

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-175214- -3	FECHA: 2015-06-18 15:28:14
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 10
ACT: 519 TRASLADOINFORME	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Asunto: Radicación: 14-175214- -3
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 6591
Folios: 10

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2013/052803				
Fecha de Presentación Internacional	13/02/2013				

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:	Radicado No. 14-175214-00000-0000	12/agosto/2014
Reivindicaciones:	Radicado No. 14-175214-00000-0000	12/agosto/2014
Prioridad:	EP 12155526.2	15/febrero/2012
	EP 12173642.5	26/junio/2012
	EP 12177606.6	24/julio/2012
	EP 12182799.2	3/septiembre/2012

2. Análisis de la Prioridad

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

3. Objeto de la invención

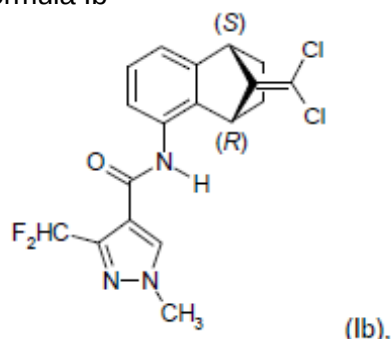
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se

estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso, se tiene en cuenta la totalidad del capítulo reivindicatorio (Radicado No. 14-175214-00000-0000) para el examen de patentabilidad.

Título de la solicitud: "PROCESO PARA LA PREPARACIÓN ESTEREOSELECTIVA DE UNA PIRAZOLCARBOXAMIDA".

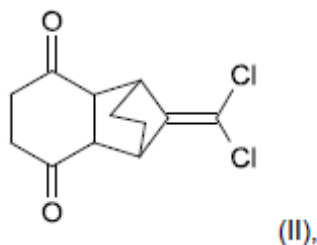
El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar un proceso para la preparación del enantiómero de fórmula Ib del compuesto fungicida ((1*S*,4*R*)-9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il) amida del ácido 3-difluorometil-1-5 metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un proceso para la preparación enantioselectiva de la ((1*S*,4 5 *R*)-9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico de fórmula Ib

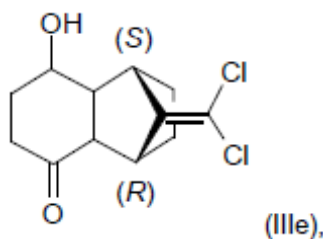


comprendiendo el proceso

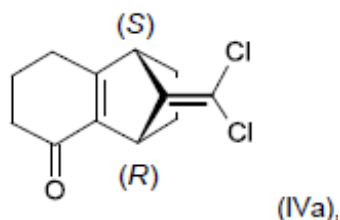
a) reducir un compuesto de fórmula II (II),



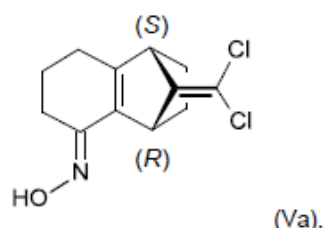
con un reactivo enantioselectivo para obtener un compuesto de fórmula IIIe (IIIe),



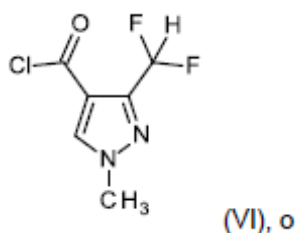
b) deshidratar el compuesto de fórmula IIIe en presencia de un ácido para obtener el compuesto de fórmula IVa



c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IVa con hidroxilamina para obtener el compuesto de fórmula Va



y
d) acilar el oxígeno de la oxima del compuesto de fórmula Va en presencia de un disolvente y un agente acilante y finalmente hacer reaccionar el producto obtenido con el compuesto de fórmula VI



e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula V con un exceso del compuesto de fórmula VI.

El producto de este proceso es la (9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il) amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico I en forma de una mezcla de la fórmula Ia y Ib, donde Ia ((1*S*,4*R*)-9-diclorometilen-1,2,3,4-15 tetrahidro- 1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (Ib) está presente en la mezcla con un exceso de un 55 - 99% respecto al compuesto de fórmula Ia.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07C249/08; C07C251/32; C07C251/66; C07C45/61; C07C49/573; C07D231/14.

