

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

Oficio N° 15836 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012493

Señores
Cyclerion Therapeutics, Inc.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “FORMAS CRISTALINAS DE UN ESTIMULANTE DE LA GUANILIL CICLASA SOLUBLE (SGC)”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/021080

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 7 de marzo de 2019.

PRIORIDAD: 07 de marzo de 2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/639.846.

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:

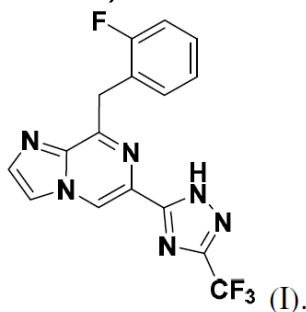
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 18 de septiembre de 2023 bajo el número NC2020/0012493, 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 proporcionar formas cristalinas del compuesto 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina, que presenten propiedades físicas apropiadas para la administración del mismo a un paciente.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una forma cristalina A de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina.



3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 18 de septiembre de 2023.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

Oficio N° 15836 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012493

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.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el No. NC2020/0012493 el 18 de septiembre de 2023, se encuentra que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "FORMA CRISTALINA A DEL COMPUESTO 8-(2-FLUOROBENCIL)-6-(3-(TRIFLUOROMETIL)-1H-1,2,4-TRIAZOL-5-IL)IMIDAZO[1,2-a]PIRAZINA QUE TIENE ACTIVIDAD ESTIMULANTE DE LA GUANILIL CICLASA SOLUBLE (SGC)".

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,

El capítulo reivindicatorio no es claro ya que cualquier forma sólida cristalina debe ser caracterizada por sus parámetros fisicoquímicos, tales como:

1. El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo, por lo cual, si la reivindicación caracteriza el polimorfo mediante este patrón, no se exigirá otro dato.

2. El patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), este debe caracterizarse por sus ángulos de difracción del espectro DRXP cuyas intensidades relativas sean iguales o mayores a 30%. Adicionalmente, le debe acompañar otra técnica, como las obtenidas por los métodos de análisis térmico o métodos espectroscópicos, que permita caracterizar el determinado polimorfo, tales como:

Métodos de análisis térmico:

- (a) Calorimetría diferencial de barrido (DSC), o
- (b) Análisis térmico diferencial (DTA), o
- (c) Análisis termogravimétrico (TGA), o
- (d) Microscopía de fase caliente (HSM);

Métodos espectroscópicos:

- (a) Raman, o
- (b) Infrarrojo (IR), o
- (c) Resonancia magnética nuclear Carbono-13 (RMN-C13).

La reivindicación 1 define la forma cristalina utilizando un número limitado de picos de rayos X. Una selección aleatoria de un número limitado de picos XRPD, no caracterizan adecuadamente el polimorfo. Para distinguir entre varios polimorfos, deben caracterizarse con precisión y no seleccionando de manera aproximada un grupo de picos, sino especificando los picos principales de las intensidades más altas que caracterizarían el cristal de forma clara y sin ambigüedades (preferiblemente seleccionando los diez picos específicos que tienen la intensidades más altas). La caracterización por un número limitado de picos en el espectro XRPD no es suficiente para caracterizar el compuesto cristalino por un experto en la materia y distinguirlo de

Oficio N° 15836 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012493

diferentes formas cristalinas. Por lo tanto, se sugiere caracterizar de forma adecuada el material que se desea proteger.

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

4.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, particularmente el literal (c).

c) incluye una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada, exponiendo diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior

En este sentido el capítulo descriptivo (Radicado No. NC2020/0012439 del 06 de octubre de 2020) 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.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 07 de marzo de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2015187470	"IMIDAZO-PYRAZINE DERIVATIVES USEFUL AS SOLUBLE GUANYLATE CYCLASE ACTIVATORS"	10 de diciembre de 2015
D2	Roberts, L. R., <i>Et al</i> <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i>	"ACIDIC TRIAZOLES AS SOLUBLE GUANYLATE CYCLASE STIMULATORS"	28 de agosto de 2011

D1¹ se refiere a compuestos que activan la guanilato ciclasa soluble que son activos para la terapia y profilaxis de enfermedades, por ejemplo, para enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, angina de pecho, diabetes, insuficiencia cardíaca, trombosis, enfermedad renal crónica, fibrosis o aterosclerosis (pág. líneas 2 a 6).

D2² divulga una serie de triazoles ácidos con actividad como estimuladores de la guanilato ciclasa soluble. La incorporación del triazol CF₃ mejoró las propiedades fisicoquímicas y similares a fármacos generales de la molécula y se ejemplifica con el compuesto 25 (resumen).

¹ <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/054767211/publication/WO2015187470A1?q=WO2015187470>

² 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/>. Consulta realizada 14/06/2023.

Oficio N° 15836 de 28 de septiembre de 2023

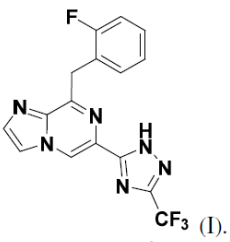
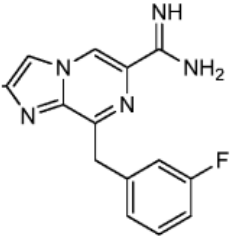
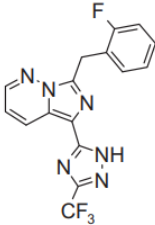
Ref. Expediente N° NC2020/0012493

6. Examen de Patentabilidad

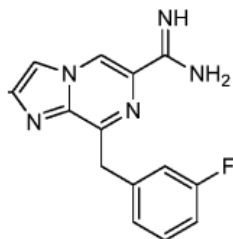
De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0012493 del 18 de septiembre de 2023) refiere a: “La forma cristalina A de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
La forma cristalina A de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluoro metil)-1H-1,2,4-triazol-5-il) imidazo[1,2-a]pirazina.  Se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ 7,0°, 8,3°, 11,1°, 14,3°, y 15,0°.	Compuesto 8- [(2-fluorobencil)-6- carboximidamida]imidazo[1,2- a]pirazina  Pág. 46, Int. I-3, tabla 1.	Compuesto 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluoro metil)-1H-1,2,4-triazol-5-il) imidazo[1,5-b]piridazina  23 Resumen, tabla 1

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en 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).



La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en incluir un grupo 3-(trifluoro metil)-1H-1,2,4-triazol-5-il y especificar que es una forma cristalina A caracterizada por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ 7,0°, 8,3°, 11,1°, 14,3°, y 15,0°.

No hay evidencia de que el incluir un grupo 3-(trifluoro metil)-1H-1,2,4-triazol-5-il y especificar el patrón de rayos X de la forma cristalina proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1 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

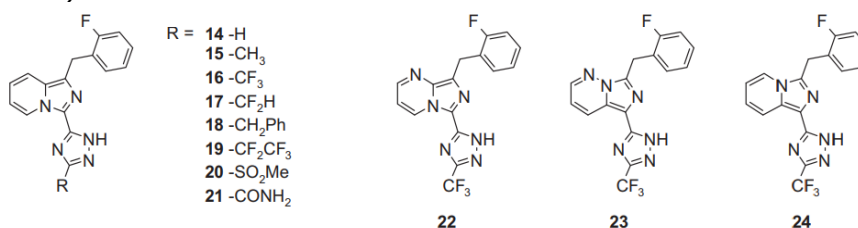
Oficio N° 15836 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012493

enfermedades que están asociadas con el equilibrio alterado de cGMP, ya había sido previsto en dicho documento (pág. 3, líneas 9 a 11).

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

Sin embargo, el incluir 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 de la 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).



Es importante hacer hincapié en que, es ampliamente conocido los cambios en las propiedades entre las formas sólidas y amorfas de un mismo compuesto farmacéutico. Las diferencias en las redes cristalinas de sólidos con actividad farmacológica juegan un papel crucial en la variación de las propiedades fisicoquímicas, tales como conductividad, higroscopicidad, temperatura de fusión y sublimación, entalpía, presión de vapor, estabilidad, hábito cristalino, dureza, solubilidad, compactibilidad, y entre otras. Estas variaciones en las propiedades de las fases cristalinas tienen un impacto directo en el procesamiento, la formulación y la disponibilidad de medicamentos. Un aspecto primordial después de establecer el alcance de las posibles formas polimórficas es definir los límites de estabilidad de dichas formas y entender cómo pueden interconvertirse. Es crucial determinar, al menos, cuál forma cristalina es la más estable, ya que esta selección sería fundamental para continuar con el desarrollo del compuesto farmacéutico. Este proceso es esencial para garantizar tanto la eficacia como la seguridad del medicamento, asegurando su óptima calidad y disponibilidad para el tratamiento médico (pág. 1-4). Este tipo de polimorfos con estructuras cristalinas se pueden caracterizar con diferentes métodos, entre los que se encuentran la difracción de rayos X en polvo (pág. 318) ³. Por lo tanto, basándose en este conocimiento general, un experto en la materia tendría una clara sugerencia para plantearse el cribado de polimorfos o la búsqueda de nuevas formas cristalinas del compuesto que se deriva de manera obvia bajo las enseñanzas de D1 y D2, con la plena expectativa de éxito en cuanto a obtener una forma cristalina alternativa de mayor estabilidad. Así entonces, ante ausencia de un efecto técnico inesperado o sorprendente, la mera provisión de formas cristalinas de un compuesto farmacéuticamente activo conocido resulta obvia y el objeto de la reivindicación 1 también se considera obvio.

En consecuencia, la persona normalmente 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.

La reivindicación dependiente 2 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

³Brittain, H.G. (2009) Polymorphism in pharmaceutical Solids, Informa Healthcare, 2nd edition, pp 1-229

Oficio N° 15836 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012493

De igual manera, se señala que la composición farmacéutica reclamada en la reivindicación 3 no tiene nivel inventivo porque, una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de la reivindicación 1 o 2; 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.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2015187470	1 a 3	Nivel inventivo
D2	Roberts, L. R., <i>Et al Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i>	1 a 3	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Respuesta respecto a modificaciones presentadas.

El solicitante argumenta que: *“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.”*

Esta Oficina aclara que, tras el análisis de los documentos y argumentos presentados por el solicitante en su respuesta, las modificaciones son aceptadas por ajustarse a los requisitos legales.

Respuesta respecto a unidad de invención.

El solicitante argumenta que: *“(…) 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. (…).*

Esta Oficina aclara que, tras la modificación del capítulo reivindicatorio bajo el Radicado No. NC2020/0012493 de 18 de septiembre de 2023, se subsana la objeción relacionada con unidad de invención. El nuevo pliego reivindicatorio ahora se ajusta al primer grupo inventivo, tal como se indicó en el Oficio 10356 de 16 de junio de 2023.

Respuesta respecto a claridad.

El solicitante argumenta que: *“a- El Despacho eleva las siguientes objeciones en relación con la claridad del Capítulo Reivindicatorio (…)*

“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

Oficio N° 15836 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012493

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. (...)”

Esta Oficina aclara que, considerando las enmiendas efectuadas al capítulo reivindicatorio, se logra superar las objeciones de claridad trasladadas en el Oficio 10356 de 16 de junio de 2023. Sin embargo, es importante destacar que las objeciones relacionadas con la falta de caracterización adecuada de la forma cristalina A aún se mantienen, como se evidencia en el numeral 4.2 del presente Oficio.

Respuesta respecto a la descripción.

El solicitante argumenta que: “(...) 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.”

Esta Oficina resalta que no existe evidencia, ensayos o ejemplos que demuestren que la Forma cristalina A reivindicada, presente mayor estabilidad respecto al solvato de acetato de etilo, mencionado por el solicitante. Bajo este contexto, en la descripción se indica:

“En particular, la Forma A y la Forma B son más estables que el solvato de acetato de etilo. Además, la Forma A, la Forma B, el Hidrato 1, el Hidrato 2 y el Hidrato 3 son todos adecuados para uso farmacéutico, en tanto el solvato de acetato de etilo es incompatible con una formulación para usar en humanos. Otras ventajas que se pueden mencionar incluyen propiedades farmacocinéticas favorables, facilidad de aislamiento, reproducibilidad del proceso, conveniencia para un proceso de fabricación a gran escala, etc. (pág. 11, líneas 8 a 14 de la descripción)”.

Si bien es cierto que no es necesario establecer evidencia de un efecto técnico ventajoso en la descripción, tampoco es menos cierto, que la presente invención sí requiera tal respaldo. Esto se debe a que el compuesto que se busca proteger ya había sido previamente revelado, tal como lo afirma el solicitante, y, el objetivo es obtener su forma más estable. Por consiguiente, para demostrar un avance técnico, es esencial proporcionar esta información de manera completa. Por lo tanto, esta Oficina considera que la descripción no satisface plenamente las exigencias del literal (c) del artículo 28 de la Decisión 486.

Respuesta respecto a nivel inventivo.

Oficio N° 15836 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012493

El solicitante argumenta que: *“(…) 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. (…)”*

Esta Oficina aclara que está de acuerdo con la observación presentada por el Solicitante, ya que el compuesto I-3 se considera un intermediario que se utiliza en la preparación de compuestos estimulantes de la sGC, y, es precisamente esta sugerencia la que motivaría a una persona versada en la materia a buscar compuestos alternativos que tengan actividad como estimulantes de sGC. Es importante destacar que el documento D1 se utiliza para evaluar el nivel inventivo de la solicitud, ya que pertenece al mismo campo técnico. Aunque, D1 no mencione específicamente el grupo triazol CF₃ de la presente invención, sí sugiere posibles sustituciones en el anillo de imidazo[1,2-a]pirazina. Por lo tanto, el empleo de D1 se considera pertinente para evaluar el nivel inventivo de la presente de la solicitud.

El solicitante argumenta que: *“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.*

(…)”

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.”

Esta Oficina aclara que, el documento D2 se emplea como documento complementario al indicar el empleo del grupo 3-(trifluoro metil)-1H-1,2,4-triazol-5-il, en donde, la inclusión de dicho sustituyente mejora las propiedades fisicoquímicas y similares de las drogas en general, por ejemplo, el compuesto 23 presenta mayor potencia (resumen, tabla 1). A diferencia de la Opinión del solicitante, no es necesario que D2 mencione específicamente la sustitución en el anillo pirazinilo (el heteroarilo de seis miembros). Esto se debe a que el documento D2 se utiliza como documento complementario, y no es requerido que revele todas las características, como sugiere el solicitante. Por lo tanto, es pertinente el empleo de D2 para evaluar el nivel inventivo de la presente solicitud, además, pertenece al mismo campo técnico.

El solicitante argumenta que: *“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.”*

Oficio N° **15836** de **28 de septiembre de 2023**

Ref. Expediente N° NC2020/0012493

Esta Oficina reitera que, D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención ya que 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), dicho intermedio se puede emplear para preparar compuestos que activan la guanilato ciclasa soluble (pág. líneas 2 a 6). Mientras que D2 divulga compuestos estimuladores de la guanilato ciclasa soluble, que incluyen el grupo 3-(trifluoro metil)-1H-1,2,4-triazol-5-il, donde, la incorporación del grupo triazol CF₃ mejora las propiedades fisicoquímicas de los compuestos (pág. 3, líneas 9 a 11). Por lo tanto, una persona versada en la materia estaría motivada a incluir el grupo 3-(trifluoro metil)-1H-1,2,4-triazol-5-il sugerido en D2 en el compuesto de D1, con el objetivo de obtener un compuesto alternativo que pueda utilizarse como estimulador de la guanilato ciclasa soluble. Además, partiendo del conocimiento general, un experto en la materia tendría una clara sugerencia para plantearse el cribado de polimorfos o la búsqueda de nuevas formas cristalinas de dicho compuesto. Así las cosas, la presente invención se puede derivar de manera obvia bajo las anterioridades citadas. Por lo tanto, esta Oficina sostiene que no existe fundamento para reconocer un nivel inventivo en la presente solicitud.

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° 15836 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012493

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0012493		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/US2019/021080		07 de marzo de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
07/03/2018				X					
Solicitante									
Cyclerion Therapeutics, Inc.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 3					
PALABRAS CLAVE UTILIZADAS				8-(2-FLUOROBENZYL)-6-(3-(TRIFLUOROMETHYL)-1H- 1,2,4-TRIAZOL-5-YL) IMIDAZO[1,2-a]PYRAZINE, IMIDAZO[1,2-a]PYRAZINE, 8-[(2-FLUOROPHENYL)METHYL]-6-(5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H- 1,2,4-TRIAZOL-3-YL) STIMULATOR OF SOLUBLE GUANYLATE CYCLASE, CRYSTALLINE FORMS, SGC STIMULATOR, FUSED BYCICLIC sGC STIMULATORS FOR TREATING DISEASES BÚSQUEDA POR ESTRUCTURA					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07D 487/02, A61K 31/4985, A61P 25/00				
				CPC:					
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (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 ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica			Categoría del documento citado ⁽²⁾		
SIPI	NC2019/0001760	31/05/2019	-	-			A,P		
ISR	WO2016087342	09/06/2016	-	-			A		
	Roberts, L. R., <i>Et al</i>	28/08/2011	1 a 3	Pág. 6515 a 6518			Y		
ORBIT	WO2015187470	10/12/2015	1 a 3	Pág. 3 y 46			Y		
	WO2016044446	24/03/2016	-	-			A		
	JP2016533361	27/10/2016	-	-			A		
	WO2011119518	29/11/2011	-	-			A		
	WO2003086407	23/10/2003	-	-			A		
PATBASE	WO2000006569	10/02/2000	-	-			A		
	US7173037	06/02/2007	-	-			A		



Oficio N° 15836 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012493

STNext	WO2000027394	18/05/2000	-	-	A
	WO2001017998	11/10/2001	-	-	A
	US6833364	21/12/2004	-	-	A
	US20060052397	09/03/2006	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		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/ . Consulta realizada 14/06/2023.			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.		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			
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx .		Brittain, H.G. (2009) Polymorphism in pharmaceutical Solids, Informa Healthcare, 2nd edition, pp 1-229			
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan.			“Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.		
“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A.					
“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.					
Fecha del reporte de búsqueda: (22/09/2023)					

