

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 11-52262- -6	FECHA: 2013-05-06 11:40:44
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 5
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

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

Asunto: Radicación: 11-52262- -6
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 8347
 Folios: 5

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/IB2009/7234				
Fecha de Presentación Internacional	08/10/2009				

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:	Folios 43 a 198	28/Abril/2011
Reivindicaciones:	Folios 200 a 207	28/Abril/2011
	páginas 3 a 8 Radicado 11-0052262-00004-000	28/Agosto/2011
Dibujos:	Folios 208 a 214	28/Abril/2011
Prioridad:	US 61 136845	08/Octubre/2008

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.

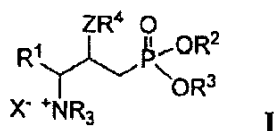
3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del 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; por tanto, se estudiarán la totalidad de las reivindicaciones (22) que contiene la presente solicitud.

Título de la solicitud: “ α -hidroxi- α -aminofosfonatos y métodos para la preparación y uso de los mismos”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos inhibidores de carnitina aciltransferasa para el tratamiento de la diabetes, obesidad y otras enfermedades asociadas con trastornos del metabolismo de ácidos grasos.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos α -hidroxi- α -aminofosfonatos y α -amino- α -aminofosfonatos de la fórmula (I), métodos para la síntesis de los mismos y composiciones que lo contienen.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/133 // 663

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque las definiciones de R1, R2, R3, R4, R5 y R10 (entre otros sustituyentes) son géneros funcionales, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado ó probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

La reivindicación 1 no está enteramente sustentada en la descripción, toda vez que reclama un hidrato, formas cristalinas y formas amorfas de los compuestos de fórmula I. Se sugiere incorporar en la descripción el patrón de difracción de rayos X en polvo y los resultados de los análisis térmicos correspondientes que brinden soporte.

La reivindicación 2 no es clara porque hace referencia a un grupo R que no hace parte del compuesto de fórmula I de la reivindicación de la cual es dependiente.

El capítulo reivindicatorio en lo que se refiere al proceso (reivindicaciones 12 a 21) no es conciso porque contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes, lo cual hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger.

Las reivindicaciones 12 a 21 no son claras ya que no caracterizan de forma completa el proceso para obtener compuestos de fórmula III ya que se limitan a la descripción de las etapas de síntesis, por ejemplo, remover un sustituyente, reducir un grupo, etc., se sugiere a la solicitante caracterizar el proceso por las etapas y condiciones esenciales del mismo.

La reivindicación dependiente 21 no es clara, toda que caracteriza el proceso para obtener compuestos de fórmula (III) de la reivindicación 12, porque se obtiene “en un recipiente único”, se sugiere a la solicitante caracterizar el proceso por las etapas y condiciones esenciales del mismo.

5. Descripción (Art 28 D 486)

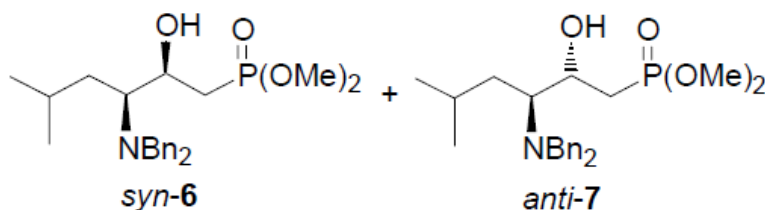
La descripción no divulga la invención de manera suficiente completa para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda reproducirla cuando el sustituyente R1 se selecciona de aralquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo opcionalmente sustituido.

6. Determinación del Estado de la Técnica

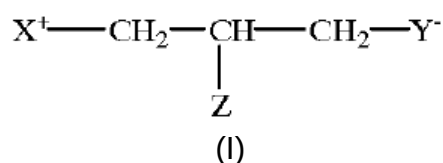
El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: octubre 8 de 2008, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	Arkivoc 2005 (VI): 277-286	"Preparation of phosphostatine and phosphoepistatine from L-leucine via high diastereoselective reduction of 3-amino-2-ketophosphonates"	19/Julio/2005
D2	US 20020052348	"Compounds having reversible inhibiting activity of carnitine palmitoyl-transferase"	25/Abril/1995

El documento D1¹ divulga los compuestos (2S,3S) y (2R,3S)-N,N-dibencilamino-2-hidroxifosfonato de fórmulas 6 y 7 y el procedimiento de síntesis de los mismos, a partir del éster bencílico de (S)-N,N-dibencilleucina (4) con la sal de litio del dimetil metil fosfonato a -78 °C en THF para obtener el derivado dimetil 2-cetofosfonato (3S)-N,N-dibencilamino alcano de fórmula (5), el cual es reducido en presencia de NaBH₄ o Zn(BH₄)₂ o catecolborano como agentes reductores para obtener los enantiómeros de fórmula 6 y 7 (Pág. 278, Párr. [003] a Pág. 279, Párr. [002]).



El documento D2² divulga compuestos de fórmula (I) con actividad inhibidora reversible sobre la carnitina palmitoil transferasa útiles en el tratamiento de patologías como diabetes y enfermedad cardíaca congestiva (Pág. 1, Párr. [001]):



Donde X⁺ es seleccionado de una terciaria N⁺(R1,R2,R3); R1,R2,R3 son H, grupos alquilo lineales o ramificados C1-9, -CH=NH(NH₂), -NH₂, -OH; Z es seleccionado de OR₄, OCOOR₄, OCONHR₄, OCSNHR₄, OCSOR₄, NHR₄, NHCOR₄, NHCSR₄, entre otros; Y⁻

es seleccionado de -COO, -PO₃H, -OPO₃H⁻, tetrazolato-5-il, asimismo, el documento revela composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos de fórmula (I) (Pág. 1, Párr. [0015] a Pág. 2, Párr. [0042]).

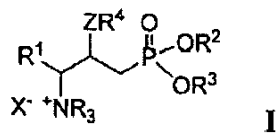
1 <http://www.arkat-usa.org/arkivoc-journal/browse-arkivoc/2005/6/>

2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2002052348A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20020502&DB=EPODOC&locale=en_EP

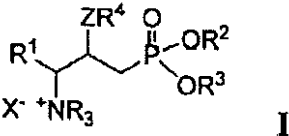
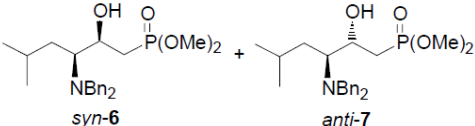
7 . Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

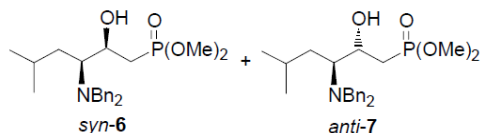
La reivindicación 1 consiste en compuestos de la fórmula (I) donde X- es un anión farmacéuticamente aceptable o X- y R2 estan ausentes y el compuesto es un zwitterion; Z se selecciona entre O y NR10; R10 se selecciona de H, alquilo, aralquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo opcionalmente sustituido; R1 se selecciona de alquilo, aralquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo opcionalmente sustituido; R2 y R3 se seleccionan de H, alquilo, aralquilo y arilo opcionalmente sustituido y catión monovalente o tomados juntos representan un catión divalente; R4 se selecciona de H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo opcionalmente sustituido y COR5; R5 se selecciona de alquilo, aralquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo opcionalmente sustituido.



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

Características esenciales	D1
Compuestos de fórmula I  I	Compuestos (2S,3S) y (2R,3S)-N,N-dibencilamino-2-hidroxifosfonato de fórmulas 6 y 7  <i>syn-6</i> <i>anti-7</i>
donde X- es un anión farmacéuticamente aceptable o X- y R2 estan ausentes y el compuesto es un zwitterion;	Donde X ausente
Z se selecciona entre O y NR10; R10 se selecciona de H, alquilo, aralquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo opcionalmente sustituido;	Z corresponde a oxígeno
R1 se selecciona de alquilo, aralquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo opcionalmente sustituido;	R1 corresponde a isobutilo
R2 y R3 se seleccionan de H, alquilo, aralquilo y arilo opcionalmente sustituido y catión monovalente o tomados juntos representan un catión divalente;	R2 corresponde a metilo, R3 corresponde a metilo o bencilo
R4 se selecciona de H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo opcionalmente sustituido y COR5; R5 se selecciona de alquilo, aralquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo opcionalmente sustituido.	R4 corresponde a hidrógeno

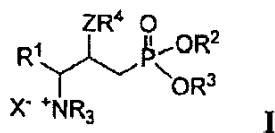
Las características esenciales de los compuestos de fórmula I habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual revela los compuestos (2S,3S) y (2R,3S)-N,N-dibencilamino-2-hidroxifosfonato de fórmulas 6 y 7, donde Z corresponde a oxígeno, R1 corresponde a isobutilo, R2 corresponde a metilo, R3 corresponde a metilo o bencilo y R4 corresponde a hidrógeno.



En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 2 – 11 no mencionan alguna característica que haga nueva a los compuestos de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

La reivindicación 1 consiste en compuestos de la fórmula (I) donde X- es un anión farmacéuticamente aceptable o X- y R2 están ausentes y el compuesto es un zwitterion; Z se selecciona entre O y NR10; R10 se selecciona de H, alquilo, aralquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, y heterociclo opcionalmente sustituido; R1 se selecciona de alquilo, aralquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, y heterociclo opcionalmente sustituido; R2 y R3 se seleccionan de H, alquilo, aralquilo y arilo opcionalmente sustituido y catión monovalente o tomados juntos representan un catión divalente; R4 se selecciona de H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino opcionalmente sustituido y COR5; R5 se selecciona de alquilo, aralquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, y heterociclo opcionalmente sustituido.

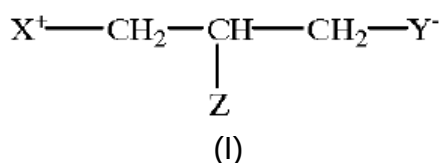


Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2
Compuestos de fórmula I I	Compuestos de fórmula I con actividad inhibidora reversible sobre la carnitina palmitoil transferasa útiles en el tratamiento de patologías como diabetes y enfermedad cardíaca congestiva (Pág. 1, Párr. [001]) (I)
donde X- es un anión farmacéuticamente aceptable o X- y R2 están ausentes y el compuesto es un zwitterion;	Donde X+ es seleccionado de una terciaria N+(R1,R2,R3); R1,R2,R3 son H, grupos alquilo lineales o ramificados C1-9, -CH=NH(NH2), -NH2, -OH
Z se selecciona entre O y NR10; R10 se selecciona de H, alquilo, aralquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, y heterociclo opcionalmente sustituido;	Z es seleccionado de OR4, OCOOR4, OCONHR4, OCSNHR4, OCSOR4, NHR4, NHCOR4, NHCSR4, entre otros donde R4 corresponde a un grupo alquilo C7-20 lineal o ramificado saturado o insaturado.
	Y- es seleccionado de -COO-, -PO3H-, -OPO3H-, tetrazolato-5-il
R1 se selecciona de alquilo,	R1 es H, grupos alquilo lineales o ramificados

Características esenciales	D2
aralquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo opcionalmente sustituido;	C1-9, -CH=NH(NH ₂), -NH ₂ , -OH
R2 y R3 se seleccionan de H, alquilo, aralquilo y arilo opcionalmente sustituido y catión monovalente o tomados juntos representan un catión divalente;	R2 es H, grupos alquilo lineales o ramificados C1-9, -CH=NH(NH ₂), -NH ₂ , -OH
R4 se selecciona de H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo opcionalmente sustituido y COR ₅ ; R5 se selecciona de alquilo, aralquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo opcionalmente sustituido.	R3 es H, grupos alquilo lineales o ramificados C1-9, -CH=NH(NH ₂), -NH ₂ , -OH (Pág. 1, Párr. [0015] a Pág. 2, Párr. [0042])

Las características esenciales de los compuestos de fórmula I habían sido divulgadas previamente en el documento D2, el cual revela compuestos de fórmula (I) con actividad inhibidora reversible sobre la carnitina palmitoil transferasa útiles en el tratamiento de patologías como diabetes y enfermedad cardíaca congestiva (Pág. 1, Párr. [001]):

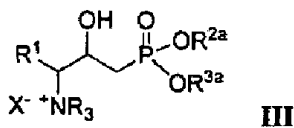


Donde X⁺ es seleccionado de una terciaria N⁺(R₁,R₂,R₃); R₁,R₂,R₃ son H, grupos alquilo lineales o ramificados C1-9, -CH=NH(NH₂), -NH₂, -OH; Z es seleccionado de OR₄, OCOOR₄, OCONHR₄, OCSNHR₄, OCSOR₄, NHR₄, NHCOR₄, NHCSR₄, entre otros; Y⁻ es seleccionado de -COO, -PO₃H, -OPO₃H⁻, tetrazolato-5-il, asimismo, el documento revela composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos de fórmula (I) (Pág. 1, Párr. [0015] a Pág. 2, Párr. [0042]).

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D2.

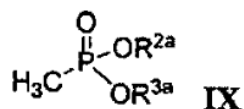
Las reivindicaciones dependientes 2 – 11 no mencionan alguna característica que haga nueva a los compuestos de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

La reivindicación 12 y sus dependientes 13 a 21 consisten en un proceso para preparar compuestos de la fórmula (III) donde X⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable; R₁ se selecciona de alquilo, aralquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo opcionalmente sustituido; R_{2a} y R_{3a} se seleccionan de alquilo, aralquilo y arilo opcionalmente sustituidos.

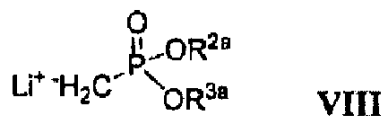


Que comprende las etapas de:

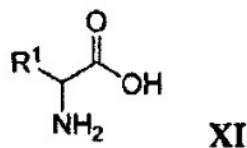
- (a) Condensar un compuesto de fórmula IX



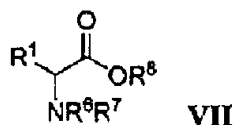
con LiR⁹ para dar un compuesto de fórmula VIII donde R⁹ se selecciona de alquilo inferior y arilo



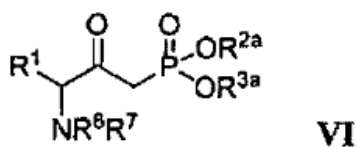
(b) Proteger la amina y esterificar el ácido carboxílico de un amino ácido de fórmula XI



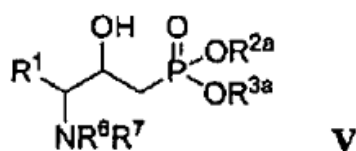
para obtener un compuesto de fórmula VII



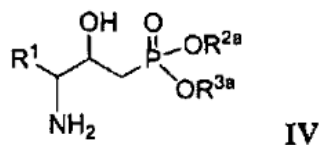
(c) Condensar el compuesto de fórmula VIII con un compuesto de fórmula VII para dar un compuesto de fórmula VI



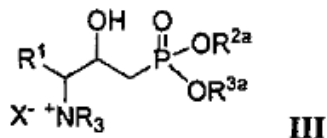
(d) Reducción de un compuesto de formula VI para dar un compuesto de la fórmula V



(e) Remover R⁶ o R⁶ y R⁷ de un compuesto de fórmula V para obtener el compuesto de fórmula IV

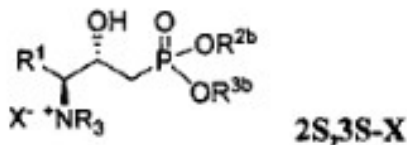


(f) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV con RX para dar el compuesto de fórmula III, en donde dicho compuesto es el isómero 3S

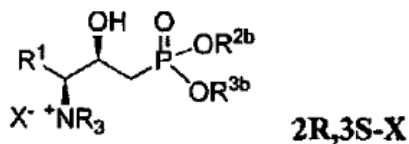


(g) Aislar el isómero 2S,3S sustancialmente libre del isómero 2R, 3S o aislar el isómero 2R,3S sustancialmente libre del isómero 2S, 3S.

(h) Remover los grupos 2a y 3a de dicho isómero 2S,3S para dar un compuesto de la fórmula 2S,3S-X

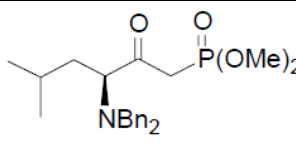
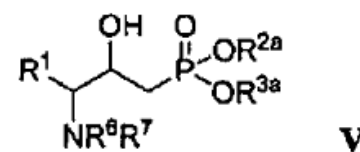
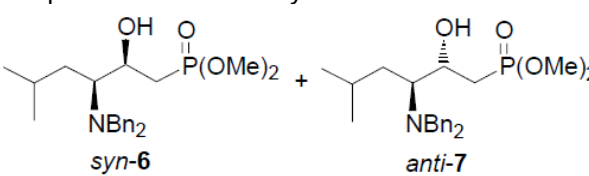
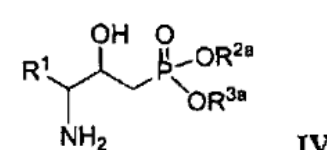
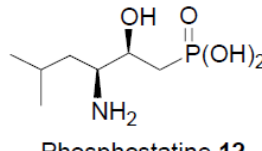
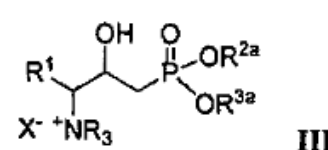


O remover los grupos 2a y 3a de dicho isómero 2R,3S para dar un compuesto de la fórmula 2R,3S-X



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

Características esenciales	D1
Proceso para preparar compuestos de la fórmula (III) $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{R}^1 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{2a})(\text{OR}^{3a}) \\ \\ \text{X}^- \text{NR}_3 \end{array} \quad \text{III}$ Que comprende las etapas de:	Proceso para preparar compuestos (2S,3S) y (2R,3S)-N,N-dibencilamino-2-hidroxifosfonato de fórmulas 6 y 7 $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{NBn}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{P}(=\text{O})(\text{OMe})_2 \\ \\ \text{syn-6} \end{array} + \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{NBn}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{P}(=\text{O})(\text{OMe})_2 \\ \\ \text{anti-7} \end{array}$ Que comprende las etapas de:
Condensar un compuesto de fórmula IX $\text{H}_3\text{C}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{2a})(\text{OR}^{3a}) \quad \text{IX}$ con LiR9 para dar un compuesto de fórmula VIII donde R9 se selecciona de alquilo inferior y arilo $\text{Li}^+ \text{H}_2\text{C}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{2a})(\text{OR}^{3a}) \quad \text{VIII}$	Formar la sal de litio de dimetil metilfosfonato
Proteger la amina y esterificar el ácido carboxílico de un amino ácido de fórmula XI $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}^1 - \text{CH} - \text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array} \quad \text{XI}$ para obtener un compuesto de fórmula VII $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}^1 - \text{CH} - \text{COOR}^8 \\ \\ \text{NR}^6\text{R}^7 \end{array} \quad \text{VII}$	Proteger la amina y esterificar el ácido carboxílico de un amino ácido (L-leucina) con un exceso de bromuro de bencilo y K₂CO₃ en una mezcla de MeOH:H₂O $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$ Para obtener un compuesto de fórmula 4 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{COOBn} \\ \\ \text{NBn}_2 \end{array} \quad 4$
Condensar el compuesto de fórmula VIII con un compuesto de fórmula VII para dar un compuesto de fórmula VI $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}^1 - \text{CH} - \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{2a})(\text{OR}^{3a}) \\ \\ \text{NR}^6\text{R}^7 \end{array} \quad \text{VI}$	Condensar el compuesto de fórmula 4 con la sal de litio de dimetil metilfosfonato a -78 °C en THF para obtener el (3S)-N,N-dibencilamino-2-cetofosfonato de fórmula 5

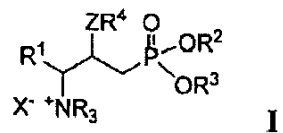
Características esenciales	D1
	 5
Reducción de un compuesto de fórmula VI para dar un compuesto de la fórmula V  V	Reducir un compuesto de fórmula 5 en presencia de NaBH4 o Zn(BH4)2 o catecolborano para formar una mezcla enantiomérica de los compuesto de fórmula 6 y 7  syn-6 anti-7
Remover R6 o R6 y R7 de un compuesto de fórmula V para obtener el compuesto de fórmula IV  IV	Remover los grupos protectores de los 2-hidroxifosfonatos de fórmula 6 y 7 con bromotrimetilsilano a temperatura ambiente para obtener los respectivos ácidos 2-hidroxifosfinicos que en presencia de paladio sobre carbón en metanol y atmosfera de hidrógeno permite obtener la fosfoestatina de fórmula 12  Phosphostatine 12
hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV con RX para dar el compuesto de fórmula III, en donde dicho compuesto es el isómero 3S  III Donde R se seleccionade H y alquilo inferior y X es un anión farmacéuticamente aceptable	
Aislar el isómero 2S,3S sustancialmente libre del isómero 2R, 3S o aislar el isómero 2R,3S sustancialmente libre del isómero 2S, 3S.	Las mezclas de enantiómeros 6 y 7 son purificadas por cromatografía flash para obtener los compuestos enantioméricamente puros
Remover los grupos 2a y 3a de dicho isómero 2S,3S para dar un compuesto de la fórmula 2S,3S-X O remover los grupos 2a y 3a de dicho isómero 2R,3S para dar un compuesto de la fórmula 2R,3S-X	Los esteres se remueven en presencia de paladio sobre carbón en metanol y atmosfera de hidrógeno para obtener el compuesto de fórmula 12

En consecuencia, las reivindicaciones 12 a 21 no son nuevas, según lo divulgado en el documento D1.

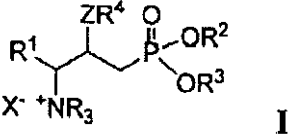
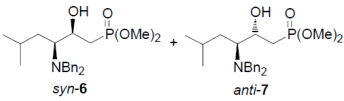
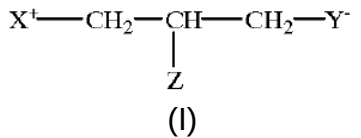
Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en compuestos de la fórmula (I) donde X- es un anión farmacéuticamente aceptable o X- y R2 estan ausentes y el compuesto es un zwitterion; Z se selecciona entre O y NR10; R10 se selecciona de H, alquilo, aralquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo opcionalmente sustituido; R1 se selecciona de alquilo, aralquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, y

heterociclo opcionalmente sustituido; R2 y R3 se seleccionan de H, alquilo, aralquilo y arilo opcionalmente sustituido y catión monovalente o tomados juntos representan un catión divalente; R4 se selecciona de H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo opcionalmente sustituido y COR5; R5 se selecciona de alquilo, aralquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo opcionalmente sustituido.

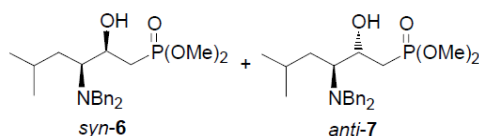


Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

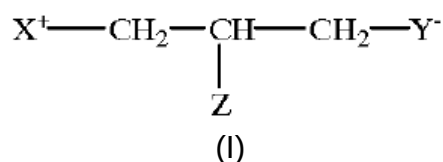
Características esenciales	D1	D2
Compuestos de fórmula I  I	Compuestos (2S,3S) y (2R,3S)-N,N-dibencilamino-2-hidroxifosfonato de fórmulas 6 y 7 	Compuestos de fórmula I con actividad inhibidora reversible sobre la carnitina palmitoil transferasa útiles en el tratamiento de patologías como diabetes y enfermedad cardíaca congestiva (Pág. 1, Párr. [001])  (I)
		Y- es seleccionado de –COO, –PO3H, –OPO3H-, tetrazolato-5-il
donde X- es un anión farmacéuticamente aceptable o X- y R2 estan ausentes y el compuesto es un zwiterion;	Donde X ausente	Donde X+ es seleccionado de una amina terciaria N+(R1,R2,R3); R1,R2,R3 son H, grupos alquilo lineales o ramificados C1-9, -CH=NH(NH2), -NH2, -OH
Z se selecciona entre O y NR10; R10 se selecciona de H, alquilo, aralquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo opcionalmente sustituido;	Z corresponde a oxígeno	Z es seleccionado de OR4, OCOOR4, OCONHR4, OCSNHR4, OCSOR4, NHR4, NHCOR4, NHCSR4, entre otros donde R4 corresponde a un grupo alquilo C7-20 lineal o ramificado saturado o insaturado.
R1 se selecciona de alquilo, aralquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo opcionalmente sustituido;	R1 corresponde a isobutilo	R1 es H, grupos alquilo lineales o ramificados C1-9, -CH=NH(NH2), -NH2, -OH
R2 y R3 se seleccionan de H, alquilo, aralquilo y arilo opcionalmente sustituido y catión monovalente o tomados juntos representan un catión divalente;	R2 corresponde a metilo, R3 corresponde a metilo o bencilo	R2 es H, grupos alquilo lineales o ramificados C1-9, -CH=NH(NH2), -NH2, -OH
R4 se selecciona de H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo opcionalmente sustituido y COR5; R5 se selecciona de alquilo, aralquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo opcionalmente sustituido.	R4 corresponde a hidrógeno	R3 es H, grupos alquilo lineales o ramificados C1-9, -CH=NH(NH2), -NH2, -OH (Pág. 1, Párr. [0015] a Pág. 2, Párr. [0042])

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque el documento D1 divulga los compuestos (2S,3S) y (2R,3S)-N,N-dibencilamino-2-hidroxifosfonato de fórmulas 6 y 7, donde Z corresponde a oxígeno, R1 corresponde a isobutilo, R2 corresponde a metilo, R3 corresponde a

metilo o bencilo y R4 corresponde a hidrógeno.



Por otra parte, el documento D2 divulga compuestos de fórmula (I) con actividad inhibidora reversible sobre la carnitina palmitoil transferasa útiles en el tratamiento de patologías como diabetes y enfermedad cardíaca congestiva (Pág. 1, Párr. [001]):



Donde X⁺ es seleccionado de una terciaria N⁺(R1,R2,R3); R1,R2,R3 son H, grupos alquilo lineales o ramificados C1-9, -CH=NH(NH2), -NH2, -OH; Z es seleccionado de OR4, OCOOR4, OCONHR4, OCSNHR4, OCSOR4, NHR4, NHCOR4, NHCSR4, entre otros; Y⁻ es seleccionado de -COO, -PO3H, -OPO3H⁻, tetrazolato-5-il, asimismo, el documento revela composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos de fórmula (I) (Pág. 1, Párr. [0015] a Pág. 2, Párr. [0042]).

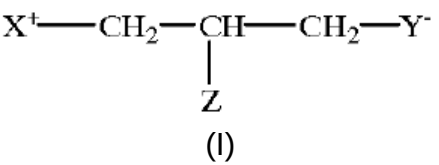
La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de D1 consiste en que en los compuestos de la anterioridad no presentan un anión X y el sustituyente denominado Z corresponde a oxígeno mientras que en la presente solicitud Z corresponde a oxígeno o NR10 donde R10 se selecciona de H, alquilo, aralquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo opcionalmente sustituido. Asimismo en la anterioridad R4 corresponde a hidrógeno mientras que en la solicitud corresponde a selecciona de H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo opcionalmente sustituido y COR5.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de D2 consiste en que en la anterioridad R2 es H, grupos alquilo lineales o ramificados C1-9, -CH=NH(NH2), -NH2, -OH mientras que en la presente solicitud se seleccionan de H, alquilo, aralquilo y arilo.

El efecto que logra el hecho de incluir un anión y que el sustituyente Z corresponda a NR10 donde R10 se selecciona de H, alquilo, aralquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, y heterociclo opcionalmente sustituido no se puede establecer a partir de la memoria descriptiva.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar los compuestos (2S,3S) y (2R,3S)-N,N-dibencilamino-2-hidroxifosfonato de fórmulas 6 y 7 divulgadas en D1, donde Z corresponde a oxígeno, R1 corresponde a isobutilo, R2 corresponde a metilo, R3 corresponde a metilo o bencilo y R4 corresponde a hidrógeno.

Sin embargo, la introducción de un sustituyente beta-amino en un compuesto fosfonato de formula I ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a compuestos de fórmula (I) con actividad inhibidora reversible sobre la carnitina palmitoil transferasa útiles en el tratamiento de patologías como diabetes y enfermedad cardíaca congestiva (Pág. 1, Párr. [001]):



En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría un sustituyente beta-amino en compuestos del tipo fosfonato del documento D2 en los compuestos (2S,3S) y (2R,3S)-N,N-dibencilamino-2-hidroxifosfonato de fórmulas 6 y 7 divulgados en D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En conclusión, la reivindicación 1 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones dependientes 2 – 11 no mencionan ninguna característica que hagan inventivos a los compuestos de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no cumplen con el requisito de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Arkivoc 2005 (VI): 277-286	1-11 1-11 12-21	Novedad Nivel Inventivo Novedad
D2	US 20020052348	1-11 1-11	Novedad 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 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 2013-05-14

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaño
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez