

1
68

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-105789-00000166

RECIBO 2010-08-12 17:44:28 No. 2010-08-12 NUEVASOR
Trámite PA-ENTRADA No. 041-11-00000166
A la 411-11-00000166

Re: Expediente No. 08-105.789

**Solicitud de Patente de Invención titulada: "PROCEDIMIENTO PARA
PREPARAR DERIVADOS HETEROCICLICOS".**

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

Nuestra Ref.: P2008/000166

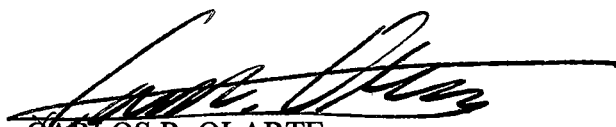
SOLICITUD DE DESGLOSE

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, respetuosamente me permito manifestar a su despacho lo siguiente:

1. Solicito que se proceda con el desglose del recibo de caja No. 10-66.716 de fecha 12 de Agosto de 2010, por valor de \$470.000, teniendo en cuenta que por un error involuntario se radico equivocadamente en el expediente de la referencia el día 12 de agosto de 2010.

Agradezco de antemano la atención prestada a la presente, sin otro particular me suscribo de ustedes,

Atentamente,


CARLOS R. OLARTE
CC. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

69

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-105789-0000000001

Patente de Invención No. 08-105789-0000000001
Fecha de Presentación: 17/04/2010
Fecha de Desglose: 17/04/2010
Código de Presentación: 0000000001

Re: Expediente No. 08-105.789

Solicitud de Patente de Invención titulada: "PROCEDIMIENTO PARA
PREPARAR DERIVADOS HETEROCICLICOS".

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

Nuestra Ref.: P2008/000166

SOLICITUD DE DESGLOSE

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, respetuosamente me permito manifestar a su despacho lo siguiente:

1. Solicito que se proceda con el desglose del recibo de caja No. 10-66.716 de fecha 12 de Agosto de 2010, por valor de \$470.000, teniendo en cuenta que por un error involuntario se radico equivocadamente en el expediente de la referencia el día 12 de agosto de 2010.

Agradezco de antemano la atención prestada a la presente, sin otro particular me suscribo de ustedes,

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
CC. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 08 105789

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **613** DE

FECHA **19 DE FEBRERO DE 2010** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **25 DE MAYO DE 2010**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____ NO X

An expeditious hydroxyamidation of carboxylic acids

Abdellah Ech-Chahad, Alberto Minassi, Luca Berton and Giovanni Appendino*

*Dipartimento di Scienze Chimiche, Alimentari, Farmaceutiche e Farmacologiche, Università del Piemonte Orientale,
Via Bovio 6, 28100 Novara, Italy*

Received 11 May 2005; accepted 31 May 2005

Available online 17 June 2005

Abstract—Capitalizing on in situ activation with the cyclic phosphonic anhydride PPAA (1), the conversion of carboxylic acids into hydroxamic acids has been reduced to an experimentally simple one-pot operation that addresses the issue of polyacylation without resorting to a large excess of hydroxylamine or to protection. Scope and selectivity were satisfactory with a wide range of substrates, including α,β -unsaturated acids and hydroxyacids.

© 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.

The past decade has seen the resurrection of interest for hydroxamic acids, spurred by the occurrence of a key *N*-hydroxyamide motif in an array of bioactive compounds that includes zinc-protease inhibitors of oncological and anti-inflammatory relevance,¹ microbial siderophores,² and the antibiotic phosphidomycin, a powerful antimalarial agent that inhibits the non-mevalonate biosynthesis of isoprenoids.³

Despite continuous progress in amide bond formation, the synthesis of hydroxamic acid and their derivatives has not significantly advanced over the past years, and still relies on protocols that offer potential for improvement, especially when applied to the parent compounds.