4. De la solicitud de patente

Título

El título de la solicitud se refiere en forma general a la síntesis de pirazolcarboxamida, sin embargo el objeto de la solicitud está relacionado con la síntesis de ((1*S*,4*R*)-9-diclorometilen-1,2,3,4-15 tetrahidro- 1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico forma (Ib). Se sugiere a la solicitante ajustar el título de la solicitud al objeto de la misma.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 carece de concisión debido a que la etapa a) indica que se reduce el compuesto de fórmula II con “un reactivo enantioselectivo”, esta expresión abarca un indeterminado número de posibilidades de reacción ya que no se identifica químicamente el reactivo enantioselectivo utilizado y las condiciones que permiten la reducción del compuesto de fórmula II al compuesto de fórmula III. Esto es relevante debido a que según lo expuesto por la solicitante en la descripción el compuesto de fórmula III se prepara mediante el método descrito en WO 2011/015416, sin embargo la obtención de la forma Ib) del compuesto ((1*S*,4*R*)-9-diclorometilen-1,2,3,4-15 tetrahidro- 1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico, depende esencialmente de la síntesis enantioselectiva del compuesto III con exceso del enantiómero (1*S*,4*R*)-9-diclorometilen-8-hidroxiocetahidro-1,4-metanonaftalen-5-ona de fórmula IIIe (Págs. 3 y 4), por

lo cual es esencial incluir las características esenciales de este proceso de síntesis enantioselectiva para reducir el compuesto de fórmula II y diferenciarlo del arte previo que describe dicha reducción. Según lo expuesto por la solicitante los reactivos que permiten la reducción enantioselectiva son los complejos de rutenio de las fórmulas IX a XIV, siendo especialmente preferido cloro{(R)-(+)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftil}[(2R)-(-)-1-(4-metoxifenil)-1'-(4-metoxifenil-kC)-3-metil-1,2-butandiamina]rutenio(II).

Igualmente, la solicitante afirma en la descripción que los residuos ácidos proporcionan bajo rendimiento y un enriquecimiento enantiomérico bajo lo cual es contrario al objeto de la solicitud, por lo cual la solicitante indica que debe estar presente una base en el paso de reacción a) seleccionada del grupo descrito en la Pág. 9 de la descripción. Debido a que el objeto de la solicitud consiste en obtener una mayor proporción del enantiómero Ib), la etapa a) del proceso se considera esencial y la presencia de la base de alcoholato de metal o bases orgánicas que contienen nitrógeno, son una característica técnica fundamental para la obtención del enantiómero reivindicado y deben estar consideradas en la reivindicación 1.

La reivindicación 1 en la etapa d) indica que debe acilarse el oxígeno de la oxima del compuesto Va en presencia de “un agente acilante”. Sin embargo, la solicitante no especifica las características de dicho agente acilante y los productos, lo cual impide que se genere una relación entre el método de la reivindicación 1 los compuestos de las reivindicaciones 12 y 13, esto configura diversos conceptos inventivos ya que expresión “un agente acilante” abarca cualquier sustancia que pueda tener esta propiedad y que no necesariamente dará lugar a los intermediarios de fórmulas XXIIIa y XXIVa que están siendo reivindicados.

5. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La Solicitud no cumple con el Requisito de Unidad de Invención porque se refiere a 3 Grupos Inventivos.

Los Grupos Inventivos están definidos por las siguientes características **esenciales**:

- 1° método para la síntesis enantioselectiva de la ((1S,4R)-9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1Hpirazol-4-carboxílico de fórmula Ib y agentes intermediarios de la síntesis (Reiv. 1 a 11)
- 2° compuesto de fórmula XXIIIa (Reiv. 12)
- 3° compuesto de fórmula XXIVa (Reiv. 13)

No se guarda un concepto común inventivo porque los intermediarios XXIIIa y XXIVa, no son esenciales para la síntesis del enantiómero Ib). Según la descripción, los compuestos XXIIIa y XXIVa son el producto de la reacción de Va con el agente acilante de fórmula XXIIa (Págs. 28 a 30), sin embargo, la reivindicación 1 no especifica que el agente acilante utilizado posea la estructura de la fórmula XXIIa y por lo tanto, la reivindicación abarca la reacción con cualquier otro agente acilante, siendo estos intermediarios no esenciales para la síntesis reivindicada, y por lo tanto corresponden a conceptos inventivos diferentes.

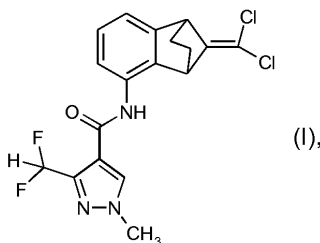
6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 15 de febrero de 2012 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2011/015416	“Process for the preparation of pyrazole carboxylic acid amides”	10/febrero/2011
D2	WO2011/135753	“Ruthenium complex and method	3/noviembre/2011

		for preparing optically active alcohol compound"	
--	--	--	--

D1¹ divulga el proceso de síntesis del compuesto de fórmula (I):



Que corresponde a la mezcla racémica del compuesto (9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metanonaftalen-5-il) amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (Págs. 3 a 5).

D2² enseña los complejos de rutenio que poseen una excelente actividad catalítica en términos de reactividad para reducción asimétrica de un compuesto de carbonilo y proveen enantioselectividad y divulga el método para preparar alcoholes ópticamente activos (Resumen).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

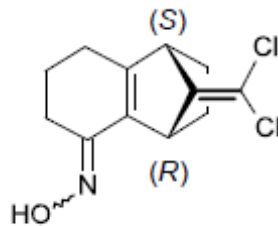
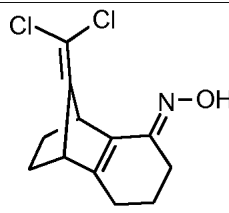
Grupo inventivo 1

Novedad (Art 16 D486)

Las reivindicaciones 9 a 11 reclaman los compuestos de fórmulas IIIe, IVa y Va

Características esenciales	D1
Reiv. 9 El compuesto (1<i>S</i>,4<i>R</i>)-9-diclorometilen-8-hidroxiocetahidro-1,4-metanonaftalen-5-ona de fórmula IIIe: (IIIe),	(VI),
Reiv. 10. El compuesto (1<i>S</i>,4<i>R</i>)-9-diclorometilen-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1<i>H</i>-1,4-metanonaftalen-5-ona de fórmula (IVa),	(VII),

1<https://www.google.com.co/patents/WO2011015416A1?cl=en&dq=WO2011015416&hl=es&sa=X&ved=0CBsQ6AEwAGoVChMIIsqvSiJSGxgIVxAysCh3kyQCO>
2<https://www.google.com.co/patents/WO2011135753A1?cl=en&dq=WO2011135753&hl=es&sa=X&ved=0CBsQ6AEwAGoVChMIpIbimKGGxgIVRiCsCh2upwAx>

Reiv. 11. El compuesto oxima de la (1S,4R)-9-diclorometilen-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-1,4-metanonaftalen-5-ona de fórmula Va  (Va),	 (VIII), (Págs. 3 a 5)
---	--

Las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habrían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña de manera específica los compuestos 9-diclorometilen-8-hidroxiocetahidro-1,4-metanonaftalen-5-ona, 9-diclorometilen-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-1,4-metanonaftalen-5-ona y el compuesto oxima de 9-diclorometilen-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-1,4-metanonaftalen-5-ona (Págs. 3 a 5).

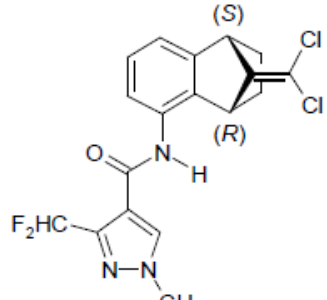
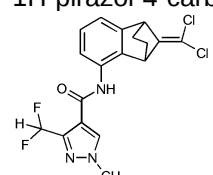
En este punto es pertinente aclarar que el contenido técnico de un documento del estado de la técnica no es solamente el divulgado expresamente en dicho documento, sino también el contenido técnico que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda derivar directamente, y sin ambigüedad de la divulgación. En el presente caso el documento del estado de la técnica da a conocer los agentes anteriormente mencionados tal como se evidencia en la tabla comparativa y por lo tanto, se considera que la persona del oficio normalmente versada en la materia puede derivar directamente y sin ambigüedad los enantiómeros reivindicados. Por lo cual, se concluye que en este caso los isómeros reclamados en las reivindicaciones 9 a 11 no son nuevos.

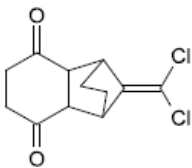
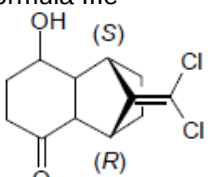
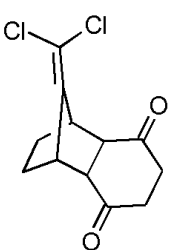
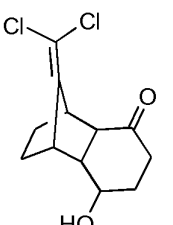
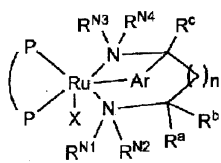
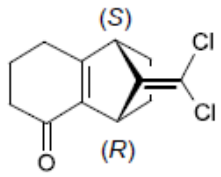
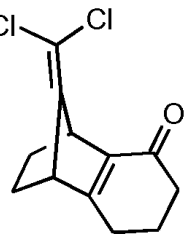
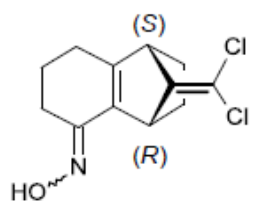
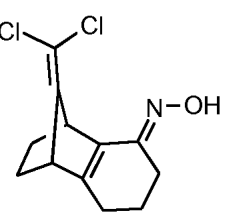
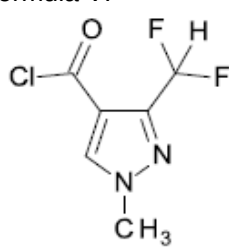
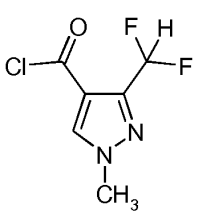
Nivel inventivo (Art18 D486)

Grupo inventivo 1

La reivindicación 1 consiste en un proceso para la preparación enantioselectiva de la ((1S,4R)-9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metanonaftalen-5-il) amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico de fórmula Ib.

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

Características esenciales	D1	D2
Un proceso para la preparación enantioselectiva de la ((1S,4R)-9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metanonaftalen-5-il) amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico de fórmula Ib:  (Ib),	Un proceso para la preparación del compuesto 9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metanonaftalen-5-il) amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico:  (I), Que consiste en:	Enseña el método para obtener un alcohol ópticamente activo mediante una reducción enantioselectiva que se fundamenta en el uso de un complejo de rutenio.

Comprendiendo el proceso:		
a) reducir un compuesto de fórmula II:  (II), Con un reactivo enantioselectivo para obtener un compuesto de fórmula IIIe  (IIIe),	Reducir el compuesto de fórmula V  (V), en presencia de un agente reductor al compuesto de fórmula VI:  (VI),	Un complejo de rutenio que posee la fórmula (1):  (1) Estos compuestos se consideran como agentes reductores enantioselectivos para obtener alcoholes de un compuesto. La 3-quinuclidinona se mezcla con RuCl[(S)-xylbinap][(S)-daipen] en un autoclave para obtener el alcohol (S)-3-quinuclidinol. (ejemplos 14 a 20)
b) deshidratar el compuesto de fórmula IIIe en presencia de un ácido para obtener el compuesto de fórmula IVa  (IVa)	Deshidratar el compuestos de fórmula VI en presencia de un ácido al compuesto de fórmula VII:  (VII),	
c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IVa con hidroxilamina para obtener el compuesto de fórmula Va  (Va), Y	Reaccionar el compuesto de fórmula VII con hidroxilamina para obtener el compuesto de fórmula VIII:  (VIII),	
d) acilar el oxígeno de la oxima del compuesto de fórmula Va en presencia de un disolvente y un agente acilante y finalmente hacer reaccionar el producto obtenido con el compuesto de fórmula VI  (VI), o	Acilar el oxígeno de la oxima del compuesto de fórmula VIII en presencia de un solvente y un agente acilante y finalmente reaccionar el producto obtenido con el compuesto de fórmula IX  (IX), o	
e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula V con un	Reaccionar el compuesto de fórmula VII con un exceso del	

exceso del compuesto de fórmula VI.	compuesto de fórmula IX	
-------------------------------------	-------------------------	--

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

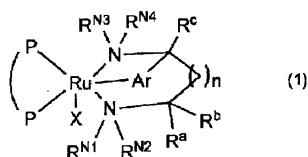
D1 enseña un proceso para obtener el compuesto (9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il) amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico, el cual como se evidencia en la tabla comparativa comparte las mismas etapas del proceso reivindicado en la presente solicitud (Págs. 3 a 5).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el proceso de D1 consiste en que la anterioridad no especifica que la reducción que se lleva a cabo en la etapa a) del proceso involucre la utilización de un reactivo enantioselectivo para obtener el enantiomero (S) IIIe y a partir de este poder sintetizar de manera selectiva el compuesto ((1*S*,4*R*)-9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*pirazol-4-carboxílico de fórmula Ib.

Estas diferencias no parecen conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a proceso reivindicado ya que es conocida la importancia de estudios relacionados con la identificación del efecto de la mezcla isomérica en la actividad de un agente activo relevante en el área de los plaguicidas, con la finalidad de determinar la relación de mezcla de isómeros más favorable o si uno de los isómeros aislados posee una mejor actividad con respecto al otro, es ampliamente conocida por la persona versada en la materia. Se han divulgado diversos estudios mediante los cuales se concluye que los isómeros pueden dar lugar a sinergismo o inhibición dependiendo de diversos factores y condiciones, por lo cual es necesario realizar múltiples análisis con la finalidad de establecer la combinación isomérica más favorable para lograr el mayor efecto de la sustancia química en estudio, siendo en algunos casos favorable una mezcla y en otros es preferible el aislamiento o la predominancia de uno de los isómeros³.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de proveer un proceso de síntesis enantioselectivo que permita la obtención del compuesto ((1*S*,4*R*)-9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*pirazol-4-carboxílico con fundamento en el método de síntesis propuesto en D1.

Sin embargo, la realización de una reducción mediante la utilización de un reactivo enantioselectivo para obtener un alcohol a partir de un compuesto que posea grupos –C=O, donde el reactivo enantioselectivo es un complejo de rutenio ya está divulgada en el documento D2, esta anterioridad divulga los agentes de fórmula:



Estos compuestos se conocen como catalizadores altamente activos para la hidrogenación asimétrica. Los complejos de rutenio que tiene un compuesto difosfina ópticamente activo y un compuesto diamina como ligando son

3<https://books.google.com.co/books?id=Hi4XBQAAQBAJ&pg=PA327&lpg=PA327&dq=enantiomer+R+biological+activity&source=bl&ots=1-oHoChqLE&sig=fGtJoUdwrZa4puYG5W9ISl0eMRY&hl=es&sa=X&ei=rYcmVcCnNsalggT-t4BY&ved=0CGkQ6AEwCA#v=onepage&q=enantiomer%20R%20biological%20activity&f=false> (Págs. 316 a 318)

ampliamente utilizados debido a que permiten una hidrogenación asimétrica de compuestos con varios grupos carbonilo, mostrando una elevada actividad y una alta enantioselectividad, y producen compuestos con alcohol ópticamente activos con alta pureza óptica (Pág. 1, líneas 20 a 25).

D2 enseña ejemplos de reacción de reducción en los cuales se obtienen enantiomeros puros por reducción de compuestos con múltiples grupos carbonilo mediante el uso del catalizador e rutenio (ejemplos 14 a 19).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría los reactivos enantioselectivos de rutenio del documento D2 en la etapa de reducción del D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 1 y en las reivindicaciones 2 – 8 es obvia y no tiene nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2011/015416	9 a 11 1 a 8	Novedad Nivel inventivo
D2	WO2011/135753	1a 8	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-06-23

Elaboró: Emilse Cano Urrego

Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo