

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 13-273106- -3	FECHA: 2014-10-29 08:57:06
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 6
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE

Asunto: Radicación: 13-273106- -3
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 13631
 Folios: 6

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/EP2012/060457				
Fecha de Presentación Internacional	04/06/2012				

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 No 13-273106-00000-0000	20/Noviembre/2013
Reivindicaciones:	1 – 28 del radicado No. 13-273106-00000-0000	20/Noviembre/2013
Reivindicaciones:	1 – 6 del radicado No. 13-273106-00001-0000	11/Febrero/2014
Prioridad:	EP11169007.9	07/Junio/2011

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

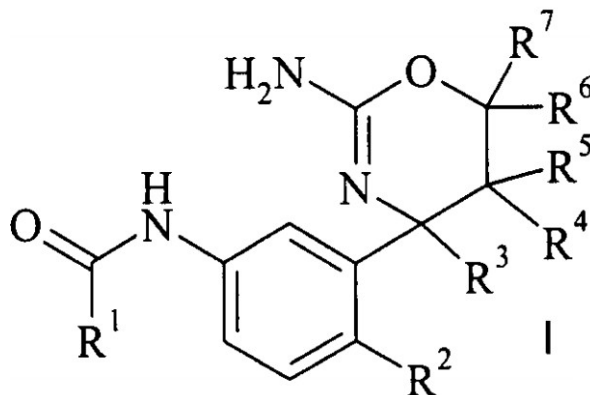
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud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

Dado que en la presente solicitud tan solo se reclaman 6 reivindicaciones, se procede a estudiar todo el capítulo reivindicatorio.

Título de la solicitud: “HALOGENOALQUIL-1,3-OXAZINAS COMO INHIBIDORES DE LA BACE1 Y/O BACE2”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar compuestos derivados de halogenoalquil-1,3-oxazinas como inhibidores de la Bace1 y/o Bace2.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula (I) y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 413/12.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 carece de concisión cuando menciona los términos:

- “arilo” y “heteroarilo” pero no menciona cuantos átomos o heteroátomos contiene cada uno y tampoco menciona el tipo de heteroátomos que conforman el heteroarilo y con las definiciones generales se pueden

presentar múltiples opciones de posibles sustituyentes que dificultan entender el objeto de la invención.

Se sugiere a la solicitante restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados ó probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados en la descripción, en sus ejemplos.

El proceso reclamado en la reivindicación 6 carece de claridad ya que es una mención general de reacción pero no especifica los pasos de dicho proceso, los reactivos y compuestos involucrados en la etapa secuencial lógica que debe contener un proceso. Se sugiere eliminarla del pliego reivindicatorio.

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, el 07 de junio de 2011.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente (s) documento (s) que anticipa (n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de presentación
D1	US2011046122	"3-amino-5-phenyl-5,6-dihydro-2h-[1,4]oxazines"	24/Febrero/2011

El documento D1 ¹ (resumen) divulga compuestos derivados de 3-amino-5-fenil-5,6-dihidro-2H[1,4]oxazinas de fórmula I que presentan actividad inhibitoria BACE1 y/o BACE2.

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

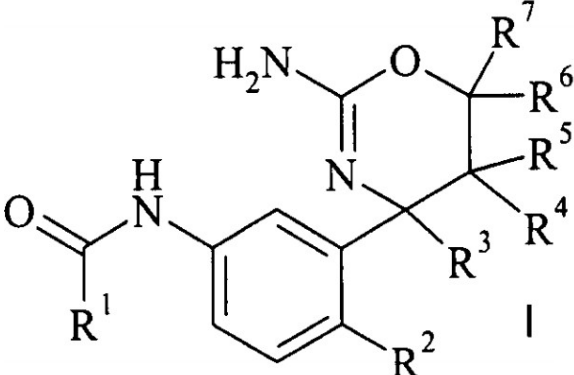
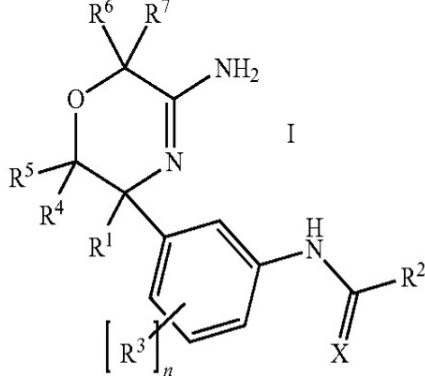
Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en "*un compuesto de la fórmula I*" en donde los sustituyentes son como se encuentran allí definidos (ver pág. 4 del radicado No. 13-273106-00001-0000).

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

Características esenciales	D1
----------------------------	----

¹URL:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2011046122&KC=&locale=en_EP&FT=E

	
R ¹ es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos	R ² es entre otras opciones arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos y X es O
R ² es H o halógeno	R ³ es H o halógeno
R ⁴ – R ⁷ son H	R ⁴ – R ⁷ son H
R ³ es halógeno-alquilo C ₁₋₆	R ¹ es alquilo opcionalmente sustituido con halógeno
Anillo de 1,3-oxazina	No menciona sino que el anillo es una 1,4-oxazina

El documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga compuestos derivados de 3-amino-5-fenil-5,6-dihidro-2H[1,4]oxazinas de fórmula I que presentan actividad inhibitoria BACE1 y/o BACE2.

La diferencia entre los compuestos de la invención y los revelados en D1 consiste en la posición de los heteroátomos de la oxazina siendo en la presente invención una 1,3-oxazina y en el documento D1 una 1,4-oxazina.

Sin embargo, esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos de la presente invención, ya que son tales las sugerencias del estado del arte que la persona del oficio normalmente versada en la materia tomaría las enseñanzas del documento D1 para llegar a la presente invención simplemente realizando algunas modificaciones de rutina y por tanto no se sustenta nivel inventivo en la presente invención. Análogamente, cuando se comparan los resultados reportados en la presente invención, se encuentra que los compuestos 1 y 2 ensayados para observar la inhibición BACE1 reportaron datos 0,0039 µM para el compuesto del ejemplo 1 y 0,40 µM para el compuesto del ejemplo 2, mientras que en el documento D1 Existe una gama alta de compuestos que mostraron actividad inhibitoria tanto BACE1 como BACE2, los datos BACE2 reportados en IC₅₀ varían entre 0,003 µM hasta 6,820 µM, es decir siendo estadísticamente igual a los compuestos de la presente invención e inclusive si se quiere superando dicha actividad, lo que evidencia que tales modificaciones estructurales no encuentran soporte de nivel inventivo alguno en la presente invención. En este punto vale la pena anotar, que las modificaciones en anillos farmacofóricos o en los sustituyentes de tales anillos son posibilidades plenamente conocidas para la persona del oficio normalmente versada en la materia, quien con sus conocimientos en química orgánica heterocíclica y a partir de la bibliografía básica puede realizar cambios en cualquiera de sus sustituyentes como ocurre con los isómeros clásicos en donde los grupos y átomos univalentes pueden ser reemplazados como una opción alternativa de

modificación de sustituyentes funcionales ², es decir, que se sabe que con algunas modificaciones en los sustituyentes se pueden lograr cambios en las propiedades del compuesto íntimamente relacionadas con su actividad o con el efecto técnico a esperar como es, por ejemplo, incrementar la potencia o el índice (relación) terapéutica como el LD₅₀, ED₅₀ o el EC₉₀ a partir de algunas modificaciones en las sustituciones del anillo principal o en la variación de alguno de sus sustituyentes. Lo anterior es importante, porque en la presente invención se propone una modificación estructural que simplemente consiste en variar los heteroátomos de posición de un anillo de compuestos ya conocidos en el arte previo, pero que, como se mencionó anteriormente, con dicha modificación no puede observarse un efecto técnico inesperado o una ventaja técnica sorprendente demostrada y por tanto se consideran variaciones estructurales de rutina.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo proporcionar compuestos derivados de halogenoalquil-1,3-oxazinas como inhibidores de la BACE1 y/o BACE2, alternativos a los ya revelados en el arte previo?

El documento D1 ya realizaba una clara sugerencia de compuestos derivados de 3-amino-5-fenil-5,6-dihidro-2H[1,4]oxazinas de fórmula I que presentan actividad inhibitoria BACE1 y/o BACE2, particularmente se pueden observar los ejemplos que presentan dicha actividad demostrada en la tabla 2 del documento D1, y en donde se puede comprobar que los compuestos del arte previo que son iguales en todos los sustituyentes de la oxazina, presentan actividad superior a los reclamados en la presente invención.

En consecuencia, cualquier persona normalmente versada en la materia al observar los compuestos de la anterioridad D1, y con sus conocimientos básicos y simples en química heterocíclica, habría podido “modificar” la posición de los heteroátomos de las oxazinas conocidas en el documento D1, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 6 no mencionan características inventivas adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2011046122	1 – 6	Nivel Inventivo

² **Silverman, R. B.**, “The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action”. Elsevier. Northwestern University. Second Edition. Evanstons Illinois. 2004. pág. 29, table 2.2.

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 2014-11-04

Elaboró: Nelson Ricardo Velasco Gonzalez
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza