

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
RAD: 14-37398- -3	DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	FECHA: 2015-02-17 09:27:06	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	ACT: 519 PRESENTACION	FOLIOS: 7	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS R. OLARTE GARCIA

Asunto: Radicación: 14-37398- -3
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 1733
 Folios: 7

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/IB2012/054269				
Fecha de Presentación Internacional	23/08/2012				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado 14-037398-00000-0000	21/Febrero/2014
Reivindicaciones:	Radicado 14-037398-00000-0000	21/Febrero/2014
	Radicado 14-037398-00001-0000	26/Junio/2014
Prioridad:	US 61/527,172	25/Agosto/2011
	US 61/665,395	28/Junio/2012

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

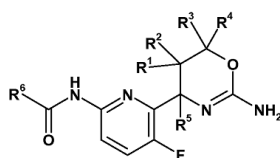
3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Con relación a la presente solicitud se realizó el pago de las reivindicaciones adicionales y se estudiarán las reivindicaciones 1 a 11 de acuerdo con el radicado 14-037398-00001-0000.

Título de la solicitud: "Derivados de 2-amino-4-(piridin-2-il)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazina y su uso como inhibidores de BACE-1 y/o BACE-2".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar compuestos derivados de oxazina como moduladores de la actividad BACE-1/BACE-2 útiles en el tratamiento de la diabetes y el Alzheimer.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula (I)



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 413/14; A61K 31/5355; A61P 3/04, 3/10, 9/12, 25/28.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

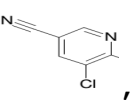
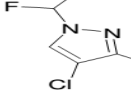
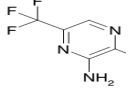
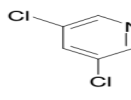
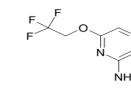
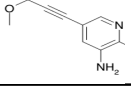
Las reivindicaciones 1 y 5 no son claras porque el término "opcionalmente" es impreciso, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término concreto.

La reivindicación 10 reclama una composición que incluye alguno de los compuestos derivados de la fórmula (I) incorporado(s) en excipientes de formulación farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las composiciones deben definirse en términos de la denominación común internacional o nombre IPAC para los ingredientes activos junto con el nombre común de los excipientes de formulación, estableciendo para cada uno de éstos proporciones definidas. Además, dentro del capítulo descriptivo no se definen ni sustentan ejemplos concretos de composiciones, la mera mención o sugerencia de los ingredientes dentro una lista que incluye un sinnúmero de posibilidades incorporadas en el capítulo descriptivo no es suficiente sustento para el examen de patentabilidad. Por lo anterior, se sugiere eliminar dicha cláusula.

La reivindicación 11 reclama la combinación simultanea o secuencial de los compuestos derivados de la fórmula (I) con otros posibles ingredientes activos seleccionados de una lista, para la cual es necesario demostrar el efecto sinérgico de la combinación, sin embargo, dentro del capítulo descriptivo no se sustenta el mencionado efecto. Cabe agregar, que en la forma en la que se presenta la reivindicación 11 se sugiere un kit de partes, para el cual tampoco hay sustento. Por lo anterior, se sugiere eliminar dicha cláusula.

Las reivindicaciones 1-2, 5-7 y 10-11 no son concisas porque las definiciones de R1, R3, R3, R4, R5, R6 y sales farmacéuticamente aceptables es general, se sugiere restringir la solicitud a los sustituyentes probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados a través de ejemplos concretos de acuerdo con lo presentado en la tabla No 1. Se sugiere eliminar las características no sustentadas.

Tabla No 1. Ejemplos sustentados

Sustituyente	Ejemplo
R1-R2	F
R3-R4	H
R5	 Metilo,
R6	     
Sales	No sustenta

Se requiere hacer las aclaraciones necesarias.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, agosto 25 de 2011. 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	WO2011069934	"2-amino-5, 5-difluoro-5, 6-dihydro-4h-oxazines as base 1 and/or base 2 inhibitors"	16/Junio/2011
D2	US20100075957	"Aminodihydrothiazine derivatives substituted with a cyclic group"	25/Marzo/2010

El documento D1⁽¹⁾ divulga compuestos derivados de fenil-oxazinas como inhibidores Bace-1/Bace-2 útiles en el tratamiento de la diabetes y Alzheimer (Resumen).

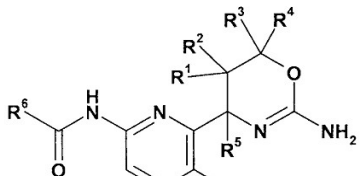
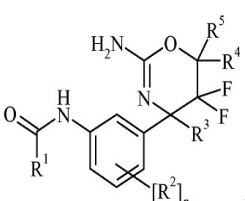
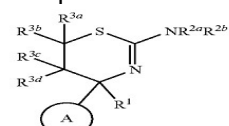
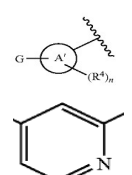
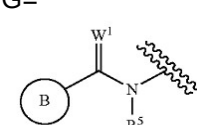
El documento D2⁽²⁾ divulga compuestos derivados de aminotiazinas como inhibidores Bace-1 bloqueadores de la secreción y depósito de la proteína β-amiloide siendo útiles en el tratamiento del Alzheimer (Resumen y Pág. 4 [Párr.0035]).

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en “Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R1 y R2 son independientemente Hidrógeno y halógeno, (...)”.

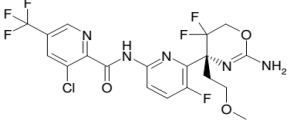
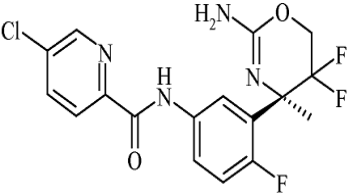
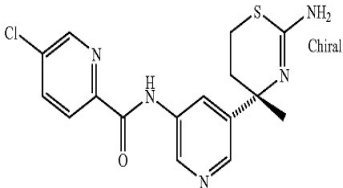
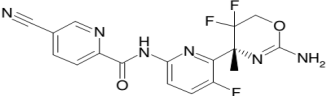
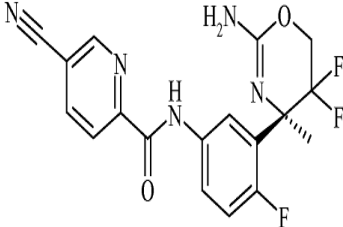
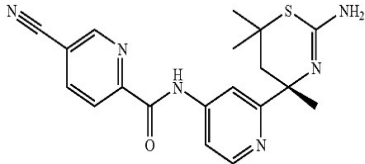
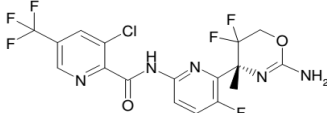
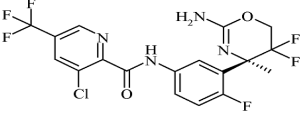
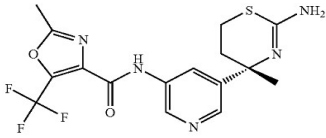
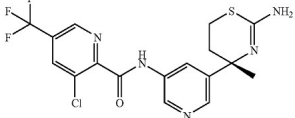
Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Compuesto de fórmula (I)  R¹=F R²=F R³=H R⁴=H R⁶=Fenilo	Compuesto de fórmula (I)  R²_(n=1)=Halógeno R⁴=H R⁵=H R¹=Ariilo (Págs. 108-109, Rv. 1)	Compuesto de fórmula (I)  NR^{2a}R^{2b} R^{2a}=H, R^{2b}=H R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}=Independientemente H o Halógeno A=  A'= R⁴_(n=1)=Halógeno G=  R⁵=H W¹=O B=Carbociclo (Pág.166, Ej. 691 y Pág. 170-171, Rvs. 1-2)
R ⁵ =Alquilo C1-C3	R ³ =Alquilo bajo (Págs. 108-109, Rv. 1)	R ¹ =Alquilo bajo (Pág. 170-171, Rvs. 1-2)

1. [www.google/patents/ WO2011069934](http://www.google/patents/WO2011069934)
2. [www.google/patents/ US20100075957](http://www.google/patents/US20100075957)

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque en el caso del documento D1 divulga compuestos derivados de fenil-oxazinas como inhibidores Bace-1/Bace-2 útiles en el tratamiento de la diabetes y Alzheimer (Resumen). Por su parte, el documento D2 divulga compuestos derivados de aminotiazinas como inhibidores Bace-1 bloqueadores de la secreción y depósito de la proteína β -amiloide siendo útiles en el tratamiento del Alzheimer (Resumen y Pág. 4 [Párr.0035]).

Los compuestos reclamados presentan similitudes estructurales con los compuestos divulgados en los documentos D1 y D2 de acuerdo con lo presentado en el siguiente cuadro:

Solicitud	D1	D2
Rv.7 {6-[(R) -2-amino-5,5-difluoro-4-(2-metoxi-etil) -5,6-dihidr o-4H-[1,3]-oxazin-4-il]-5-fluoropiridin -2-il} -amida del ácido 3-cloro-5-trifluoro-metil-piridin-2-carboxílico 	Compuesto 1 (Pág. 42). 	Compuesto 152 (Pág. 68) 
Rv. 8 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin-4-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida del ácido 5-cianopiridin- 2-carboxílico 	Compuesto 11 (Pág.43) 	Compuesto 696 (Pág.167) 
Rv. 9 [6-((R)-2-amino-5,5-difluoro-4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazin- 4-il)-5-fluoro-piridin-2-il] - amida del ácido 3- cloro-5- t rifluoro- met il-piridin- 2-carboxílico 	Compuesto 5 (Pág. 42) 	Compuesto 501 (Pág. 136)  Compuesto 574 (Pág. 147) 

La diferencia entre los compuestos, definidos en la reivindicación 1 y los compuestos revelados en el documento D1 consiste en que los compuestos reclamados presentan una piridina como puente entre el grupo amida y el anillo heterociclo, mientras que los compuestos divulgados en el documento D1 presentan un anillo fenilo como puente entre el grupo amida y el anillo heterociclo.

No se evidencia un efecto técnico sorprendente o inesperado atribuible a la diferencia expuesta comoquiera que la actividad Bace-1 y Bace-2 para los compuestos reclamados se encuentra comprendida entre 0,012 μM a $> 10 \mu\text{M}$ y 0,004 μM a $> 10 \mu\text{M}$ respectivamente (Págs. 60-62, Tabla 1) , mientras que por su lado, el documento divulga que la actividad Bace-1 y Bace-2 de los compuestos revelados se encuentra comprendida entre 0,006 μM a 2,810 μM y 0,015 μM a 50,73 μM , respectivamente (Págs. 42-45).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo proporcionar compuestos alternativos a partir de los compuestos revelados en el documento D1 útiles en el tratamiento del Alzheimer y la diabetes”.

Sin embargo, la inclusión de un anillo piridina como puente entre un grupo amida y un anillo heterociclo en estructuras de compuestos útiles en el tratamiento del Alzheimer, está divulgado en el documento D2 que enseña compuestos derivados de aminotiazinas como inhibidores Bace-1 bloqueadores de la secreción y depósito de la proteína β -amiloide siendo útiles en el tratamiento del Alzheimer (Resumen y Pág. 4 [Párr.0035]), en cuyas estructuras se presenta un puente formado por un anillo de piridina entre el grupo amida y el anillo heterociclo.

En consecuencia, el la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el anillo de piridina entre el grupo amida y el anillo heterociclo en las estructuras de los compuestos divulgados en el documento D1 de acuerdo con lo divulgado en el documento D2, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-11 no mencionan características técnicas esenciales acerca del compuesto reclamado, tampoco se pueden considerar inventivas.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2011069934	1-11	Nivel inventivo
D2	US20100075957	1-11	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-02-24

Elaboró: German Antonio Clavijo Cohen

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon