. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 21, 6515–6518. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21924901/>.

guanilato ciclasa soluble. Entre ellos, se encuentran los compuestos 22, 23 y 24, en donde, la incorporación del triazol CF₃ mejora las propiedades fisicoquímicas y similares a las drogas en general, por ejemplo, el compuesto 23 presenta mayor potencia (resumen, tabla 1).



Adicionalmente, el Despacho señala que es de amplio conocimiento que los solvatos o pseudopolimorfos son diferentes formas cristalinas del mismo compuesto con asociación de disolvente dentro de la red cristalina en una relación estequiométrica o no estequiométrica y son bastante diferentes de los polimorfos de la misma molécula de fármaco. La formación de solvatos lleva consigo la adición de un solvente, entre ellos, el que se encuentra en la parte superior de los solventes formadores de solvatos es el agua, seguido por diclorometano, metanol, benceno, acetonitrilo, tolueno y tetrahidrofurano. También se emplean solventes como acetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y dioxano. El uso de solventes o mezclas de solventes puede mejorar las posibilidades de obtención de cristales de compuestos orgánicos de alto volumen molecular. La cristalización, es generalmente la forma más eficiente y económica de obtener compuestos químicamente puros y los solvatos también pueden ser útiles para obtener material cristalino con mayor pureza si una sustancia farmacológica es difícil de cristalizar en una forma sin disolvente².

² Rolf Hilfiker. (2006). Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. (2.7 Crystallization of Polymorphs; 8.3 Statistical Aspects and Frequency of Solvates). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/3527607889.fmatter>

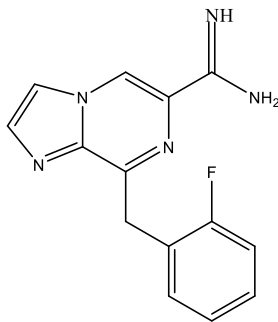
En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir un grupo 3-(trifluoro metil)-1H-1,2,4-triazol-5-il sugerido en D2 en el compuesto de D1, junto con variaciones rutinarias de la técnica para así llegar al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el Despacho señala que la composición farmacéutica de la Reivindicación 42 no tiene nivel inventivo porque, una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de la reivindicación 1; y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, ya está sugerido en el estado de la técnica (D1, Reiv. 20 – D2: pág. 6515 a 6518) y porque no hay evidencia del efecto técnico logrado por la composición reivindicada.

b- En respuesta a lo señalado por el Despacho, respetuosamente difiero. La materia aquí reclamada posee nivel inventivo sobre D1 y D2 por al menos los motivos que a continuación se exponen:

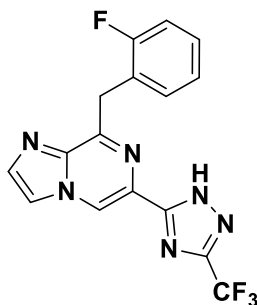
i) **No hay motivación para modificar el intermediario I-3 en D1**

D1 divulga I-3, que se muestra aquí debajo, el cual es un compuesto **intermediario**.

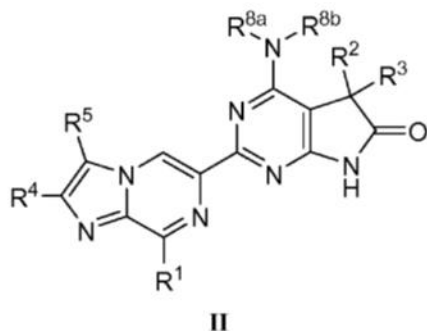


I-3

El Despacho sostiene que sería obvio para una persona medianamente versada en la materia modificar I-3 y añadir un anillo triazol como se divulga en D2 para así arribar a la estructura que se reivindica en la presente solicitud, la cual se muestra aquí debajo.



Sin embargo, respetuosamente disiento. Como se divulga en D1, I-3 es meramente uno entre muchos compuestos intermediarios para obtener un estimulador de sGC, y no hay indicación o sugerencia de que I-3 sea útil como un compuesto *per se* o que tiene en alguna medida actividad estimulante de sGC. Consecuentemente, la persona medianamente versada en la materia no se vería motivado a utilizar este intermediario como punto de partida para modificaciones o estimulaciones de sGC. I-3 es simplemente un intermediario para obtener estimuladores de sGC de Fórmula (II), la cual se muestra aquí debajo.

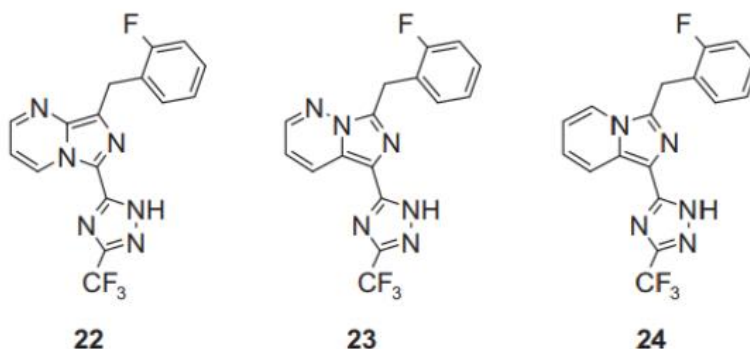


Estos compuestos de Fórmula (II) son los únicos compuestos que han mostrado ser estimulantes de sGC en D1. Como es de apreciar, estos compuestos tienen un anillo bicíclico fusionado de pirrolidina y pirimidina en la posición que se correlaciona al anillo de triazol de las reivindicaciones de la presente. Como el anillo bicíclico es un componente clave en los compuestos de D1, el Solicitante asegura que no hay sugerencia ni motivación alguna para que una persona medianamente versada en la materia modifique este anillo por un anillo triazol como sostiene el Despacho.

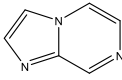
ii) **La combinación de D1 y D2 no conduce al compuesto reivindicado**

D2 enseña una variedad de compuestos que presentan el grupo 3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il, el cual el Despacho asegura que en combinación con I-3, daría como resultado la materia reivindicada en la antigua Reivindicación 1.

D2 divulga los siguientes compuestos que el Despacho sostiene son relevantes:



Los compuestos 22, 23 y 24 divulgados en D2 son estructuralmente diferentes de los de Fórmula (I) de la presente invención. En D2, tanto los grupos triazoles como los grupos fluorobencilos están conectados al anillo piridazinilo (el heteroarilo de cinco miembros) del núcleo bicíclico, mientras que, en la presente solicitud, tanto el grupo triazol como el grupo fluorobencilo están conectados al anillo pirazinilo (el heteroarilo de seis miembros) del núcleo bicíclico. Por lo tanto, D2 no anticipa la presente invención.

Aún más, no hay conexión estructural entre D1 y D2. La Fórmula (II) de D1 no abarca los compuestos 22, 23 y 24 de D2. Es notorio que el núcleo bicíclico de D1, , es diferente de los núcleos bicíclicos de los compuestos 22, 23 y 24 debido a las posiciones del nitrógeno de estos anillos bicíclicos. Asimismo, a diferencia de en D2, el grupo fluorobencilo en D1 se encuentra conectado al anillo pirazinilo (el heteroarilo de seis miembros) del núcleo bicíclico.

Por lo tanto, nada en D2 provee motivación o sugerencia a la persona medianamente versada en la materia para que esta combine las enseñanzas de D1 con D2 para arribar al objeto reivindicado en la Reivindicación 1. Por al menos las razones antedichas, la Reivindicación 1 y sus dependientes resultan inventivas por sobre D1 y D2, solos o en combinación.

6. a- El Despacho señala que el título de la invención no se relaciona con el objeto de la misma, por lo cual sugiere modificarlo por

“FORMAS CRISTALINAS DEL COMPUESTO 8-(2-FLUOROBENCIL)-6-(3-(TRIFLUOROMETIL)-1H-1,2,4-TRIAZOL-5IL)IMIDAZO[1,2-a]PIRAZINA QUE TIENE ACTIVIDAD ESTIMULANTE DE LA GUANILIL CICLASA SOLUBLE (sGC)”.

b. Al respecto, me permito señalar que se ha modificado el título aceptando la gentil sugerencia del Despacho.

7. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Adjuntos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Comprobante de pago de modificaciones;
- Comprobante de pago por examen adicional;