

CASTELLANOS & CO LTDA
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

Señor Director

División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-135635- -00006-0000

Fecha: 2012-11-02 14:42:27

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 9

Re.: Expediente **No. 09 135635**

Solicitud de Patente de invención para: **“PROCESO PARA LA PRODUCCIÓN DE PIRAZOLES”**

Solicitante: **SYNGENTA LIMITED - SYNGENTA PARTICIPATIONS AG**

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO

Yo, **Margarita Castellanos Abondano**, identificada como aparece al pie de mi firma, atentamente me permito presentar respuesta al oficio **No.14139** notificado por fijación en lista del 14 de agosto de 2012, estando dentro del término legal, en los siguientes términos:

De la solicitud de patente

Su Despacho concluye que el pliego reivindicatorio de la presente solicitud de patente no cumple con las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486. El Examinador señala lo siguiente:

- “El capítulo reivindicatorio es demasiado amplio y no cumple con el requisito de concisión; asimismo se considera una generalización que no se encuentra enteramente sustentada en la descripción”.
- “Se llama la atención del solicitante frente a la frase “un disolvente orgánico inmiscible en agua que es inerte en reacciones de saponificación” la cual es

ambigua, cubre una amplia gama de posibilidades y no define el solvente específicamente”.

Con el fin de atender las observaciones formuladas a este respecto, y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 22 reivindicaciones como sustituto del anteriormente presentado.

En este nuevo capítulo reivindicatorio, se ha revisado la redacción del mismo con el fin de hacer claridad sobre la materia que se solicita proteger y el alcance de la misma de conformidad con las enseñanzas de la descripción.

Asimismo, las reivindicaciones han sido modificadas para especificar adicionalmente que el término "inmiscible en agua" significa que cuando el disolvente orgánico se mezcla con agua en las condiciones del proceso se forman dos fases líquidas separadas, lo cual es una clara descripción del disolvente para una persona versada en la materia. De esta manera, son evidentes los disolventes abarcados por las reivindicaciones y por lo tanto, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

Así entonces, teniendo en cuenta las modificaciones efectuadas al capítulo reivindicatorio, consideramos que las objeciones que por claridad hizo su Despacho quedan superadas ya que el nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra redactado en los términos sugeridos por su Despacho y el mismo es ahora claro y conciso.

Nivel inventivo

Su Despacho concluye que los documentos WO2005003077 (D1), WO2005123690 (D2) y WO2005042468 (D3) afectan el nivel inventivo de la presente solicitud de patente. En cuanto a las objeciones del examinador deseamos poner de presente lo siguiente:

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486:

“Artículo 18.- *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese*

derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

Así entonces, es claro que en la evaluación de nivel inventivo de la presente invención, los documentos citados **deberían** revelar sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia que lo lleven a obtenerla. Para este fin, el Señor Examinador debe examinar si, de conformidad con dichos documentos (el estado de la técnica más cercano), una persona versada en la materia habría o no propuesto las características técnicas que distinguen la invención reivindicada y que permiten alcanzar los resultados obtenidos por dicha invención.

De conformidad con el anterior artículo, se exponen a continuación las razones por las cuales la presente invención posee nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3:

El problema técnico planteado en la presente solicitud consiste en la necesidad de proporcionar un proceso para la síntesis del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico donde se tenga una mayor proporción del isómero deseado. Este problema es precisamente el que soluciona la presente invención, toda vez que proporciona un proceso para la producción del compuesto de formula (I), el cual comprende una etapa de ciclización en presencia de metilhidrazina, agua y un solvente orgánico inmiscible en agua y posteriormente una etapa de saponificación, que presenta los efectos deseados.

Ahora bien, D2 describe un procedimiento para la producción de ácido 1-metil-3-difluorometil-pirazol-4-carboxílico usando metilhidrazina anhidro y etanol como disolvente, seguido por una saponificación la cual no es in-situ. Sin embargo, D2 guarda silencio con respecto a la regioselectividad.

De otro lado, D1 se refiere de forma general a esta reacción y no se ejemplifica o describe la reacción para el pirazol. D2 es por lo tanto el arte previo más cercano.

El problema a resolver en vista de D2 puede tomarse como: la necesidad de proporcionar un procedimiento mejorado para la producción de ácido 1-metil-3-difluorometil-pirazol-4-carboxílico y la solución aportada es el uso de agua y un

disolvente orgánico inmiscible en agua.

De otro lado, D3 (US2006/0252944, adjunto) describe las rutas a pirazoles sustituidos usando muy diferentes materiales de partida (Ver, por ejemplo, el párrafo 37). El material de partida es un éster amino-acrílico, mientras que el material de partida de acuerdo con la presente invención lleva un grupo-OR en lugar del grupo N-(R) R.

Para una persona versada en la materia es claro que los factores que contribuyen a la regioselectividad de una reacción particular son a menudo específicos de esa reacción. El experto también comprende que cuando los materiales de partida se cambian, los factores que afectan a la región de selectividad también pueden cambiar significativamente. En consecuencia, la persona experta consideraría D3 como una enseñanza irrelevante y no llegaría a la conclusión de que los factores que afectan la regio-selectividad de la reacción en D3 también se aplicarían a la reacción en D2.

Sin embargo, incluso si la persona experta en la técnica se viera motivada a aplicar las enseñanzas de D3 a D2, la persona experta tendría en cuenta las enseñanzas en relación con que la temperatura y la medición de disolvente afectan la regio-selectividad. En el párrafo 47, D3 especifica que *"es necesario para la reacción de cierre de anillo para trabajar dentro de un intervalo de temperatura relativamente pequeño. Cuanto menor sea la temperatura, mejor"*. De otro lado, En el párrafo 49 D3 especifica un régimen específico de dosificación de disolvente *"con el fin de obtener el deseado derivado de pirazol en alto rendimiento y selectividad"*. De modo que, la persona experta en la técnica consideraría razonablemente que la temperatura y el régimen de dosificación de disolvente como factores claves para la regio-selectividad en vez de la naturaleza del disolvente.

En contraste con la técnica anterior, la presente invención demuestra que el uso de agua y un disolvente inmiscible en agua hace una gran diferencia de rendimiento y la selectividad para la reacción específica reivindicada. Esta idea sorprendente no se puede derivar de la técnica anterior citada y por lo tanto, la materia de invención acá reivindicada es inventiva frente al estado de la técnica.

Así entonces, teniendo en cuenta que las enseñanzas de las anterioridades citadas por su Despacho no llevan a un técnico versado en la materia a obtener el proceso acá reivindicado toda vez que no enseñan ni sugieren como un todo las características técnicas esenciales de los mismos, es claro que a partir de dichos documentos no era posible para un técnico medio obtener de manera obvia y/o evidente la presente invención. Lo anterior, si se tiene en cuenta que para el estudio de nivel inventivo el Examinador no puede adoptar la posición de un inventor y que además no puede partir de la solución dada sino simplemente de lo que expresamente revelen el o los documentos más cercanos del estado del arte.

Dado que la presente solicitud cumple con las disposiciones de los artículos 30 y 18 de la Decisión 486, respetuosamente solicito a ese Despacho que se proceda con la concesión de la presente solicitud.

Anexos

Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 22 reivindicaciones.

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Usaquén

T.P.A. No. **70.819** de **C.S.J.**

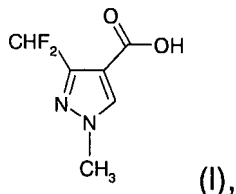
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá, D.C.

Tel.: 7560770

Bogotá D.C.

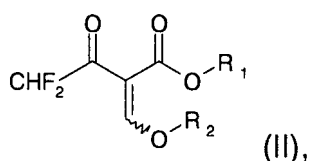
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la producción de un compuesto de fórmula I

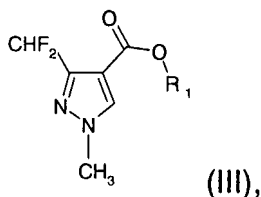


que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



en la que R1 y R2 son ambos independientemente alquilo C1-C6, con metilhidrazina en presencia de agua y un disolvente orgánico inmiscible en agua que es inerte en las reacciones de saponificación, para formar un compuesto de fórmula III



en la que R1 es como se define para la fórmula I; y

b) saponificar el compuesto in situ conduce a la formación del compuesto de fórmula I por

b1) la adición de una base para formar el anión del compuesto de fórmula I y después añadiendo un ácido para formar el compuesto de fórmula I, o

b2) añadir un ácido para formar el compuesto de fórmula I

en el que el término "inmiscible en agua" significa que cuando el disolvente orgánico se mezcla con agua en las condiciones del proceso se forman dos

fases líquidas separadas.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R1 y R2 son ambos etilo.
3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el disolvente orgánico es un hidrocarburo opcionalmente halogenado, disolvente aromático, un disolvente de cetona, un disolvente de hidrocarburo opcionalmente halogenado o un disolvente de éter.
4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el disolvente orgánico es un disolvente de hidrocarburo aromático.
5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el disolvente orgánico es el xileno.
6. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el compuesto de fórmula III se saponifica por b1) la adición de una base para formar el anión del compuesto de fórmula I y después añadiendo un ácido para formar el compuesto de fórmula I.
7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la fase acuosa se aísla antes de la adición del ácido.
8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura de reacción de -20 ° C a 50 ° C y la etapa b1) se lleva a cabo a una temperatura de reacción de 50 ° C a 100 ° C.
9. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el compuesto de fórmula III se saponifica por b2) añadir un ácido para formar el compuesto de fórmula I.
10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el ácido se utiliza

en la cantidad de al menos 0,01 equivalentes con respecto a los compuestos de fórmula II utilizadas en la etapa a).

11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la fase orgánica se aísla antes de que el ácido es añadido y en el que el ácido se añade a dicha fase orgánica.

12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura de reacción de -20°C a 50°C y la etapa b2) se lleva a cabo a una temperatura de reacción de 50°C a 100°C .

13. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el paso a) no se añade la base.

14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 13, donde la etapa a) se lleva a cabo utilizando una relación molar de metilhidrazina: compuesto de fórmula II de desde 1:0,8 a 1:1,2.

15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 13 o la reivindicación 14, en el que la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura de reacción de -20°C a 50°C .

16. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 13 a la reivindicación 15, en el que la etapa a.) se lleva a cabo usando una relación de compuesto de metilhidrazina a disolvente orgánico de 1:01-1:20.

17. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde en la etapa a) está presente una base.

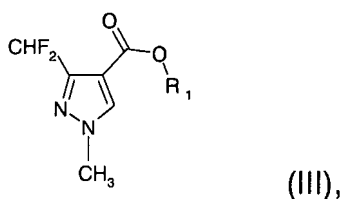
18. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que en la etapa a) al menos un equivalente de agua se añade al comienzo de la reacción con relación a compuestos de fórmula II.

19. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la relación molar entre el agua añadida al comienzo de la reacción y el disolvente orgánico es de 20:1 a 1:20.

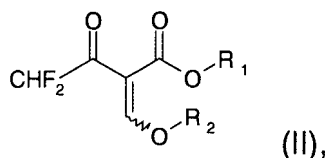
20. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que en la etapa a) un hidróxido está presente y en el que el compuesto de fórmula III se saponifica por b1) añadir una base de hidróxido para formar el anión del compuesto de fórmula I y después añadiendo un ácido para formar el compuesto de la fórmula I.

21. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que en la etapa a) la base hidróxido está presente en una cantidad de 0,1 a 0,5 equivalentes con relación a los compuestos de fórmula II, y en la etapa b1) de la base hidróxido añadido es de modo que una cantidad total de hidróxido base está presente en una cantidad de al menos 1 equivalente relativo a la cantidad de compuestos de fórmula II utilizados.

22. Un proceso para la producción de un compuesto de fórmula III



en donde R1 es alquilo C1-6 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



en la que R1 y R2 son ambos independientemente alquilo C1-C6, con metilhidrazina, en presencia de agua y un disolvente orgánico inmiscible en agua en ausencia de una base.