

1

LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-273106-00004-0000

Fecha: 2015-01-22 16:05:42
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 10

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 523

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG Y SIENA BIOTECH S.P.A. -Solicitud de
Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "HALOGENOALQUIL-1,3-
OXAZINAS COMO INHIBIDORES DE LA BACE1 Y/O BACE2". -Clase
C07D 413/12 - Expediente número 13-273.106-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 4 de noviembre de 2014.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **13631** en relación con la claridad del Capítulo Reivindicatorio y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

3.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio**

En primer lugar, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que remplace al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que define los novedosos compuestos derivados de halógenoalquil-[1,3]-oxazinas con actividad inhibitoria de la BACE1 y/o BACE2 y sus respectivas composiciones farmacéuticas, los cuales son el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- **Nueva Reivindicación 1:** tiene como base la reivindicación 1 actualmente presentada, y ha sido modificada en las definiciones de los términos *arilo* y *heteroarilo* para restringir el alcance de la materia reclamada. Dicha modificación encuentra pleno sustento en las páginas 11 y 14 de la memoria descriptiva.

- **Nuevas Reivindicaciones 2 a 5:** corresponden con las reivindicaciones 2 a 5 del capítulo actualmente presentado.

Asimismo, me permito señalar que la **reivindicación 6** del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado fue **eliminada** del documento modificado.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 5 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales de los compuestos derivados de halógenoalquil-[1,3]-oxazinas que son objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

3.2. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

Ahora bien, con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, el señor Examinador afirma lo siguiente:

- *"La reivindicación 1 carece de concisión porque, al mencionar los términos arilo y heteroarilo, no incluye el número de átomos o heteroátomos que contienen ni tampoco menciona el tipo de heteroátomos que conforman el heteroarilo. 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 o probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados en la descripción (...)"*.

Respecto al anterior señalamiento, me permito indicar que, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, la reivindicación 1 ha sido modificada de tal forma que las definiciones de los términos *arilo* y *heteroarilo* del sustituyente R¹ han sido restringidas en su alcance. De este modo, dicha definición del sustituyente R¹ se lee como sigue

✓ R¹ es arilo o heteroarilo, donde el arilo se elige entre el grupo formado por fenilo y naftilo, y el heteroarilo se elige entre el grupo formado por benzofurilo, benzoimidazolilo, 1H-benzoimidazolilo, benzooxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazinilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, 1H-indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo (pirazilo), 1H-pirazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo y similares.

A la luz de lo anterior, es evidente que la nueva reivindicación 1 constituye la generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados y define de manera clara y concisa el sustituyente R¹ del compuesto de fórmula (I), con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

- *"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 ni los reactivos y compuestos involucrados en la etapa secuencial lógica que debe contener un proceso. Se sugiere eliminarla del pie de página reivindicatorio".*

Sobre este particular me permito señalar que, tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, la reivindicación 6 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio.

En vista de lo discutido anteriormente, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio es totalmente claro y conciso al reclamar compuestos derivados de 1,3-oxazina con actividad inhibitoria de BACE1 y/BACE2. Asimismo, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones de claridad presentadas por el Señor Examinador y, por lo tanto, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000

4. **NIVEL INVENTIVO**

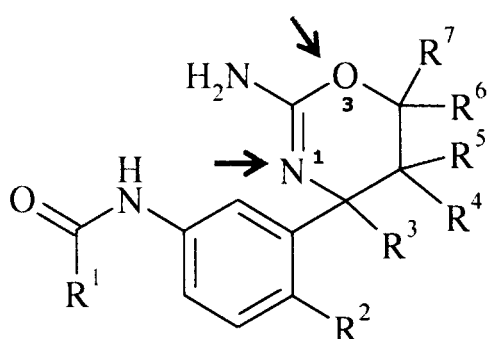
Finalmente, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en la reivindicación 1 carecería de altura inventiva con respecto a las enseñanzas del documento **US 2011/046122**, en el que la información divulgada se considera como el estado de la técnica más cercano a la invención.

En conexión con lo anterior, el Señor Examinador asegura que la persona medianamente versada en la materia, basándose en las enseñanzas de los compuestos del documento D1 y en sus conocimientos básicos en química heterocíclica, podría "modificar" la posición [1,4] de los heteroátomos de las oxazinas del documento D1 para lograr obtener compuestos alternativos con la posición [1,3] de las oxazinas y con la misma actividad inhibitoria BACE1 y/o BACE2. De esta forma, la persona medianamente versada en la materia alcanzaría el objeto de la reivindicación 1 de la solicitud.

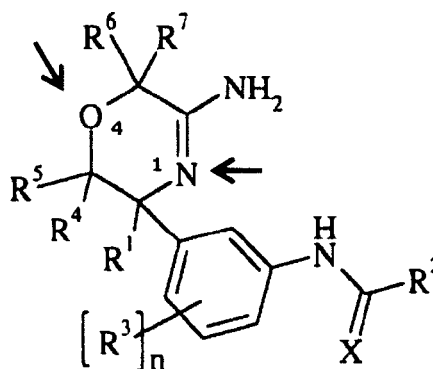
Sin embargo, sobre esta particular objeción, **me permito señalar que la información divulgada en el documento D1 no sugiere ni presenta ningún indicio para efectuar dicha modificación al posicionamiento de la oxazina en el compuesto de la invención.**

Efectivamente, el documento D1 revela compuestos derivados de 3-amino-5-fenil-5,6-dihidro-2H[1,4]oxazinas con actividad inhibitoria BACE1 y/o BACE2. No obstante, dicho documento D1 no divulga ni enseña información relacionada a compuestos derivados de oxazinas con la posición [1,3] de los heteroátomos, por lo tanto, no existiría motivación alguna para realizar el cambio de posicionamiento del átomo de nitrógeno en relación al átomo de oxígeno. Igualmente, no existiría motivo alguno para remplazar, en dicha posición 3 del anillo de la oxazina, el átomo de carbono por un átomo de nitrógeno pues no se encuentra información alguna en los documentos del arte previo que sugiera dicho remplazo.

Como parte del análisis del nivel inventivo, el señor Examinador enfoca su evaluación en la determinación de las diferencias entre las características técnicas de la invención con aquellas de los compuestos divulgados en el estado del arte previo. De este modo, el señor Examinador declara que la única diferencia entre los compuestos de la invención y los revelados en el documento D1 consiste en la posición de los heteroátomos de la oxazina. Así, la presente invención incluye una 1,3-oxazina mientras que el compuesto del documento D1 consiste en una 1,4-oxazina, tal y como se ilustra en las siguientes figuras:



Fórmula I del compuesto derivado de
[1,3]-oxazina de la presente invención



Fórmula I del compuesto derivado de
[1,4]-oxazina del documento D1

Adicionalmente, el señor Examinador compara los resultados de la actividad inhibitoria de la presente invención y asegura que 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 con actividad inhibitoria BACE1 y/o BACE2 (...) que son iguales en todos los sustituyentes de la oxazina y que presentan actividad superior a los reclamados en la presente invención".

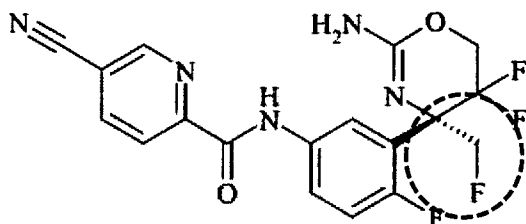
Sin embargo, me permito reiterar que, justamente, el documento D1 sugiere compuestos derivados de 1,4-oxazinas, pero en ningún momento menciona compuestos caracterizados por tener un anillo de 1,3-oxazina ni hace referencia a una modificación para alcanzar dicho cambio en el posicionamiento del heteroátomo.

LLOREDA CAMACHO & CO.

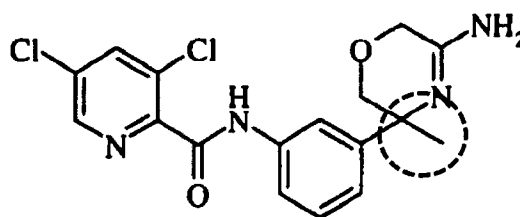
Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Asimismo, dicha declaración del Señor Examinador no es del todo correcta debido a que no todos los sustituyentes del compuesto de la invención están restringidos con los mismos grupos funcionales que restringen al compuesto divulgado en el documento D1. Tal es el caso del sustituyente R^1 en el compuesto del documento D1 y del sustituyente R^3 en el compuesto de la presente invención, donde el primero está definido a partir de varios grupos funcionales que incluyen *alquilo inferior*, *alquilo inferior sustituido por 1-5 sustituyentes elegidos individualmente entre cicloalquilo, halógeno, halógeno-alcoxi inferior y alcoxi inferior y cicloalquilo*, y el segundo se encuentra significativamente restringido al grupo funcional *halo-alquilo*.

En relación a la anterior diferencia, la realización preferida expuesta en la casi totalidad de los 99 ejemplos del documento D1 incluye un grupo alquilo inferior (e.g. metilo) como sustituyente preferido mientras que el sustituyente R^3 de la invención –que es el equivalente al R^1 del documento D1– incluye en su realización preferida un alquilo inferior sustituido por halógeno. Dicha diferencia se evidencia con las siguientes figuras:



Ejemplo 2 del compuesto de la presente invención



Ejemplo 2 del Documento D1

De esta manera, los compuestos derivados de oxazina de la invención **no son sólo diferentes en cuanto a la posición de los heteroátomos sino también a la naturaleza de al menos uno de sus sustituyentes, en este caso del sustituyente R^3 de la fórmula I de la presente invención**. De igual forma, vale la pena resaltar ante ese Despacho que tampoco existe sugerencia o enseñanza alguna en el documento D1 sobre el cambio de grupo funcional en dicho sustituyente R^3 . Por lo tanto, no sería obvio para una persona versada en la materia realizar dichas modificaciones de posición y naturaleza de los sustituyentes en los compuestos del documento D1 para llegar al objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud.

Ahora bien, continuando con el análisis, el señor Examinador resalta que la diferencia en el posicionamiento de los heteroátomos no concede un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos de la presente invención en referencia a su actividad inhibitoria. Por tal motivo, el señor Examinador determina que el problema técnico objetivo a resolver consiste en proporcionar compuestos alternativos derivados de oxazinas que tengan actividad inhibitoria de BACE 1 y/o BACE2.

Como parte de los indicios de nivel inventivo de la presente solicitud, dicho problema técnico no había sido resuelto antes de la invención ya que los documentos existentes en el estado del arte previo divulgan exclusivamente compuestos derivados de 1,4-oxazinas y no hacen ninguna referencia a compuestos alternativos cuya estructura se caracterice por tener los heteroátomos de la oxazina en la posición 1,3.

Sin estar sugerida ni propuesta en ningún documento del estado del arte previo, dicha modificación no podría ser el resultado de un proceso obvio o evidente. Por lo tanto, **me permito resaltar que una persona versada en la materia interesada en proponer compuestos alternativos con actividad inhibitoria de BAC1 y/o BACE2 de ninguna manera seguiría las enseñanzas del documento D1 para llegar a la composición de la presente invención.**

De acuerdo con lo anterior, si la persona versada en la materia aun así se viera motivada, por alguna razón, a realizar algún cambio en la posición de los heteroátomos del documento D1, dicha modificación no se consideraría obvia puesto que no existirían indicaciones sobre la posición específica a la que los heteroátomos deben ser cambiados.

Ahora bien, el señor Examinador también señala que: *"las modificaciones en los anillos farmacofóricos o en los sustituyentes son posibilidades plenamente conocidas para la persona del oficio normalmente versada en la materia (...) quien puede realizar cambios en cualquiera de sus sustituyentes (...) para lograr cambios en las propiedades del compuesto íntimamente relacionadas con su actividad o con el efecto técnico a esperar"*. Sin embargo, dicho cambio de posicionamiento podría incluir diferentes conformaciones debido a las 5 posiciones restantes del anillo de la oxazina.

En este sentido, me permito manifestar que la persona versada en la materia muy bien podría verse motivada a realizar un cambio de posición en cualquier de las posiciones restantes del anillo pues no existe indicio en el estado de la técnica anterior que sugiera hacer el traspaso del átomo de nitrógeno exactamente a la posición 3, referida desde el átomo de oxígeno en el anillo heterocíclico.

Adicionalmente, es importante resaltar que no existen indicios que motiven a la persona versada en la materia a restringir el gran número de posibles compuestos del documento D1 a particularmente el compuesto derivado de 1,3-oxazina para así conservar la actividad inhibitoria de BACE1 y/o BACE2.

Con todo lo anterior, me permito afirmar que **se descarta cualquier indicio de obviedad en la modificación de la posición de los heteroátomos y se evidencia el nivel inventivo de los compuestos derivados de 1,3-oxazina de la reivindicación 1 de la presente solicitud.**

De esta manera cabe preguntarse, **¿qué razón tendría la persona versada en la materia para que, a la luz del problema resuelto por la presente invención, decidiera modificar los compuestos de D1 de manera que las estructuras resultantes comprendan compuesto derivados de [1,3]-oxazina, y no otro tipo de modificación?**

En conexión con lo anterior, muy respetuosamente me permito señalar que la única motivación que tendría la persona versada en la materia para hacer esta particular modificación sería la revelación hecha por la presente invención, por lo que el análisis de nivel inventivo realizado por el Señor Examinador está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "*hindsight*" o análisis "*Ex post facto*". Conociendo de antemano la invención, el Señor Examinador está seleccionando partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro del documento D1, las cuales modifica de forma que permiten construir la materia reclamada por la reivindicación 1 de la presente solicitud. Dichas acciones o modificaciones de ningún modo podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En este sentido, vale la pena resaltar que, al tener conocimiento de la invención, es de esperarse que dichas modificaciones particulares de las enseñanzas de D1 parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente estos cambios en la posición de los heteroátomos resuelven el problema planteado. Sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar estos pasos.

Finalmente, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente*:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

* Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

En vista de este señalamiento, y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no *"saltar a la vista de manera clara y directa"* a partir del documento D1 un compuesto derivado de 1,3-oxazina, como el considerado en la presente invención, y al no tenerse *"certeza clara y manifiesta"* de que dicho compuesto conservaría el efecto inhibitorio de BACE1 y/o BACE2, es claro que el documento D1 no puede de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

5. RECONOCIMIENTO DEL NIVEL INVENTIVO DE LA PRESENTE SOLICITUD EN OTRAS OFICINAS DE PATENTES

Finalmente y aparte de lo anteriormente mencionado, me permito traer a colación ante ese Despacho que la solicitud de patente en cuestión corresponde a la publicación internacional de patente WO 2012/168164 A1, la cual fue objeto de una examinación preliminar internacional en donde también consideró el nivel inventivo de los compuestos a la luz de las enseñanzas del mismo documento D1. De la Opinión Escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional (ver documento anexo), a continuación se presentan las conclusiones más relevantes del Examinador Internacional en cuanto al nivel inventivo de dicha solicitud internacional:

i. El documento US 2011/046122 A1 – el cual es el mismo documento D1 del concepto técnico- se puede considerar como el estado del arte previo más cercano a la invención reivindicada ya que divulga compuestos derivados de 3-amino-1,4-oxazina que se usan como inhibidores de BACE en el tratamiento de enfermedades como el Alzheimer y la diabetes.

ii. **Ningún documento del arte previo sugiere el uso de compuestos derivados de 1,3-oxazinas como inhibidores BACE para el tratamiento de enfermedades como el Alzheimer y la diabetes.** De este modo, el examinador internacional resalta la exclusividad de la invención en cuanto a su rol como compuesto alternativo de derivados de oxazina.

iii. En tal reporte se reconoce que los cambios estructurales dentro del núcleo principal de una molécula pueden llevar a variaciones significativas en su actividad original en términos de un incremento, disminución o completa pérdida de la misma. En el caso de la presente invención, los núcleos heterocíclicos de la 1,3- y 1,4-oxazina presentan diferentes propiedades estereoeléctricas que pueden influenciar las actividades biológicas de las moléculas resultantes. Según el mismo

LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

reporte, **ningún documento en el estado de la técnica previo provee o aporta alguna pista o sugerencia a la persona versada en la materia para modificar el núcleo de la 1,4-oxazina y convertirlo en el anillo de la 1,3-oxazina, esperando propiedades similares en las moléculas resultantes.**

iv. Es así como en la Opinión Escrita se concluye que **el objeto de las reivindicaciones 1 a 28 de la solicitud internacional pueden atribuirse nivel inventivo de acuerdo al Artículo 33(3) del PCT.**

En consecuencia, es evidente que a la luz de las enseñanzas del estado del arte D1 y reafirmado por la Opinión Escrita sobre la solicitud internacional de la presente invención, no es posible derivar de manera obvia compuestos derivados de 1,3-oxazina a partir de la información del documento D1, el cual se restringe a divulgar exclusivamente compuestos derivados de 1,4-oxazina.

Ahora bien, ante todo es preciso señalar que con la información mencionada anteriormente de ninguna manera pretendo desconocer la independencia de la que goza la Superintendencia de Industria y Comercio al momento de analizar los méritos de patentabilidad de una solicitud, de acuerdo con las disposiciones del Convenio de París para la protección de la propiedad industrial.

Sin embargo, sí considero de gran importancia resaltar el hecho de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión ha sido catalogada como **novedosa, inventiva e industrialmente aplicable** dentro de la opinión escrita emitida por la Autoridad de Búsqueda Internacional, hecho que evidentemente representa un claro indicio de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000.

6. **CONCLUSIÓN**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar los compuestos derivados de halógenoalquil-[1,3]-oxazinas con actividad inhibitoria de BACE1 y/o BACE2, y está plenamente soportado dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto al documento citados, se estableció de manera incontrovertible que dichos compuestos derivados de 1,3-oxazinas con actividad inhibitoria de BACE 1 y/o BAC2, los cuales son objeto de la solicitud en estudio, de ninguna manera resultarían evidentes para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas del documento, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

7. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- i) Copia de las páginas **62 y 63** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **5** reivindicaciones, y
- ii) Copia de la Opinión Escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional correspondiente a la publicación internacional de patente WO 2012/168164 A1, la cual corresponde a la presente solicitud de patente.

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

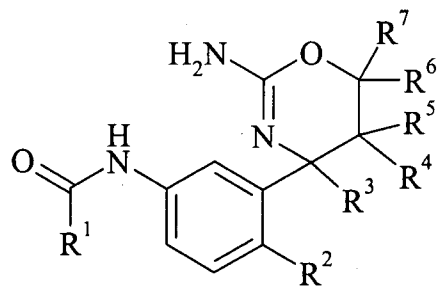

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I,



I

en la que:

R¹ es arilo o heteroarilo, donde el arilo se elige entre el grupo formado por fenilo y naftilo; y el heteroarilo se elige entre el grupo formado por benzofurilo, benzoimidazolilo, 1H-benzoimidazolilo, benzooxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazinilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, 1H-indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo (pirazilo), 1H-pirazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo y similares;

R² se elige entre el grupo formado por

- i) hidrógeno y
- ii) halógeno,

R³ es halogeno-alquilo C₁₋₆;

R⁴ y R⁵ son ambos hidrógeno o ambos halógeno;

R⁶ se elige entre el grupo formado por

- i) hidrógeno y
- ii) alquilo C₁₋₆,

R⁷ se elige entre el grupo formado por

- i) hidrógeno y
- ii) alquilo C₁₋₆,

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es heteroarilo sustituido por 1-2 sustituyentes elegidos individualmente entre alquilo C₁₋₆, ciano, ciano-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, cicloalquil-alquenilo C₂₋₆, cicloalquil-alquinilo C₂₋₆, cicloalquil-alquilo C₁₋₆, cicloalquil-alcoxi C₁₋₆, halógeno, halogeno-alquenilo C₂₋₆, halogeno-alquinilo C₂₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, halogeno-alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquenilo C₂₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquinilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, (alquenil C₂₋₆)-alcoxi C₁₋₆ y (alquinil C₂₋₆)-alcoxi C₁₋₆.
3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que R¹ es piridinilo sustituido por ciano.
4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que es la (S)-N-(3-(2-amino-4-(difluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-ciano-picolinamida.
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que es la (S)-N-(3-(2-amino-5,5-difluor-4-(fluormetil)-5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-4-il)-4-fluorfenil)-5-cianopicolinamida.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

7. 4. 2013he

International application No.
PCT/EP2012/060457International filing date (day/month/year)
04.06.2012Priority date (day/month/year)
07.06.2011International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D413/12 A61K31/5355 A61P25/28

Applicant

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
☒ Box No. II Priority
☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐ Box No. IV Lack of unity of invention
☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☒ Box No. VI Certain documents cited
☐ Box No. VII Certain defects in the international application
☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinionsee form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Menchaca, Roberto

Telephone No. +31 70 340-0



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2012/060457

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2012/060457

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-28</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-28</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-28</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Documents

Reference is made to the following documents:

- D1 US 2011/046122 A1 (2011-02-24)
- D2 WO 2006/034093 A2 (2006-03-30)

2 Rule 39 PCT

Claims 25-27 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39(1)(iv) and Rule 67(1)(iv) PCT.

For the assessment of the present claims 25-27 on the question whether they are patentable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claimsto a known compound for first or further use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Consequently, and even if no opinion should be formulated with respect to the subject-matter of said claims 25-27 (Article 34(4)(a)(I) PCT), this authority has decided to carry out and base the search and present opinion on the alleged effects of the compounds and/or compositions.

3 Novelty

No prior art document anticipates the 2-amino 1,3-oxazine derivatives of formula (I), defined in present claim 1.

The subject-matter of independent claims 1, 15 and 17-28, respectively directed to the referred compounds, pharmaceutical compositions thereof and their use as BACE inhibitors for the treatment of diseases like Alzheimer's and diabetes, is therefore novel over the prior art in the sense of Article 33(2) PCT.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/EP2012/060457

Dependent compound claims 2-14 and 16 fulfill, as such, the requirements of the PCT with respect to novelty (Article 33(2) PCT).

4 Inventive step

D1 can be regarded as the closest prior art to the presently claimed invention since it discloses (see e.g. general formula (I) in claim 1) 3-amino 1,4-oxazine derivatives for use as BACE inhibitors for the treatment of diseases like Alzheimer's and diabetes.

The presently claimed compounds of formula (I) for the same referred use are actually 2-amino 1,3-oxazine derivatives.

No technical effect based on the aforementioned structural difference is substantiated in the application as filed.

The problem to be solved may therefore be regarded as the provision of alternative oxazine derivatives for use as BACE inhibitors for the treatment of diseases like Alzheimer's and diabetes.

In addition to D1, D2 also describes (see claim 1) 1,4-oxazine derivatives for the referred use.

Nothing in the prior art suggests the use of 1,3-oxazine derivatives as BACE inhibitors for the treatment of diseases like Alzheimer's and diabetes, let alone the presently claimed 2-amino 1,3-oxazine of formula (I).

Additionally, it is acknowledged that structural changes within the main core of a molecule may lead to significant variations in its original activity in terms of an enhancement, decrease or a complete loss thereof. In the present case, the 1,3- and 1,4-oxazine heterocyclic cores convey different stereoelectronic properties, which can influence the biological activities of the resulting molecules. Nothing in the available prior art provides a hint to the skilled person to modify the 1,3-oxazine core into a 1,4-oxazine ring and expect similar biological properties in the resulting molecules.

The subject-matter of present claims 1-28 can therefore be regarded as involving an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Re Item VI

Certain documents cited

The following documents claim a priority right earlier than the priority date claimed by the present application although they have been published later than said priority date. Their content will become relevant for the issue of novelty (Article 54(3) EPC) should the applicant decide to proceed with the patent application in regional phase before the European Patent Office:

- D3 WO 2011/070029 A1 (2011-06-16)
- D4 WO 2011/069934 A1 (2011-06-16)
- D5 WO 2011/071135 A1 (2011-06-16)

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The subject-matter of claim 28 does not fulfil the requirements of Article 6 PCT because of the following reasons:

- a. it does not comprise a technical feature
- b. its category is not clear: A claim should refer to an entity (e.g. a product) or an activity (e.g. process, use method); it is not clear to which category the term "invention" has to be attributed; it might be understood, that "invention" designates both the products as the methods claimed in which case claim 28 would belong two different categories at the same time which is not permissible, and
- c. the term "invention" has per se no technical meaning a skilled reader would understand.

Present claim 16 has been drafted as a "product-by-process" claim. However, it is noted that such claims are construed as being directed to the compound as such, irrespective of the method of producing it.

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in documents D1-D5 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

The subject-matter of process claim 15 is unclear in the sense of Article 6 PCT since the compound of formula (I') cannot be reacted with a compound of formula (I) to afford the desired compounds.