

Expediente No. NC2020/0012493
Fecha: 24 Enero de 2024.

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2020/0012493
Solicitud de Patente de Invención titulada: “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)”
Solicitante: CYCLERION THERAPEUTICS, INC.
Nuestra Ref.: P2020/000183

RESPUESTA AL OFICIO No. 15836
NOTIFICADO EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 2023
(SEGUNDO 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 de prórroga 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 materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 18 de septiembre de 2023 en respuesta el primer examen de fondo. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se eliminan los ángulos 2Θ 7,0°, 8,3°, 11,1°, 14,3°, y 15,0° de la Reivindicación 2.

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.

2. a- El Despacho señala que el título de la invención debe ser modificado para que refleje adecuadamente el objeto descrito en la solicitud, por lo cual siguiere modificarlo por:

“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)”

b- En respuesta, he modificado el título en atención a la sugerencia realizada por el Despacho, por lo que considero superada la objeción correspondiente.

3. a- El Despacho considera que el Capítulo Reivindicatorio no es claro en tanto la Reivindicación 1 reclama una forma cristalina utilizando un número limitado de picos de rayos X, los cuales corresponden a una selección aleatoria de un número limitado de picops XRPD, que no caracterizan adecuadamente el polimorfo.

El Despacho señala que cualquier forma sólida debe estar caracterizada por sus parámetros fisicoquímicos, tales como el patrón de difracción de rayos X en mono cristal, el patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP) y adicionalmente le debe acompañar otra técnica, como las obtenidas por los métodos de análisis térmico o métodos espectroscópicos.

Adicionalmente, el Despacho considera que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para que una persona medianamente versada en la materia pueda ejecutarla. En particular, el Despacho señala que el Capítulo Descriptivo de la solicitud 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- i) En respuesta a este punto, difiero respetuosamente de la opinión del Despacho y me permito señalar que según la Guía Para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante, Guía de la SIC), en su sección 3.4.4.1:

*“La Difracción de Rayos X es la técnica más útil para el estudio del polimorfismo en lo que atañe a la estructura cristalina, dado que los patrones de difracción de los diversos polimorfos presentan siempre notables diferencias, por lo que deben incluir **los picos de intensidad más representativa para el caso del cristal reivindicado.**”*
(énfasis añadido)

Por lo tanto, a diferencia la opinión del Despacho, considero que cuando se reclama un polimorfo específico mediante un patrón de difracción de rayos X, se deben reivindicar los picos **más representativos**, y no necesariamente los picos más intensos. Por lo tanto, me permito señalar que los 5 picos de la Reivindicación 1, lejos de ser una "*selección aleatoria*", son los picos más representativos que diferencian este polimorfo de los demás polimorfos de este compuesto.

Por ejemplo, el segundo pico más intenso de la Forma A es 19,1, que tiene una intensidad del 80%. Sin embargo, también se encuentran picos de $19,1 \pm 0,2$ grados en el Hidrato 1 (19,1) y el Hidrato 2 (19,0). Por este motivo, si bien 19,1 es un pico **intenso**, no es el pico **más representativo** de la Forma A definida en la Reivindicación 1 .

ii) Ahora bien, en cuanto a la objeción relacionada con la suficiencia del Capítulo Descriptivo, me permito reiterar que el Capítulo Descriptivo tal como fue presentado muestra claramente la síntesis del compuesto reivindicado, así como también la Forma A reclama (páginas 62-65 del Capítulo Descriptivo). Asimismo, la Forma A se define por patrones XRPD, un análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC), un análisis termogravimétrico (TGA) y un análisis de sorción dinámica de vapor (DVS). Por este motivo, considera que la Forma A reivindicada está claramente divulgada.

Adicionalmente, con respecto a la afirmación realizada por el Despacho en cuanto a que el Capítulo Descriptivo no proporciona ventajas en relación con los compuestos del arte previo, me permito diferir respetuosamente, en tanto dicha objeción, si bien podría ser relevante para el análisis de nivel inventivo, no lo es para la suficiencia del Capítulo Descriptivo. Por este motivo, considero que el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud divulga la invención de manera suficientemente clara y completa. Por lo tanto, considero que dicha objeción se encuentra superada.

iii) Así las cosas, considero 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 versada en la materia no sólo comprender inequívocamente el alcance y los límites de la materia reclamada, sino también reproducirla a partir de la información divulgada en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico, sin tener que recurrir a experimentación adicional exhaustiva.

4. a- El Despacho considera que el Capítulo Reivindicatorio de la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de WO2015187470 (D1) y el documento “*ACIDIC TRIAZOLES AS SOLUBLE GUANYLATE CYCLASE STIMULATORS*”¹ (D2).

Particularmente, el Despacho señala que D1 es el arte previo 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].

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°. Sin embargo, 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 enfermedades que están asociadas con el equilibrio alterado de cGMP, ya había sido previsto en dicho documento.

Por lo tanto, el Despacho considera que 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.

Adicionalmente, el Despacho considera que es ampliamente conocido los cambios en las propiedades entre las formas sólidas y amorfas de un mismo compuesto farmacéutico. Estas

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

variaciones en las propiedades de las fases cristalinas tienen un impacto directo en el procesamiento, la formulación y la disponibilidad de medicamentos. Por lo tanto, basándose en este conocimiento general, una persona medianamente versada 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 de 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, 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.

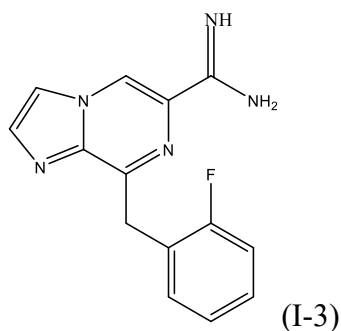
En consecuencia, el Despacho considera que la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir un grupo 3-(trifluoro metil)-1H-1,2,4-triazol-5-il sugerido en D2 en el compuesto de D1, junto con variaciones rutinarias de la técnica para así llegar al objeto de la Reivindicación 1.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

b- i) En primer lugar, me permito reiterar que la presente solicitud está dirigida a la forma cristalina A de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina

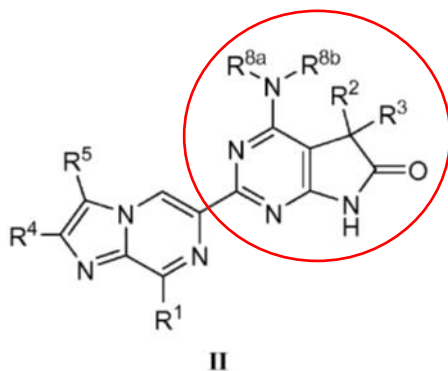
donde la forma cristalina se caracteriza por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ 7,0°, 8,3°, 11,1°, 14,3°, y 15,0°.

Ahora bien, en respuesta a lo señalado por el Despacho difiero respetuosamente, específicamente en lo que respecta a que la divulgación del intermediario I-3 sugiere la síntesis de otros compuestos sGC.

Como señalé en respuesta al primer examen de fondo, **no existe motivación para modificar el intermediario I-3 del D1.** Como se analizó previamente, D1 divulga el I-3, que se muestra a continuación, que es un compuesto **intermediario**.



Este intermediario se utiliza para preparar los estimulantes de sGC de Fórmula (II), que se muestran a continuación:



Como se observa en la Fórmula (II), más que un triazol (y específicamente un triazol sustituido con $-\text{CF}_3$), se usa I-3 para preparar estimulantes de sGC con un anillo bicíclico fusionado de pirrolidina y pirimidina (encerrado en un círculo rojo) en esa posición. El Despacho afirma que “*Aunque, D1 no mencione específicamente el grupo triazol CF_3 de la presente invención, sí sugiere posibles sustituciones en el anillo de imidazo[1,2-*a*]pirazina*” (es decir, en el núcleo del anillo). Sin embargo, incluso si D1 revelara posibles sustituciones fuera del **anillo central**, no hay ninguna sugerencia o motivación en ese documento para formar **cualquier otro anillo** o tener **cualquier otro sustituyente** en la posición relevante marcada con un círculo rojo, ni hay ninguna indicación de que hacerlo conduciría a compuestos con actividad estimulante de la sGC. En concreto, no hay ninguna sugerencia o motivación en el D1 para usar I-3 como intermediario sintético para unir un triazol sustituido con CF_3 al anillo central. La afirmación del Despacho se basa puramente en un análisis en retrospectiva.

Adicionalmente, el Despacho parece indicar que simplemente porque se usa I-3 para preparar estimulantes de sGC, que tienen una estructura completamente diferente, una persona versada en la materia estaría motivado a modificar los compuestos de Fórmula II (y/o preparar compuestos con estructuras completamente diferentes a partir de I-3) y que sería esperable que tuvieran actividad estimulante de sGC. En otras palabras, la posición del Despacho se basa en suponer que, aunque **todos los compuestos** del D1 tienen el anillo bicíclico fusionado de pirrolidina y pirimidina, un experto en la materia estaría motivado a reemplazar ese sistema de anillos por **cualquier otro anillo posible**, simplemente porque hay un intermediario en el camino que puede usarse para sintetizar compuestos con diferentes anillos en esa posición.

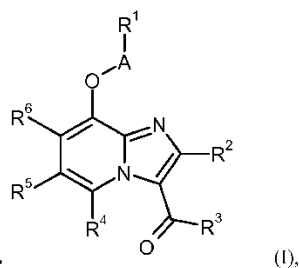
Asimismo, afirma que esta sustitución supuestamente daría lugar a estimulantes activos de sGC. Esto no es correcto. Como es bien sabido, las técnicas químicas son muy impredecibles y la persona versada en la materia no tendría ciertamente ninguna motivación para modificar

lo que parece ser un sustituyente clave, ni ninguna indicación de que, al hacerlo, se obtendrían compuestos con estimulación sostenida de sGC. Incluso suponiendo que persona versada en la materia estuviese motivado para reemplazar el anillo bicíclico fusionado (parte roja en la estructura anterior), no hay ninguna sugerencia o motivación en el D1 para seleccionar el anillo de triazol entre todos los sistemas de anillos posibles, y mucho menos el anillo de triazol sustituido con CF₃. No habría motivos para sustituir un anillo condensado bicíclico por un anillo monocíclico debido a su importante diferencia estructural.

ii) Adicionalmente, **D2 no vuelve obvios los compuestos reivindicados.**

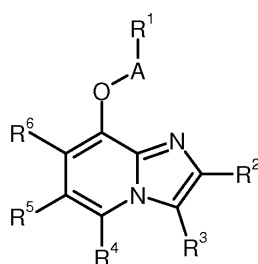
En particular, para explicar de algún modo por qué de todos los posibles anillos que podrían sintetizarse a partir del intermediario I-3, se elegiría específicamente el triazol sustituido con CF₃ reivindicado, el Despacho hace referencia D2, que tiene dicha característica estimulante de sGC. Sin embargo, D2 también tiene un núcleo y un patrón de sustitución completamente diferentes, como se analizó en la respuesta al primer examen de fondo. El Despacho respondió a esta objeción afirmando que el D2 se emplea simplemente para mostrar el uso del triazol –CF₃ como estimulante de sGC. Sin embargo, no da ninguna razón por la cual de la **multitud** de diferentes grupos posibles divulgados **incluso solamente de estimulantes de sGC en el estado de la técnica**, uno estaría específicamente motivado para usar el triazol de D2. A continuación se muestra una descripción general de algunos estimulantes de sGC en el estado de la técnica:

- WO2014068099 y WO2014068095 divulgan estimulantes de sGC de la siguiente



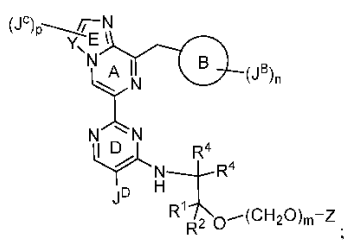
fórmula, donde R³ de la amida son grupos alquilo:

- WO2015082411, WO2015140199 y WO2015140254 divulgan estimulantes de sGC similares a los anteriores, pero donde R³ son heterociclos o carbociclos diferentes.
- WO2014195333, WO2015165931 y WO2016087343 divulgan estimulantes de sGC de la fórmula siguiente, donde R³ es fenilo, piridinilo, pirazolilo y otros heterociclos.



(I),

- WO2019126354 divulga estimulantes de sGC de la siguiente fórmula, donde el anillo relevante es un pirazol:



- Incluso dentro de D2, otros grupos, como furano y pirimidina, se muestran en los estimulantes de sGC.

Por lo tanto, observando **sólo** los estimulantes de sGC conocidos en la técnica, un experto en la materia habría tenido numerosas opciones diferentes que podrían usarse (otras amidas, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, pirazolilo, furanilo, etc., todas con varios sustituyentes), el triazol sustituido con -CF₃ es sólo una de estas posibles opciones. No hay motivo para seleccionar específicamente este grupo. De hecho, en el D2, BAY 41-8543 tiene una actividad estimulante de sGC ~10 veces mejor que incluso los compuestos de triazol más potentes. Por eso, el Solicitante sostiene que no existe ninguna sugerencia o motivación para seleccionar específicamente el triazol sustituido con -CF₃ de los numerosos grupos diferentes que podrían haberse seleccionado de la literatura sobre sGC, y mucho menos de los otros grupos que podrían concebirse basándose en los documentos del arte previo. Solamente haciendo un análisis en retrospectiva inadecuado resultaría obvia una selección tan específica.

Asimismo, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto está dirigido al polimorfo específico, Forma A, del compuesto 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina, no al compuesto en sí.

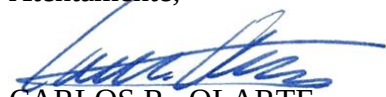
iii) Así las cosas considero que, no hay ninguna sugerencia o motivación para modificar los compuestos de Fórmula II del D1 o usar el intermediario I-3 para preparar compuestos distintos de los de Fórmula II, que incluso si alguien estuviera motivado para

modificar los compuestos de Fórmula II, no hay ninguna indicación o sugerencia de que estos conduzcan a compuestos con actividad estimulante de sGC, como se muestra a partir del compuesto reivindicado. Finalmente, me permito afirmar que el Despacho ha fallado en señalar la indicación de por qué se seleccionaría un grupo triazol sustituido con CF₃ de todos los grupos posibles basándose solamente en los estimulantes de sGC conocidos en el arte, y mucho menos todos los posibles sustituyentes que podrían colocarse de manera beneficiosa en el intermediario I-3.

Por lo tanto, nada en el arte previo citado 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.

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un tercer 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

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por modificaciones a las reivindicaciones.;
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de examen adicional.