

207 206

BOGOT & COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3284270 57-1-8089700
FAX: 57-1-3284271 57-1-8089701
CABLES: LLORED &
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 01-000729-00016-0000

Fecha: 2007-04-27 15:59:37 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 14

Re: P1.-ASTRAZENECA AB y RENOVIS

Invencción para "PROCESO NOVEDOSO PARA LA PREPARACIÓN DE α -
(2,4-DISULFOFENIL)-N-TER-BUTILNITRONA".-Clase A.61.-Expediente
número 01-000.729.-

1. Yo, **ALICIA LLORED & RICAURTE**, mayor, vecina de ésta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 36.690.713 de Usaquén, Representante Legal en Bogotá para todos los asuntos relativos a la Propiedad Industrial de las sociedades **ASTRAZENECA AB**, organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia y domiciliada en Södertälje, Suecia y **RENOVIS, INC.**, organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América y domiciliada en San Francisco, Estado de California, Estados Unidos de América, atentamente manifiesto a usted que interpongo Recurso de Reposición contra la Resolución No. **7932**, dictada el 23 de Marzo de 2007 por el señor Superintendente de Industria y Comercio y notificada por Edicto fijado el 9 de Abril de 2007, mediante la cual se niega la patente solicitada para las enseñanzas reveladas en la presente Invencción.

2. Fundamento mi recurso en los siguientes hechos:

- (1) De la simple lectura de la Resolución No. **7932**, mediante la cual se niega el privilegio de patente solicitado para el capítulo reivindicatorio de la presente Invencción, se puede establecer que dicha Resolución de ninguna manera considera la importancia y el alcance del objeto de la solicitud radicada bajo número **01-000.729** ya que una comparación del contenido de la presente solicitud con los documentos citados por ese Despacho para desvirtuar el Nivel Inventivo de la misma, lleva a determinar que dicha Resolución refleja una falta de comprensión de la Invencción y de las ventajas técnicas que la misma representa, así como un desconocimiento del hecho de que la misma no pudo haber sido derivada de las enseñanzas del arte previo, sino que además Indudablemente constituye un aporte a la técnica al proveer un proceso para la preparación de α -(2,4-disulfofenil)-N-ter-butilnitrona que exhibe una velocidad de reacción mejorada permitiendo de esta manera llevar a cabo la reacción en

un menor tiempo; a la vez que se obtiene un alto rendimiento en combinación con una mayor pureza del producto deseado, lo que lo convierte en un proceso bastante adecuado para la producción a gran escala, tal como fue mencionado en mi memorial de 11 de Diciembre de 2006.

206

En efecto, la Resolución Impugnada no consideró de ninguna manera el problema técnico solucionado por la presente Invención, el cual fue claramente definido en la descripción de la presente solicitud, en donde se señaló que el método más frecuentemente utilizado para la síntesis de nitronas involucra la reacción de condensación de un derivado de hidroxilamina con un aldehído o una cetona, reacción que presenta los inconvenientes de Impedimento estérico, reacción lenta e inestabilidad del material inicial de hidroxilamina, lo que se traduce en una **baja utilidad** de la reacción. El anterior problema es solucionado por la presente Invención al proveer un método alternativo para la síntesis de nitronas que disminuye estos inconvenientes y permite obtener un mayor rendimiento. Sin embargo, en la Resolución en comento, ese Despacho aunque señala un aparte de la descripción relacionado con estas ventajas para referirse al objeto de la presente Invención, posteriormente hace caso omiso de estas características y afirma que la presente Invención puede considerarse evidentemente derivada del estado de la técnica.

A este respecto, me permito manifestar que la negación de la presente solicitud con base en una alegada falta de Nivel Inventivo con base en las enseñanzas de los antecedentes citados (D1, D2 y D3), evidencia una total contradicción con el Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el cual establece que la Invención no debe resultar obvia "para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente", pero a partir de los argumentos presentados en la Resolución No. 7932 resulta evidente que no se aplica esta disposición legal conforme a la práctica habitual en el campo de la Propiedad Industrial, tal como será demostrado a lo largo del presente escrito, pues una persona versada en la materia reconocería inmediatamente que no existe ningún indicio que pueda guiar hacia la obtención de la presente Invención, con las características y ventajas particulares que se han mencionado.

(2) Argumentos esgrimidos por ese Despacho con respecto al documento D1.

- (1) Como primer argumento para negar el beneficio de patente a la presente solicitud, ese Despacho establece que aunque se le atribuyen ventajas técnicas al empleo de una sal diferente a la base libre que se venía generando *in situ* al momento de la reacción, el nivel inventivo de la solicitud se ve afectado por las enseñanzas del documento D1, el cual contemplaba la preparación de una nitrona mediante la reacción de la

correspondiente hidroxilamina generada *in situ* con ácido 4-formil-disulfónico usando como catalizador Zinc/ ácido acético o aluminio/amalgama de mercurio.

Adicionalmente, con el fin de complementar el argumento anterior, ese Despacho afirma que *"se trata de la misma reacción química porque aunque se parta de un reactivo nitrato, es necesaria su conversión in situ en la hidroxilamina para que se obtengan los compuestos de interés... cuando la sal acetato de N-hidroxilamina se somete a reacción la misma se encuentra en un medio capaz de solubilizar el reactivo y por tanto capaz de librear la base libre para que reaccione con el ácido 4-formil-disulfónico y es entonces cuando se homologan las secuencias químicas y de transformación que ocurren en la anterioridad D1 para que sea posible obtener las correspondientes nitronas por condensación, es decir, se reclama protección para una de las etapas de un proceso previamente conocido y publicado en el estado de la técnica"* (el resaltado es mío).

Sobre este particular, me permito llamar la atención de ese Despacho a la **evidente contradicción** en la que el mismo incurre con el anterior argumento, toda vez que en el Concepto Técnico No. **0824** con fecha de **01 de Junio de 2006**, se objetó la patentabilidad de la presente solicitud con base en una falta de **Novedad y Nivel Inventivo** frente al documento **D1** citado. Sin embargo, tras la respuesta dada por el solicitante en el siguiente Concepto Técnico (No. **01443** con fecha de 14 de Septiembre de 2006) la objeción a la patentabilidad de la presente solicitud debido a la existencia del documento **D1**, se hace únicamente por una alegada falta de Nivel Inventivo, siendo además este el único requisito considerado en la Resolución que nos ocupa. De acuerdo con esto, es claro que ese Despacho ya **reconoció la Novedad** de la presente solicitud frente a las enseñanzas del Documento **D1** y en consecuencia **resulta totalmente erróneo e ilógico** afirmar, como se ha hecho en la presente Resolución, que la reacción contemplada en la presente solicitud sea **"la misma reacción química"** contemplada en el documento **D1**. Lo anterior solo demuestra una falta de argumentos sólidos para desvirtuar el Nivel Inventivo de la presente solicitud, de tal manera que se recurre a afirmaciones contradictorias, dado que de ser cierto que se *"trata de la misma reacción química"*, ese Despacho no habría reconocido la Novedad de la presente solicitud, como efectivamente lo hizo.

- (II) En segundo lugar, ese Despacho argumenta que aunque en **D1** *"se requiere una segunda etapa de reacción, en el examen de fondo se valoró qué tan derivable del estado de la técnica es el hecho de utilizar el*

compuesto no como producto de la reacción previa sino como un reactivo en su forma estable de sal de acetato... no existe un verdadero salto en la regla técnica por cuanto la utilización de sales estables de hidroxil-amina se conoce desde 1868".

A este respecto, me permito manifestar que **de ninguna manera puede considerarse que la presente invención haya sido evidentemente derivada del estado de la técnica**, toda vez que como se ha establecido a lo largo del trámite de la presente solicitud, no existía ningún indicio que le permitiera a la persona versada en la materia esperar que el procedimiento reclamado por la presente solicitud permitiera llevar a cabo la reacción en un menor tiempo que el requerido en el proceso del documento D1 (en la presente invención la reacción se completa en **60 minutos** mientras que en D1 la mezcla de reacción debe llevarse a reflujo durante por lo menos **18 horas**), incluso cuando se utilizaba la reacción a mayor escala (**20 Molar** para la presente solicitud frente a **50 milimolar** para el proceso del documento D1), y que aún así fuera posible obtener altos rendimientos (**81% de rendimiento** en el proceso de la presente solicitud).

En conexión con lo anterior, me permito manifestar que a pesar de que el solicitante reconoce que la evaluación del Nivel Inventivo puede resultar en ocasiones subjetiva y que además depende en gran parte de los conocimientos técnicos que posee quien realiza la evaluación de dicho requisito, también considera que es posible reducir dicha subjetividad al mínimo, empleando la publicación preparada para ello por la Secretaría General de la comunidad Andina, a saber, el Manual Andino de Patentes. En relación con dicho Manual, me permito manifestar que si bien el solicitante reconoce que dicho documento no constituye normatividad obligante para la evaluación de los requisitos de patentabilidad; no puede en ningún momento pasarse por alto que tal como se establece en el prólogo de dicha publicación, este Manual *"constituye un importante elemento de trabajo en la labor de normalización en materia de procedimientos y de entrenamiento de sus nuevos examinadores"* (haciendo referencia a los examinadores de las Oficinas Propiedad Industrial de los países que conforman la Comunidad Andina). *Este Manual es considerado una fuente útil de información y guía para los usuarios del sistema de patentes en la región Andina...*" (el resaltado y el texto entre paréntesis es mío). En consecuencia, es claro que sus enseñanzas constituyen una **guía para la correcta evaluación de dichos requisitos**.

Ahora bien, habiendo estipulado lo anterior, me permito dirigir la atención de ese Despacho a las enseñanzas contenidas en el acápite 10.2 ¹ de dicho Manual, correspondiente al "Método para la Evaluación del Nivel Inventivo", en donde establece lo siguiente: *"El examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención"*. De lo anterior es claro que si se hubiese realizado un adecuado estudio del Nivel Inventivo de la presente solicitud, **Indudablemente** se habría reconocido la patentabilidad de la misma por cuanto **no existe** el más mínimo indicio en el documento del arte previo citado que provea un **punto de partida claro y definido** para obtener la presente invención, esto es, un proceso para la preparación de nitronas que evita el uso de reactivos inestables, proceso que se lleva a cabo en corto tiempo, con un buen rendimiento e inclusive en escalas importantes (20M), proceso que además es específico a una sal particular (la sal acetato como reactivo de partida) y que no funciona de igual manera con otras sales (por ejemplo, la sal clorhidrato); es decir, el solicitante resolvió un problema gracias a una actividad inventiva, **no derivando las enseñanzas del arte previo**, por cuanto no existe una forma que le indique a la persona versada en la materia que a partir de las enseñanzas del documento mencionado se pueda diseñar el proceso reivindicado en la presente solicitud, con las características y ventajas que se han mencionado.

- (III) Por otro lado, ese Despacho establece en su Resolución que *"el proceso reclamado (por la presente invención) **ya existía** en el estado de la técnica"* (el resaltado y el texto entre paréntesis es mío). A este respecto me permito resaltar nuevamente la **evidente contradicción** en la que se incurre, por cuanto como se mencionó anteriormente en el presente escrito, la **Novedad** de la presente solicitud **ya fue reconocida** por ese Despacho. Si al hecho de que ese Despacho ya reconoció la **Novedad** de la presente solicitud se suma lo establecido en el Artículo 16 de la Decisión 486 (la cual sí constituye normatividad obligante): *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica"*, es claro que no es de ninguna manera cierto que el proceso reclamado, que ha sido reconocido como **Novedoso** por ese Despacho, esté contenido en el estado de la técnica. De esta manera, es claro que se están usando argumentos contradictorios e infundados para negar el beneficio de patente a la presente invención, lo que demuestra un desconocimiento de la materia reclamada y una falta de argumentos reales que puedan llevar a desvirtuar el Nivel Inventivo de la presente solicitud.

¹ COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio, 2004, 2ª edición, Lima, Perú página 77.

(iv) Adicionalmente, ese Despacho establece que *"resulta derivable el estado de la técnica la extracción de una de las etapas (de D1)...para obtener los mismos compuestos de interés...las sales de acetato de hidroxilamina ya se venían utilizando para la identificación de grupos carbonilo, en consecuencia la aplicación de la sal en la reacción no es producto de una actividad verdaderamente inventiva"*. A este respecto me permito reiterar que la presente invención **sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo** toda vez que no solo constituye una contribución al estado de la técnica al proveer un proceso que no utiliza reactivos lábiles, que además permite llevar a cabo la reacción en corto tiempo (Incluso muchísimo menor que el tiempo de reacción del proceso enseñado en el documento D1) con un alto rendimiento y además a gran escala (de hecho, se puede trabajar con una concentración 400 veces más grande que la contemplada en el proceso del documento D1), sino que además **no puede de ninguna manera haberse derivado de manera evidente** del estado de la técnica, por cuanto no existía el más mínimo indicio de que a partir de una sal de hidroxilamina se pudieran obtener estos **sorprendentes** resultados y mucho menos de que sea específicamente la sal acetato la que permite llegar a la presente invención; ya que como se mencionó anteriormente, el proceso no funciona de la misma manera con otras sales.

Para complementar lo anterior me permito dirigir la atención de ese Despacho a un aparte de la descripción de la presente solicitud, específicamente a la página 13 líneas 21-23 en donde se establece **que el proceso de la presente invención es específico para la sal acetato y que el proceso no funciona con otras sales de hidroxilamina tal como la sal clorhidrato**. En este punto es claro que no existe el más mínimo indicio en el arte previo a partir del cual la persona versada en la materia pudiera deducir que el proceso permitiría obtener buenos resultados al usar una sal de hidroxilamina y mucho menos que la sal acetato funcionaría extremadamente bien (como en efecto sucede), mientras que por el contrario otras sales tales como la sal clorhidrato no funcionarían. En consecuencia, es absolutamente **claro y perfectamente entendible** que el proceso de la presente invención, que emplea la sal acetato de hidroxilamina es **sin lugar a dudas, inventivo**.

(v) Por último, en la Resolución Impugnada se presentan dos ilustraciones correspondientes al esquema de reacción del proceso de la presente solicitud y del proceso enseñado por D1 como complemento a su argumentación dirigida a establecer que *"el proceso de la presente solicitud no es inventivo"*. Sobre este particular, me permito manifestar que si lo

que se pretende con dichas ilustraciones es propiciar la Interpretación de que los procesos contemplados en la presente solicitud y en el documento D1 son iguales, no se logra el objetivo propuesto, puesto que si esto fuera cierto, como primera medida ese Despacho no habría reconocido la novedad de la presente solicitud, y además, sería absolutamente razonable esperar que los dos procesos se llevaran a cabo a la misma velocidad, en el mismo periodo de tiempo y en las mismas condiciones, lo cual como ya se demostró no es cierto, todas vez que dichos procesos no ocurren ni siquiera de manera similar. Por lo tanto, debe reconocerse el Nivel Inventivo del proceso reclamado por la presente solicitud por cuanto constituye una irrefutable contribución al estado de la técnica que de ninguna manera puede considerarse derivado del arte previo.

En conclusión, se ha demostrado no solo que los argumentos empleados por ese Despacho para negar el beneficio de patente a la presente invención con base en una alegada falta de Nivel Inventivo de la solicitud frente a D1 son contradictorios e ilógicos, evidenciando así una falta de argumentos sólidos y reales que permitan demostrar esa alegada carencia de Nivel Inventivo, sino además que el proceso reclamado en la presente solicitud, no solo constituye una contribución al estado de la técnica al permitir obtener un buen rendimiento trabajando a gran escala (20 M) en intervalos de tiempo bastante cortos (60 minutos), mientras que aquello disponible a partir del arte previo contemplaba pequeñas escalas (5 mM) y largos tiempos reacción (18 horas), sino que además no pudo haber sido derivado del arte previo, pues no era posible deducir a partir de las enseñanzas del documento citado, que el uso de una sal de hidroxilamina permitiera obtener un buen resultado, así como tampoco que el uso de la sal acetato llevara al excelente resultado obtenido y mucho menos que el proceso no funcionaría de igual manera con otras sales como por ejemplo la sal clorhidrato. En vista de lo anterior, es indiscutible el Nivel Inventivo que tiene la presente solicitud frente a D1.

(3) Argumentos esgrimidos por ese Despacho con respecto al documento D2.

- Ese Despacho establece que "D2 constituye evidencia de la utilización de procesos análogos al reclamado... porque se contempla la preparación de *o-fenil-N-metil-nitrona* en un sistema bifásico que comprende benzaldehído y una solución acuosa de *N-metilhidroxil-amina-sulfato*, bisulfato o clorhidrato", y presneta en "mecanismo de reacción" con el que cursa el proceso tras lo cual afirma: "...resulta evidente para un experto medio en la materia diseñar un proceso de reacción como el que contempla el capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio, en el que un aldehído de fórmula

puesta.

(II) se condense con acetato de N-terbutilhidroxilamonio (fórmula III) en metanol. Con posterior cristalización del producto de interés en isopropanol, tal como lo muestra el esquema".

A este respecto, me permito manifestar que de ninguna manera es cierto como lo establece este Despacho, que un experto medio en la materia pudiera diseñar el proceso reivindicado por la presente solicitud con base en las enseñanzas del documento D2 y mucho menos predecir los resultados obtenidos, así como tampoco es cierto que el documento en mención diera algún indicio que permitiera establecer que era necesario el uso de la sal acetato y no cualquier otra sal para que el proceso funcionara tan bien como lo hace. Para demostrar la anterior afirmación, me permito dirigir la atención de ese Despacho a los apartes de su Resolución No. 7932, en donde se establece que el documento D2 contempla el empleo de una solución acuosa de N-metilhidroxil-amina-sulfato, bisulfato o clorhidrato, pero en ningún momento se menciona la sal acetato y cualquier persona con mínimos conocimientos de química sabe que no por el hecho de que un proceso funcione con una determinada sal, esto implica que funciona igual de bien con otra sal diferente.

Sin embargo, si el conocimiento básico de una persona versada en la materia no fuera suficiente para aceptar como cierto ese hecho, me permito resaltar nuevamente que la presente solicitud establece en su descripción que el proceso es específico para la sal acetato por cuanto funciona de igual manera con otras sales, y cita el ejemplo de la sal clorhidrato, lo que constituye **evidencia clara e irrefutable** de que no es posible hacer la generalización de que en vista de que un proceso funciona con una sal, pueda decirse que funciona con cualquier sal. Ahora bien, si lo anterior no fuese suficiente para que ese Despacho reconozca que la presente invención no pudo de ninguna manera derivarse de las enseñanzas del arte previo, considero permito manifestar, que un proceso que ocurre en un sistema bifásico no es lo mismo que un proceso que se lleva a cabo en un medio monofásico. En efecto, el documento del arte previo emplea un sistema bifásico porque la sal de hidroxilamina se encuentra en solución acuosa y el benzaldehído no es soluble en agua. Por el contrario, el proceso de la presente solicitud se diseñó de tal manera que tanto el producto formado como los reactivos empleados fueran solubles en un mismo solvente, lo que demuestra que la presente invención sí constituye una contribución al estado de la técnica, pues siempre será más sencillo trabajar con un proceso en el que todos los reactivos estén en el mismo medio, sean estables, etc.

De esta manera, el proceso de la presente solicitud es diferente y mucho más deseable que aquel enseñado por el documento D2, y además no pudo derivarse a partir de las enseñanzas de dicho documento, por lo cual **debe reconocerse el Nivel Inventivo** de la solicitud frente a este documento.

213

(4) Argumentos esgrimidos por ese Despacho con respecto al documento D3.

Con respecto al documento D3, ese Despacho establece que dicho documento "confirma la utilización de sales de acetato de hidroxilamina para la identificación de grupos carbonilo" y atribuye a este hecho la falta de Nivel Inventivo de la solicitud que se ha alegado en la Resolución que nos ocupa.

Sobre este particular, me permito manifestar que no por el hecho de que sea conocido que las hidroxilaminas reaccionan con grupos carbonilo, se puede establecer que todos los procesos de reacción se van a llevar a cabo en las mismas condiciones o con los mismos resultados, tampoco con resultados tan positivos como los que se consiguen con el proceso de la presente solicitud, siendo evidencia irrefutable de la anterior afirmación, el hecho de que el proceso reclamado por la presente solicitud **es específico** para la sal acetato puesto que no funciona de la misma manera con otras sales, por ejemplo con la sal clorhidrato. Por consiguiente, objetar el Nivel Inventivo de la presente solicitud con base en la existencia de enseñanzas de documentos del arte previo que revelan el uso de hidroxilamina para la identificación de grupos carbonilo, sería casi como pretender que se pudiera usar **cualquier** sal de hidroxilamina en el proceso de la presente solicitud, cuando se ha establecido que esto no es cierto. De esta manera, resulta incorrecto pretender desvirtuar el Nivel Inventivo de la presente solicitud con base en las enseñanzas del documento D3 cuando estas de ninguna manera llevarían específicamente al proceso de la presente invención con las mismas características y los mismos resultados que se han conseguido.

(5) Respuesta de la SIC a los argumentos del solicitante.

Adicionalmente, la SIC se manifiesta respecto a lo establecido por el solicitante en el memorial de Respuesta al Concepto Técnico No. 1443 de 14 de Septiembre de 2006 lo siguiente:

- (i) *"no basta con señalar las eventuales diferencias de la materia reclamada con respecto a la contemplada en el estado de la técnica que afecta su patentabilidad".*

Sobre este particular, me permito manifestar que dichas diferencias fueron más que demostradas en mi memorial anterior con los propósitos que me permito mencionar a continuación:

- Contribuir a la comprensión del objeto de la presente solicitud;
- demostrar que la presente solicitud es diferente de aquello enseñado por el arte previo;
- que dichas diferencias constituyen una ventaja frente a aquello disponible en el estado de la técnica; y
- que dichas diferencias permiten solucionar un problema técnico existente en el estado de la técnica.

En conexión con lo anterior, me permito manifestar que en mi memorial anterior se estableció claramente que ninguno de los tres documentos citados por ese Despacho mencionan la presente Invención y sus características particulares, a saber, un proceso para la producción de nitronas que parte de un reactivo estable como la sal acetato de la respectiva hidroxilamina, el cual presenta una velocidad de reacción mejorada gracias a la cual se completa la reacción en tiempos mucho menores, proceso que permite una producción a gran escala y la obtención del producto deseado y con alto rendimiento. Adicionalmente, considero pertinente resaltar que un análisis de esas diferencias usando el enfoque problema-solución **permite demostrar que la presente solicitud sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo.** De hecho, si se siguen las enseñanzas contenidas en el Manual Andino en la sección "Análisis problema-solución", la cual establece: "Para determinar si el objeto de la reivindicación resulta obvio o se deriva de manera evidente del estado de la técnica se recurre, siempre que sea posible al método problema-solución. Para ellos deben cumplirse las siguientes etapas:

Es decir
q' me
enfoca
no se
uso?

- Identificación del estado de la técnica más cercano;
- Identificación de las características técnicas de la Invención que son **diferentes** respecto a la anterioridad; y
- Definición del problema técnico a solucionar sobre el estado de la técnica más cercano.

La pregunta es **¿qué problema resuelven las diferencias técnicas entre la Invención y el estado de la técnica más cercano?** " (el resaltado es mío), es posible entonces determinar que sí existen unas **claras diferencias** entre el objeto de la presente Invención y aquello contenido en el estado de la técnica y además que esas diferencias **solucionan un problema existente en el estado de la técnica**, a saber el hecho de tener un proceso que emplea reactivos lábiles y que presenta los inconvenientes de requerir largos tiempos de reacción y no permitir el empleo de grandes cantidades, factores que

Indudablemente son apreciados por una persona con mínimos conocimientos en la materia como desfavorables e indeseables; mediante la provisión de un proceso que emplea la sal de hidroxilamina como material de partida (mientras que el arte previo empleaba directamente la hidroxilamina) que presenta un tiempo de reacción significativamente menor y un aumento en las cantidades con las que se puede trabajar. De acuerdo con lo anterior y con las enseñanzas del Manual Andino, resulta evidente e indiscutible que la presente invención sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo. Adicionalmente, queda demostrado que lo que se ha hecho no es simplemente *"señalar las eventuales diferencias de la materia reclamada con respecto a la contemplada en el estado de la técnica"* como afirma ese Despacho en la Resolución que nos ocupa, sino que se ha establecido por qué son importante esas diferencias y cómo esas diferencias permiten llegar al **excelente e inesperado resultado** obtenido y por lo tanto permiten evidenciar no solo las claras diferencias de la presente invención frente al estado de la técnica, sino que demuestran que es altamente inventiva y por lo tanto no se pudo derivar de manera obvia y evidente de lo ya conocido.

(II) Por otro lado, ese Despacho cita el Artículo 28 de la Decisión 486 el cual hace referencia a la descripción **clara y completa de la invención** para establecer con base en esto que *"las eventuales ventajas y efectos inesperados que manifieste la materia reclamada deben encontrarse completamente definidos en el aparte descriptivo de la invención"* y continúa una argumentación sin sentido que lo único que demuestra es la falta de bases reales y sólidas para poder alegar un incumplimiento del requisito de Nivel Inventivo, y que se encuentra dirigida a desviar la atención del verdadero objeto de la presente solicitud, por lo cual no tiene cabida dentro de la discusión de la patentabilidad de la presente invención, ya que la descripción de la presente invención sí es clara y completa y además permite entender el problema técnico y la solución que aporta la presente invención, por las razones que se han venido mencionado a lo largo de este memorial.

(III) Por último, ese Despacho afirma que los documentos D1, D2 y D3 *"contemplan explícitamente un proceso análogo al reivindicado por la solicitud en estudio"* y que *"nunca se evidenció técnicamente el salto cualitativo a la regla técnica.... la materia reclamada carece de altura inventiva"*.

En respuesta a este argumento, como primera medida me permito manifestar que una vez más se evidencia la falta de un criterio único y establecido por parte de ese Despacho, ya que después de haber afirmado una y otra vez que la presente invención estaba contenida en el estado de la técnica, que el

proceso era igual a procesos revelados anteriormente (lo que con base en la legislación vigente se demostró que resulta totalmente erróneo), ahora establece que el proceso es análogo incurriendo una vez más en una clara contradicción.

Adicionalmente, me permito manifestar que en efecto **sí se mostró técnicamente** la ventaja que representa la invención frente a aquello contenido en el estado de la técnica pues se estableció que la obtención de nitronas a partir del procedimiento de la presente invención no solo evita el empleo de reactivos inestables como material de partida (hidroxilamina en el arte previo), sino que además requiere un muy corto tiempo de reacción en comparación con aquello enseñado por el arte anterior (**60 minutos de reacción para el proceso de la presente invención frente a 18 horas del proceso de D1**) y que permite trabajar a gran escala mientras que el proceso revelado en D1 solo permitía el trabajo en pequeña escala (del orden Molar, específicamente 20 M frente a cantidades del orden milimolar para D1 específicamente 5mM), siendo estos datos **evidencia técnica** de la ventaja que representa la presente invención, por lo cual **no es posible** desvirtuar el Nivel Inventivo de la presente solicitud con base en el argumento mencionado.

Finalmente, me permito mencionar una vez más que para la solicitud presentada, el beneficio de patente ha sido concedido por la Oficina Europea de Patentes, la cual es ampliamente reconocida por la rigurosidad de su examen, bajo el número **EP 1265856** y además por la oficina Estadounidense bajo el número **US 6.479.697**, lo cual es un claro indicio de que la presente solicitud sí cumple con los requisitos de patentabilidad, los cuales son universales y se rigen por los mismos criterios, y así las Oficinas de Propiedad Industrial alrededor del mundo sean autónomas e independientes no puede pasarse por alto el hecho de que la presente invención ha sido considerada patentable por Oficinas diferentes.

3. CONCLUSION

En conclusión, es claro que el método que es objeto de la presente solicitud, sí cumple con el requisito de **NIVEL INVENTIVO** requerido por la legislación Andina, sobre las enseñanzas del estado de la técnica constituido por cada una de las referencias **D1 a D3**, toda vez que las enseñanzas reveladas en el estado del arte anterior, no afectan de ninguna manera el nivel inventivo de la presente solicitud, al no revelar la presente invención, y mucho menos dar indicios acerca del excelente resultado que se obtendría reemplazando un reactivo inestable como la hidroxilamina por la sal acetato de hidroxilamina, es decir, llevar a cabo la reacción en un solo paso, en tiempos bastante cortos y con muy buenos rendimientos; además de que es posible llevar a cabo el proceso a una escala muchísimo mayor que la considerada en el procedimiento del arte previo.

LLOREDA & CIA. S. A.

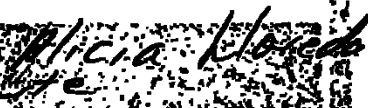
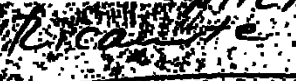
219

6. Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º., Bogotá D.C., Colombia.

218

Del Señor SuperIntendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **26 APR 2007**
Ante mí **PABLO MENDEZ BARAJAS**
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ
Comparacionaron: 

quien (as) exhibió(aron) la(s) C.C.
39.690.713
53.215
y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya (s) y
que el contenido del mismo es cierto. En coexisten-
cia se firma esta diligencia.


ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



Por el contrario, la cuidadosa revisión de las enseñanzas de cada uno de los documentos citados (D1 a D3) resalta aún más los beneficios del proceso reivindicado en la presente invención, mostrando que no es posible desarrollar la presente invención partiendo de documentos que enseñan unos procesos que presentan claros inconvenientes y son sin lugar a dudas indeseables para su empleo a gran escala, y la afirmación realizada por ese Despacho relacionada con el hecho de que la presente solicitud no tiene Nivel Inventivo por cuanto los documentos del arte previo *"permitían llegar a la reacción de la presente solicitud"* que usa como reactivo de partida una sal de hidroxilamina, resulta a todas luces incorrecta por cuanto se ha establecido que el proceso de la presente solicitud es específico a la sal acetato y no funciona adecuadamente con otras sales como por ejemplo la sal clorhidrato. Por lo cual de ninguna manera ha sido una derivación evidente de las enseñanzas del arte previo y en consecuencia sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo.

De hecho, tal como previamente se estableció, la capacidad inventiva que involucra la presente invención gira en torno al hecho de suministrar un nuevo proceso para la preparación de nitronas en el cual se emplea la sal acetato de hidroxilamina evitando el uso de reactivos lábiles, completando la reacción en corto tiempo, con un buen rendimiento y siendo posible trabajar a gran escala. Precisamente, la manipulación de materiales comunes para obtener el efecto técnico mencionando, el cual constituye una contribución al estado de la técnica, es la manera como el solicitante logra superar los problemas técnicos existentes con procesos similares conocidos en el estado del arte.

De esta manera, si en la evaluación de los requisitos de patentabilidad se hubiera considerado tanto el problema técnico propuesto, como la solución específica que provee la presente invención a dicho problema, se hubiera reconocido sin lugar a dudas, el Nivel Inventivo de la solicitud presentada en vista de que de ninguna manera las enseñanzas de los documentos citados guían o motivan a la persona versada en la materia al desarrollo de la invención, así como tampoco revelan las características técnicas fundamentales de la presente invención.

4. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a revocar la Resolución Impugnada No. 7932 con base en las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado para la presente invención.

5. Los documentos que acreditan mi calidad de representante Legal y Apoderado de las sociedades solicitantes para asuntos relativos a la propiedad Industrial se presentaron a ese Despacho junto con mi memorial de 11 de Noviembre de 2004 y 24 de Enero de 2005, respectivamente.

220
219

Tungstate-Catalyzed Oxidation of Secondary Amines to Nitrones. α -Substitution of Secondary Amines via Nitrones

Shun-ichi Murahashi,* Hitoahi Mitsui, Tatsuki Shiota, Tomoyasu Tsuda, and Shoji Watanabe

Department of Chemistry, Faculty of Engineering Science, Osaka University, Machikaneyama, Toyonaka, Osaka 560, Japan

Received August 22, 1989

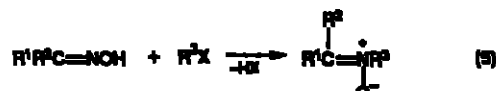
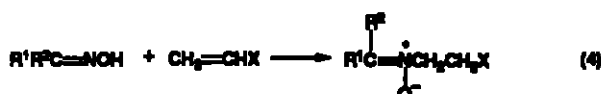
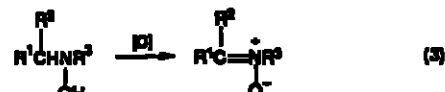
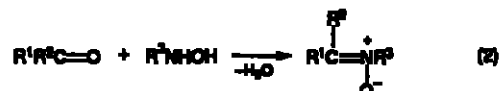
The sodium tungstate catalyzed oxidation of secondary amines with hydrogen peroxide gives the corresponding nitrones. Acyclic and cyclic nitrones can be obtained from secondary amines in a single step in good to excellent yields. The oxidation of secondary amines in the presence of alkenes gives isoxazolidines by 1,3-dipolar cycloaddition of nitrones. Introduction of a substituent at the α -position of secondary amines can be performed upon oxidation of secondary amines and subsequent treatment with various nucleophiles.

Oxidation of amines is of interest in view of metabolism of amines in vivo. Simulation of the enzymatic function of the oxidation of amines has been studied systematically, and various useful metal-catalyzed reactions of amines such as transalkylation of primary, secondary,¹ and tertiary amines,² hydrolysis of amines,³ and transformation of secondary amines to imines⁴ have been explored. These reactions may correspond to biological dehydrogenation of amines by mitochondrial monoamine oxidases.⁵ Flavin monooxygenase⁶ and model compounds, such as 5-ethyl-4a-hydroperoxyflavin (4a-FlEtOOH)^{7,8} oxidize secondary amines to nitrones via hydroxylamines. Simulation of this function with metal complex catalysts led to the discovery of tungstate-catalyzed oxidation of secondary amines with hydrogen peroxide to give nitrones (eq 1).⁹



Nitrones are highly valuable synthetic intermediates¹⁰ and excellent spin trapping reagents.¹¹ In particular, nitrones are excellent 1,3-dipoles and have been utilized for the synthesis of various nitrogen-containing biologically active compounds, e.g., antibiotics,¹² alkaloids,¹³ amino

sugars,¹⁴ and β -lactams.¹⁵ Generally, nitrones have been prepared mainly by using the following four methods depicted in eqs 2-5. Condensation of carbonyl compounds



with N-monosubstituted hydroxylamines (eq 2)¹⁶ and oxidation of N,N-disubstituted hydroxylamines (eq 3)^{17,18} are the typical methods. However, preparation of the starting hydroxylamines is generally very tedious. Cyclic hydroxylamines can be prepared by thermal decomposition of the corresponding tertiary amine N-oxides.¹⁹ Oximes undergo Michael addition to electronegative alkenes to generate nitrones (eq 4).¹³ Alkylation of oximes (eq 5)²⁰ proceeds

- (1) Murahashi, S.-I.; Yoshimura, N.; Tsunoyama, T.; Kojima, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 6002.
- (2) Murahashi, S.-I.; Mitsui, T.; Yano, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 348.
- (3) Murahashi, S.-I.; Watanabe, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 7499.
- (4) Murahashi, S.-I.; Naito, T.; Taki, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1985, 618.
- (5) (a) Silverman, R. B.; Hoffman, S. J.; Catm, W. B., III. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 7128. (b) Simpson, J. T.; Kraus, A.; Lewis, F. D.; Kohal, B. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 7155 and references cited therein.
- (6) (a) Ziegler, D. M.; Mitchell, C. H. *Arch. Biochem. Biophys.* 1973, 150, 118. (b) Kadhuber, F. F.; McKee, E. M.; Ziegler, D. M. *Arch. Biochem. Biophys.* 1973, 150, 46. (c) Potkin, L. L.; Kadhuber, F. F.; Ziegler, D. M. *Arch. Biochem. Biophys.* 1974, 164, 774.
- (7) Ball, S.; Brules, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 6498.
- (8) Murahashi, S.-I.; Oda, T.; Masui, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 5009.
- (9) The preliminary results were communicated. Mitsui, H.; Zenki, S.; Shiota, T.; Murahashi, S.-I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1984, 574.
- (10) For reviews, see: (a) Hainer, J.; Macdonald, A. *Chem. Rev.* 1964, 64, 473. (b) Delplero, G. R.; Lanchow, M. Q. *Rev.* 1965, 19, 229. (c) Sandler, S. R.; Kuro, W. In *Organic Functional Group Preparations*; Academic Press: New York, 1972; Vol. 3, p 301. (d) Tennant, G. In *Comprehensive Organic Chemistry*; Barton, D. H.; Ollis, W. D., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1979; Vol. 2, p 500. (e) Brewer, E. In *The Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounds and Their Derivatives*; Patai, S., Ed.; Wiley: New York, 1969; Part 1, p 489. (f) Tufariello, J. J. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, 1984; Vol. 2, p 83. (g) Torrell, K. B. G. *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis*; VCH Publishers: New York, 1988.
- (11) (a) Janssen, E. G. *Acc. Chem. Res.* 1971, 4, 31. (b) Evans, C. A. *Alkaloids* 1978, 12, 182.

- (12) (a) Kametani, T.; Nagahara, T.; Honda, T. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 2327. (b) Masunaga, S.; Yang, C. M.; Whitney, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 576. (c) Masunaga, S.; Whitney, R. A. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 4074.
- (13) (a) Iwasaki, T.; Kuroki, T.; Kikkawa, H. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 230. (b) Iida, H.; Tanaka, M.; Kibayashi, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1969, 271. (c) Grubbs, G. W.; Karda, T. C. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 5900. (d) Tufariello, J. J.; Puglisi, J. M. *Tetrahedron Lett.* 1969, 27, 1845. (e) Tufariello, J. J.; Wimmerberg, K. *Tetrahedron Lett.* 1969, 27, 1845. (f) Martin, P.; Brookman, J. C.; Daloz, D. *Tetrahedron Lett.* 1969, 29, 1891. (g) Brandi, A.; Garro, S.; Guarna, A.; Goti, A.; Cordaro, F.; De Sarlo, F. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 2490.
- (14) Dehlong, P.; Dicks, C. M.; Legman, J. M.; Whittle, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 5588.
- (15) Padwa, A.; Koshlar, K. F.; Rodriguez, A. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 282.
- (16) (a) Copa, A. C.; Haven, A. C., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 4596. (b) Uttinger, G. E.; Reganese, F. A. *Helv. Chim. Acta* 1964, 37, 1892. (c) Wheeler, O. H.; Gere, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 3363. (d) Bennett, R.; Clark, V. M.; Gidday, A.; Todd, A. *J. Chem. Soc.* 1969, 2057. (e) Robt, J. A.; Hsu, J. E. *J. Org. Chem.* 1965, 30, 5812.
- (17) Murahashi, S.-I.; Mitsui, H.; Watanabe, T.; Zenki, S. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 1049.
- (18) (a) Bupa, H.; Wittwer, R. *Helv. Chim. Acta* 1969, 52, 217. (b) Uttinger, G. E.; Reganese, F. A. *Helv. Chim. Acta* 1964, 37, 1892. (c) Thoenig, J.; Mayer, H. *Chem. Ber.* 1969, 102, 2158. (d) Thoenig, J.; Mayer, H. *Justus Liebig Ann. Chem.* 1967, 699, 46. (e) Kropf, H.; Lambach, R. *Justus Liebig Ann. Chem.* 1968, 709, 18. (f) Shima, T.; Matsumura, Y.; Inoue, K. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 549.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación N° 01-729

Una vez recibido y estudiado el recurso de reposición presentado por el interesado, contra lo que dicta la Resolución N° 7932 de 23/03/2007 donde se niega el otorgamiento de Patente de Invención, se emite el siguiente concepto:

1. Documentos estudiados:

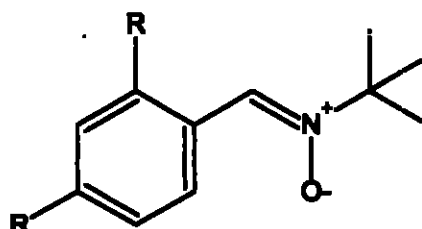
- El resumen y el capítulo descriptivo de la solicitud que se encuentran en los folios 4 y 5 a 10 respectivamente.
- Los ejemplos que ilustran la invención en los folios 11 a 16.
- Las cláusulas 1 a 10 relacionadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud y que se encuentran en los folios 17 y 18.
- La copia de la solicitud original mediante la cual se reivindica prioridad de Suecia SE0000055-4 de 10/01/2000 en los folios 29 a 43, junto con su traducción correspondiente en los folios 22 a 28.
- El primer examen de forma efectuado a la solicitud de oficio No. 1028, que se encuentra en el folio 45.
- La respuesta al primer examen de forma No. 1028, allegada mediante memorial de fecha 30/05/2001, que se encuentra en los folios 48 a 74 y que contiene las modificaciones correspondientes al título de la invención, entre otras.
- El memorial de fecha 23/10/2003, mediante el cual se modifica nuevamente el título y se solicita el examen de patentabilidad en los folios 78 a 84.
- El memorial de fecha 24/01/2005 mediante el cual se informa del traspaso de los derechos sobre la solicitud de la patente de la sociedad CENTAUR PHARMACEUTICALS, INC. a la sociedad RENOVIS INC, en los folios 93 a 136.
- El memorial de fecha 23/11/2005, mediante el cual se solicita a la Dependencia pronunciarse sobre la solicitud en estudio y que se encuentra en el folio 137.
- El primer examen técnico de fondo No. 824, realizado a la luz del artículo 45 de la Decisión 486 y que se encuentra en los folios 147 a 152.
- La respuesta al requerimiento técnico de fondo No. 824 que se encuentra en los folios 153 a 167 y que se acompaña de las copias de las patentes EP1265856 y US6479697.
- El segundo requerimiento técnico de fondo No. 1443, realizado en virtud del artículo 45 de la Decisión 486 y que se encuentra en los folios 178 a 183.
- La respuesta al requerimiento técnico de fondo No. 1443, allegada mediante memorial de fecha 11/12/2006 y se encuentra en los folios 184 a 187.
- El concepto técnico No. 184 mediante el cual se recomienda negar el privilegio de patente para la solicitud que se encuentra en los folios 188 a 194.
- La resolución No. 7932 de fecha 23/03/2007, mediante la cual se notifica al interesado la negación del privilegio, resolución que se encuentra en los folios 195 a 205.
- El memorial de fecha 27/04/2007, mediante el cual se interpone recurso de reposición en contra de la resolución emitida, que se encuentra en los folios 206 a 219.

2. Objeto de Invención:

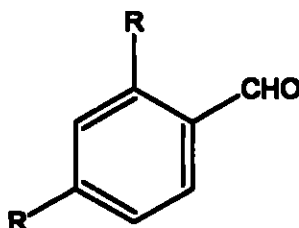
La presente solicitud se relaciona con un **"Proceso novedoso para la preparación de α -(2,4-disulfofenil)-N-ter-butilnitrona"**

• Reivindicaciones 1 a 3 y 10:

Se reivindica un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general (I)



En donde cada R representa de manera independiente SO_3H o una sal del mismo como SO_3Na^+ , en donde el proceso comprende la reacción de un aldehído de fórmula (II), en donde R es como se definió antes, con acetato de N-ter-butilhidroxilamonio en un solvente líquido de reacción.



Se reivindica el proceso en el cual 1,25 a 2,5 equivalentes de acetato de N-ter-butilhidroxilamonio (III) se utilizan por equivalente de aldehído (II).

En particular se reclama el proceso en el cual 1,6 a 2,0 equivalentes de acetato de N-ter-butilhidroxilamonio (III) son utilizados por equivalente de aldehído (II).

• Reivindicaciones 4 a 6:

Se reclama el proceso en el cual el solvente de reacción incluye un alcohol (metanol) o una mezcla de alcoholes.

• Reivindicaciones 7 y 8:

Se reclama un proceso en el cual el solvente de reacción contiene hasta un 10% en volumen de agua y preferiblemente 5% en volumen de agua.

• Reivindicación 9:

Se reivindica un proceso en el cual el producto es aislado mediante cristalización y se caracteriza porque la cristalización se logra mediante adición de isopropanol a la mezcla de reacción.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC: A 61K³¹/12

3. Respuesta a los argumentos del señor solicitante:

3.1. Fundamentos con respecto a la falta de idoneidad de los documentos citados para desvirtuar el Nivel Inventivo de la materia reclamada:

- El señor recurrente afirma lo siguiente: *"...dicha Resolución de ninguna manera considera la importancia y el alcance del objeto de la solicitud radicada bajo número 01-000.729 ya que una comparación del contenido de la presente solicitud con los documentos citados por ese Despacho para desvirtuar el Nivel Inventivo de la misma, lleva a determinar que dicha Resolución refleja una falta de comprensión de la invención y de las ventajas técnicas que la misma representa".*

El señor recurrente en su memorial de fecha 27/04/2007 desconoce la evaluación del problema técnico que había sido efectuada por esta Superintendencia en dos oportunidades jurídicas durante las cuales fue objeto de estudio la solución propuesta al problema técnico propuesta por el solicitante. En el folio 190 del concepto técnico No. 184 se evidencia claramente cómo fue abordado el estudio del problema técnico que pretendía resolver el interesado a través de la solución reivindicada.

De acuerdo con lo puntualizado en el aparte descriptivo de la solicitud – folio 16 – el problema técnico se relacionaba con el hecho de que la base libre de N-terbutilhidroxil-amina presentaba la tendencia a sufrir oxidación aérea, hecho éste que se evidenciaba por la formación de colores azules que permitían la identificación de su producto de oxidación 2-metil-2-nitrosopropano. Este hecho generaba dificultades en el almacenamiento del activo y por ello se requería su generación antes de cada uso y en cada ocasión que se requiriera, haciendo más difícil el escalonamiento del proceso. Por esta razón el interesado en la solución al problema técnico propone que el empleo directo de la sal de N-ter-butilhidroxil-amina en el proceso de la invención provee una solución a la formación de productos de oxidación. Por otro lado, al hacer reaccionar la sal de acetato de la N-terbutilhidroxil-amina con el aldehído de fórmula (II) la transformación química tendía a ser más rápida que cuando se empleaba la base libre de N-terbutil-hidroxil-amina.

Esta Dependencia se pronunció al respecto que una invención reivindicada implicaba actividad inventiva si, teniendo en cuenta el estado de la técnica, no era evidente para un experto en la materia durante la fecha pertinente a la presentación de la solicitud. Es por ello que aunque se atribuyan ventajas técnicas al hecho de emplear una sal diferente de la base libre que se venía generando *in situ* en el medio de reacción, de acuerdo con la materia contemplada en la anterioridad D1, el objeto reivindicado continuaba siendo afectado por la publicación dado que la solución propuesta se derivaba evidentemente del estado de la técnica.

Dentro de las características esenciales del proceso se encontraban el uso de la sal acetato de hidroxil-amina, así como su reacción directa con la sal disódica del ácido 4-formil-1,3-bencendisulfónico.

Y el documento D1 comprendía en su aparte descriptivo la preparación de un compuesto 2,4-disulfonil α -fenil-butir-nitrato mediante la conversión *in situ* del compuesto ter-butir nitrato (2-metil-2-nitropropano) en su correspondiente N-hidroxil-amina para que una vez obtenida reaccionara inmediatamente con ácido 4-formil-disulfónico en catalizador Zinc/ácido acético o aluminio/amalgama de mercurio, hecho éste que generaba por condensación la correspondiente

transformación química.

De esta manera siendo que las características esenciales del proceso reclamado como son: reactivos y medios de transformación son análogos a los utilizados en la publicación en comento (como bien se puede evidenciar del esquema de reacción) y siendo que corresponde a una solución obvia porque implica la utilización de hidroxil-amina ya no en su forma hidroxilada, proveniente de la oxidación del nitrato de tert-butilo, sino de la sal de acetato, resulta claro para cualquier persona versada en ciencias orgánicas que es necesaria la transformación *in situ* para que se produzca la formación de hidroxil-aminas dada su precaria estabilidad y su alta reactividad química.

Basta sólo con estudiar la química de la formación de sales y en particular del comportamiento del anión nitrato y de las sales de acetato cuando se encuentran asociadas a cadenas carbonadas, para evidenciar que es posible proyectar un esquema de reacción análogo para la obtención de la hidroxil-amina *in situ* variando el anión que aporta el grupo N o el catión que lo acompaña en la cadena alquímica. Y esta clase de trabajos constituyen una fuente común de investigación por parte de los expertos en síntesis orgánica porque permiten estudiar la incidencia de la variación en determinada condición sobre un proceso análogo previamente conocido en el estado del arte.

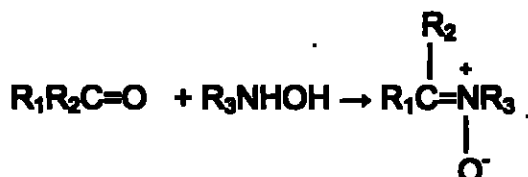
En consecuencia al formularse la solución de un problema técnico como el que reclama el interesado lo primero que esta Dependencia se pregunta es ¿la transformación química reclamada constituye un salto cualitativo real en el estado de la técnica, porque utiliza una sal diferente sobre el núcleo de N-tert-butil-amina a la utilizada en el esquema de reacción publicado en D1?, y si es así, entonces ¿dicha transformación reclamada y sus características esenciales no se deriva evidentemente de aquella publicada en D1?, a lo cual la Superintendencia responde que no existe evidencia de altura inventiva real en la materia reclamada, porque la solución al problema técnico tiene su asiento indiscutiblemente en el arte más cercano, en particular en torno a las transformaciones químicas que tienen lugar sobre el núcleo de las hidroxil-aminas cuando se utilizan para la identificación del grupo $-C=O$ sobre aldehídos, mediante la utilización de diversas sales de N-alquil-amina (es decir de aminas alifáticas como la utilizada en el esquema reclamado por la solicitud).

3.2. Fundamentos con respecto a la falta de nivel inventivo de la materia reclamada y la afectación que ejerce D1:

- Con respecto a los argumentos esgrimidos por este Despacho frente a la falta de altura inventiva el señor recurrente afirma lo siguiente: *"...Es claro que ese despacho ya reconoció la novedad del a presente solicitud frente a las enseñanzas del Documento D1 y en consecuencia resulta totalmente erróneo e ilógico afirmar, como se ha dicho en la presente resolución, que la reacción contemplada en la presente solicitud sea "la misma reacción química" contemplada en el documento D1".*

Para una persona versada en el arte técnico sería completamente claro que la expresión "la misma reacción química" está predicando la obviedad de transformación química que se produce, por que se lleva a cabo por una vía equivalente a la que surte sobre los aldehídos y cetonas para su identificación cuando se hace reaccionar el grupo carbonilo con hidroxil-aminas para que se obtengan nitronas, ruta que si bien no presenta identidad con la materia reclamada

por el señor recurrente, resulta obvia para quien tenga conocimientos de síntesis orgánica porque cursa por una vía ampliamente conocida para la transformación de aldehídos y en particular de las reacciones básicas que permiten caracterizar grupos carbonilo o mejor para la oxidación de aminas secundarias a nitronas, ruta de la que se conoce en química orgánica desde el siglo pasado¹.



Es decir, que con la expresión "la misma reacción química" en ningún momento se está predicando identidad del proceso de síntesis (*el cual corresponde a una secuencia lógica de etapas definida en términos de las condiciones físico-químicas que surten efectos sobre los reaccionantes para obtener un producto particular*), lo que se está afirmando es que cursa bajo una transformación química que es la misma de la que se tienen conocimiento para la transformación de grupos carbonilo e hidroxil-amino en nitronas. Es por esta razón que se recomienda al señor recurrente no realizar interpretaciones aisladas de las afirmaciones y señalamientos que durante el examen de patentabilidad esta dependencia hubiere efectuado sobre la materia reivindicada, porque dichas argumentaciones tienen un valioso fundamento en el contexto de la transformación química que se reclama, la cual, como se ha venido señalando en diversas oportunidades, forma parte determinante del proceso de síntesis que reclamó el interesado.

Es importante enfatizar que las anterioridades D1, D2 y D3 por sí solas ya desvirtúan la altura inventiva del proceso reclamado y no porque el señor recurrente afirme que se trata de la misma reacción química se desvía la atención del lector en torno a que el proceso reclamado realmente si se deriva evidentemente del estado de la técnica como bien se puede corroborar de la comparación y análisis efectuado acerca de la actividad inventiva que envolvió el diseño de este esquema de reacción.

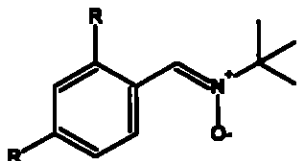
- Más adelante, el señor recurrente afirma: *"...De ninguna manera puede considerarse que la presente invención haya sido evidentemente derivada del estado de la técnica, toda vez que como se ha establecido a lo largo del trámite de la presente solicitud, no existía ningún indicio que le permitiera a la persona versada en la materia esperar que el procedimiento reclamado por la presente solicitud permitiera llevar a cabo la reacción en un menor tiempo que el requerido en el proceso del documento D1 (en la presente invención la reacción se completa en 60 minutos mientras que en D1 la mezcla de reacción debe llevarse a reflujo durante por lo menos 18 horas), incluso cuando se utilizaba la reacción a mayor escala (20Molar para la presente solicitud frente a 50miliMolar para el proceso del documento D1), y que aún así fuera posible obtener altos rendimientos (81% de rendimiento en el proceso de la presente solicitud).*

Teniendo en cuenta que las ventajas técnicas profesadas por el señor recurrente de su proceso tienen su asiento en una transformación química que cursa por una vía análoga a la reportada en el estado de la técnica y que previo a la presentación de la

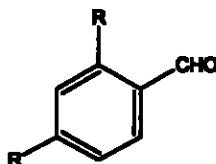
¹ MURAHASHI, Shinn-Ich. MITSUI, Hitoahi. SHIOTA, Tatsuki. TSUDA, Tomoyasu. WATANABE, Shoji. Tungstate-Catalyzed oxidation of secondary amines to nitroes. A-substitution of secondary amines via nitroes. Journal Org. Chem. 1990, 55, Department of chemistry, Faculty of Engineering Science, Osaka University, Japan. Pages 1736-1744. (Folio 220)

solicitud ya se venía utilizado como consta en las anterioridades en comento, no puede considerarse el señor recurrente que puede otorgarse a la materia tal nivel inventivo que sea susceptible de protección por patente de invención, porque la evaluación del alcance de la invención se realizó al tenor de las cláusulas que definen el objeto de la invención (como se establece en el artículo 51 de la norma Andina), las cuales claramente determinan:

- Cláusulas 1 a 3 y 10. Reivindican un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general (I)



En donde cada R representa de manera independiente SO_3H o una sal del mismo como $\text{SO}_3^- \text{Na}^+$, en donde el proceso comprende la reacción de un aldehído de fórmula (II), en donde R es como se definió antes, con acetato de N-ter-butilhidroxilamonio en un solvente líquido de reacción.



Se reivindica el proceso en el cual 1,25 a 2,5 equivalentes de acetato de N-ter-butilhidroxilamonio (III) se utilizan por equivalente de aldehído (II).

En particular se reclama el proceso en el cual 1,6 a 2,0 equivalentes de acetato de N-ter-butilhidroxilamonio (III) son utilizados por equivalente de aldehído (II).

Materia que al ser objeto de comparación con la materia definida en la publicación D1 se deriva evidentemente del estado de la técnica, porque como bien se ha repetido en diversas oportunidades cursa bajo una vía química ampliamente reconocida en síntesis orgánica de la que a continuación nuevamente se adjunta el examen realizado por esta Dependencia, a través del cual se concluyó su carácter obvio y la falta de actividad inventiva en torno al esquema de reacción propuesto:

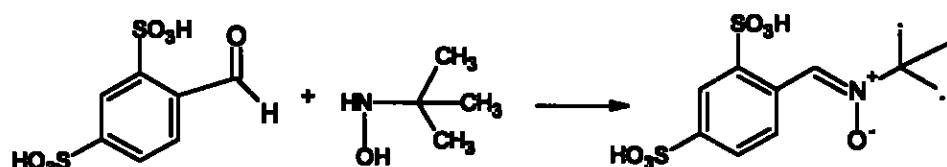


Ilustración 1. Esquema de reacción reclamado por la solicitud.

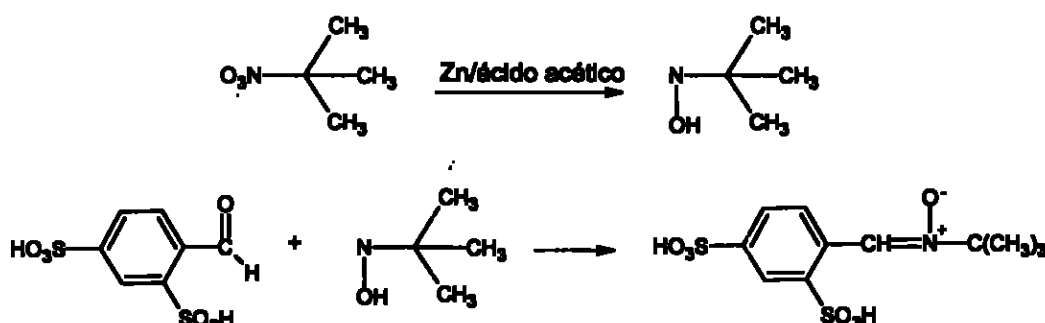


Ilustración 2. Esquema de reacción contemplado en la anterioridad D1.

Esta Dependencia quiere ser enfática en señalar que no basta con predicar de una secuencia de etapas que su tiempo de reacción es menor o que la concentración requerida de los reactivos es menor que la reportada por la anterioridad más cercana porque el efecto técnico basado en el empleo directo de la sal de N-ter-butilhidroxilamina se derivaba evidentemente de la transformación que sufre el nitrato de tert-butilo cuando se somete al efecto de un ácido y un agente reductor y que había sido publicado en la anterioridad D1 tiempo antes de la presentación de la solicitud en estudio.

En este sentido retomar un esquema de reacción a partir de uno de sus intermediarios de síntesis – hidroxilaminas - para la obtención de nitronas mediante la reacción con el grupo carbonilo del ácido 4-formil-1,3-bencenodisulfónico no puede considerarse un salto inventivo a la luz de los conocimientos básicos que un técnico versado en la materia adquiere cuando estudia síntesis orgánica.

Ahora bien, no se trata de realizar un análisis "adecuado" de patentabilidad como afirma erróneamente el señor recurrente en su memorial, se trata de realizar un estudio técnico objetivo de nivel inventivo con fundamento en síntesis orgánica para valorar si el esquema de reacción propuesto se deriva o no del estado del arte más cercano. Y por el hecho de que se emplee una sal nueva en el esquema de reacción la transformación no deja de derivarse evidentemente de las enseñanzas reveladas por la anterioridad en comento, por esta razón esta Dependencia afectó el nivel inventivo de la solución al problema técnico con la materia publicada en la anterioridad D3 que combinada con la anterioridad D1 demuestra el uso amplio y reconocido de sales de acetato de hidroxil-amina para la identificación de grupos carbonilo desde la década del 50.

En consecuencia, si es evidente que se trata de la misma reacción química porque aunque parta de un reactivo de nitrato es necesario su conversión *in situ* en la hidroxil-amina para que se obtengan los compuestos de interés, no en vano, cuando la sal de acetato de N-hidroxil-amina se somete a reacción la misma se encuentra en un medio capaz de solubilizar el reactivo y por tanto capaz de liberar la base libre para que reaccione con el ácido 4-formil-disulfónico y es entonces cuando se homologan las secuencias químicas y de transformación que ocurren en la anterioridad D1 para que sea posible obtener las correspondientes nitronas por condensación, es decir se reclama protección para una de las etapas de un proceso de transformación – en términos de la reacción que se surte entre el grupo carbonilo y la amina secundaria - previamente conocido y publicado en el estado de la técnica.

3.3. Fundamentos con respecto a la falta de nivel inventivo de la materia reclamada y la afectación que ejerce D2:

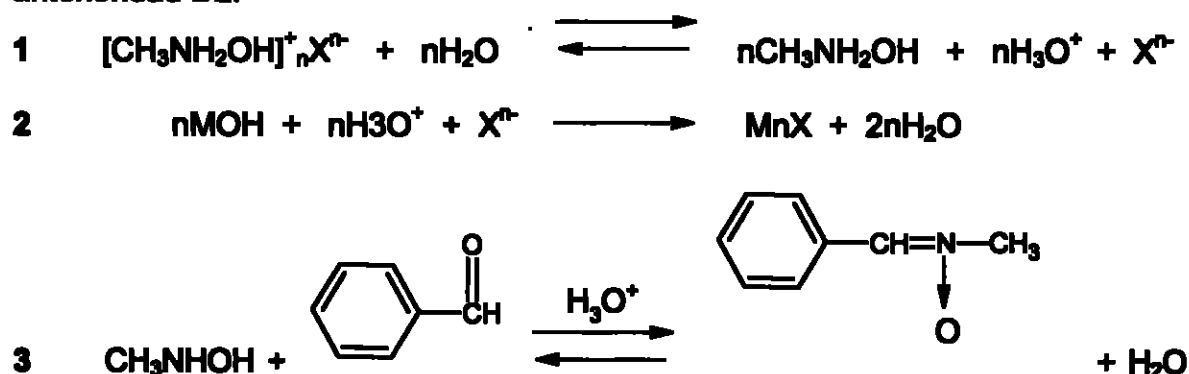
- El señor recurrente se refiere a la evaluación que ha hecho este Despacho en los siguientes términos: "...que un proceso que ocurre en un sistema bifásico no es lo mismo que un proceso que se lleva a cabo en un medio monofásico. En efecto, el documento del arte previo emplea un sistema bifásico porque la sal de hidroxilamina se encuentra en solución acuosa y el benzaldehído no es soluble en agua. Por el contrario, el proceso de la presente solicitud se diseñó de tal manera que tanto el producto formado como los reactivos empleados fueran solubles en un mismo solvente, lo que demuestra que la presente invención sí constituye una contribución al estado de la técnica, pues siempre será más sencillo trabajar con un proceso en el que todos los reactivos estén en el mismo medio, sean estables, etc."

Esta Dependencia recuerda al señor recurrente que las anterioridades D1 y D2 ya enseñaban sobre la reacción de condensación que se produce entre un aldehído aromático e hidroxil-amina - tal como se reivindica en la solicitud en estudio - y como en la anterioridad D3 se confirma la utilización de sales de acetato de hidroxil-amina para la identificación de grupos carbonilo, resulta incuestionable que la materia objeto del presente estudio, constituye una derivación evidente de las enseñanzas comprendidas en el estado del arte.

En este sentido basar los argumentos de nivel inventivo en que la anterioridad D2 desarrolla el esquema de síntesis en dos fases y que el reclamado lo hace en una sola, no es determinante para desvirtuar los argumentos esgrimidos por esta Dependencia en torno a la falta de actividad creativa del investigador. Además, debe tener en cuenta el señor recurrente que el esquema de reacción, junto con el mecanismo involucrado en la transformación química y que ocurre entre un grupo carbonilo y una amina secundaria, es lo que quiere demostrar esta Dependencia con la anterioridad D2, hecho por el cual no puede ser objeto de discusión que existían documentos en el estado del arte que señalaban el camino el investigador para desarrollar el esquema de síntesis orgánica como el que reivindica.

Y si se trasladan estos grupos simples a moléculas más complejas como se evidencia en la anterioridad D2 o D1, queda claro que la materia reclamada no es más que la derivación evidente del estado del arte en materia de obtención de fenil-nitronas a partir de grupos carbonilo provenientes de radicales aromáticos y de aminas secundarias.

Por esta razón nuevamente se señala el mecanismo que se esboza en la anterioridad D2:



3.4. Fundamentos con respecto a las diferencias entre el estado de la técnica y la materia reclamada:

El señor recurrente se dirige a esta Dependencia en los siguientes términos: "...Es posible entonces determinar que sí existen unas claras diferencias entre el objeto de la presente invención y aquello contenido en el estado de la técnica y además que esas diferencias solucionan un problema existente en el estado de la técnica, a saber el hecho de tener un proceso que emplea reactivos lábiles y que presenta los inconvenientes de requerir largos tiempos de reacción y no permitir el empleo de grandes cantidades, factores que indudablemente son apreciados por una persona con mínimos conocimientos en la materia como desfavorables e indeseables; mediante la provisión de un proceso que emplea la sal de hidroxilamina como material de partida que presenta un tiempo de reacción significativamente menor y un aumento en las cantidades con las que se puede trabajar".

Nuevamente se recuerda frente al planteamiento y la argumentación de nivel inventivo que postula el interesado que no basta con señalar las eventuales diferencias de la materia reclamada con respecto a la contemplada en el estado de la técnica y que afecta sus requisitos de patentabilidad, porque el artículo 28 de la Decisión 486 establece claramente que las eventuales ventajas y efectos inesperados que manifieste la materia reclamada deben encontrarse completamente definidos en el aparte descriptivo de la invención, situación ésta que no se evidenció en la descripción de la solicitud tal como lo exigió el legislador Andino.

Ahora bien, dichas ventajas técnicas y diferencias frente al arte más cercano se deben incluir en la solicitud desde el momento de su presentación y no como erróneamente lo afirma el interesado en sus memoriales de respuesta.

Y aunque el señor recurrente afirme que se trata de argumentaciones sin sentido, nuevamente se ratifica que no basta con señalar que *"el proceso nuevo posee ventajas significativas para la preparación de α -(2,4-disulfofenil)-N-ter-butilnitrona y sus sales resultantes porque es particularmente apropiado para la producción en gran escala o que se produjo un sorprendente hallazgo porque el aldehído de fórmula general (II) puede reaccionar directamente con acetato de N-ter-butilhidroxilamonio siendo ello particularmente ventajoso"* – con en los folios 6 y 16 de la descripción -, si no se demuestra técnicamente, mediante comparación entre los parámetros de rendimiento, velocidad de reacción y pureza que efectivamente el proceso de las cláusulas 1 a 10, presenta diferencias estadísticamente significativas con respecto al arte más cercano – documentos combinados D1 y D3 ó D2 – que corresponden al mecanismo de reacción y transformación química sobre la cual basa el nivel inventivo el objeto reclamado.

En consecuencia, siendo que en repetidas oportunidades se traslado al interesado los documentos reportados en el estado de la técnica para que evidenciara las eventuales ventajas y efectos inesperados respecto de la materia revelada por las anterioridades D1, D2 y D3 que contemplan explícitamente un proceso análogo al reivindicado por la solicitud en estudio, y nunca se demostró técnicamente el salto cualitativo en la regla técnica que aduce el interesado, esta Dependencia ratifica su objeción de altura inventiva frente a la materia reclamada.

Y no es que esta Dependencia caprichosamente hubiere efectuado un examen de patentabilidad porque los pasos que el interesado menciona acerca de la evaluación de nivel inventivo fueron agotados dentro de las etapas de estudio técnico que surtieron efecto sobre la materia reclamada. Vale la pena señalar que:

1) Se identificó el estado de la técnica más cercano: Documentos D1, D2 y D3.

2) Se identificaron las características técnicas de la invención:

Proceso que comprende la reacción de un aldehído de fórmula (II), con acetato de N-ter-butilhidroxilamonio en un solvente líquido de reacción.

El proceso caracterizado porque 1,25 a 2,5 equivalentes de acetato de N-ter-butilhidroxilamonio (III) se utilizan por equivalente de aldehído (II).

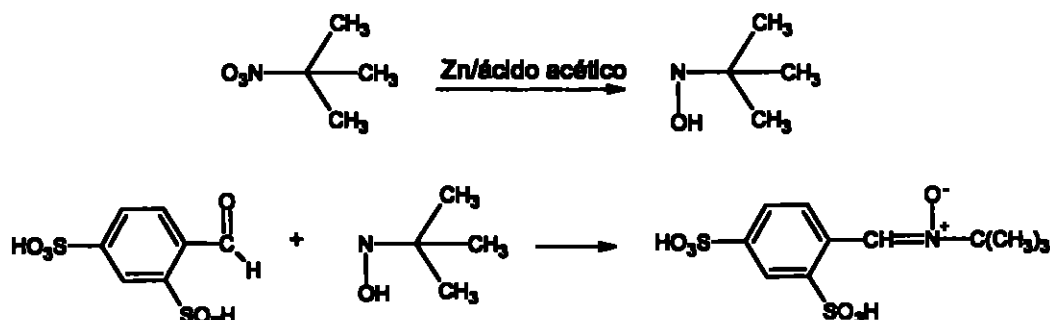
El proceso caracterizado porque 1,6 a 2,0 equivalentes de acetato de N-ter-butilhidroxilamonio (III) son utilizados por equivalente de aldehído (II).

3) Se definió el problema técnico a solucionar sobre el estado de la técnica más cercano

El problema técnico que se pretendía resolver, de acuerdo con lo puntualizado en el aparte

descriptivo de la solicitud – folio 16 - se relaciona con el hecho de que la base libre de N-terbutilhidroxil-amina tiene tendencia a sufrir oxidación aérea, lo cual se evidenciaba por la formación de colores azules que señalaban la presencia del producto de oxidación 2-metil-2-nitrosopropano, este hecho generaba dificultades en el almacenamiento del activo y por ello se requería su generación antes de cada uso y en cada ocasión que se requiriera, haciendo más difícil el escalonamiento del proceso. Por esta razón el empleo directo de la sal de N-terbutilhidroxil-amina en el proceso de la invención provee una solución al problema en comento. Por otro lado, al hacer reaccionar la sal de acetato de la N-terbutil-hidroxil-amina con el aldehído de fórmula (II) la transformación química tendía a ser más rápida que cuando se empleaba la base libre de N-terbutil-hidroxil-amina.

Arte más cercano:



Esta Dependencia consideró que no existe un verdadero salto en la regla técnica, por cuanto de la utilización de la sales estables de hidroxil-amina se conoce desde 1868² y de su aplicación como reactivo para identificar grupos carbonilo se conoce desde 1956 de acuerdo con la anterioridad D3.

Y la reacción reclamada ya existía en el estado de la técnica, no obstante partiese de un reactivo previo que tuvo que sufrir una transformación química para que se generara el compuesto (I), objetivo central de la invención, esto es la ruta química y el mecanismo de reacción que sufre una amina secundaria cuando entra en contacto con un grupo carbonilo para generar nitrones.

En este sentido constituye derivación evidente del estado del arte porque aunque parte de un reactivo de nitrato es necesario su conversión *in situ* en la hidroxil-amina para que se obtengan los compuestos de interés, no en vano, cuando la sal de acetato de N-hidroxil-amina se somete a reacción, la misma se encuentra en un medio capaz de solubilizar el reactivo y por tanto capaz de liberar la base libre para que reaccione con el ácido 4-formil-disulfónico y es entonces cuando se homologan las secuencias químicas y de transformación reivindicadas en la cláusula 1 y que tienen lugar en la anterioridad D1 para que sea posible obtener las correspondientes nitrones por condensación. Es decir se reclama protección para una de las etapas de un proceso de transformación – en términos de la reacción que se surte entre el grupo carbonilo y la amina secundaria - previamente conocida y publicada en el estado de la técnica.

(Texto extraído del concepto técnico de negación número 184 folios 188 a 194).

² Osaper R.E., Peyton Ballard M. "Hydroxylamine salts or organic acids". Chemical Laboratory of the University of Cincinnati. Vol 25. P 2424. September 5, 1925. (Folio 177)

Teniendo en cuenta lo anterior y debido a que los argumentos presentados en el Recurso de Reposición no desvirtúan lo que dicta la Resolución N° 7932 de 23/03/2007 donde se niega el otorgamiento de la Patente de Invención, se recomienda ratificar dicha Resolución donde se niega el Privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 a 10 (folios: 17 y 18).

Lo anterior para los efectos legales a que haya lugar.

Bogotá, D.C., 30/05/2007

CONCEPTO TÉCNICO Número: 844	EXAMINADOR TÉCNICO Código: 202044	EXAMINADOR JURÍDICO Código:
--	---	---------------------------------------

231

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	01-729	Fecha de presentación	05/01/2001
Nº Prioridad	SE0000055-4	Fecha de Prioridad	10/01/2000

Palabras clave	HIDROXIL-AMINA CONDENSACION CARBONILO
----------------	---

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BUSQUEDA
A61K31/12

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAISES
Patente Original

WO0151480

BASES DE DATOS CONSULTADAS
ESPACENET EPOLINE

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Reivindicaciones
EPO		

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Reivindicaciones afectadas
WO9517878	Novedad	1 a 10
US3397234	Nivel Inventivo	1 a 10
	Nivel Inventivo	

LITERATURA NO PATENTES		
Documento no Patentes	Relevancia	Relv. Afectadas

Observaciones	(Requerir 46**)

Fecha del examen	22/05/2006