

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7960 de 3 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0012493

Señores
Cyclerion Therapeutics, Inc.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “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)”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/021080

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 07 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:

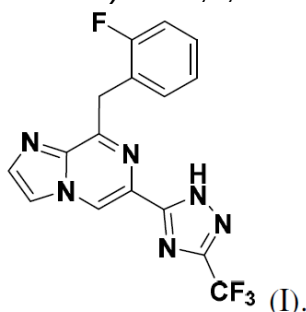
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 24 de enero de 2024 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 24 de enero de 2024.

4. De la solicitud de patente

Oficio N° 7960 de 3 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0012493

4.1. Título

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 24 de enero de 2024, y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta Oficina acepta 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).

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

Oficio N° 7960 de 3 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0012493

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 la memoria descriptiva se menciona que: (Radicado No. NC2020/0012439 del 06 de octubre de 2020)

(...) Las formas cristalinas que se divulgan en la presente solicitud, por ejemplo, la Forma A, la Forma B, el Hidrato 1, el Hidrato 2 y el Hidrato 3, presentan numerosas 5 ventajas y permiten resolver los problemas asociados con el solvato de acetato de etilo de la Fórmula (I) que se describe en la Solicitud de Patente Internacional N°: PCT/US2017/049834, tal como una gran estabilidad y conveniencia para aplicaciones farmacéuticas. 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 4 a 14, de la descripción)

Es esencial resaltar que las referencias generales sobre ventajas y estabilidad atribuidas a la forma A cristalina del compuesto 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,2-a]pirazina son meramente teóricas. La falta de evidencia técnica que respalde una mejora significativa subraya la naturaleza teórica de tales afirmaciones. En ausencia de evidencia que respalde un efecto inesperado, se infiere que la forma cristalina reclamada sería reconocida fácilmente por un experto en la materia, y por lo tanto, se considera obvia.

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
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
D3	US2015232464	“IMIDAZOPYRIDINE COMPOUNDS”	20 de agosto de 2015

D2¹ 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 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° 7960 de 3 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0012493

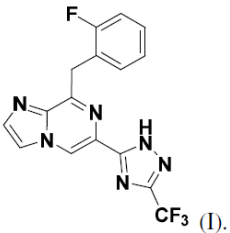
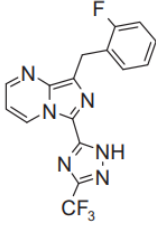
D3² divulga compuestos de imidazo[1,2-a]piridina que tienen un grupo carbamoilo en la posición 3 y un grupo cíclico particular en la posición 8 a través de un grupo metilenoxi, o una sal del mismo, tienen activación de la guanilil ciclasa soluble (sGC) y son útiles como ingredientes activos de composiciones farmacéuticas para tratar o prevenir diversas enfermedades cardiovasculares relacionadas con sGC (resumen).

6. Examen de Patentabilidad

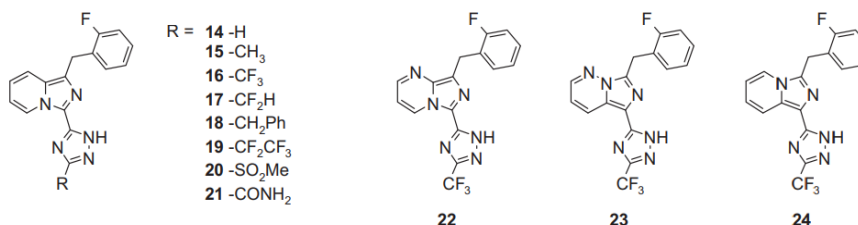
De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

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 24 de enero de 2024) 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	D2	D3
La forma cristalina A de 8-(2-fluorobencil)-6-(3-(trifluorometil)-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-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)imidazo[1,5-b]piridazina  22 Resumen, tabla 1	Formas cristalinas de compuestos activadores de la sGC Compuesto cristalino de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-[2-[2-(bromhidrato de difluorometil)-2H-tetrazol-5-il]-1,3-dihidroxi propan-2-il]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida Caracterización por difracción de rayos X en polvo Pág. 11, [0217], pág. 15, [0255]-[0256], pág. 28, [0362]-[0363].

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga 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).



² <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/050827943/publication/US2015232464A1?q=US2015232464A1>



Oficio N° 7960 de 3 de mayo de 2024

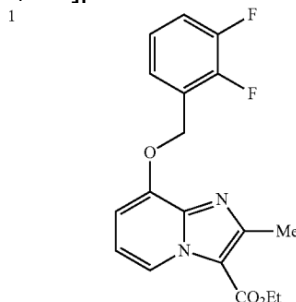
Ref. Expediente N° NC2020/0012493

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D2, consiste en que la sustitución se realiza sobre el anillo pirazina y especificar que es una forma cristalina A caracterizada por picos de difracción de rayos x en polvo a ángulos 2Θ $7,0^\circ$, $8,3^\circ$, $11,1^\circ$, $14,3^\circ$, y $15,0^\circ$.

No hay evidencia de que la inclusión de una sustitución en el anillo pirazina y la especificación del patrón de rayos X de la forma cristalina proporcionen un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2 puesto que, compuestos o estimuladores de la guanilato ciclasa soluble, que incluyen los sustituyentes 8-(2-fluorobencil) y 6-(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il), y presentan propiedades fisicoquímicas mejoradas, ya habían sido previstos en dicho documento (resumen, tabla 1).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D2 con el fin de proporcionar otro compuesto alternativo?

Sin embargo, compuestos cristalinos ya están divulgados en D3, que enseña activadores de la guanilato ciclasa soluble SGC de fórmula (I) que se pueden aislar y purificar como compuestos libres, sales, **hidratos, solvatos o polimorfos de cristales polimórficos de los mismos** (pág. 11, [0217]), y su caracterización se puede realizar mediante difracción de rayos X en polvo (pág. 15, [0255]-[0256]). Específicamente, D3 enseña un compuesto cristalino de 8-[(2,6-difluorobencil)oxi]-N-{2-[2-(bromhidrato de difluorometil)-2H-tetrazol-5-il]-1,3-dihidroxiopropan-2-il}-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (pág. 28, [0362]-[0363]). Asimismo, enseña el compuesto (1) que corresponde a 8-[(2,3-difluorobencil)oxi]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (pág. 15, [0258]).



Adicionalmente, es importante resaltar que el bioisoterismo es ampliamente conocido en el estado de la técnica como una alternativa práctica en la búsqueda de nuevos compuestos, donde a partir de moléculas conocidas se modifican átomos y/o sustituyentes conservando o mejorando la actividad biológica, de hecho, es muy común que el grupo diversas estructuras heterocíclicas de 6 o 5 miembros (fenilo, pirazina, piridazina) se consideren equivalentes o bioisómeros a un anillo tiofeno o un anillo imidazol como lo muestra *Lima. M y Barreiro, E.*, ³. Por lo tanto, basándose en este conocimiento general, un experto en la materia tendría una clara sugerencia para explorar la búsqueda de nuevos compuestos estimuladores de la sGC mediante la modificación de la sustitución en el anillo pirazina, como también se describe en D3, con la plena expectativa de éxito en cuanto a obtener un compuesto alternativo con la misma actividad. Además, se insiste que la obtención de formas cristalinas del compuesto que se deriva de manera obvia bajo las enseñanzas de D3. Así entonces, en ausencia de un efecto técnico inesperado o sorprendente, el objeto de la presente solicitud se considera obvio y carente de nivel inventivo.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a proporcionar una forma sólida que se encuentre en estado cristalino y caracterizarlo

³Lidia Moreira Lima., Eliezer J. Barreiro. (2005). Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design. Current Medicinal Chemistry. Vol. 12. Num. 1. Pp. 23-49. (32-33). Consulta realizada 28 de abril de 2024. Recuperado desde: http://lassbio.icb.ufrj.br/download/cursos_semin/2015/bioisosterism2015.pdf.

Oficio N° 7960 de 3 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0012493

mediante difracción de rayos X en polvo sugerido en D3 en el compuesto de D2, 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.

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 (D2: pág. 6515 a 6518 – D3: pág. 13, [0234]) 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
D2	Roberts, L. R., <i>Et al Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i>	1 a 3	Nivel inventivo
D3	US2015232464	1 a 3	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Respuesta respecto a claridad.

El solicitante argumenta que:

*(...) 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.*
(...)

Esta Oficina aclara que de acuerdo con la afirmación del solicitante de que el polimorfo está caracterizado por sus picos más representativos, se subsana la objeción relacionada con una definición de la forma cristalina utilizando un número limitado de picos de rayos X. Sin embargo, se hace hincapié en que, al caracterizar un polimorfo mediante el patrón de difracción de Rayos X en monocristal, el cual es específico para cada polimorfo, se aceptará dicho método sin requerir información adicional. Sin embargo, esta no es la situación cuando la caracterización se lleva a cabo utilizando el patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP). En este caso, la caracterización debe complementarse con otra técnica, como las obtenidas a través de métodos de análisis térmico o métodos espectroscópicos, tal como se menciona en el numeral 4.2 del presente Oficio. Además, se enfatiza que la descripción contempla otros métodos de caracterización, como el análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) o análisis de sorción de vapor dinámico (DVS), que en combinación con DRXP permiten caracterizar el polimorfo de manera más completa e inequívoca. Por lo tanto, la objeción respecto a que la caracterización de la forma cristalina reivindicada no es adecuada, se mantiene.

Oficio N° 7960 de 3 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0012493

Respuesta respecto a la descripción.

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

Esta Oficina concuerda con la afirmación del solicitante en cuanto a que el capítulo descriptivo divulga la síntesis del compuesto reivindicado, así como la obtención de la forma A y su caracterización de forma clara y completa. Sin embargo, el requisito de exponer diferencias y ventajas respecto a la tecnología anterior, especialmente en referencia al literal (c), Art. 28. 486, es crucial para determinar el nivel inventivo. Aunque el solicitante no está obligado a exponer diferencias o ventajas, el nivel inventivo se evalúa según la solución al problema técnico, relacionado con la necesidad de nuevas formas cristalinas de moléculas estimuladoras de guanilil ciclasa soluble (sGC), con propiedades adecuadas para su formulación y que presenten las propiedades físicas apropiadas para la administración de este compuesto al paciente. Por lo tanto, la presentación de tales pruebas se hace necesaria para evaluar el nivel inventivo, a diferencia de la opinión del solicitante.

Respuesta respecto a nivel inventivo.

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

Esta Oficina aclara que: el documento D1 se empleó para evaluar el nivel inventivo en el examen de patentabilidad en el Oficio No. 15836 de 28 de septiembre de 2023. Tras la respuesta del solicitante, dicho documento no se emplea para realizar el examen de patentabilidad en el presente Oficio.

El solicitante argumenta que: *“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.”*

Oficio N° 7960 de 3 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0012493

Esta Oficina aclara que, tras la respuesta del solicitante, el documento D2 se emplea como el documento más cercano a la técnica, ya que describe una serie de triazoles ácidos con actividad como estimuladores de la guanilato ciclasa soluble, incluyendo los compuestos 22, 23 y 24 (resumen, tabla 1). A diferencia de la Opinión del solicitante, si bien, D2 enseña un patrón de sustitución completamente diferente, se sabe de antemano que una de la técnicas para obtener compuestos alternativos, es mediante el bioisoterismo ⁽³⁾, donde en este caso en particular, la variación de sustitución en un anillo triazol a un anillo pirazina, podría considerarse equivalente. Además, D3 ya enseña sustituciones en el anillo pirazina, lo cual motiva al experto de la materia a buscar compuestos alternativos con una expectativa alta de éxito. Sin embargo, estos esfuerzos técnicos no confieren un nivel inventivo a la presente solicitud.

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

Esta Oficina aclara que el documento D2 se emplea como el documento más cercano a la invención, ya que enseña compuestos estimuladores de la sGC, incluyendo los compuestos 22, 23 y 24, entre los cuales el compuesto 23 presenta mayor potencia (resumen, tabla 1). Aunque, el experto en la materia podría haber considerado varias opciones de sustitución, es importante destacar que los grupos 8-(2-fluorobencil) y (3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il, ya se conocían como grupos o sustituyentes efectivos para formar compuestos estimuladores de la sGC. Así entonces, la elección de estas sustituciones no fue aleatoria, sino una decisión que se fundamentó en las enseñanzas previas, específicamente en D2. Ahora bien, a pesar de que el patrón de sustitución en D2 difiere al enseñado en la presente solicitud, es común que los expertos en la materia modifiquen los parámetros de sustitución en busca de compuestos alternativos con la misma o mejor actividad, aplicando un proceso conocido como bioisosterismo ⁽³⁾. Además, teniendo en cuenta las indicaciones de D3, donde se muestra claramente que la sustitución en el anillo pirazina es posible, este tipo de modificación resulta evidente. La elección de la sustitución no se trata de un análisis en retrospectiva, sino de reconocer que la combinación de la información disponible en D2, D3 y el estado del arte proporcionó al experto en la materia una ruta clara hacia la invención reclamada. Por lo tanto, el compuesto reclamado representa una alternativa evidente y lógica bajo las indicaciones y sugerencias proporcionadas por estos documentos.

El solicitante argumenta que: *“(...) 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 las indicación de por qué se seleccionaría un grupo triazol sustituido con CF₃ de todos los grupos posibles basándose solamente*

Oficio N° 7960 de 3 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0012493

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.”

Este Despacho reitera que no se han presentado resultados que afirmen que la forma cristalina A presente eventuales ventajas respecto al solvato de acetato de etilo conocido en el estado del arte. Las afirmaciones presentadas en la memoria descriptiva son teóricas y carecen de evidencia técnica que demuestre una mejora en sus propiedades. Además, la ausencia de evidencia que respalde mejoras en las propiedades fisicoquímicas refuerza la idea de que la obtención de la forma cristalina reclamada no constituye un avance técnico significativo. Por lo tanto, se mantiene la falta de nivel inventivo.

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° 7960 de 3 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0012493

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0012493		1°		2°		3°	X	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	-	-				A	
	WO2016044446	24/03/2016	-	-				A	
	JP2016533361	27/10/2016	-	-				A	
	WO2011119518	29/11/2011	-	-				A	
	US2015232464	20/08/2015	1 a 3	Pág. 11, 13, 15 y 28				Y	
PATBASE	WO2000006569	10/02/2000	-	-				A	
	US7173037	06/02/2007	-	-				A	



Oficio N° 7960 de 3 de mayo de 2024

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
ESPACENET	WO2003086407	23/10/2003	-	-	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. 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. 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 Brittain, H.G. (2009) Polymorphism in pharmaceutical Solids, Informa Healthcare, 2nd edition, pp 1-229 Lídia Moreira Lima.,Eliezer J. Barreiro. (2005). Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design. Current Medicinal Chemistry. Vol. 12. Num. 1. Pp. 23-49. (32-33). Consulta realizada 28 de abril de 2024. Recuperado desde: http://lassbio.icb.ufrj.br/download/cursos_semin/2015/bioisosterism2015.pdf.					
(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: (02/05/2024)					

