

238

236



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 01-008602- -00019-0000
Fecha 2008-07-01 15:50:03 Dep 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios 34

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 01.008.602
Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG**

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG** domiciliada en Basilea, Suiza solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 2200 notificado por fijación en lista el 14 de febrero de 2008, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 0385, cuyo término fue prorrogado mediante escrito radicado el 13 de mayo de 2008, me permito manifestar:

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se corrige el capítulo reivindicatorio para definir con mayor claridad las etapas del proceso, particularmente los reactivos empleados y sus concentraciones.

En cuanto a estas modificaciones me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo de pago No. 08-49.750 con el cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a su capítulo reivindicatorio.

2. Solicitud-Divisional-

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 36 de la Decisión 486, al solicitante para dividir en dos o más solicitudes fraccionarias, en cualquier momento del trámite, me permito presentar:

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS
Intellectual Property

2

2.1 La patente divisional titulada :**DERIVADOS DE DIBENZO[b,f] AZEPINA Y SU PREPARACION**, cuya memoria descriptiva y resumen corresponden a las mismas de la solicitud como fueron originalmente presentadas y con un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 9 reivindicaciones.

Para este efecto acompaño la siguiente documentación:

a) Solicitudes y capítulos reivindicatorios correspondientes, la memoria descriptiva que explica, ilustra y sustenta las reivindicaciones se encuentra en el expediente No. 01.008.602.

b) Recibo de pago No. 07-63,752 del 8 de agosto de 2007, presentado con la solicitud divisional radicada mediante escrito presentado el 13 de agosto de 2007, la cual fue rechazada por ese Despacho, así como también los recibos de pago Nos. 08-49,844, 08-59,792 y 08-45,062 por valor de \$35.000, correspondientes la diferencia entre la tasa del año 2007 y la del año 2008. Recibo de pago No. 08-49,767 por concepto de derecho de prioridad.

2.2 Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 36 de la Decisión 486, ruego a ese despacho tener en cuenta que la solicitud divisional que ahora presento se beneficia de la fecha de presentación de prioridad de la solicitud inicial, es decir, el 7 de febrero de 2000.

2.3 De otra parte, me permito manifestar que la solicitud divisional no involucra ampliación alguna de la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2.4 La nueva solicitud divisional claramente supera las objeciones presentadas por el señor examinador ya que la misma se centra en una sola ruta sintética, describiéndola de manera tal que es posible apreciar los pasos ordenados de la misma. Por otro lado, también se eliminan las reivindicaciones en las que el producto es descrito por la forma en la que se obtiene.

3. Claridad de la Solicitud

El nuevo capítulo reivindicatorio anexo se refiere a una única ruta sintética para la obtención de compuestos de fórmula III y IV. Con esto el solicitante espera subsanar la objeción presentada por el señor examinador relacionada con la falta de claridad originada por la presencia de diferentes rutas sintéticas con compuestos intermedios que no parecían tener un concepto inventivo común.

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS
Intellectual Property

4. Unidad de Invención

Con el fin de superar la objeción presentada a la unidad de invención de la solicitud, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio que comprende la formación del compuesto de fórmula IV a partir de compuestos de fórmula III. Así mismo se divide la solicitud tomando las etapas para la obtención de un compuesto de fórmula I a partir de un compuesto de fórmula V, junto con todos los intermedios que se encuentran en este proceso.

5. Novedad

En cuanto a la novedad, el nuevo capítulo reivindicatorio presenta una ruta sintética no divulgada o sugerida por la anterioridad D1 enseñando la formación de un compuesto de fórmula IV que no es descrito por dicha anterioridad. Así mismo D1 no enseña las cantidades específicas de cianato metálico, el cual se encuentra en exceso en la reacción con una concentración superior a 0,2 pero no mayor a 0.5 eq, de la invención en estudio, ni que el proceso no requiera solventes adicionales. Por lo tanto todas y cada una de las características de la presente solicitud no se encuentran divulgadas expresamente por la anterioridad D1, requisito necesario para que dicha anterioridad pueda afectar la novedad de la solicitud.

6. Nivel Inventivo

Las anterioridades D2 y D3 no comprenden los compuestos o procesos divulgados por el nuevo capítulo reivindicatorio adjunto, por lo cual las mismas no contienen información que le permita al técnico con habilidad ordinaria en la materia derivar de manera obvia dichos procesos.

En vista de que nada en D2 o D3, ya sea combinadas o por separado, no presentan o proporcionan información sobre los procesos o compuestos que se reivindican en el capítulo reivindicatorio anexo las mismas no pueden de ninguna manera afectar la altura inventiva de la solicitud, ya que ningún técnico con habilidad en la materia las tomaría como base para derivar la invención.

En resumen, me permito decir que gracias a las modificaciones expuestas en el punto 1 de este memorial y los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de claridad, novedad y altura inventiva respecto a los derivados expuestos en el capítulo reivindicatorio.

01-8602A.

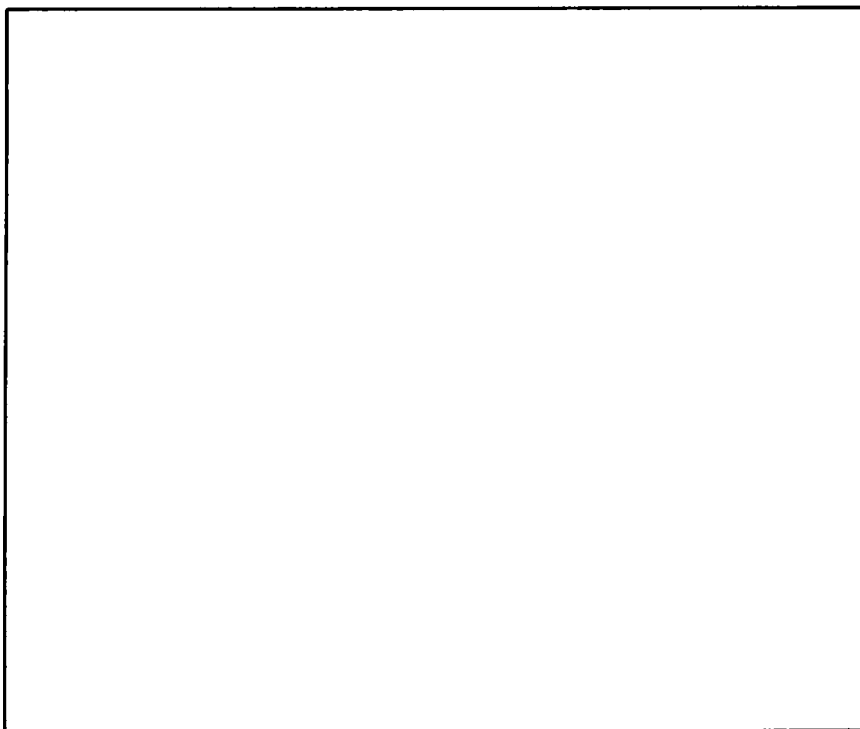
243

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: Novartis AG. Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4002 Basilea, Suiza Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza Lugar de Constitución: Suiza Teléfono : Fax: E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Teléfono: 6 181088 Fax: 6 350824 E-mail: jiescobar@clarkemodet.com.co		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.779.452</u> T.P. <u>68228</u>
4 INVENTORES (ES) (72)	Nombre: VER ANEXOS Dirección: Nacionalidad o Domicilio:		
5 Título (54) <u>DERIVADOS DE DIBENZO [b.]IAZEPINA Y SU PREPARACIÓN.</u>			
6 Clasificación Internacional (51) <u>A61</u>			
7 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>Gran Bretaña</u>	(32) Fecha <u>7 de febrero de 2000</u>	(31) Número de Solicitud <u>0002740.9</u>
8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los: 6 meses ☒ 12 meses 18 meses ☐ otros ☐ Cual _____			
9 Comprobante de pago No. <u>07-63.752/08 - 49.844 // 08 - 49.792 // 08 - 45.062// 08-49.767</u> Fecha <u>08/08/07//</u> <u>20/06/08 // 20/06/08 // 06/06/08. //20/06/08</u>			

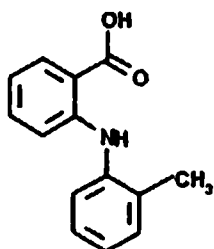
- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☐ Comprobante de pago por la reivindicación de prioridad
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso *Protocolo No. 17.398
- ☐ Certificado de la fecha de presentación de la solicitud prioridad expedida por la autoridad correspondiente y una copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Resumen
- ☐ Descripción de la invención.
- ☐ Una o más reivindicaciones
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



255
255

Los compuestos de la fórmula IX también son novedosos y son parte de la presente invención. Se pueden preparar mediante la reacción del compuesto de la fórmula X:



X

con un compuesto de la fórmula $R_3\text{-NH-R}_4$, siendo R_3 y R_4 como se definen anteriormente, de una manera convencional, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo, paso al.

Los materiales de partida de las fórmulas VIII y X son conocidos.

En todavía un aspecto adicional, la invención proporciona un proceso mejorado para la producción de los compuestos de la fórmula III mediante carbamoilación de un compuesto de la fórmula II. La carbamoilación del compuesto de la fórmula II, en donde R es metilo, se describe en la Publicación Internacional Número WO 96/21649. De acuerdo con esta divulgación, se utilizan cianatos de metales en la presencia de ácidos minerales, o ácidos carboxílicos relativamente fuertes, y un solvente.

De una manera sorprendente, ahora se ha encontrado que esta carbamoilación también se puede lograr bajo condiciones ligeras, utilizando ácido acético. No se requiere de la presencia de un ácido fuerte y un solvente adicional. En vista de la estabilidad relativamente baja de los compuestos de la fórmula II, la ausencia de un ácido fuerte es particularmente conveniente. Como una consecuencia, se

mejora significativamente el rendimiento.

De acuerdo con lo anterior, la invención proporciona un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula III, mediante la carbamoilación de un compuesto de la fórmula II con un cianato de metal, en donde la reacción se efectúa utilizando ácido acético, en la presencia de un exceso sustancial de cianato de metal, y en ausencia de un solvente adicional.

El cianato de preferencia es cianato de sodio o de potasio. Un "exceso sustancial" del cianato de metal significa cuando menos 0.2 equivalentes, de preferencia de 0.2 a 0.5 equivalentes. Este exceso es una condición esencial para que tenga lugar la reacción con el rendimiento mejorado, comparándose con el proceso de carbamoilación conocido. La reacción se puede efectuar, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo, paso g.

El siguiente ejemplo ilustra la invención.

Ejemplo

a1) N,N-dimetil-2-o-tolilamino-benzamida

Se suspende ácido 2-o-tolilamino-benzoico (101 gramos, 0.444 moles) en tolueno (800 mililitros), y se calienta a 58°C. Se agrega una solución de cloruro de tionilo (57.6 gramos, 0.484 moles, 1.1 equivalentes) en tolueno (100 mililitros) dentro de 20 minutos. La mezcla se calienta lentamente a 82°C (1 hora), y se concentra al vacío. Se agrega tolueno (800 mililitros) al residuo de la evaporación, y la solución se concentra al vacío. El cloruro del ácido crudo se disuelve en tolueno (500 mililitros), y la solución

se enfría hasta 3°C. Se agrega una solución de dimetilamina (61.3 mililitros de una solución acuosa al 40 por ciento, 1.1 equivalentes), hidróxido de sodio (77 gramos de una solución acuosa al 30 por ciento, 1.3 equivalentes), y agua (240 mililitros) en 45 minutos. La suspensión obtenida se agita durante 30 minutos a 3°C, y luego se calienta a 30°C. Las fases se separan, y la fase acuosa se extrae con tolueno (100 mililitros). Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con agua (200 mililitros), se evaporan a sequedad, y se desgasifican al vacío durante 1 hora (30 mbar, 60°C). El producto se obtiene como un aceite que se solidifica al reposar (104.7 gramos, rendimiento del 93.5 por ciento). Eventualmente, el compuesto del título así obtenido se puede recrystalizar a partir de ciclohexano.

b) Metiléster del ácido (2-dimetilcarbamoil-fenil)-o-tolil-carbámico

La N,N-dimetil-2-o-tolilamino-benzamida (104.7 gramos, 0.412 moles, 1 equivalente) se disuelve en tolueno (800 mililitros), y se enfría a -8°C. Se agrega lentamente una solución de n-butil-litio en hexano (257 mililitros de una solución 1.6M, un equivalente) con el objeto de mantener la temperatura debajo de 0°C (1 hora). La suspensión naranja así obtenida se agita durante 30 minutos a -8°C, y se agrega cloroformato de metilo (42.8 gramos, 1.1 equivalentes) en 30 minutos. La suspensión se agita durante 1 hora a 5°C antes de apagarse con bicarbonato de sodio (500 mililitros de una solución acuosa saturada). Las fases se separan, y la fase

258
~~258~~

acuosa se extrae con tolueno (200 mililitros). Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con agua (200 mililitros), se evaporan a sequedad, y se desgasifican al vacío durante 1 hora (30 mbar, 60°C). El compuesto crudo (133.8 gramos) se disuelve en acetato de etilo (240 mililitros) a 50°C, y se agrega hexano (990 mililitros). La solución se deja enfriar a 25°C (30 minutos), mediante lo cual se inicia la cristalización. La suspensión se agita durante 1 hora a 25°C, se enfría a 3°C, y se agita durante otras 4 horas a esta temperatura. Después de la filtración, el sólido se lava con hexano frío, y se seca al vacío durante 16 horas (50°C, 50 mbar). El compuesto del título se obtiene como un sólido ligeramente amarillo (98.0 gramos, rendimiento global del 70.5 por ciento a partir del ácido 2-o-tolilamino-benzoico).

c1) Metiléster del ácido 10-oxo-10,11-dihidro-
dibenzo[b,f]aze-pin-5-carboxílico

Se disuelve di-isopropilamina (11.66 gramos, 0.115 moles, 1.2 equivalentes) en tetrahidrofurano (150 mililitros), y la solución se enfría a -10°C. Se agrega lentamente una solución de n-butil-litio en hexano (72 mililitros de una solución 1.6M, 1.2 equivalentes) con el objeto de mantener la temperatura debajo de 0°C. (40 minutos). Se agrega una solución de metiléster del ácido 2-dimetilcarbamoil-fenil)-o-tolil-carbámico (30.2 gramos, 0.096 moles, 1 equivalente) en tetrahidrofurano (80 mililitros) en 45 minutos a la solución obtenida. La mezcla de reacción se

agita durante 1 hora a -5°C antes de apagarse mediante la adición de agua (30 mililitros). La mezcla se concentra al vacío, y se agregan agua (220 mililitros) y acetato de etilo (220 mililitros) al residuo oleoso. Las fases se agitan rápidamente antes de dejarlas separarse. La fase orgánica se lava con ácido sulfúrico acuoso (300 mililitros de una solución 1M), y dos veces con agua (300 mililitros). La fase orgánica se evapora a sequedad, y suministra 23.0 gramos (rendimiento del 89.5 por ciento) del compuesto del título como un aceite naranja que se solidifica al reposar.

a2) Acido [2-(metoxycarbonil-fenil-amino)-fenil]-acético

Una mezcla de 1-fenil-1,3-dihidro-indol-2-ona (80 gramos, 382 milimoles), hidróxido de sodio (16.06 gramos, 402 milimoles), y tetrahidrofurano (113 mililitros), se calienta a reflujo (67°C) durante 5 horas. La solución se diluye con otra porción de tetrahidrofurano (169 mililitros), y se enfría a -10°C . Se agrega una solución al 20 por ciento de butil-litio en ciclohexano (122.3 gramos, 382 milimoles) a esta temperatura, seguida por carbonato de dimetilo (51.7 gramos, 573 milimoles). Después, la solución se agita a -10°C durante 2 horas. Se agregan ácido clorhídrico concentrado (38 mililitros) y agua (125 mililitros), y los solventes orgánicos se destilan presión reducida. Después de la adición de tolueno (345 mililitros) a la suspensión, se ajusta el pH de la fase de agua a 1.5, utilizando ácido clorhídrico (34 mililitros). Después de la separación de fases o 75°C , la fase orgánica se lava con otra porción de

agua (120 mililitros), se concentra a presión reducida, y se deja cristalizar a 0°C, para dar 81.2 gramos del compuesto del título puro (75 por ciento).

d) Metiléster del ácido 10-metoxi-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico

El metiléster del ácido 10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]-azepin-5-carboxílico crudo (22.3 gramos, 0.083 moles, 1 equivalente) se disuelve en metanol (112 mililitros) a 50°C. Se agrega una cantidad catalítica del ácido p-toluensulfónico (0.445 miligramos), seguido por ortoformato de trimetilo (11.5 mililitros, 1.25 equivalentes). La mezcla se deja reaccionar durante 5 horas antes de permitir que se destile el metanol. Se agrega metanol fresco continuamente para reemplazar el destilado. Cuando se han destilado 100 mililitros de metanol, la mezcla se deja enfriar a 25°C en 1 hora. La suspensión se enfría adicionalmente a 3°C en 20 minutos, se agita a esta temperatura durante 1 hora, y se filtra. El sólido se lava con metanol frío y se seca al vacío durante 15 horas (50°C, 50 mbar). Se obtiene el compuesto del título puro como un polvo amarillo claro (18.02 gramos, rendimiento del 80.8 por ciento).

c2) Metiléster del ácido 10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]-azepin-5-carboxílico

Una mezcla del ácido [2-(metoxycarbonil-fenil-amino)-fenil]acético (16 gramos, 55.5 milimoles), y ácido polifosfórico (29 gramos, 167 milimoles en términos de P₂O₅),

se calienta a 100°C durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se le agrega por goteo agua (41 mililitros) a 85-100°C con agitación y enfriamiento. A 65°C, se agrega tolueno (41 mililitros), y la mezcla se agita durante 30 minutos. Las dos fases se separan y se lavan. Las fases orgánicas se concentran y se dejan cristalizar a 0°C, para producir 12 gramos del compuesto del título puro (80 por ciento).

d') Metiléster del ácido 10-metoxi-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico

Una suspensión del metiléster del ácido 10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico (15 gramos, 56 milimoles) en metanol (75 mililitros) se calienta a 60°C, y se agrega una cantidad catalítica del ácido p-toluensulfónico (0.213 gramos, 1.1 milimoles). Después de la adición de ortoformato de trimetilo (6.25 gramos, 58.9 milimoles), la solución se agita a 60-70°C durante 4 horas. Durante esta reacción, el producto se precipita como cristales blancos. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se filtra, y se seca, para dar 15.5 gramos del compuesto del título puro (98 por ciento).

d'') Metiléster del ácido 10-etoxi-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico

Una suspensión del metiléster del ácido 10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico (15 gramos, 56 milimoles) en etanol (75 mililitros), se calienta a 60°C, y se agrega una cantidad catalítica del ácido p-toluensulfónico

262
262

(0.213 gramos, 1.1 milimoles). Después de la adición de ortoformato de trietilo (8.73 gramos, 58.9 milimoles), la solución se agita a 60-70°C durante 4 horas. Durante esta reacción, el producto se precipita como cristales blancos. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se filtra, y se seca, para dar 16.0 gramos del compuesto del título puro (97 por ciento).

e) Metiléster del ácido 10-metoxi-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico

Una mezcla del ácido [2-(metoxycarbonil-fenil-amino)fenil]acético (16 gramos, 55.5 milimoles), y ácido polifosfórico (29 gramos, 167 milimoles en términos de P₂O₅) se calienta a 100°C durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se le agrega por goteo metanol (50 mililitros) a 65°C con agitación. La suspensión resultante se enfría a temperatura ambiente, se filtra, y se lava con metanol (40 mililitros). Los cristales blancos se secan para dar 12.2 gramos del compuesto del título puro (80 por ciento).

f) 10-metoxi-5H-dibenzo[b,f]azepina

Una mezcla del metiléster del ácido 10-metoxi-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico (19 gramos, 67.5 milimoles), poli(etilenglicol) 200 (20 mililitros), y una solución de hidróxido de sodio al 50 por ciento (13 mililitros, 246 milimoles), se calienta a 100°C durante 4 horas. Se agrega agua (30 mililitros), y la suspensión se enfría a 20°C y se filtra. La torta del filtro se lava con agua y se seca a

60°C/30 mbar, para dar 14.7 gramos del compuesto del título puro (98 por ciento).

g) Amida del ácido 10-metoxi-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico

Se agrega por goteo ácido acético (150 mililitros) a una mezcla agitada de 10-metoxi-5H-dibenzo[b,f]azepina (25.0 gramos, 112 milimoles) y NaOCN (9.25 gramos, 142 milimoles) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 7 horas, la suspensión amarilla resultante del compuesto del título (>95 por ciento de área del compuesto mediante HPLC) se utiliza para la síntesis de la amida del ácido 10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico. El compuesto del título se puede aislar mediante la adición de NaOH a un pH de ≥ 8 , seguida por extracción con tolueno. El secado de las capas orgánicas combinadas y la concentración al vacío producen el compuesto del título como un sólido amarillo claro (rendimiento ≥ 75 por ciento).

h). Amida del ácido 10-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxílico

A la mezcla del ácido acético obtenida en g), se le agrega agua (12.5 mililitros, 694 milimoles), y H₂SO₄ al 100 por ciento (aproximadamente 7.5 mililitros, 140 milimoles), hasta que se alcance un pH de ≤ 1 . Después de agitar durante 17 horas, se agrega agua (275 mililitros). El compuesto del título precipitado se filtra y se seca al vacío (rendimiento

2. 10-Oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid.

272

272

3. Therapeutische Präparate zur Behandlung von psychosomatischen Störungen, gekennzeichnet durch den Gehalt an einer Verbindung der im Anspruch 1 definierten Formel I, in welcher R_1 und R_2 die dort angegebene Bedeutung haben, in Kombination mit einem inerten Trägerstoff und gegebenenfalls weiteren Zuschlagstoffen.

4. Behandlung von psychosomatischen Störungen durch orale oder rektale Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der im Anspruch 1 definierten Formel I, in welcher R_1 und R_2 die dort angegebene Bedeutung haben.

5. Therapeutische Präparate zur Behandlung von Epilepsie, gekennzeichnet durch den Gehalt an einer Verbindung der im Anspruch 1 definierten Formel I, in welcher R_1 und R_2 die dort angegebene Bedeutung haben, in Kombination mit einem inerten Trägerstoff und gegebenenfalls weiteren Zuschlagstoffen.

6. Behandlung von Epilepsie durch orale oder rektale Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der im Anspruch 1 definierten Formel I, in welcher R_1 und R_2 die dort angegebene Bedeutung haben.

7. Therapeutische Präparate zur Behandlung der Trigeminalneuralgie, gekennzeichnet durch den Gehalt an einer Verbindung der im Anspruch 1 definierten Formel I, in welcher R_1 und R_2 die dort angegebene Bedeutung haben, in Kombination

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP01/01330

273
273

- 1). The International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claim : 1

The conversion of (II) to (III) wherein neither (II) nor (III) is claimed.

2. Claims: 2,4-8

Claims for the conversion of (VIII) to (I) via (V) and (VI) wherein (V) and (VI) are claimed.

3. Claims: 3-5,9-12

Claims for the conversion of (X) to (I) via (IX) and VII) and (V) wherein (IX), (VII) and (V) are claimed.