Acylation of hydroxylamine under carbodiimide promotion is plagued by *N,O*-diacylation even with sub-stoichiometric amounts of acids.⁴ To overcome this problem, ex situ activation of carboxylic acids (chlorides,⁵ mixed anhydrides,⁶ esters,⁷ oxazolidinones⁸), *O*-protection of hydroxylamine⁹, and a large excess of it have been employed alone, or more often, in combination. Faced with the problem of preparing a library of fatty acid hydroxamates to assay against various proteins of the endocannabinoid system,¹⁰ we have developed a practical solution to the problem. Our hydroxyamidation protocol provided an expeditious entry into the *N*-hydroxyamides of acids difficult to han-

dle for their lability (arachidonic, ximeninic, retinoic), and, by avoiding an excess hydroxylamine, turned out to be of general applicability also to polyfunctionalized and α,β -unsaturated substrates.

We reasoned that the chemoselectivity issue in the acylation of hydroxylamine is somewhat similar to that plaguing the acylation of phenolic amines, the underlying common problem being the presence of an acidic oxygen function that can be activated in terms of nucleophilicity by deprotonation. In a previous study, we discovered that mixed phosphoric anhydrides show very low reactivity toward oxygen functions, and identified the cheap cyclic anhydride PPAA (=T3P, 1)¹¹ as a superior, traceless, and environmentally benign promoter for the *N*-acylation of phenolic amines.¹² Given the similar chemoselectivity problem, we wondered if this acylation protocol could be extended also to hydroxylamine.

The reaction was investigated with oleic acid, whose hydroxamate can inhibit the degradation of the endogenous sleep factor oleamide.¹³ The reported synthetic protocol¹³ involves ex situ activation to oleyl chloride and ex situ deprotonation of an excess hydroxylamine hydrochloride, and its overall yield (45%) served as a yardstick for our investigations.

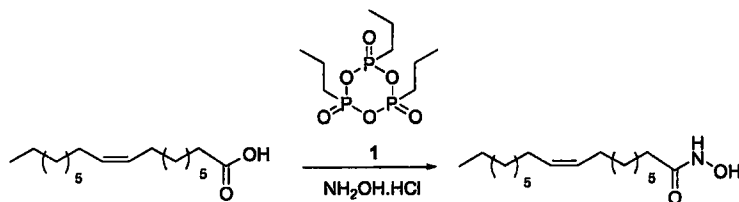
Attempts to translate the original conditions for the acylation of phenolic amines to hydroxylamine (1.2 equiv PPAA, stoichiometric acid-to-amine ratio, in situ de-salification of the amine hydrochloride with triethylamine (TEA), and dichloromethane as the solvent)¹² gave excellent results in terms of chemoselectivity, but only a modest yield (25%), essentially due to a

Keywords: Hydroxamic acids; Hydroxyamidation; Fatty acids, PPAA; Oleic acid.

* Corresponding author. Tel.: +39 0321 375744; fax: +39 0321 375621; e-mail: giovanni.appendino@pharm.unipmn.it

70
72

Table 1. Hydroxyamidation of oleic acid under various conditions



Entry	NH ₂ OH·HCl (equiv)	Solvent	Yield (%) ^a
1	1	CH ₂ Cl ₂	35
2	2	CH ₂ Cl ₂	41
3	2	EtOAc	53
4	1	CH ₃ CN	76
5	2	CH ₃ CN	85

^a All reaction were carried out at room temperature with 1.2 mol equiv PPAA, and were quenched after stirring overnight. Yields were calculated after gravity column chromatography purification of the reaction mixture. Differences in yield essentially reflect differences in conversion, the remaining mass balance being starting oleic acid.

low conversion. A first upgrade to 35% yield was achieved by delaying (ca. 30 min) the addition of hydroxylamine hydrochloride to the acid–PPAA–TEA mixture, thus avoiding partial quenching of PPAA by hydroxylamine (Table 1),¹⁴ while a 1:2 acid to hydroxylamine ratio accelerated the reaction, with, however, only a modest effect in yield. The insolubility of hydroxylamine hydrochloride in dichloromethane was a further point of improvement, since a change to acetonitrile eventually provided a homogeneous reaction mixture and a beneficial effect in yield. After dilution of the reaction mixture with ethyl acetate, washing with brine, and evaporation, the reaction mixture, still containing unreacted acid (ca. 6% by ¹H NMR analysis), was crystallized from hexane, affording *N*-hydroxyoleamide in 72% yield.

Alternatively, unreacted oleic acid could be removed by chromatography on silica gel, affording *N*-hydroxyoleamide in 85% yield. Attempts to drive the reaction to completion failed even with a large excess (10 mol equiv) of hydroxylamine, suggesting that minor amounts of oleyl anhydride might be formed in the activation step. Subsequent anhydride aminolysis would then waste one equivalent of acylating agent as a carboxylate leaving group. The 30-min delay between the addition of hydroxylamine to the PPAA–carboxylic acid mixture seems therefore an optimal time compromise to minimize carboxylic anhydride formation and prevent the partial quench of unreacted PPAA by hydroxylamine.¹⁴

To investigate the scope and selectivity of the reaction, the optimized protocol¹⁵ was next applied to a variety of carboxylic acids. The range of substrates successfully hydroxyamidated includes (Table 2) polyunsaturated acids, both skipped (arachidonic acid, entry 6) and conjugated (ximenic acid, entry 7), α,β -unsaturated acids (2-octenoic acid, sorbic acid, retinoic acid, methacrylic acid, entries 8, 9, 10, 11, respectively), and unprotected hydroxyacids (ricinoleic acid, entry 4 and the sterically hindered triterpenoid glycyrrhetic acid, entry 12).¹⁶ Aromatic acids like benzoic acid (entry 13) gave only modest yield, as already noticed with that of oxyamidation protocols (Table 2).^{8,17}

Table 2. Hydroxyamidation of various carboxylic acids

Entry	Hydroxamate product	Yield (%) ^a
1		85
2		77
3		85
4		70
5		72
6		52
7		68
8		57
9		72
10		45
11		52
12		64
13		56

The mechanistic rationale for the reluctance of mixed phosphonic anhydrides to react with oxygen nucleophiles is unclear, but it does not seem unreasonable to assume that the negative charge of the intermediate phosphonic anhydride contributes to repel attack from negatively charged oxygen functions, while seemingly having only a minor effect on neutral nitrogen nucleophiles.

In conclusion, by combining the in situ activation of carboxylic acids to mixed phosphoric anhydrides and the generation of hydroxylamine from its corresponding and air stable hydrochloride, the conversion of carboxylic acids to hydroxamic acids has been reduced to an experimentally simple one-pot operation, that avoids ex situ processes (derivatization of the acid, de-salification of hydroxylamine), and addresses the issue of polyacylation without resorting to an excess hydroxylamine or to its protection. The method is especially suitable for labile substrates, whose activation via chloride is not trivial, for α,β -unsaturated acids that do not tolerate large excesses of hydroxylamine, and for hydroxyacids, whose oxyamidation with other protocols would require hydroxyl protection.

Acknowledgements

We thank MIUR (Fondi ex-40%, Project: Chemorecezione Gustativa. Sintesi e Relazioni Attività-Struttura di Molecole Attive sul Sapore) for financial support.

References and notes

1. For recent reviews on hydroxamate inhibitors of proteases, see: Whittaker, M.; Floyd, C. D.; Brown, P.; Gearing, A. J. H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2735–2776; Breslow, R.; Belvedere, S.; Gershell, L. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1685–1692.
2. Roosenberg, J. M.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4833–4838.
3. Wiesner, J.; Ortmann, R.; Jomaa, H.; Schlitzer, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5274–5293.
4. For instance, treatment of oleic acid with a twofold molar excess of hydroxylamine hydrochloride and triethylamine in dichloromethane gave the *N,O*-diacyl derivative as the only reaction product, and even with a very large excess (10-fold) of hydroxylamine hydrochloride, a ca. 3:1 mixture (¹H NMR analysis) of mono- and diacyl derivatives was obtained.
5. Devlin, J. P.; Ollis, W. D.; Thorpe, J. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 846–848.
6. Reddy, A. S.; Kumar, M. S.; Reddy, G. R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6285–6288.
7. Fieser, L. F.; Feiser, M. In *Reagents for Organic Synthesis*; J. Wiley and Sons: New York, 1967; Vol. 1, pp 478–479.
8. Sibi, M. P.; Hasegawa, H.; Ghorpade, S. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3343–3346.
9. Sandler, S. R.; Karo, W. In *Organic Functional Group Preparations*; Academic Press: New York, 1983; Vol. 3, pp 482–522.
10. Di Marzo, V.; Bifulco, M.; De Petrocellis, L. *Nature Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 771–784.
11. Schwarz, M. *Synlett* **2000**, 1369.
12. Appendino, G.; Minassi, A.; Schiano Morello, A.; De Petrocellis, L.; Di Marzo, V. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3739–3745.
13. Patterson, J. E.; Ollmann, I. R.; Cravatt, B. F.; Boger, D. L.; Wong, C.-H.; Lerner, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5938–5945.
14. Reverse addition of a carboxylic acid to a mixture of PPAA, hydroxylamine, and TEA, gave a lower hydroxamate yield (16% with oleic acid) compared to the direct addition, suggesting a certain competition between carboxylate and hydroxylamine for phosphorylation.
15. Typical experimental procedure: To a stirred solution of PPAA (50% in EtOAc, 1.2 mol. equiv) in acetonitrile (ca. 5 mL/mMol of acid) triethylamine (4 mol equiv) and the carboxylic acid were added. After stirring 30 min at room temp., hydroxylamine hydrochloride (2 mol equiv) was added, and stirring was continued overnight at room temp. The reaction was then worked up by dilution with EtOAc and washing with brine. The organic phase was dried (Na₂SO₄) and evaporated, and the residue was either crystallized from hexane or purified by gravity column chromatography on silica gel. All compounds were characterized by ¹H- and ¹³C NMR, IR and ESI-MS.
16. However, attempts to oxyamidate betulinic acid, an even more encumbered triterpenoid substrate, failed.
17. Since *p*-methoxy- and *p*-nitrobenzoic acids gave yields similar to that of benzoic acid, the origin of this effect is unclear.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá D.C.,

Abogado
Carlos R. Olarte

ASUNTO	Radicación	08 105 789
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	6

8711

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de
Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (Fase Nacional)

☒

Capítulo I

☒

Capítulo II

☐

No. Solicitud Internacional

PCT/EP2007/053118

Fecha de Presentación Internacional

30/Marzo/2007

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 20 a 37	03/Octubre/2010
Reivindicaciones:	Folios 38 a 39	15/Junio/2003
Prioridad:	GB0607899.2	03/Abril/2006

2. Análisis de la Prioridad

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

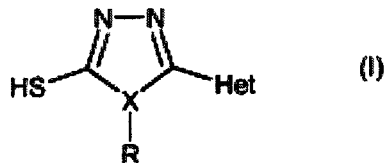
3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Procedimiento para preparar derivados heterocíclicos"

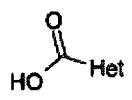
El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de un proceso novedoso para producir heterociclos que no comprenda reactivos explosivos a nivel industrial.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un proceso de preparación de compuestos heterocíclicos que consiste en: preparar compuestos de fórmula (I)

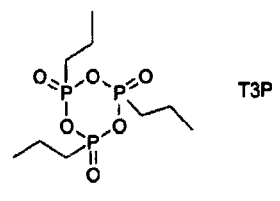
Expediente 08 105 789 1er Art 45



Donde Het: heteroarilo sustituido por metilo; X: nitrógeno; R: metilo; que comprende:



Reacción de un compuesto de fórmula (IIA): (IIA) con derivados de 3-tiosemicarbazida en condiciones básicas, seguido por un tratamiento con base



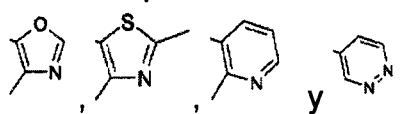
inorgánica y anhídrido cíclico fosfónico de n-propano (T3P) y finalmente ajuste de pH con ácidos inorgánicos.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 401/04

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 actualmente presentada no es clara porque la definición del grupo “Het” es muy amplia y abarca un gran número de compuestos que no encuentran un debido sustento en el capítulo descriptivo, lo cual impide entender el alcance de la invención. Es así como por ejemplo, dicho grupo puede corresponder a conjuntos de radicales tan amplios como “arilo” y “heteroarilo” sin tener en cuenta que el capítulo descriptivo enseña en los ejemplos allí ilustrados que en realidad corresponde a un



pequeño número de grupos tales como: . Es necesario entonces que la definición del grupo “Het” sea restringida a los grupos específicos que han sido usados en el procedimiento para obtener los compuestos de fórmula (I). De manera similar, los ejemplos ilustrados en el capítulo descriptivo enseñan que el radical “X” corresponde únicamente a nitrógeno, y no a azufre tal como se menciona en la reivindicación 1. Se requiere restringir la definición de este radical de tal forma que sea coherente con el capítulo descriptivo.

De otra parte, la reivindicación 1 no es clara porque menciona un grupo “Z” pero la definición de dicho grupo no está presente. En este sentido es importante señalar que la definición del grupo Z tampoco está presente en el capítulo descriptivo y por tal razón se sugiere la eliminación de dicho grupo del capítulo reivindicatorio.

La expresión “arilo” presente en la definición del grupo “R3” es muy amplia y no permite entender el alcance de la invención. Es necesario limitar dicha expresión a los radicales específicos que fueron usados en el proceso reivindicado.

Las expresiones “base inorgánica” y “ácidos inorgánicos” son muy amplias y abarcan un número indetermindado de compuestos que no encuentran un sustento en el

74

capítulo descriptivo. Es necesario restringir dichas expresiones a las bases y ácidos inorgánicos específicos utilizados en el proceso reivindicado.

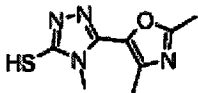
Por último, La reivindicación 1 no es clara porque menciona un procedimiento para preparar derivados de tiazol o triazol de fórmula (I) sin hacer referencia alguna a las condiciones en las cuales se lleva a cabo dicho proceso. Es necesario entonces indicar específicamente las condiciones empleadas para sintetizar los compuestos de fórmula (I), exaltando las características esenciales que lo hacen novedoso e inventivo frente al estado de la técnica y que estén debidamente sustentadas en el capítulo descriptivo.

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 Prioridad: Abril 03 de 2006 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

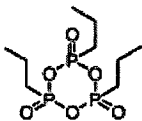
Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2005080382(A1)	Azabicyclo (3.1.0) hexane derivatives useful as modulators of dopamine d3 receptors	01/Septiembre/2005
D2	Abdellah Ech-Chahad Etal, Tetrahedron Letters 46 (2005) 5113–5115.	An expeditious hydroxyamidation of carboxylic acids	17/Junio/2005

D1
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?FT=D&date=20050901&DB=EPODOC&locale=en_EP&CC=WO&NR=2005080382A1&KC=A1&ND=5 enseña un proceso de síntesis del



compuesto , que comprende reacción de ácido 2,4-dimetil-1,3-oxazol carboxílico con N-metilhidracinocarboxamida y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarboimida y una adición de NaOH y posteriormente adición de HCl.

D2 (folios 69 - 71) enseña un proceso de hidroxiamidación de ácidos carboxílicos que comprende reacción de un ácido carboxílico (página 5114, tabla 1 y tabla 2), con un anhídrido cíclico fosfónico de

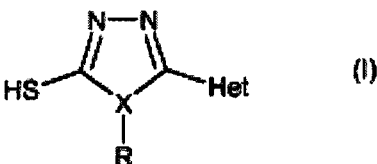


n-propano PPAA (T3P)

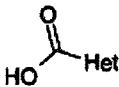
6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

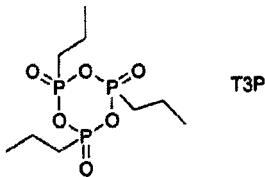
La reivindicación 1 consiste en un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I)



Donde Het: heteroarilo sustituido por metilo; X: nitrógeno; R: metilo; que comprende:



Reacción de un compuesto de fórmula (IIA): (IIA) con derivados de 3-tiosemicarbazida en condiciones básicas, Seguido por un tratamiento con base



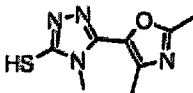
inorgánica y anhídrido cíclico fosfónico de n-propano (T3P) y finalmente ajuste de pH con ácidos inorgánicos.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Procedimiento para prepara compuestos de fórmula (I) <chem>S[C@H]1N=NC(=N1)X(R)C2=CC=CC=C2</chem> (I) Donde Het: heteroarilo sustituido por metilo X: nitrógeno R: metilo Que comprende:	Procedimiento para la obtención del compuesto de fórmula (página 72, líneas 10-22, preparación 77): <chem>S[C@H]1N=NC(=N1)C2=CC=CC=C2</chem> Que comprende	Proceso de hidroxiamidación de ácidos carboxílicos que comprende
Reacción de un compuesto de fórmula (IIA): <chem>OC(=O)C1=CC=CC=C1</chem> (IIA) Con derivados de 3-tiosemicarbazida en condiciones básicas	Reacción de ácido 2,4-dimetil-1,3-oxazol carboxílico con N-metilhidracinocarboxamida y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarboimida	Reacción de un ácido carboxílico (página 5114, tabla 1 y tabla 2)
Seguido por un tratamiento con base inorgánica y anhídrido cíclico fosfónico de n-propano (T3P) <chem>CCOP(=O)(OCC)OP(=O)(OCC)OP(=O)(OCC)OCC</chem> T3P	No se menciona	Con un anhídrido cíclico fosfónico de n-propano PPAA (T3P) <chem>CCOP(=O)(OCC)OP(=O)(OCC)OP(=O)(OCC)OCC</chem>
Finalmente ajuste de pH con ácidos inorgánicos	Adición de NaOH y posteriormente HCl	No se menciona.

Los documentos considerados dentro del estado de la técnica de la invención
Expediente 08 105 789 1er Art 45

definida en la reivindicación 1 de la presente solicitud, corresponde a D1 y D2 porque:

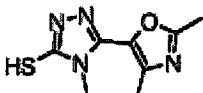


D1 enseña un proceso de síntesis del compuesto , que comprende reacción de ácido 2,4-dimetil-1,3-oxazol carboxílico con N-metilhidracinocarboxamida y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarboimida y una adición de NaOH y posteriormente adición de HCl.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el procedimiento de síntesis enseñado en el documento D1 consiste en que la hidroxiamidación del ácido carboxílico en la presente solicitud se realiza usando anhídrido cíclico fosfónico de n-propano (T3P), mientras que en proceso enseñado en la anterioridad D1 no se menciona el uso de dicho compuesto para realizar la hidroxiamidación.

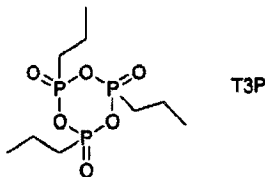
El efecto técnico que logra la hidroxiamidación del ácido carboxílico con el anhídrido cíclico fosfónico de n-propano (T3P) en la presente solicitud, no puede ser determinado dado que no existe evidencia que sugiera que realizar esta etapa en la síntesis de los compuestos de fórmula I, otorgue a dicho proceso una ventaja técnica sobre el proceso ya conocido en la anterioridad D1.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el proceso de preparación del compuesto de



fórmula enseñado en el documento D1, de tal forma que involucre el anhídrido cíclico fosfónico de n-propano (T3P) como agente de hidroxiamidación.

Sin embargo, la utilización de anhídrido cíclico fosfónico de n-propano (T3P) como agente de hidroxiamidación de ácidos carboxílicos ya era conocido en el documento D2, el cual enseña un amplio número de reacciones de hidroxiamidación



de ácidos carboxílicos que involucran el

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, incluiría de manera obvia el paso de hidroxiaminación de ácidos carboxílicos enseñada en D2 al proceso revelado por D1, con el fin de llegar al objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud.

7. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2005080382(A1)	1	Nivel Inventivo
D2	Abdellah Ech-Chahad Etal, Tetrahedron Letters	1	Nivel Inventivo

	46 (2005) 5113- 5115.		
--	--------------------------	--	--

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.

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

_____ 13 0 MAYO 2012

Elaborado por: Juan Carlos Cortés García
Revisado por: Jacqueline Alfonso Roza

OKlt