

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 18686 de 14 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012492

Señores
Cyclerion Therapeutics, Inc.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE ESTIMULADORES DE GUANILATO CICLASA SOLUBLE”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/021076

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 7 de marzo de 2019.

PRIORIDAD: 7/03/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/639.642

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. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de procesos mejorados para preparar estimuladores de la sGC (guanilato ciclasa soluble), que sean más eficientes y apropiados para utilizar en procesos de elaboración a gran escala.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un proceso para preparar un compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido, que comprende hacer reaccionar un compuesto amidrazona con un ácido carboxílico, un éster activado, un tioéster, un haluro de ácido, un haluro de tioacilo o un anhídrido de ácido en presencia de una base. Cuando se usa un ácido carboxílico, también está presente un agente activante.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 06 de octubre de 2020.

3. De la solicitud de patente

3.1. 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. (...)"

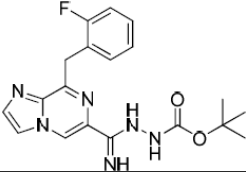
Esta oficina informa que, el capítulo reivindicatorio no se encuentra debidamente soportado en la descripción puesto que en las realizaciones preferidas se hace referencia a los compuestos mencionados en la tabla 1 presentada a continuación, lo cual no evidencia la acción del método ni de los compuestos reclamados. Se sugiere restringir la solicitud incluyendo las condiciones técnicas específicas de cada una de las etapas del

Oficio N° 18686 de 14 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012492

método, tal y como están señaladas en la descripción, donde se encuentra en los ejemplos:

Tabla 1. Ejemplos de los compuestos soportados

Compuestos	Soporte de los ejemplos presentados
amidrazona	
un ácido carboxílico, un éster activado, un tioéster, un haluro de ácido, un haluro de tioacilo o un anhídrido de ácido	2,2,2-trifluoroacetato de trifluoroetilo
base	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO)
solvente	acetato de isopropilo (IPAC)

El solicitante debe definir específicamente la materia y el alcance de la invención a través de las características técnicas esenciales que se encuentren enteramente soportadas en la descripción.

• Las reivindicaciones 1, 2, 44 no son concisas, ya que las definiciones: “1,2,4-triazol 3-sustituido”, “amidrazona unida a un arilo”, “heteroarilo”, “ácido carboxílico”, “éster activado”, “tioéster”, “haluro de ácido”, “haluro de tioacilo”, “anhídrido de ácido”, “base”, “agente activante”, “arilo”, “grupo protector”; abarcan una amplia variabilidad estructural, lo que da pie a compuestos que no se encuentran comprendidos dentro del objeto de la solicitud, generando que se incremente de forma considerable su complejidad, y por lo tanto no permite establecer el real alcance de lo que se protege.

Las reivindicaciones 1 y 44 emplean las expresiones: “opcionalmente”, “puede estar opcionalmente” que precediendo una característica no son limitativas, porque hacen opcional la característica y no limitan el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.

La reivindicación 45 señala “El compuesto de la reivindicación 43, (...)”, pero la reivindicación 43 reclama un proceso. Se sugiere hacer la corrección necesaria.

Las reivindicaciones 1 y 2 no son concisas porque indican un método, pero no se mencionan las condiciones en que debieran realizarse las etapas. Se sugiere, entonces, mencionar las condiciones, tales como tiempo, temperatura, solventes, concentración de los reactivos, entre otros, ya que un método se define por sus etapas y condiciones necesarias en cada una de ellas.

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

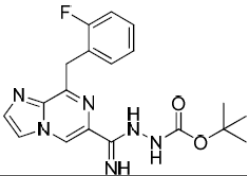
3.2. Descripción

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.

En este sentido el capítulo descriptivo no presenta evidencia de compuestos con todas las múltiples alternativas que menciona en las reivindicaciones. Al respecto, esta Oficina se permite aclarar que el capítulo descriptivo evidencia la síntesis (Págs. 47-48) que comprende los siguientes componentes:

Oficio N° 18686 de 14 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012492

Compuestos	Soporte de los ejemplos presentados
amidrazona	
un ácido carboxílico, un éster activado, un tioéster, un haluro de ácido, un haluro de tioacilo o un anhídrido de ácido	2,2,2-trifluoroacetato de trifluoroetilo
base	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO)
solvente	acetato de isopropilo (IPAC)

Por lo tanto, se sugiere realizar las modificaciones pertinentes conforme al sustento demostrado en la descripción.

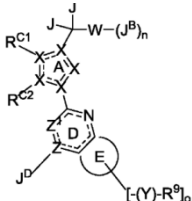
4. Determinación del Estado de la Técnica

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	WO2016044446	“SGC STIMULATORS”	16 de junio de 2016
D2	Ashraf A. Aly, <i>et al.</i> <i>Journal of Heterocyclic Chemistry</i>	“One-Pot Reaction of Amidrazones, Phthaloyl Chloride, and Triethyl Amine: Synthesis of 1-(1',2',4'-Triazole)-2-Benzoic Acid”	24 de febrero de 2017

D1¹ divulga al menos los compuestos según la Fórmula I' que se muestra a continuación, o sus sales farmacéuticamente aceptables, Fórmula (I) en la que anillo D, anillo A, anillo E, JB, n, JD, J, X, Z, Z1, RC1, RC2, Y, R9, o y W son como se definen en el presente documento (Resumen).



D2² enseña la reacción en un solo recipiente de cantidades equimolares de cloruro de ftaloilo y N-aril-benzamidrazonas en presencia de dos equivalentes de trietilamina (Et3N), dando 4-aril-3-(o-carboxifenil)-5-fenil-1,2,4-triazoles con buenos rendimientos (Resumen)

5. 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

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/054291601/publication/WO2016044446A2?q=pn%3DWO2016044446A2>
²Aly, Ashraf & Brown, Alan & Shawky, Ahmed. (2017). One-Pot Reaction of Amidrazones, Phthaloyl Chloride, and Triethyl Amine: Synthesis of 1-(1',2',4'-Triazole)-2-Benzoic Acid: Amidrazones, Phthaloyl Chloride, and Triethyl Amine. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 54. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jhet.2829>

Página 3 de 8

Señor ciudadano, para hacer seguimiento a su solicitud, la entidad le ofrece los siguientes canales:

www.sic.gov.co ~ Teléfono en Bogotá: 601 592 04 00 ~ Línea gratuita a nivel nacional: 01 8000 910 165

Dirección: Cra. 13 #27 - 00 pisos 1, 3, 4, 5, 6, 7 y 10 ~ Radicaciones: Av. carrera 7 #31A-36, Bogotá D.C.- Colombia

Teléfonos: 601 587 00 00 ~ e-mail: contactenos@sic.gov.co



Nuestro aporte es fundamental,

al usar menos papel contribuimos con

el medio ambiente

Oficio N° 18686 de 14 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012492

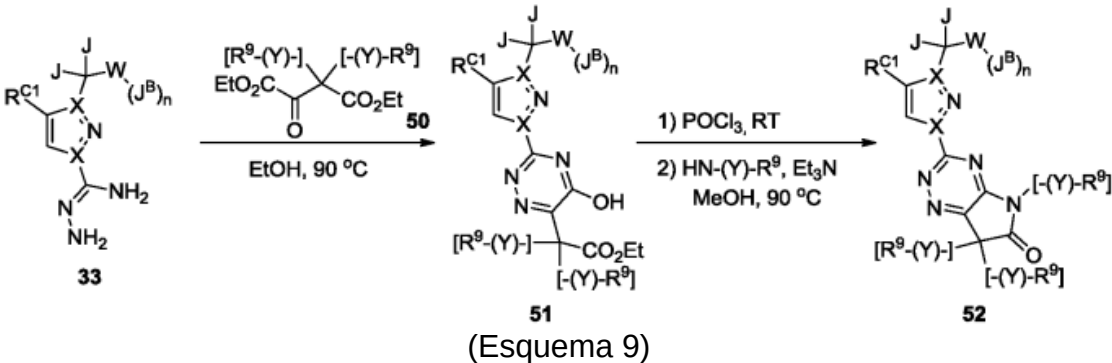
de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

5.1. 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 (NC2020/0012492 del 06 de octubre de 2020) refiere a: “Un proceso para preparar un compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido, que comprende (...)”. 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
Proceso:	Proceso:	Proceso:
Hacer reaccionar	Hacer reaccionar (Esquema 9)	Hacer reaccionar (Esquema 1)
compuesto amidrazona donde la amidrazona está unida a un arilo o heteroarilo	compuesto amidrazona donde la amidrazona está unida a un heteroarilo (Esquema 9)	compuesto amidrazona donde la amidrazona está unida a un arilo (Ph) (Esquema 1)
con ácido carboxílico, un éster activado, un tioéster, un haluro de ácido, un haluro de tioacilo o un anhídrido de ácido en presencia de una base; donde si se usa un ácido carboxílico, también está presente un agente activante	con un ceto diéster (Esquema 9)	con un haluro de ácido (Esquema 1)
el sustituyente en la posición 3 del compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido es el arilo o heteroarilo unido a la amidrazona	-	el sustituyente en la posición 3 del compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido es el arilo unido a la amidrazona (Ph) (Esquema 1)

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un proceso de síntesis para preparar estimuladores de guanilato ciclasa (sGC) solubles, donde el intermediario 33 se puede tratar con cetodiéster 50 en etanol a reflujo para obtener la triazina 51. La cloración de 51 usando oxicloruro de fósforo seguida de sustitución/ciclación con una amina sustituida en metanol conducirá a la triazinolactama 52 deseada.



La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el método divulgado en D1 consiste en que el compuesto amidrazona reacciona con un ácido carboxílico, un éster activado, un tioéster, un haluro de ácido, un haluro de tioacilo o un anhídrido de ácido en presencia de una base; y en que el sustituyente en la posición 3 del compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido es el arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido unido a la amidrazona.

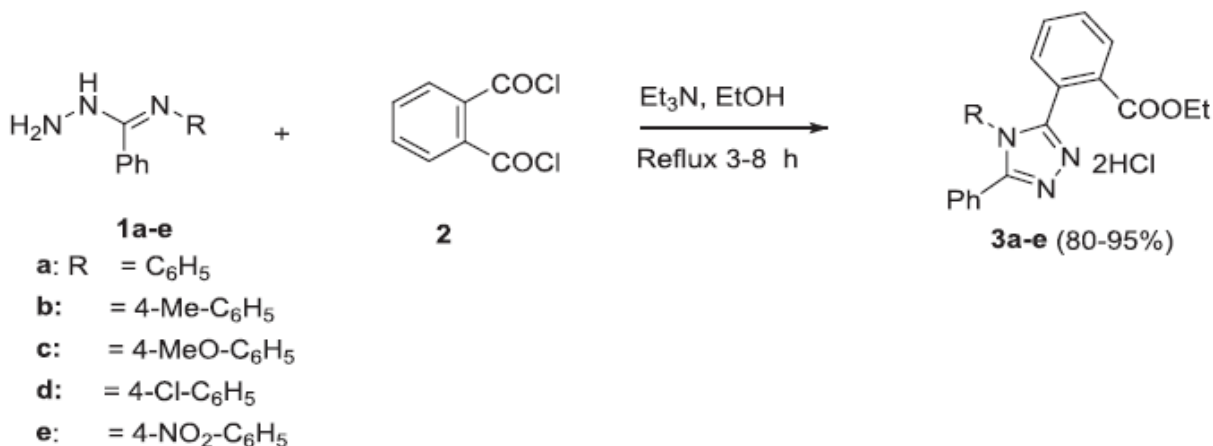
Oficio N° 18686 de 14 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012492

No hay efecto asociado a incluir que el compuesto amidrazona reacciona con un ácido carboxílico, un éster activado, un tioéster, un haluro de ácido, un haluro de tioacilo o un anhídrido de ácido en presencia de una base; y en que el sustituyente en la posición 3 del compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido es el arilo o heteroarilo unido a la amidrazona.

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

Sin embargo, el incluir que el compuesto amidrazona reacciona con un ácido carboxílico, un éster activado, un tioéster, un haluro de ácido, un haluro de tioacilo o un anhídrido de ácido en presencia de una base; y en que el sustituyente en la posición 3 del compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido es el arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido unido a la amidrazona para obtener el método, ya está divulgado en D2 que se refiere a la síntesis de sales de 1,2,4-triazolio, a través de la reacción de amidrazonas (1a – e) con cloruro de ftaloílo (2) catalizada por Et₃N. Los derivados tienen un amplio espectro de actividades biológicas como antitumorales, antimicrobianas, antihelmínticas, antileishmanias, anticonvulsivas y antiinflamatorias (Pág. 1).



(Esquema 1)

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir que el compuesto amidrazona reacciona con un ácido carboxílico, un éster activado, un tioéster, un haluro de ácido, un haluro de tioacilo o un anhídrido de ácido en presencia de una base; y en que el sustituyente en la posición 3 del compuesto 1,2,4-triazol 3-sustituido es el arilo o heteroarilo unido a la amidrazona de D2 en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Dado que las reivindicaciones 2 a 43 dependen de la reivindicación 1, la cual no cumple con el requisito de nivel inventivo, estas reivindicaciones no podrán ser aceptadas.

6. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2016044446	1	Nivel Inventivo
D2	Ashraf A. Aly, et al. <i>Journal of Heterocyclic Chemistry</i>	1	Nivel inventivo

Oficio N° 18686 de 14 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012492

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° 18686 de 14 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012492

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0012492		1°	x	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/021076		7 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				1-58					
Palabras clave utilizadas				Búsqueda por estructura, soluble guanylate cyclase, amidrazone					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07D 487/04				
				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 EPO ISR USPTO	NC2019/0001760 WO2018045276	01/07/2017 08/03/2018	-					P	
ISR CNIPA EPO JPO	WO2016044446	16/06/2016	1	Esquema 9				Y	
ISR	WO2015187470	10/12/2015	-					A	
Patbase	US20140088080	27/03/2014	-					A	
Orbit	WO1998025919	18/06/1998	-					A	
STNext	Ashraf (2017)	2017	1	Esquema 1				Y	
	Chudinov (2016)	2016	-					A	
	Paprocka (2015)	2015	-					A	
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Aly, Ashraf & Brown, Alan & Shawky, Ahmed. (2017). One-Pot Reaction of Amidrazones, Phthaloyl Chloride, and Triethyl Amine: Synthesis of 1-(1',2',4'-Triazole)-2-Benzoic Acid: Amidrazones, Phthaloyl Chloride, and Triethyl Amine. Journal of Heterocyclic Chemistry. 54.							
		Chudinov, Mikhail & Matveev, A. & Zhurilo, N. & Prutkov, A. & Shvets, V.. (2016). ChemInform Abstract: An Efficient Route to Ethyl 5-Alkyl-(Aryl)-1H-1,2,4-triazole-3-carboxylates.. ChemInform. 47.							
		Paprocka, Renata & Wiese, Małgorzata & Eljaszewicz, Andrzej & Helmin-Basa, Anna & Gzella, Andrzej & Modzelewska-Banachiewicz, Bożena & Michalkiewicz, Jacek. (2015). Synthesis and anti-inflammatory activity of new 1,2,4-triazole derivatives. Bioorganic & medicinal chemistry letters. 25.							



Oficio N° 18686 de 14 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012492

(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “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. “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.	“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. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “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.
Fecha del reporte de búsqueda: (23/10/2023)	