The first invention relates to the conversion of the compounds (II), not claimed already known to the compounds (III) which were also already known. There is no restriction in this claim as to how (II) is obtained i.e. it does not have to have been produced by any processes or intermediates of claims 2-12. Unity of invention in process and intermediate claims is based upon a common inventive technical feature which serves to distinguish the invention from the prior art. The first invention does not share any such feature with the second and third invention.

The second invention describes the conversion of the known compounds (VIII) to the compounds (I). The invention is characterised by the use of the novel intermediates (V) and (VI).

The third invention describes the conversion of the known compounds (X) to (I) and is characterised by the use of the novel intermediates (IX), (VII) and (V). There is no link between the second and third invention other than the fact that

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP01/01330

274
274

they both proceed via (V). It is for instance readily apparent that there is no common concept linking claims 9 (VII) and 11 (IX) with claim 7 relating to (VI).

The Applicant has paid the additional examination fees so that all three inventions can be examined.

2). Relevant prior art is provided by:

- (A) WO-A-9621649
- (B) Synlett, 1998, pp 419-421
- (C) WO01/03684

The claimed matter is assumed to be fully entitled to the priority of 07/02/00. The intermediate prior art document (C) has therefore not been considered vis-à-vis inventive step.

3). First invention

The current application describes the conversion of (II) to (III) in the presence of a metal cyanate, acetic acid and no other solvent. In claim 1 of (A) the same reaction takes place in the presence of a metal cyanate and "acids". Claim 2 of (A) specifies various acids whereby acid can be acetic acid in combination with other mineral acids. While claims 1 and 2 of (A) do not specify that an additional solvent is necessary this is specifically mentioned on page 11 and it can be assumed that this is an essential feature. The current application specifies that there is not an additional solvent and the lack of this additional solvent is a novel feature.

Second invention

The second invention is novel on account of the intermediates (V) and (VI) and the final product (I).

Third Invention

This invention is novel on account of the intermediates (V), (VII) and (IX) and the

275

275



Thieme eJournals / Abstract

Contact Us

Home
Subject List
Alphabetical List
Help
FAQ
Highlights
Deutsche Version

Quick Search

Go!

[Advanced Search >>](#)

Single Articles

[View shopping cart](#)

LogIn

Username

Password

Log in

[Register Now](#)

letter

Synlett 1998; 1998: 419-421
DOI: 10.1055/s-1998-1654

© Georg Thieme Verlag, Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart, Germany. All rights reserved. This journal, including all individual contributions and illustrations published therein, is legally protected by copyright for the duration of the copyright period. Any use, exploitation or commercialization outside the narrow limits set by copyright legislation, without the publisher's consent, is illegal and liable to criminal prosecution. This applies in particular to photostat reproduction, copying, cyclostyling, mimeographing or duplication of any kind, translating, preparation of microfilms, and electronic data processing and storage.

Directed *ortho* and Remote Metalation - Cross Coupling Connections. Buchwald-Hartwig Synthesis of 2-Carbamoyl Diarylamines. Regioselective Anionic Routes to Acridones, Oxindoles, Dibenzo-[b,f]azepinones, and Anthranilate Esters

Stephen L. MacNeil*, Matthew Gray, Laura E. Briggs, Jim J. Li, V. Snieckus

*Guelph-Waterloo Centre for Graduate Work in Chemistry, University of Waterloo, Waterloo, ON, Canada, N2L 3G1; E-mail: Snieckus@BuLi.UWaterloo.ca

2-Carboxamido diarylamines **1f**, **7**, and **9**, efficiently available by Buchwald-Hartwig C-N cross coupling reactions, serve as starting materials for new anionic routes to acridones **2d**, oxindoles **10**, dibenzo[b,f]azepinones **11**, and anthranilate esters **8**.

directed remote metalation - anionic Friedel Crafts equivalent

Full te:
[PDF \(5](#)

[Table](#)

Other
1998
Page

TopTe

TopTe.
last m
most
downl
article:

Servi

Sampl

Instru

More a

Gerna

Downl
[data](#)



Thieme eJournals is a service of the [Thieme Medical Publishers, Inc.](#) and [Georg Thieme Verlag](#).

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York. All rights reserved.
[Impressum / Disclaimer](#)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP01/01330

276
276

final product (I).

4). First invention

The problem underlying the current application is the provision of an improved process for converting (II) to (III). The difference lies in the use of acetic acid on its own i.e. without additional solvent or the use of a strong acid. On page 4, the Applicant refers to the yield as being "significantly improved". In (A) the Applicant has indicated that equivalent of steps II to IV in all examples (whereby example 4 is the closest prior art since it uses acetic acid) gives a yield of under 70%. In the current application a yield of 78% is obtained examples This improvement is inventive.

Second invention

The problem underlying the current invention is apparently to be seen in the provision of intermediates to oxcarbazepine (IV). The final claimed product in this invention is (I). As acknowledged by the Applicant the compounds (I) are not themselves inventive. They appear to be intermediates which do not have any activity in their own right. Since the compounds (I) do not appear to be inventive in terms of their own qualitative activity they can only be seen as being inventive in terms of being intermediates which provide an inventive way to make the compound (IV). Since the complete conversion of (I) to (IV)(via (II) and (III)) is not of itself apparently inventive (only the step (II) to (III) is claimed) it is not readily apparent why this invention is surprising. The Applicant has argued that an inventive step should be seen in the conversion of (VI) to (V) since this then ensures the ring closure which is necessary to make (IV). The Applicant has stated that the conversion of (VIII) to (VI); (V) to (I) and (I) to (II) are easy and conventional. The mere fact of intermediates being novel does not make them inventive they must be part of an inventive process. The common feature of the second invention is the preparation of (I) and this common feature is not inventive. Accordingly the second invention lacks an inventive step.

Third invention

transformación de (II) a (III) mediante reacción de carbamoylación y por el otro, la etapa de hidrólisis para causar la transformación de (III) a (IV).

Sobre esta situación es preciso aclarar dos cosas, la primera es la evidente existencia de dos conceptos comunes inventivos y la segunda la falsa dependencia que existe entre las cláusulas 1 y 3.

Respecto del primer aspecto es oportuno señalar que al reivindicar las etapas en la forma de cláusulas independientes el solicitante pretende protección tanto para el conjunto o concepto común e inventivo que permite transformar un compuesto (II) hasta un compuesto de fórmula (III) (conjunto de cláusulas independientes y dependientes 1 y 2) como para el concepto común e inventivo que agrupa una sola etapa de reacción, es decir, en la etapa que se produce la transformación de (III) a (IV) (conjunto inventivo de la cláusula independiente 4).

Con respecto a la falsa dependencia en concordancia con la falta de unidad de invención se debe señalar que el señor solicitante no puede considerar como concepto común e inventivo entre las cláusulas 1 y 4, el contenido de la cláusula dependiente 3 que comprende la etapa de transformación de (III) a (IV) porque la esencia de una reivindicación dependiente constituye la descripción de una modalidad especial o particular de la invención definida en la reivindicación independiente y no puede utilizarse para agregar etapas o características esenciales que no fueron objeto de declaración y fundamento en la cláusula independiente.

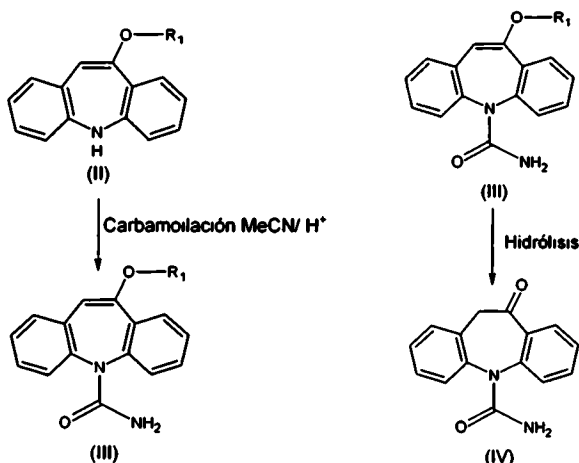
Así, toda reivindicación que trate de una forma específica también debe contener efectivamente las características esenciales de la invención y, en consecuencia, todas las características de la reivindicación independiente, situación que no ocurre entre las cláusulas 1 y 3.

Por tanto, entre la cláusula 1 y la cláusula 3 existe una falsa dependencia, toda vez que el enunciado de la etapa de reacción que permite transformar el compuesto (III) en (IV) no implica necesariamente que todas las características que definen la transformación de (II) a (III) se encuentren inmiscuidas o incluidas en ella. Y esta situación se confirma cuando se hace la lectura de la cláusula 4 en la que claramente se reivindica de manera independiente la transformación del compuesto (III) a (IV) sin que necesariamente dicha transformación implique la transformación de (II) en (III) para lograr la obtención del compuesto (IV), es decir, no existe una clara dependencia entre los elementos que definen una y otra etapa.

Ahora bien, retomando la falta de unidad de invención es preciso recordar al señor solicitante que el concepto común e inventivo entre dos procesos corresponde al compuesto final obtenido a través del proceso y no al compuesto de partida, tampoco se considera concepto común e inventivo el hecho de compartir una etapa de reacción.

En el caso objeto de estudio, la invención presenta una secuencia lógica de etapas que comprende dos etapas de transformación química (cláusula 1 y cláusula 3), mientras que en el segundo caso se presenta como una sola etapa de reacción (4) que puede existir independientemente de que se produzca la transformación de la primera etapa.

Por lo tanto, entre la transformación reivindicada en la cláusula independiente 1 y aquella definida en la cláusula independiente 4 no existe ningún concepto común que además sea nuevo e inventivo, situación que se conjuga adicionalmente con la falta de dependencia entre las cláusulas 1 y 3.



Adicionalmente, en la oportunidad inmediatamente anterior se señaló que la etapa de carbamoilación fue revelada por el documento WO9621649 (ver folios 199 a 207), razón adicional para ratificar la falta de unidad de invención por cuanto el concepto común e inventivo fue revelado por el antecedente indicado, toda vez que el compuesto de fórmula (III) no es nuevo.

Por otra parte, el documento DE2011087 (ver folios 270 a 272) revela la etapa en la que se transforma el compuesto de fórmula (III) en un compuesto de fórmula (IV) mediante reacción de hidrólisis, en consecuencia, la cláusula independiente 4 perteneciente al pliego reivindicatorio de la solicitud madre u originaria también carece del requisito de novedad, por cuanto el compuesto de fórmula (IV) ya había sido revelado por el estado de la técnica.

2. Respecto de la Solicitud Fraccionaria

Con relación a las reivindicaciones destinadas a la solicitud fraccionaria o divisional 01-8602A, es preciso indicar que incluyen parte de la materia que se reivindica en el pliego destinado a la solicitud originaria o madre porque la cláusula dependiente 2 agrega las etapas de carbamoilación e hidrólisis para obtener a partir del compuesto de fórmula (I) un compuesto de fórmula (IV), pasando necesariamente por las etapas de obtención por carbamoilación del compuesto de fórmula (III) a partir del compuesto de fórmula (II) y a su vez, la reacción de hidrólisis del compuesto (III) para obtener el compuesto (IV).

En consecuencia, existe solapamiento de materia entre el contenido del pliego reivindicatorio de la solicitud originaria o madre y la solicitud fraccionaria, porque aún cuando el solicitante indique en el pliego destinado a la solicitud fraccionaria que el compuesto de partida es la sustancia (I) y por ende, con ello pretenda agregar una etapa adicional de transformación en la cláusula dependiente 2 con el fin de demostrar una diferencia y con ello desviar la atención del lector en torno a la esencia de la secuencia de transformación reclamada por etapas en el pliego reivindicatorio de la solicitud madre (ver cláusulas cláusulas 1, 2 y 4) es claro para un conocedor de la materia que en esencia una y otra reivindican secuencias homólogas de transformación a partir de la etapa de carbamoilación. (Ver *comparación técnica entre los dos pliegos reivindicatorios*).

Adicionalmente, la materia definida en la cláusula 1 del pliego reivindicatorio destinado a la solicitud madre se repite en la cláusula 4 etapa i) de la solicitud fraccionaria, con lo cual es claro y evidente el solapamiento de materia.

Sobre el particular, esta Dependencia se ha pronunciado de la siguiente manera:

la Decisión 486 sobre la patentabilidad del pliego reivindicatorio originario que reposa en los folios 19 a 23.

Título de la solicitud

Derivados de dibenzo[b,f]azepina y su preparación

Reivindicaciones

Reivindicación 1: Se reivindica un proceso para la producción de un compuesto de fórmula (III) mediante carbamoylación de un compuesto de fórmula (II). La reacción se efectúa utilizando ácido acético en presencia de exceso de un cianato de metal y en ausencia de un solvente adicional.

Reivindicaciones 2 y 8: Se reivindica un proceso para la producción de un compuesto de fórmula (V) que consiste en el cierre del anillo de fórmula (VI). El compuesto de fórmula (VI) se obtiene por reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula $X-COOR_2$

Reivindicaciones 3, 10 y 12: Se reivindican un proceso para la producción de un compuesto de fórmula (V) que consiste en el cierre del anillo de fórmula (VII). El compuesto de fórmula (VII) se obtiene por reacción de un compuesto de fórmula (IX) con $ClCOOR_2$. A su vez el compuesto de fórmula (IX) se obtiene por reacción de un compuesto de fórmula (X) con un compuesto de fórmula R_3-NH-R_4 .

Reivindicaciones 4, 5, 7, 9 y 11: Se reivindican los compuestos intermediarios de fórmulas (V), (VI), (VII), (IX) y el compuesto final de fórmula (I).

Reivindicación 6: Se reivindica un proceso para la producción de un compuesto de fórmula (I) el cual consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula R_1OH o $(R_1O)_3CH$.

Sustento Descriptivo

La invención se refiere a derivados novedosos de dibenzo[b,f]azepina y a su preparación. Los compuestos de fórmula (I) son materiales de partida útiles para la obtención de oxacarbazepina de fórmula (IV), útil como anticonvulsivante para el tratamiento de la epilepsia.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/55** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

4. De la solicitud de Patente

4.1 Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)

- De acuerdo con el contenido y alcance de la materia reclamada no es posible encontrar una característica esencial que agrupe los compuestos de fórmulas (V), (I), (VI), (VII) y (IX), por el contrario, cada una de las fórmulas constituye en sí misma una invención por tratarse de intermediarios de síntesis lejanos del compuesto final de fórmula (I).
- Respecto de las cláusulas de procedimiento esta Dependencia encuentra que existen 7 reacciones diferentes no coligadas, que aunque se definen con dependencia al producto que permiten obtener no permiten concebir una única secuencia lógica de etapas con las condiciones de reacción detalladas

para la obtención de un compuesto de fórmula (I), aparente producto final de la reacción conforme al sustento descriptivo de la solicitud.

Siendo éste el panorama se reitera que el objeto así definido no cuenta con un grupo de elementos característicos que permita agruparlos en un solo concepto de invención, por el contrario y producto de un análisis profundo del alcance de la invención se evidencian tres secuencias de síntesis representativas, obviando el hecho de la falta de claridad en cuanto a la dependencia de las cláusulas, a saber:

- 1) (II) → (III) (Cláusula 1)
- 2) (VIII) → (VI) → (V) → (I) (Cláusulas: 8, 2, 6)
- 3) (X) → (IX) → (VII) → (V) → (I) (Cláusulas: 12, 10, 3, 6)

Más sin embargo, si se tiene en cuenta la interdependencia de las cláusulas tal como se encuentran definidas en el capítulo reivindicatorio existe falta de claridad en cuanto a la subordinación de las cláusulas, situación que no permite coligar una única secuencia lógica de etapas para la obtención de compuestos de fórmula (I):

Reivindicación 1: Independiente, reclama un procedimiento de síntesis para obtener compuestos de fórmula (III).

Reivindicación 2: Independiente, reclama un procedimiento de síntesis para obtener compuestos de fórmula (V).

Reivindicación 3: Dependiente de 2. Reclama un procedimiento para la síntesis de compuestos de fórmula (V).

Reivindicación 4: Independiente, reclama un compuesto de fórmula (V).

Reivindicación 5: Independiente, reclama un compuesto de fórmula (I).

Reivindicación 6: Dependiente de 5. Reclama un proceso para la síntesis de compuestos de fórmula (I).

Reivindicación 7: Independiente, reclama un compuesto de fórmula (VI).

Reivindicación 8: Dependiente de 7, reclama un procedimiento de síntesis de compuestos de fórmula (VI).

Reivindicación 9: Independiente, reclama un compuesto de fórmula (VII).

Reivindicación 10: Dependiente de 9, reclama un procedimiento de síntesis de compuestos de fórmula (VII).

Reivindicación 11: Independiente, reclama un compuesto de fórmula (IX).

Reivindicación 12: Dependiente de 11, reclama un proceso para la síntesis de compuestos de fórmula (IX).

En atención a este hecho, existen realmente 7 invenciones diferentes e independientes derivadas de los procesos de síntesis y los compuestos a obtener, motivo por el cual, se reitera al solicitante la necesidad de agrupar las cláusulas de

tal suerte que sea palpable y evidente para un conocedor en la materia la existencia de una única secuencia de síntesis para la obtención del compuesto de fórmula (I) a fin de dar cumplimiento a las disposiciones contenidas en el artículo 30 de la norma andina sobre definición clara y precisa de la materia y con fundamento el sustento descriptivo divulgado en los folios 5 a 18 de la solicitud.

De igual manera se requiere al solicitante en los términos del presente examen técnico para que determine las condiciones físico-químicas de cada una de las etapas de reacción, precisando las características de los reactantes, temperatura, presión y solventes necesarios para que ocurran las transformaciones químicas reclamadas.

5. Análisis de la Oposición: (artículo 43 D. 486)

El Doctor José Luis Reyes Villamizar en ejercicio de la facultad que le otorga el artículo 42 de la Decisión 486 presentó ante esta Dependencia memorial de oposición en la fecha 29 de julio de 2003.

Como parte del sustento técnico que afecta los requisitos de patentabilidad de la invención allegó la publicación internacional WO96/21649, documento que indiscutiblemente afecta la novedad de la reivindicación independiente 1, en torno a la cual esta Dependencia emite el correspondiente concepto técnico, con fundamento en los artículos 14 y 16 de la Decisión 486.

6. Unidad de invención (artículo 25 D. 486)

6.1 Cláusulas de Procedimiento:

En el aparte sobre definición de materia se indicó que existen por lo menos tres secuencias de síntesis representativas, obviando el hecho de la falta de claridad en cuanto a la dependencia de las cláusulas:

- 1) (II) → (III) (Cláusula 1)
- 2) (VIII) → (VI) → (V) → (I) (Cláusulas: 8, 2, 6)
- 3) (X) → (IX) → (VII) → (V) → (I) (Cláusulas: 12, 10, 3, 6)

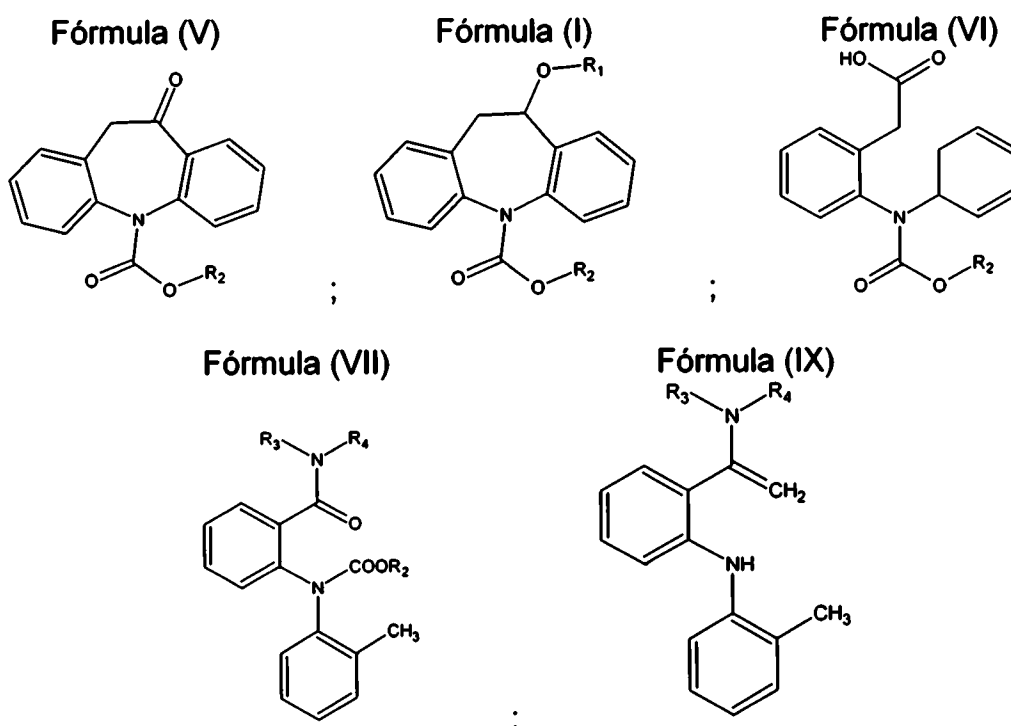
Siendo éste el panorama el esquema presenta las tres secuencias de reacción con el fin de demostrar claramente y sin ambigüedades la existencia de tres conceptos inventivos particulares y diferenciados por las reacciones y transformaciones químicas, así como por las características funcionales y estructurales de los reactivos y sin lugar a dudas por las condiciones físico-químicas que median las transformaciones en comento.

Inicialmente, la evaluación de unidad de invención se efectuó a priori, es decir, sin tener en cuenta las enseñanzas del estado del arte, sin embargo, la situación de la falta de unidad de invención se corroboró mediante la evaluación del estado del arte previo a la invención, el cual permitió determinar cómo desde la década del 50 del siglo pasado se conocía sobre ciertas reacciones para la transformación de iminoestilbenos en sustancias farmacológicamente activas como Oxacarbazepina y Carbamazepina y además se tenía pleno conocimiento del compuesto de fórmula (III).

6.2 Cláusulas de Producto:

En atención al contenido y alcance de la materia reclamada esta Dependencia encuentra que existen cinco fórmulas diferentes de compuestos las cuales no guardan una misma característica central que los defina o los agrupe, situación ésta que se deriva de la existencia de tres vías o rutas de síntesis diferentes que no permiten identificar elementos característicos atinentes a los intermediarios de reacción que participan en las tres vías anteriormente señaladas.

Con el ánimo de ilustrar este hecho a continuación se presentan las fórmulas de los compuestos: (V), (I), (VI), (VII) y (IX) definidos en las cláusulas 4, 5, 7, 9 y 11 del capítulo reivindicatorio –folios 19 a 23-, que evidencian la falta de un concepto inventivo único, extrapolable a los compuestos de la invención, al cual atribuirle las características nuevas e inventivas de la materia que se reclama.



Si bien es cierto es posible reclamar intermediarios sintéticos junto a un proceso para la obtención de un compuesto determinado, dichos intermediarios deben guardar elementos característicos similares al compuesto final, sin embargo, bajo una única solicitud se pretende protección para compuestos que no participan en la misma vía de reacción y que estructuralmente no coinciden con el compuesto final en cuanto a sus características funcionales y químicas porque se trata de intermediarios lejanos de reacción, caso particular de los intermediarios (IX), (VII) y (VI).

En consecuencia, los compuestos no guardan un grupo de características comunes que les permitan reclamarse bajo el mismo concepto inventivo, lo anterior en razón a la falta de unidad de invención señalada frente a los tres procesos reivindicados.

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 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.