

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-100885- -00008-0000

Fecha: 2008-07-01 16:32:02 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTARQUE Folios: 28

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.-ARENA PHARMACEUTICALS, INC.-Solicitud de Patente de
Invencción Fase Nacional PCT para "MODULADORES DEL RECEPTOR
5HT_{2c}".-Clase C07D 223/14.-Expediente número 04-100.885.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 15 de Febrero de 2008 y a mi memorial de solicitud de plazo de 30 de Abril del mismo año.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. 233 relacionadas con la claridad de la solicitud, excepción a la patentabilidad y en contra del requisito de novedad, me permito presentar las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales no solo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente solicitud.

3. **MODIFICACIONES VOLUNTARIAS:**

Antes de entrar a presentar los argumentos que dan respuesta efectiva a las objeciones expuestas por el señor Examinador, me permito dirigir su atención al hecho de que, debidamente autorizado por mi representado, se han cancelado todas las reivindicaciones actualmente presentadas y se han reemplazado por un nuevo juego de reivindicaciones que se presenta junto con este memorial.

Sobre este particular, vale la pena señalar que las reivindicaciones presentadas corresponden en su totalidad y son idénticas a las reivindicaciones concedidas para la correspondiente solicitud europea, ahora Patente Europea EP 1411881, las cuales naturalmente fueron objeto de un proceso de examen de patentabilidad por parte de la Oficina Europea de Patentes (EPO). No obstante lo

anterior, es también necesario resaltar que la única diferencia se encuentra representada en la no inclusión de las reivindicaciones dirigidas a proteger usos.

En conexión con lo anterior, me permito señalar que las reivindicaciones ahora presentadas corresponden a una limitación considerable de la materia actualmente reivindicada y encuentran su pleno sustento tanto en las reivindicaciones originales, como en el texto de la solicitud que fue inicialmente presentado, por lo cual me permito manifestar que **las modificaciones realizadas no amplían de ninguna forma el alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada.**

4. **CLARIDAD DE LA DESCRIPCIÓN:**

El señor Examinador ha manifestado que la fórmula (I) representa una "inmensa amplitud de compuestos" que no están completamente definidos estructural, química y funcionalmente bajo el concepto común inventivo de dicha fórmula (I).

En relación con estas afirmaciones, me permito señalar respetuosamente al señor Examinador que el solicitante no está de acuerdo con las mismas, toda vez que la fórmula (I) en efecto representa únicamente un pequeño género de compuestos, el cual ha sido profusa y adecuadamente definido en la descripción.

En este sentido, es necesario señalar que cada uno de los compuestos de la fórmula (I) contiene el mismo núcleo exacto de 2,3,4,5-1H-3-benzazepina, así como también que el género de la reivindicación 1 solamente permite un rango limitado de sustituyentes en cinco de los nueve sitios posibles de sustitución sobre el núcleo. Adicionalmente, resulta importante resaltar que la reivindicación 1 ha sido redactada de acuerdo con la práctica común en patentes de invención, particularmente patentes en el campo de las ciencias farmacéuticas, proporcionando de esta forma una fórmula general definida mediante la descripción de una parte fija del alcance químico de la invención y una parte variable cuyo significado ha sido plenamente probado en los ejemplos descritos, por lo que se puede afirmar que la definición dada no es indebidamente amplia.

El señor Examinador ha citado el Artículo 28 de la Decisión Andina 486 de 2000, el cual dispone lo siguiente: "*La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla*".

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

La descripción contiene cincuenta y cuatro (54) ejemplos de síntesis separados, que cubren un amplio rango de posibles sustituyentes alrededor del núcleo de benzazepina, los cuales proporcionan un soporte adecuado para el género completo de fórmula (I) tal como ha sido reivindicado. Los ejemplos describen la preparación de los compuestos de la presente invención por medio de técnicas de síntesis comunes en química orgánica utilizando materiales de partida que son comercialmente disponibles. Por lo tanto, cada uno de los posibles compuestos abarcados por la fórmula (I) sí está química y estructuralmente definido debido a que **la persona versada en la materia podría ejecutar la invención con base en la descripción**, la cual es suficientemente clara y completa.

La descripción también contiene los resultados de un Ensayo de Acumulación Intracelular IP (Ejemplo 56), el cual mide la actividad biológica de los compuestos de la invención en el receptor 5HT_{2C}. Se proporcionan valores específicos para nueve compuestos y la descripción prosigue afirmando que la mayoría de los demás compuestos de los otros ejemplos fueron evaluados y mostraron actividades entre aproximadamente 1.4 nM y 5 µM. Adicionalmente, el Ejemplo 57 ilustra los efectos de siete compuestos diferentes, cada uno de los cuales se encuentra abarcado por la fórmula (I), en la inhibición de captación de comida en ratas privadas de alimento. Una descripción así de clara y completa sobre la funcionalidad tanto *in vitro* como *in vivo* permite adecuadamente a una persona versada en la materia llevar a cabo la invención y, en consecuencia, el alcance completo de la fórmula (I) está funcionalmente totalmente definido.

En resumen, **la fórmula (I) no describe un número inmenso de compuestos, tal como es alegado por el señor Examinador, sino que por el contrario representa un estrecho género que está completamente sustentado en la descripción, de la forma como se acostumbra en el campo de las patentes farmacéuticas.**

No obstante lo anterior, y principalmente con el propósito de facilitar la concesión de la presente solicitud, **el solicitante ha decidido modificar las reivindicaciones actualmente presentadas para que sean idénticas a aquellas de la correspondiente patente europea concedida EP 1411881.** Las nuevas reivindicaciones contienen únicamente una reivindicación independiente en la cual la definición de la fórmula general (I) ha sido significativamente limitada y refleja ahora en forma más cercana los compuestos de los ejemplos de la descripción, tal como fue solicitado por el señor Examinador.

340
~~340~~

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Finalmente, el señor Examinador establece en sus objeciones en contra de la claridad de la descripción que "no se emiten conclusiones de los ensayos realizados (ej 56 en adelante)".

Sobre este particular, me permito manifestar que los resultados expresados en los ensayos de los ejemplos 56 y 57 proporcionan una información suficientemente clara para la persona versada en la materia acerca de la actividad biológica de los compuestos reivindicados como agonistas del receptor 5HT_{2C}, demostrada a través del ensayo de acumulación de inositol fosfato (IP), así como también del efecto de tales sustancias en la inhibición en el consumo de alimentos en ratas que precisamente han sido privadas de alimentación con el fin de evaluar si se conseguía el propósito buscado, demostrando que una acción estimulante de la 5-HT sobre el receptor 5HT_{2C} desempeña un papel importante en el control del consumo de alimentos cuando se han administrado los compuestos de acuerdo con las enseñanzas de la invención, toda vez que a pesar de la privación alimenticia a la que han sido sometidos los sujetos de prueba, los mismos se abstienen de ingerir alimento a pesar de tenerlo a su disposición.

Ahora bien, dada la forma como se han presentado estos ensayos y resultados, **no se hacen necesarias consideraciones adicionales dentro de la descripción para que la conclusión respecto de los compuestos revelados sea clara por parte de la persona versada en la materia a quien se encuentra dirigida la invención**, esto es, una persona de nivel medio con conocimientos normales en este campo de la técnica está en capacidad de interpretar y comprender adecuadamente los resultados expuestos, sin necesidad de una aclaración de carácter conclusivo al respecto.

Por lo tanto, respetuosamente me permito señalar al señor Examinador que dada la forma como se han presentado los ensayos realizados, pero más importante aún, dado el hecho de que la invención se encuentra dirigida a personas con conocimientos en el área y no a cualquier tipo de público, no se hace necesaria la manifestación de una conclusión adicional en relación con los resultados expuestos, dado que los mismos son en sí suficientes para ser correctamente comprendidos por parte del lector versado en la materia, razón por la cual la descripción tal como ha sido presentada en perfectamente clara en este punto, cumpliendo así con las disposiciones que al respecto son exigidas mediante el Artículo 28 de la Decisión 486 de 2000.

341
341

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

5. CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES:

En primer lugar, bajo el primer punto del numeral 3.2 del Concepto Técnico No. 233, se ha objetado la claridad de las reivindicaciones 90 a 96 porque "se reivindica un compuesto no por sus características estructurales sino por su uso para tratamiento, profilaxis o manufactura de medicamentos" por lo que dichas cláusulas no pueden ser aceptadas.

Sobre este particular, y de conformidad con lo mencionado en el punto 3 de este memorial, el solicitante ha determinado presentar un capítulo reivindicatorio que, si bien concuerda con el concedido por la Oficina Europea de Patentes, no incluye aquella materia originalmente presentada cuya patentabilidad es controvertida de acuerdo a la interpretación que de la normativa andina ha realizado el Tribunal Andino de Justicia. En este sentido, la objeción anteriormente transcrita ha sido **plenamente superada mediante la cancelación de las reivindicaciones en mención**, dando así alcance y cumplimiento a los comentarios que al respecto fueron señalados por el señor Examinador en su Concepto Técnico.

Ahora bien, en otra parte el señor Examinador ha manifestado que las actuales reivindicaciones carecen de concisión debido a que todas las reivindicaciones independientes hacen referencia a la misma estructura básica.

Sobre este particular, me permito señalar que el solicitante no comparte la posición adoptada por el señor Examinador, toda vez que las actuales reivindicaciones 1, 22, 31, 32, 33 y 85 no generan confusión con respecto a las moléculas a ser protegidas, por el contrario, cada una describe un género separado e inequívoco. Sin embargo, tal como se ha mencionado con anterioridad, es deseo del solicitante modificar las reivindicaciones de conformidad con las aceptadas y concedidas para la correspondiente patente europea, las cuales contienen solamente una reivindicación independiente que define sin ambigüedades el alcance químico de la invención.

De otra parte, el señor Examinador también ha objetado los términos "sal", "solvato" e "hidrato", por considerar que los mismos no son claros, ya que las frases que los incluyen resultan imprecisas dado que no "especifican con exactitud el(los) compuesto(s) a los cuales se refiere con dichos términos por lo tanto no se aceptan como aparecen".

342
347

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

En este sentido, me permito manifestar al señor Examinador que el solicitante no comprende la razón por la cual ha presentado la objeción arriba transcrita, toda vez que los términos en cuestión corresponden a expresiones del estado de la técnica que son omnipresentes y fácilmente comprendidas por parte de una persona versada en la materia. Más aún, la descripción expone claramente lo que se debe entender por cada uno de estos términos dentro del contexto de la invención. Por ejemplo la expresión "sal" se encuentra definida en las páginas 21 y 22 tal como fue presentada originalmente.

Adicionalmente, en la página 22, líneas 12 a 14 de la descripción de la solicitud tal como fue presentada, se establece que "los compuestos de esta invención pueden formar solvatos con solventes de bajo peso molecular estándar usando métodos conocidos por el artífice experimentado". En este sentido, a partir de la frase "solventes de bajo peso molecular estándar" resulta completamente claro para la persona versada en la materia cuáles solventes pueden ser utilizados de acuerdo con el contexto de la invención y con la experiencia práctica que, se presupone, debe poseer como persona medianamente conocedora de la materia técnica en la cual se desarrollan las enseñanzas de la invención.

Con el fin de ilustrar lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinador a las copias anexas de la referencia *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, ed. Harry G. Brittan, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc. New York, 1999 (de aquí en adelante "el texto de Brittan"; pp. 202-209), en donde, por ejemplo en la Tabla 2 de la página 206, aparece una lista de la distribución de los 15 solventes más abundantes en la Base de Datos Cristalográficos de Cambridge (Cambridge Crystallographic Database), con lo hidratos encabezando dicha lista.

Adicionalmente, la preparación de hidratos y solvatos de compuestos orgánicos es una labor extendida y suficientemente reconocida dentro de la práctica en este tipo de materias. Por ejemplo, las páginas 202 a 208 del texto de Brittan describen como se pueden preparar tanto los hidratos como los solvatos de compuestos orgánicos e inorgánicos, señalando condiciones tan sencillas y conocidas como las resaltadas particularmente en la página 204, líneas 32-33, donde se menciona que "Simplemente exponiendo un polvo anhidro a una humedad relativa alta a menudo puede conducir a la formación de un hidrato", o en la página 205, líneas 5 a 7, donde se expone que "A menudo, cuando se emplean solventes en la purificación de nuevas sustancias fármaco por recristalización, se observa que los cristales aislados incluyen moléculas de solvente". Finalmente, y tal como

342
343

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

sucede con muchas otras fuentes bibliográficas, el texto de Brittan está lleno de métodos para la caracterización de tales compuestos.

De conformidad con lo anterior, es completamente claro que la revelación hecha dentro del capítulo descriptivo con respecto a las sales, solvatos e hidratos es suficiente para que una persona versada en la materia pueda comprender cual es su significado y alcance dentro de la solicitud, pero más importante aún, es claro que no se hace necesaria una recitación dentro de las reivindicaciones de las posibilidades para estos términos, toda vez que **dicha información correspondería simplemente a la inclusión de materia que resulta rutinaria para la persona versada en la materia, lo cual constituiría una limitación innecesaria e injustificada del alcance de la solicitud.**

Finalmente y de manera sorprendente, el señor Examinador invita al solicitante a "presentar las estructuras de los diferentes compuestos en las posibilidades que se desean proteger una vez definidas y delimitadas", a pesar de que las estructuras a ser protegidas ya habían sido claramente representadas mediante las reivindicaciones originales 1, 22, 31, 32, 33 y 85. No obstante lo anterior, me permito resaltar que de conformidad con el nuevo capítulo reivindicatorio ahora presentado, **las diversas estructuras incluidas en las reivindicaciones independientes anteriormente señaladas han sido sustituidas por una única reivindicación independiente, la nueva reivindicación 1, la cual define cada uno de los sustituyentes sin ambigüedades y es idéntica a la reivindicación 1 de la correspondiente patente europea concedida.**

En este sentido, me permito señalar que reivindicaciones con un alcance químico similar al de las reivindicaciones ahora presentadas han sido concedidas en diversos países, no únicamente por la EPO, tales como Estados Unidos, Canadá, las Islas Caimán, Georgia, Hong Kong, India, Indonesia, Irán, Islandia, Corea, México, Chipre, Noruega, Nueva Zelanda, Rusia, Samoa Occidental, Taiwán, Ucrania, Vietnam y Sudáfrica.

En vista de las considerables modificaciones realizadas, los argumentos presentados y del gran número de jurisdicciones en las cuales reivindicaciones similares a las ahora presentadas han sido concedidas, el solicitante respetuosamente se permite pedir al señor Examinador que reconsidere su posición frente a la claridad del capítulo reivindicatorio, toda vez que el mismo es conciso respecto a las enseñanzas incluidas en el capítulo descriptivo y define

adecuadamente el alcance y limitaciones de la invención tal como se desea proteger.

6. **EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD:**

El señor Examinador ha objetado las reivindicaciones 86 a 89, 98 y 100 a 102 actualmente presentadas, toda vez que de acuerdo con las disposiciones del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000, pretenden protección para materia que es considerada como no objeto de patentabilidad, puesto que se encuentran relacionadas con métodos de profilaxis o tratamiento de ciertas enfermedades. Sobre este particular, me permito señalar al señor Examinador que **tales reivindicaciones fueron eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio ahora presentado, cumpliendo así a cabalidad con los requerimientos del mencionado Artículo 20 de la Decisión 486 de 2000.**

7. **NOVEDAD:**

Ahora bien, el señor Examinador ha manifestado que la presente solicitud no cumple con el requisito de Novedad exigido por el Artículo 16 de la Decisión Andina 486 de 2000, dada la existencia del documento GB 1268243 (D1), sobre la base de que ciertas características de los compuestos reivindicados ya habían sido reveladas en D1.

Sobre este particular, me permito manifestar de la manera más respetuosa que el análisis realizado es incompleto, y por lo tanto la conclusión a la que ha llegado el señor Examinador, errónea. En efecto, a partir de la argumentación presentada, parece ser que la objeción del señor Examinador ha sido presentada porque percibe una superposición entre las fórmulas generales reveladas en D1 y las fórmulas enseñadas en las reivindicaciones de la presente solicitud. En este sentido, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que esta percepción no significa una anticipación relevante por parte del estado de la técnica citado frente a la materia actualmente reivindicada, ya que la simple superposición de algunos significados no corresponde a una verdadera anticipación, como debe ser entendida dentro de un análisis de patentabilidad. **Cuando una reivindicación cubre diversas estructuras o composiciones, bien sea genéricamente o como alternativas, dicha reivindicación solo puede ser considerada como anticipada si cualquiera de las estructuras o composiciones dentro de su alcance ha sido revelada explícitamente, con todas sus características técnicas fundamentales, por parte del estado de la técnica citado.**

315
345

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

En el presente caso, es completamente claro que D1 falla en revelar cualquiera de las fórmulas reclamadas en las presentes reivindicaciones o cualquiera de los compuestos específicos allí reivindicados, toda vez que existen numerosas diferencias en las estructuras que excluyen toda posibilidad de superposición o solapamiento entre los compuestos de la presente solicitud y los enseñados por D1. Adicionalmente, las fórmulas descritas en D1 no abarcan a ninguno de los géneros reivindicados por la presente invención.

En efecto, D1 proporciona una definición genérica de una gran grupo de compuestos derivados de benzazepina, definición que requiere que los sustituyentes sobre el anillo de benzazepina cumplan con una serie de condiciones **que no concuerdan ni corresponden a las características estructurales de los compuestos reclamados en la solicitud bajo estudio**, tal como me permito señalar a continuación:

- (i) En primer lugar, todas las definiciones dadas para los posibles sustituyentes de los grupos R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y R8 en D1 son de carácter genérico, por lo que las enseñanzas reveladas cubren una inmensa variedad de posibilidades no especificadas explícitamente;
- (ii) Adicionalmente, las definiciones generales de D1 requieren, por ejemplo, que grupos sustituyentes como R4 y R5 sean hidrógeno, alcoxilo inferior, CH₃OCH₂O-, hidroxilo, éster de ácido piridin carboxílico de grupo hidroxilo, amino, alquilo inferior, halógeno o nitro, mientras que en las reivindicaciones actualmente presentadas, la definición del grupo R3, correspondiente a R4 y R5 de D1, está limitada a halógeno, perhaloalquilo, ciano, tiolato, amino, arilo, heteroarilo y arilo sustituido.

En este sentido, la definición genérica de D1 se superpone con los compuestos reivindicados únicamente cuando al menos uno de los grupos R4 o R5 de D1 es halógeno, por lo que en principio todos los demás posibles compuestos de D1 estarían excluidos de las reivindicaciones actualmente presentadas. Ahora bien, del análisis detallado de las enseñanzas contenidas en D1, es claro que dicha referencia proporciona un gran número de ejemplos, en donde todos y cada uno de ellos contiene, como R4 o R5, hidrógeno, hidroxilo, metoxi, metoximetoxi, pirid-3-il-carboniloxi, benciloxi o cicloalquil-carboniloxi, esto es, en ninguna parte de D1 existe al menos un único ejemplo de un

346

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

compuesto en el que R4 o R5 sea halógeno, a partir de lo cual se puede afirmar que realmente el documento citado no enseña, en la forma directa y explícita que se requiere al analizar el requisito de la Novedad, al menos un compuesto que se encuentre cobijado por el alcance de las reivindicaciones actualmente presentadas, y mucho menos, por el del capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial, en donde se han realizado mayores limitaciones al alcance de la invención bajo discusión.

- (iii) Adicionalmente, la presente invención ha establecido que los grupos R2 y R2a juntos pueden formar un grupo etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), de tal forma que al encontrarse unido con el anillo principal se da origen a un anillo de ciclopropilo, tal como es específicamente enseñado en el Ejemplo 17 (páginas 41 y 42) de la descripción, siendo ésta una opción que no es enseñada, y mucho menos posible, para los compuestos de D1, toda vez que bajo cualquier circunstancia en la posición equivalente allí se enseña la presencia de un átomo de hidrógeno junto al grupo R3 sin aclarar que estos dos elementos pueden formar un ciclo como el descrito en la presente solicitud;
- (iv) En forma análoga, de conformidad con las enseñanzas de la presente invención, en los compuestos de la presente solicitud nunca podrá darse la situación en la que en la posición ocupada por los sustituyentes R2 y R2a estén presentes simultáneamente dos átomos de hidrógeno, toda vez que de acuerdo con el significado proporcionado para R2, dicho grupo no puede ser hidrógeno, esto es, **en esa posición siempre habrá una sustitución diferente a hidrógeno**. Por el contrario, en los compuestos de fórmula I de D1 se enseña que R3 sí puede ser hidrógeno, por lo que en la posición ocupada por ese grupo se pueden presentar efectivamente dos átomos de hidrógeno al mismo tiempo, más aún, en todos los ejemplos de las páginas 19 a 22 y 24 a 31 se enseña que el grupo R3 equivale a un átomo de hidrógeno y, por tanto, que **todos los compuestos allí revelados presentan una doble sustitución de hidrógeno en esa posición del anillo de benzazepina**.

Vale la pena resaltar que el único aparte de la referencia citada donde se enseña un valor diferente de hidrógeno para R3 es la tabla de la página 23, pero allí mismo se enseñan significados para R y R4 que no se encuentran contemplados dentro de la definición de los grupos R1 y R3 equivalentes, respectivamente, de la

342
347

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

presente invención, por lo que dichas enseñanzas tampoco constituyen una anticipación directa y explícita de las características estructurales que definen a los compuestos de la presente solicitud

Por todo lo anterior, es completamente claro que la referencia citada falla en revelar todos y cada uno de los elementos de los géneros y los compuestos como han sido reivindicados en la presente solicitud, así como también falla en enseñar la misma relación estructural entre tales elementos y, adicionalmente, falla en revelar al menos una especie particular que caiga dentro del alcance definido para los compuestos de la presente solicitud. Por lo tanto, tanto las reivindicaciones actualmente presentadas, como las ahora modificadas más limitadas y que reemplazan a las arriba mencionadas, son novedosas frente a las enseñanzas de D1.

Finalmente, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que solicitudes correspondientes a la presente solicitud colombiana han sido concedidas en los Estados Unidos, Europa y Canadá a pesar de que la misma referencia D1 fue citada en contra de las mismas.

Sobre este particular, atentamente me permito dirigir la atención de ese Despacho al Manual Andino de Patentes, preparado por la Secretaría General de la Comunidad Andina, el cual establece en su acápite "Análisis de la Novedad" varios aspectos que pueden ser útiles para entender que la presente invención se ajusta al sentir de los países Andinos en lo que se relaciona con la novedad de las invenciones. Por ejemplo, el mencionado Manual establece que *"Para determinar la novedad de la invención, **se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención.** El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica"*¹ (resaltado fuera de texto).

En este sentido, es claro que el señor Examinador fallaría en su análisis de novedad de la presente invención, toda vez que está citando un documento que no contiene explícitamente todas las características técnicas estructurales esenciales de los compuestos revelados, tal como han sido expuestos en las reivindicaciones ahora modificadas.

¹ COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio de 2004, Lima, Perú, página 61.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Adicionalmente, el mismo manual establece "*Si todas las características técnicas de la reivindicación independiente se encuentran descritas en un mismo antecedente y además se encuentran íntimamente relacionadas, el objeto de dicha reivindicación carece de novedad. Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva"² (resaltado fuera de texto).*

Es completamente claro entonces, tal como se ha demostrado en las páginas precedentes, que el documento citado en el examen de patentabilidad como referencia capaz de desvirtuar la novedad de la presente solicitud no revela en forma íntimamente relacionada todas las características técnicas esenciales de la invención reivindicada, características que son específicas y esenciales para el adecuado entendimiento de los compuestos reclamados.

En consecuencia, todo lo expuesto demuestra el carácter novedoso de la presente invención con respecto a las enseñanzas del documento D1, toda vez que no enseña de manera directa las características estructurales particulares de los compuestos revelados, **tal como han sido reivindicados en la presente invención, cumpliendo de esta forma con los requisitos exigidos por el Artículo 16 de la Decisión Andina 486 de 2000 de 2000.**

8. Anexo me permito presentar:

- (a) Recibo número 08-48,369, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- (b) Copia del nuevo Capítulo Reivindicatorio, **que reemplaza al actualmente presentado**, en la cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente; y
- (c) Copia de la carátula y de las páginas 202 a 209 de la referencia *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, ed. Harry G. Brittan, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc. New Cork, **1999**.

² Ibid, página 62.

349
349

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

9. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

Lloreda Alicia Ricaurte
C.C. 39.690.713
U = 53215


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



351
351
350
350

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 48.369
FECHA : JUNIO 17 DE 2008

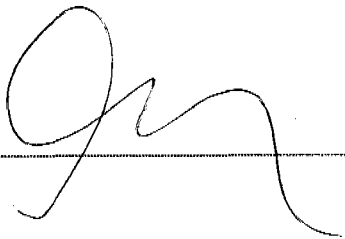
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOROSA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2756081	17/06/2008	1,182,200.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	103,000.00
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
TOTAL :			\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

BO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

heteroarilo indica un grupo aromático monocíclico o policíclico que tiene de 3 a 14 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados de O, N y S;

alcoxi indica -O-alquilo;

C₁₋₈ alquilo indica grupo hidrocarburo de cadena ramificada, lineal o cíclico que tiene de 1 a 8 átomos de carbono;

C₁₋₈ alqueno indica grupo hidrocarburo de cadena ramificada, lineal o cíclico que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y al menos un enlace doble;

alquilo diferente de C₁₋₈ alquilo, indica metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, sec-butilo, terbutilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, n-pentilo, isopentilo, terpentilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, n-hexilo o ciclohexilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R₁ es H.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R₁ es C₁₋₈ alquilo.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R₁ es metilo.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R₁ es n-propilo.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde R₂ es C₁₋₈ alquilo
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde R₂ es metilo.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde R₂ es etilo.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde R₂ es isopropilo.
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde R₂ y R_{2a} forman en conjunto -CH₂-CH₂-.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde R_3 es halógeno.
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde R_3 es cloro.
13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde R_3 es bromo.
14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde R_3 es yodo.
15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde R_3 es perhaloalquilo.
16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde R_3 es CF_3 .
17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde R_3 es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene hasta dos heteroátomos seleccionados de O, N y S.
18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde R_3 se selecciona de tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo e imidazolilo.
19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 en donde R_4 es $-OR_5$.
20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 en donde R_4 es metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi o aliloxi.
21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 en donde R_4 es perhaloalquilo.

22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 en donde R_4 es CF_3 .

23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 en donde R_4 es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene hasta dos heteroátomos seleccionados de O, N y S y hasta dos sustituyentes seleccionados de halógeno y C_{1-8} alquilo.

24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 en donde R_4 se selecciona de tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo e imidazolilo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de halógeno o metilo.

25. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 en donde R_4 es fenilo sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de C_{1-8} alquilo, halógeno y alcoxi.

26. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde R_3 y R_4 tomados en conjunto forman $-O-CH=C(CH_3)-$.

27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde:

R_3 es halógeno; y

R_4 es $-OR_5$ en donde R_5 es C_{1-8} alquilo.

28. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde:

R_3 es halógeno; y

R_4 es metoxi.

29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde:

R_3 es cloro o bromo; y

R_4 es metoxi.

30. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde:

R_3 es halógeno; y

R_4 es aliloxi.

31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

R_2 es metilo, etilo, isopropilo o CH_2OH ; o

R_2 y R_{2a} tomados en conjunto forman $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

R_3 es halógeno, o un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de O, N y S, y hasta dos sustituyentes seleccionados de halógeno y C_{1-8} alquilo;

R_4 es -H, alcoxi, un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de O, N y S y hasta dos sustituyentes seleccionados de halógeno y C_{1-8} alquilo, o fenilo sustituido opcionalmente con hasta dos sustituyentes seleccionados de C_{1-8} alquilo, halógeno y alcoxi;

o R_3 y R_4 tomados en conjunto forman $-\text{O}-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$; y

R_6 es H o metilo.

32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

R_2 es metilo, etilo, isopropilo o CH_2OH ; o

R_2 y R_{2a} tomados en conjunto forman $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

R_3 es cloro, bromo o yodo;

R_4 es alcoxi; y

R_6 es H o metilo.

33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

R_1 es H;

R_2 es metilo;

R_3 es cloro, bromo o tiofeno;

R_4 es alcoxi, pirazoli-3-il o fenilo en donde dicho pirazol contiene opcionalmente hasta dos sustituyentes seleccionados de halógeno y C_{1-8} alquilo, y dicho fenilo contiene opcionalmente un solo sustituyente de halógeno; y

R_6 es H.

34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

- 8-bromo-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 7-aliloxi-8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 7-benciloxi-8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 8-bromo-7-etoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 8-bromo-7-isopropoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- N-propil-8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 7-hidroxi-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 7-aliloxi-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 7-aliloxi-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 7-metoxi-1-metil-8-(2-tienil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 8-bromo-1-ciclopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 8-bromo-1-hidroximetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 8-bromo-1-isopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 8-bromo-7-hidroxi-1-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 7-aliloxi-8-bromo-1-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 8-bromo-7-metoxi-1,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 7-aliloxi-8-bromo-1,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 8-cloro-1-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 8-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 7,8-dicloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- N-metil-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 8-yodo-1-metil-7-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- N-propil-8-yodo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 1-etil-8-yodo-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- 7-(2-fluorofenil)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; y
- 8-bromo-1-metoximetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

- 8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 - 8-cloro-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 - 8-yodo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 - N-metil-8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 - 8-bromo-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 - 8-cloro-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 - 8-yodo-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
 - 7-metoxi-1-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina; y
 - 7-metoxi-1-metil-8-pentafluoroetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina;
- o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo.

36. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, el cual es un enantiómero *R*.

37. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, el cual es un enantiómero *S*.

38. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del siguiente compuesto, y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos del mismo:

8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina.

39. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 38 el cual es un enantiómero *R*.

40. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 38 el cual es un enantiómero *S*.

41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del siguiente compuesto, y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos del mismo:

8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina.

42. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del siguiente compuesto, y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos del mismo:

8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina.

43. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del siguiente compuesto, y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos del mismo:

8-trifluorometil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina.

44. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 43 el cual es un enantiómero *R*.

45. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 43 el cual es un enantiómero *S*.

46. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del siguiente compuesto, y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos del mismo:

8-trifluorometil-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina.

47. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del siguiente compuesto, y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos del mismo:

8-cloro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina.

48. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 47 el cual es un enantiómero *R*.

49. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 47 el cual es un enantiómero *S*.

50. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del siguiente compuesto, y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos del mismo:

8-bromo-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina.

51. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del siguiente compuesto, y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos del mismo:

8-yodo-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina.

52. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del siguiente compuesto, y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos del mismo:

7,8-dicloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina.

53. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del siguiente compuesto, y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos del mismo:

7,8-dicloro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina.

54. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del siguiente compuesto, y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos del mismo:

8-cloro-7-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina.

55. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del siguiente compuesto, y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos del mismo:

8-cloro-7-fluoro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina.

56. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 55, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

57. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 55 y su enantiómero, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

58. Una composición farmacéutica que comprende un racemato de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 55 y su enantiómero, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

1

3,652,543

PROCESS FOR THE PRODUCTION OF 1,2,4,5-TETRAHYDRO-3-AZEPINES

Karl Hoegerle, Basel, Switzerland, assignor to Geigy
Chemical Corporation, Ardsley, N.Y.
No Drawing. Filed Feb. 15, 1968, Ser. No. 705,612
Claims priority, application Switzerland, Feb. 17, 1967,
2,386/67

Int. Cl. C07d 41/08

U.S. Cl. 260—239 BB

3 Claims 10

ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

Process for the production of 1,2,4,5-tetrahydro-3-azepines from styrene via N-aziridinyl-alkyl-benzenes, and halogeno-alkylamino-alkyl-benzenes, which latter intermediates are useful as herbicides; from the latter, the corresponding 1,2,4,5-tetrahydro-3-azepines are obtained in a simple, industrially applicable process and in very satisfactory yields. 1,2,4,5-tetrahydroazepines are useful as intermediates in the production of antihypertensive agents, hypoglycemic agents and some possess themselves anorexogenic properties.

In a first aspect, the present invention concerns a new process for the production of 1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepines.

In a second aspect, the invention relates to new phenethylammonium salts as well as compositions containing these novel salts as herbicidally active ingredients, and to a method of controlling weeds and other undesirable plant growth with the aid of these novel salts.

Up to the present, no economically workable process for the production of 1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepines which, in the azepine ring, have no substituents or, e.g. have hydrocarbon radicals as C-substituents, has been disclosed. It is true that unsubstituted 1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepine is obtained in good purity by high pressure hydrogenation of 1,2-phenyldiacetonitrile in ammonia with a nickel catalyst [P. Ruggli et al., *Helv. Chim. Acta.* 18, 1394 (1935) and 20, 925-927 (1937)] but bad yields are obtained. The application of this process to 1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepines having hydrocarbon radicals as C-substituents in the azepine ring has not been disclosed and would be uneconomical. In addition, the starting materials needed therefor would be very difficultly accessible. However, as such tetrahydro-3-benzazepines have become of considerable importance in the last few years, it became necessary to develop a simple and economically workable process for the production of these and similar compounds. (1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepines are also referred to in the literature as 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepines.)

According to the process of the invention, 1,2,4,5-tetrahydro-3-azepines are produced as follows.

FIRST STAGE

A compound of the formula



wherein:

A represents the bridging members of an unsubstituted or substituted carbocyclic aromatic ring system, and

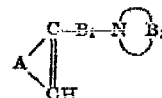
B represents an alkenyl radical having preferably not more than two or three straight-chain carbon atoms, the double bond of which radical is conjugated with the $\text{C}=\text{CH}$ bond in Formula I, is reacted with a cyclic amine of the formula

2



(IIa)

wherein B_2 represents an ethylene bridging member which can have substituents which are inert under the reaction conditions of this and the subsequent process stages, in the presence of an alkali metal, preferably sodium metal. There is obtained a compound of the formula



(II)

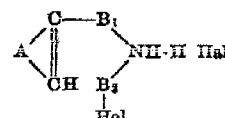
wherein:

A and B_2 have the meanings given above, and

B_1 represents an ethylene bridging member any substituents of which must be inert under the reaction conditions of the subsequent process steps.

SECOND STAGE

The intermediate of Formula II obtained from the first stage of the process according to the invention is then reacted with hydrogen halide in the presence of a solvent and an intermediate product of the formula



(III)

wherein A, B_1 and B_2 have the same meanings as given hereinbefore, and Hal represents a halogen atom of an atomic number of at least 17, is obtained.

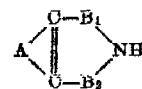
Hydrogen chloride and hydrogen bromide are the most suitable hydrogen halides for this second stage of the process according to the invention, but also hydrogen iodide can be used. As solvents, in particular alkanols and water as well as alkanol and water mixtures can be used. The lower alkanols such as methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol etc. are the preferred alkanols. In the process according to the invention, the hydrogen halide is used preferably in the form of an alkanolic solution; methanol and ethanol are particularly suitable. In general, the temperatures for the reaction with the hydrogen halide are between -10 to 30°C ., preferably 10 to 20°C .

Other suitable solvents are, e.g. acetone, methylethyl ketone, acetone/ethanol, methanol/diethyl ether, ethanol/diethyl ether or diethyl ether.

Preferably, organic solvents in which the salt of Formula III has a low solubility are chosen so that the salt can be isolated by filtration.

THIRD STAGE

The intermediate of Formula III is then reacted with a Lewis acid at temperatures between 100 and 300°C ., and the resulting end product formed of the formula



(IV)

wherein A, B_1 and B_2 have the above-given meanings, is then recovered in a conventional manner from the reaction mixture.

The following Lewis acids can be used in the third stage of the process according to the invention: aluminum chloride, antimony pentachloride, iron-III chloride, tellurium chloride, tin chloride, titanium tetrachloride, bismuth chloride, zinc chloride as well as the corresponding bromides and iodides, also borotrifluoride or borotrichloride; other suitable Lewis acids are: sulphuric acid, phosphorus pentoxide or polyphosphoric acids. The Lewis acid is generally added to the reaction mixture in an amount of 0.05 to 5 mol, preferably 1 to 1.5 mol per mol

3

of compound of Formula III. The reaction temperatures with the Lewis acid lies between 100 and 300° C., preferably between 150 and 250° C. The tetrahydro-3-azepines are isolated pouring the reaction mixture onto ice and then adding preferably an inorganic base, e.g. an alkali hydroxide such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, or an alkaline earth oxide.

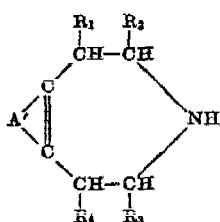
In general, the reaction of the intermediate products of Formula III with a Lewis acid does not require a solvent or diluent, if desired however, nitrobenzene, dioxane, etc. for example can be used as solvents.

In Formulas I to IV the grouping



represents more in particular a mono- or poly-nuclear, carbocyclic aromatic ring system such as the phenylene, naphthylene or tetrahydronaphthylene radical. These ring systems can be substituted or unsubstituted. Examples of substituents are non-ionogenic substituents such as alkyl, alkenyl, dialkylamino, acylamino, halogenoalkyl, acyl, halogen, etc., or ionogenic radicals such as hydroxy, mercapto, amino, alkylamino carboxyl. Several identical or different substituents can be present. The ethylene bridging members B₁ and B₂ can have ionogenic and/or non-ionogenic substituents, preferably however, unsubstituted or substituted hydrocarbon radicals such as alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl or phenyl radicals, halogen up to the atomic number 35, nitro groups, etc. In addition they can form part of a 5- to 8-membered cycloaliphatic or heterocyclic ring system.

In a preferred mode of carrying out the process according to the invention in practice, tetrahydro-3-benzazepines of the more restricted formula

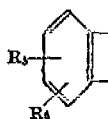


(IVA)

wherein A' represents the bridging members of an unsubstituted or substituted phenylene radical, and more preferably the grouping



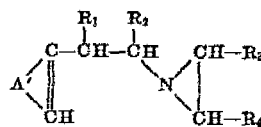
represents



wherein each of R₅ and R₆ independently represents hydrogen, halogen having an atomic number of at most 35, an alkyl radical having 1 to 4 carbon atoms or the trifluoromethyl radical, and R₁, R₂, R₃ and R₄ independently of each other represent hydrogen, a halogen atom up to the atomic number 35, an alkyl, alkenyl, cycloalkyl or cycloalkenyl radical, an unsubstituted or substituted phenyl radical; more preferably, however, hydrogen, alkyl of from 1 to 6 carbon atoms, or a phenyl radical any substituent of which is selected from halogen of an atomic number of at most 35 and lower alkyl, or at most two of these substituents represent cycloalkyl of from 3 to 7 carbon atoms; and the pairs of symbols R₁ and R₂ on the one hand and R₃ and R₄ on the other, can each also represent a polymethylene bridging member, especially, however, R₃ and R₄ when taken together, represent a tri-

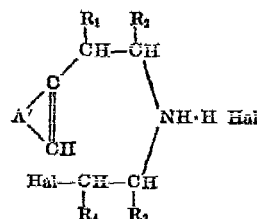
4

methylene or tetramethylene bridge; are produced by reacting an aziridine derivative of the formula



(V)

wherein A', R₁, R₂, R₃ and R₄ have the meanings given in Formula IVA, with a hydrogen halide in an alkanol, and heating the phenylethylammonium halide obtained of the formula



(VI)

wherein A', R₁, R₂, R₃ and R₄ have the meanings given in Formula IVA and Hal represents a halogen atom, with a Lewis acid, preferably with aluminum chloride and, then, to isolate the free benzazepine of Formula IVA, adding a strong inorganic base, e.g. an alkali metal hydroxide to the reaction product.

The phenylene radical formed by



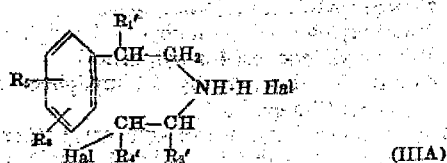
can be mono- or poly-substituted, e.g. by halogen, alkyl, alkylamino, dialkylamino, acylamino, halogeno-alkyl, alkoxy carbonyl, alkoxyalkyl, acyl, hydroxy, mercapto, amino, etc. Several substituents can be identical or different. If one or more of the symbols R₁, R₂, R₃ and R₄ represents halogen then, by this, preferably fluorine and chlorine are to be understood. By low alkyl radicals are meant those having 1 to 6 carbon atoms such as methyl, ethyl, the propyl, butyl, pentyl and hexyl radicals; by cycloalkyl or cycloalkenyl radicals are meant, e.g. the cyclopropyl, cyclohexyl, or cycloheptyl radicals. A phenyl radical symbolised by one or more of the symbols R₁, R₂, R₃ and R₄ can contain the substituents mentioned above. Preferably the trimethylene, tetramethylene and pentamethylene group are meant by a polymethylene bridge which can be formed by the pairs of symbols R₁, R₂ and R₃, R₄.

The process according to the invention enables tetrahydro-3-benzazepine to be produced in good yield and high purity in a simple and economical way. It has a particular advantage in that the starting materials necessary therefor are easily accessible. Some of the 1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepines which can be produced according to the invention are known (P. Ruggli et al., loc. cit.). The known and, particularly, the new compounds of Formula IV are of great importance as intermediate products for pharmaceuticals. Among such pharmaceuticals are, for instance, antihypertensive agents described in U.S. patent 3,093,632, and hypoglycemic agents [cf. U.S. patent application Ser. No. 667,363 filed Sept. 13, 1967 (South African patent application 67/5527 published Mar. 14, 1968)]. Some of the compounds of Formula IV also have biocidal properties so that they can also be used in pest control, and some possess anorexogenic properties.

The starting materials of Formula II can be obtained according to German Pat. No. 830,048, or according to British Pat. No. 692,368, or according to Herbert Bestian, Ann. 566, pp. 238-239, by adding α,β -alkylene imines to styrenes in the presence of alkali metal.

5

In a second aspect, the invention provides new phenethylammonium salts of the formula

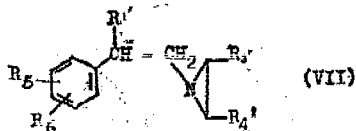


wherein each of R_1 , R_3 and R_4 , independently, represents hydrogen, an alkyl radical with 1 to 6, but preferably 1 to 4 carbon atoms, or a phenyl radical any substituent of which is selected from halogen having an atomic number of at most 35 and alkyl of from 1 to 4 carbon atoms, and at most two of the symbols R_1 , R_3 and R_4 represents 3- to 7-membered cycloalkyl, or R_3 and R_4 together represent the trimethylene or tetramethylene group, each of R_5 and R_6 have the same meanings as in Formula IV A, and Hal represents chlorine or bromine, with the proviso that at least one of the symbols R_1 to R_6 is a substituent other than hydrogen.

While the new phenethylammonium salts of Formula III A are useful as intermediate products for pharmaceuticals as mentioned hereinbefore, those wherein each of R_1 , R_3 and R_4 , independently represents hydrogen or the methyl radical, and each of R_5 and R_6 independently represents hydrogen, halogen having an atomic number of at most 35 or an alkyl radical of from 1 to 4 carbon atoms also possess herbicidal activity.

As alkyl radicals R_1 to R_6 in Formula III A are meant straight or mono- or polybranched alkyl radicals, such as the methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec. butyl or tert. butyl radical as well as the various pentyl and hexyl radicals. When R_1 , R_3 and R_4 represent 3- to 7-membered cycloalkyl, they are e.g. the cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl radical. As halogen having an atomic number of at most 35, in particular chlorine and bromine are meant.

The new phenethylammonium salts of Formula III A are produced by reacting an aziridine derivative of the formula



wherein R_1 to R_6 have the meanings given above, with a hydrogen halide in the presence of a solvent as described in the second stage of the process according to the first aspect of the invention.

The following non-limitative examples illustrate the invention further. The temperatures are given in degrees centigrade and, where not otherwise stated, parts and percentages are given by weight.

EXAMPLE 1

1st step

900 parts by volume of styrene are added dropwise while stirring to 745 parts of ethylene imine and 9 parts of metallic sodium; 100 parts by volume thereof are added dropwise quickly whilst the remaining 800 parts by volume are so dropped in that the temperature of the reaction mixture is 40-50°. On completion of the dropwise addition, the mixture is stirred overnight at room temperature. The unreacted sodium is removed by mechanical means and the excess ethylene imine is distilled off under reduced pressure. The residue is fractionated in vacuo. The 1-phenyl-2-(N-aziridinyl)-ethane so obtained boils at 48°/0.1 torr; $n_D^{20}=1.5205$. (Yield rate 90% calculated on styrene.)

2nd step

500 parts by volume of methanol are stirred and, in an ice bath, saturated with hydrogen chloride: 100 parts of

6

1-phenyl-2-(N-aziridinyl)-ethane dissolved in 100 parts by volume of methanol are added dropwise at a temperature of 10-15°. The solution is then concentrated to dryness and the residue is dried in a drying chamber. The N(2-chloroethyl)-phenylethylammonium chloride formed melts, when recrystallised from ethanol/glacial acetic acid, at 188-190°. (Yield rate 99%.)

Analysis.—Calculated (percent): C, 54.55; H, 6.87; N, 7.37; Cl, 32.31. Found (percent): C, 54.56; H, 6.78; N, —; Cl, 32.33.

3rd step

389 parts of N(2-chloroethyl)-phenylethylammonium chloride are finely pulverised, mixed with 470 parts of aluminum chloride and the mixture is slowly heated in an oil bath to 180° (bath temperature) and kept at this temperature for 12 hours. After cooling to about 100°, the melt is poured onto ice. 2500 parts by volume of an aqueous 30%-sodium hydroxide solution are added to this stirred solution and, after the precipitate has dissolved, it is extracted with ether. The ethereal solution is dried over magnesium sulphate/potassium carbonate, the drying agent is filtered off and the ether is evaporated. The residue is fractionated in vacuo. The 1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepine obtained boils at 65°/0.1 torr (M.P. 10°); $n_D^{20}=1.565$. (Yield rate 73% calculated on styrene.)

The hydrochloride melts at 248-250°.

Analysis.—Calculated (percent): C, 81.58; H, 8.90; N, 9.52. Found (percent): C, 81.27; H, 8.83; N, 9.45.

EXAMPLE 2

(a) 900 parts by volume of styrene are added dropwise while stirring to 1000 parts of propylene imine and 9 parts of metallic sodium; 100 parts by volume thereof are added dropwise quickly whilst the remaining 800 parts by volume are so dropped in that the temperature of the reaction mixture is 40-45°. On completion of the dropwise addition, the mixture is stirred overnight at room temperature. The unreacted sodium is removed by mechanical means and the excess propylene imine is distilled off under reduced pressure. The residue is fractionated in vacuo. The 1-phenyl-2-(N-2'-methyl-aziridinyl)-ethane so obtained boils at 60°/0.1 torr; $n_D^{20}=1.5066$. (Yield rate 52% calculated on styrene.)

(b) 500 parts by volume of methanol are stirred and, in an ice bath, saturated with hydrogen chloride. 100 parts of 1-phenyl-2-(N-2'-methyl-aziridinyl)-ethane dissolved in 100 parts by volume of methanol are added dropwise at a temperature of 10-15°. The solution is then concentrated to dryness and the residue is dried in a drying chamber. The N-(1'-methyl-2'-chloroethyl)-N-phenethylammonium chloride formed melts, when recrystallised from ethanol, at 160-165°. (Yield rate 99%.)

EXAMPLE 3

281 parts of 1-phenyl-1-methyl-2-(1'-aziridinyl)-ethane, (produced according to Example 2 from α -methyl styrene and ethylene imine) are added to 800 parts by volume of ethyl alcohol which has been saturated with hydrogen chloride. The temperature of the reaction mixture rises to 30° and a crystalline precipitate is formed. The precipitation is completed by the addition of diethyl ether. The precipitate is filtered off and washed several times with ether. The N-(2-chloro-ethyl)-N-(β -methylphenethyl)-ammonium chloride formed melts at 178-180°. (Yield rate 75% calculated on α -methyl styrene.)

234 parts of the latter chloride are heated for 15 hours at 170° with 200 parts of aluminium chloride. While still hot, the reaction mixture is poured onto ice and the mixture is made alkaline with 2000 parts by volume of 30% aqueous sodium hydroxide solution. A brown oil separates. The alkaline solution is extracted several times with ether. The combined ether extracts are dried over potassium carbonate/magnesium sulphate, the ether is distilled off and the oily residue is fractionated. The 5-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepine so obtained

7
boils at 72° under 0.6 torr ($n_D^{20}=1.5580$). (Yield rate 69% calculated on α -methyl styrene.)

EXAMPLE 4

14 g. of polyphosphoric acid are heated to 150° and 1 g. of N-(β -chloro- β -phenylethyl)-N-phenylethyl-ammonium chloride is added in portions. On completion of the addition, the whole is kept for half an hour at 150°. The clear solution is poured onto 15 g. of ice whereupon a precipitate is formed. The mixture is made alkaline with 30% NaOH while cooling and the oil which separates is taken up in methylene chloride. After distilling off the methylene chloride, the 1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine is distilled under high vacuum at 140-150°. (Yield rate about 75% calculated on the starting phenylethylammonium chloride.)

The phenylethylammonium chlorides listed in the first column of the following table are obtained in the manner described in Examples 1 and 2 from corresponding 1-aryl-2-(1'-aziridinyl)-ethanes and ethanolic hydrochloride. These are then reacted with aluminium chloride and then with alkali to form the 1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepines given in the 3rd column.

Phenylethylamine hydrochloride	M.P., degrees	1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepine	Physical data
N(2'-chloroethyl)-4-chlorophenylethylammonium chloride.	189-191	7-chloro-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepine hydrochloride.	B.P. 100-120°; 0.1 torr; M.P. 171-173°.
N(1'-methyl-2'-chloroethyl)-phenylethylammonium chloride.	160-165	2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepine	B.P. 60°; 0.2 torr.
N(β -chloro- β -phenylethyl)-phenylethylammonium chloride.	168-170	1-phenyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepine	Cannot be distilled; $n_D^{20}=1.4670$.
N(2-chlorocyclohexyl)-phenylethylammonium chloride.	165-167	1,2,3,4,4a,6,7,11b-octahydro-5H-dibenz[d,b]azepine	Cannot be distilled.
N(2'-chloroethyl)- α -methylphenylethylammonium chloride.	149-151	4-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepine	B.P. 64°; 0.2 torr.
N(2'-chloroethyl)- β -methyl-4-isopropylphenylethylammonium chloride.	184-186	5-methyl-8-isopropyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepine.	B.P. 71-72; 0.2 torr; $n_D^{20}=1.5554$.

For instance, the phenethylammonium chlorides listed below are obtained in the manner described in Examples 2 and 3 from corresponding 1-aryl-2-(1'-aziridinyl)-ethanes and ethanolic hydrogen chloride.

- (1) N-(2'-chloroethyl)-N-(4-chlorophenethyl)-ammonium chloride, M.P. 189-191° C.,
- (2) N-(2'-chloroethyl)-N-(β -methyl-4-isopropylphenyl)-ammonium chloride, M.P. 184-186° C.,
- (3) N-(2'-chloroethyl)-N-(β -methyl-phenethyl)-ammonium chloride, M.P. 178-180° C.,
- (4) N-(2'-chlorocyclohexyl)-phenethylammonium chloride, M.P. 165-167° C.,
- (5) N-(2'-chloro-2'-phenylethyl) - N - phenethylammonium chloride, M.P. 168-170° C.

The production of herbicidal compositions occurs by methods known per se by intimately mixing and milling the active substances of Formula IIIA with suitable carriers and/or distributing agents.

The herbicidal compositions according to the invention are produced in the known way by intimately mixing and milling active substances of Formula IIIA with suitable carriers, optionally with the addition of dispersing agents or solvents which are inert to the active substances. The active substances can be present and used in dusts, sprinkling agents, granulates, coated granules, impregnated granules, homogeneous granules; wettable powders, pastes, emulsions; solutions and aerosols.

The concentration of active substance in these compositions is, e.g. 0.01 to 80%.

Other biocidal active substances or agents can be admixed with the compositions according to the invention. Thus, the new compositions, in addition to the compounds mentioned of Formula IIIA can contain, e.g. insecticides, other herbicides, fungicides, bactericides, fungistatists, bacteriostatics or nematocides, to widen the range of action.

8
As herbicides can be mentioned, for instance, halogen-diamino-, alkoxy-diamino- and alkylthio-diamino-s-triazines, in particular,

- 2-chloro-4-methylamino-6-isopropylamino-s-triazine,
- 2-chloro-4,6-diethylamino-s-triazine,
- 2-chloro-4-ethylamino-6-isopropylamino-s-triazine,
- 2-chloro-4,6-diisopropylamino-s-triazine,
- 2-chloro-4-ethylamino-6-diethylamino-s-triazine,
- 2-chloro-4,6-bis-diethylamino-s-triazine,
- 2-chloro-4-diethylamino-6-isopropylamino-s-triazine,
- 2-chloro-4-ethylamino-6-(3'-methoxy-propylamino)-s-triazine,
- 2-methoxy- and 2-methylthio-4,6-diethylamino-s-triazine,
- 2-methoxy- and 2-methylthio-4-ethylamino-6-isopropylamino-s-triazine,
- 2-methoxy- and 2-methylthio-4,6-diisopropylamino-s-triazine,
- 2-methylthio-4-isopropylamino-6-(3'-methoxy-propylamino)-s-triazine,
- 2-methoxy-4,6-bis-(3'-methoxypropylamino)-s-triazine, and
- 2-methylthio-4,6-bis-(3'-methoxypropylamino)-s-triazine.

The compositions according to the invention can also contain synthetic fertilisers and trace elements.

The following examples serve to illustrate the application part of the present invention; where not otherwise stated, parts mean parts by weight.

Wettable powder

The following components are used to produce a 50% wettable powder:

- 50 parts of N-(1'-methyl-2'-chloroethyl)-N-phenethylammonium chloride
- 5 parts of a dibutylphenyl/ethylene oxide condensate,
- 5 parts of a naphthalene sulphonic acid/phenol sulphonic acid/formaldehyde condensation product,
- 40 parts of Champagne chalk.

The active substances mentioned are drawn onto the carriers and then mixed and milled with the additives given. Wettable powders having excellent wettability and suspendability are obtained. Suspensions of any concentration desired can be obtained from such wettable powders by dilution with water.

Granulate

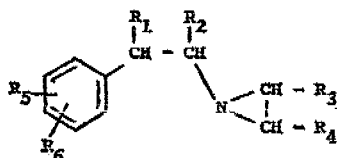
90 parts of a granular carrier, e.g. sand, kaolin, montmorillonite, are moistened with 1.5 parts of water, isopropanol or polyethylene glycol and mixed with 10 parts of N-(2'-chloro-ethyl)-N-(β -methyl-phenethyl)-ammonium chloride.

These compositions are applied preferably in such amounts that at least about 0.5 kg., but not more than 5 kg. of active ingredient are applied per hectare of area in which the growth of weeds and undesirable grasses is to be controlled.

We claim:

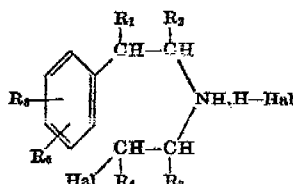
- 1. A process for the production of a 1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepine, comprising

(a) reacting an aziridine derivative of the formula:



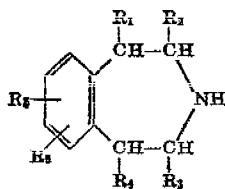
with a hydrogen halide in a solvent selected from the group consisting of water, alkanols having up to 4 carbon atoms, diethyl ether, methylethyl ketone, acetone, and mixtures thereof,

(b) heating the resulting phenethylammonium halide of the formula:



and a Lewis acid at a temperature of from about 100° C. to 300° C., and

(c) recovering the resulting 1,2,4,5,-tetrahydro-3-azepine of the formula:



in which formula each of R₁, R₂, R₃ and R₄ represents hydrogen, alkyl

10

of from 1 to 6 carbon atoms; one or two of R₁, R₂, R₃ and R₄ may also represent cycloalkyl of from 3 to 7 ring carbon atoms, unsubstituted phenyl, or phenyl substituted by a member selected from the group consisting of halogen of an atomic number of at most 35 and lower alkyl,

or R₃ and R₄ taken together represents trimethylene or tetramethylene,

each of R₅ and R₆ represents hydrogen, halogen of an atomic number of at most 35, lower alkyl or trifluoromethyl, and

Hal represents halogen of an atomic number of at least 17.

2. A process as described in claim 1, wherein said Lewis acid is aluminum trichloride.

3. A process as described in claim 1, wherein said Lewis acid is polyphosphoric acid.

References Cited

UNITED STATES PATENTS

3,393,192	7/1968	Walters et al.	260-239
3,442,890	5/1969	Larsen et al.	260-239

OTHER REFERENCES

Elderfield, Heterocyclic Compounds, vol. 9, (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1967), pp. 246-248.

Wagner et al., Synthetic Organic Chemistry, (New York, 1953), pp. 2-3 and 317-323.

Weissberger, editor, Chemistry of Heterocyclic Compounds, vol. 19, Part One, (Interscience, New York, 1964), p. 551.

ALTON D. ROLLINS, Primary Examiner

U.S. Cl. X.R.

71-93, 121; 260-239 E, 570.5 R, 570.5 CA, 570.8 R; 424-244

365
367

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., 24/01/2008

Abogada
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderada

ASUNTO	Radicación	04100885
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	11626
	Folios	

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	PCT/US2003/011076		
Fecha de Presentación Internal.	11/04/03		

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 le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 45 a 122
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 14 a 24 como se radicó inicialmente
Folios 123 a 145 modificadas
Folios 351 a 359 modificadas como respuesta del solicitante al primer examen de fondo.
- 1.3. Prioridad: Fecha: 12/04/2002, 23/08/2002, 18/12/2002,
10/04/2003
País: US
Número: 60/372,058, 60/405,495, 60/434,607,
10/410,991
- 1.4 Respuesta del solicitante: Folios: 337 a 349

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: **MODULADORES DEL RECEPTOR 5HT_{2c}**. Número de folio: 1.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en nuevos compuestos moduladores del receptor 5HT_{2C} útiles en composiciones usadas para el tratamiento de la obesidad.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos útiles para la obesidad sin efectos secundarios como aumento de la presión arterial, defectos cardíacos o malestares gastrointestinales.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición de fórmula (I) con acción estimulante de la 5-HT (neurotransmisión de la serotonina) sobre el receptor 5HT_{2C} con un importante papel en el control del consumo de alimentos, trastorno obsesivo-compulsivo, depresión y epilepsia, por lo cual está dirigido al tratamiento de la obesidad disminuyendo con seguridad el consumo de alimentos y el peso corporal.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K 31/55 C07D 223/14

3. De la solicitud de Patente (según el caso)

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Una vez revisado el capítulo reivindicatorio esta dependencia encuentra:

- El solicitante no es conciso cuando incluye en sus reivindicaciones los compuestos: **“hidrato” o “solvato” o “enantiomero”**. Al realizar la lectura del capítulo reivindicatorio, se encuentra que las frases resultan imprecisas, dado que **no es posible saber con exactitud a que compuesto(s) específicos se refiere** con dichos términos por lo tanto se requiere al solicitante para eliminarlos de su capítulo reivindicatorio.

El objeto de la solicitud no es conciso e incumple así mismo con el requisito de concisión, dadas las observaciones esbozadas en los numerales precedentes. En este sentido se requiere al interesado para que realice las modificaciones correspondientes a fin de subsanar las no conformidades encontradas por este Despacho.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 12/04/2002

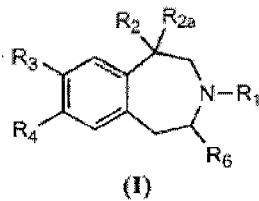
Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D ₂	US 3652543	PROCESS FOR THE PRODUCTION OF 1, 2, 4, 5-TETRAHYDRO-3-AZEPINES	1972/03/28

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

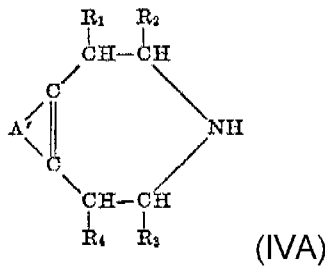
5.1. Novedad (artículo 16 D486)

Reivindicaciones 1 – 55: Compuesto de fórmula (I):

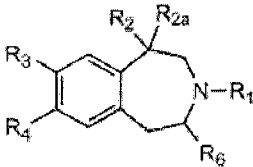
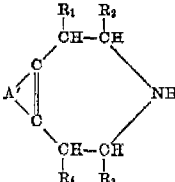
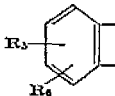


Reivindicación 56 - 58: Composición que comprende un compuesto y un portador o excipiente.

D₂ que enseña compuestos tetrahidro – 3 – benzazepinas de fórmula (IVA) que son producidas por reacción de un derivado aziridina de fórmula (V) con un hidrógeno de haluro en alcohol (Ver folios: 365-366). Igualmente enseña procesos para la producción de 1, 2, 4, 5- tetrahidro-3- azepinas del estireno via N-aziridinil-alquilo-bencenos, y halógeno alquilamino-alquil-benzenos con intermediarios útiles como herbicidas. 1, 2, 4, 5-tetrahidroazepinas son útiles como intermediarios en la producción de agentes antihipertensivos, hipoglicemiantes y anorexogénicos.



♦ Los elementos característicos de los compuestos reivindicados, habían sido divulgados previamente en el Estado de la Técnica según el cuadro siguiente:

SOLICITUD		ANTERIORIDAD (D ₂)		
(I)	 (I)	(IVA)		
R ₁	H		H	IGUAL
R ₂	Alquilo	R ₁	Alquilo	IGUAL
R _{2a}	H		H	IGUAL
		R ₂	H	IGUAL
		R ₄	H	IGUAL
R ₆	H, alquilo	R ₃	H, alquilo	IGUAL
R ₃	Halógeno	A'		IGUAL
R ₄	Halógeno, H			
Donde : R ₅ Y R ₆ = H, halógeno				

De manera que el objeto de esta solicitud, tal como aparece en las reivindicaciones 1 – 58 no es nuevo.

De la misma forma las composiciones reivindicadas no son nuevas pues los compuestos y/o enantiómeros que están contenidos en ellas no son nuevos.

6 Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D ₂	US3652543	1 - 58	NOVEDAD

7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- Dice el solicitante que la fórmula (I) reivindicada representa únicamente un pequeño número de compuestos que ha sido profusa y adecuadamente definido en la descripción, la cual contiene 54 ejemplos de síntesis separados que cubren un amplio rango de posibles sustituyentes alrededor del núcleo de benzazepina, los cuales proporcionan un soporte adecuado para el género completo de fórmula (I) tal como ha sido reivindicado. Por lo tanto cada uno de los posibles compuestos abarcados está química y estructuralmente definido. Por lo tanto la fórmula (I) no describe un número inmenso de compuestos tal como es alegado por el examinador sino que por el contrario representa un estrecho género que está completamente sustentado en la descripción. No obstante el solicitante ha decidido modificar las reivindicaciones para que contengan únicamente una reivindicación independiente en la cual la definición de la fórmula general (I) ha sido significativamente limitada y refleja ahora en forma más cercana los compuestos de los ejemplos.

Se aclara al solicitante ha sido superada la objeción en cuanto a la amplitud de la materia al proteger al presentar la fórmula (I) como única reivindicación independiente, la cual a su vez ha sido modificada y limitada.

- Dice el solicitante que la descripción contiene los resultados de los ensayos en los ejemplos 56 y 57, y que por lo tanto una descripción así de clara y completa sobre la funcionalidad tanto in vivo como in Vitro permite adecuadamente a una persona versada en la materia llevar a cabo la invención y en consecuencia el alcance completo de la fórmula (I) esta funcionalmente totalmente definido.

Se informa al solicitante que tal como él lo sugiere, se tendrán en cuenta estos ejemplos tal como fueron presentados.

- Dice el solicitante que no comprende la razón por la cual se han objetado los términos “sal”, “solvato”, “hidrato”, toda vez que los términos corresponden a expresiones del estado de la técnica que son omnipresentes y fácilmente

comprendidas por parte de una persona versada en la materia y que los términos se encuentran definidos en la descripción.

Se recuerda al solicitante que el capítulo reivindicatorio debe ser conciso por si mismo y que no basta para hacerlo comprensible que los términos se encuentren definidos en el capítulo descriptivo. Por lo tanto no se aceptan dichos términos no por no ser comprensibles para una persona medianamente versada en la técnica sino por no ser posible saber cuales son los solvatos, y cuales son los hidratos que específicamente está pretendiendo proteger. En este caso es posible admitir únicamente proteger universalmente cualquier tipo de "sal" del compuesto reivindicado.

- Dice el solicitante que el análisis realizado es incompleto y la conclusión de falta de novedad es errónea ya que parece ser que la objeción del examinador ha sido presentada porque percibe una superposición entre las fórmulas generales reveladas en D1 y las fórmulas enseñadas en las reivindicaciones de la presente solicitud. Esta percepción no significa una anticipación "relevante" por parte del estado de la técnica citado frente a la materia actualmente reivindicada, ya que la simple superposición de algunos significados no corresponde a una verdadera anticipación ya que una reivindicación solo puede ser considerada como anticipada si cualquiera de las estructuras dentro de su alcance ha sido revelada explícitamente con todas sus características técnicas fundamentales, por parte del estado de la técnica citado.

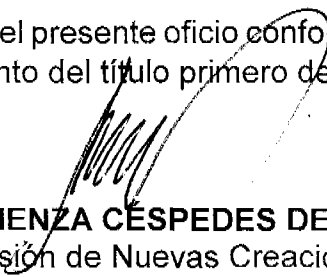
Se aclara al solicitante que en este caso la solicitud ha sido considerada como nueva frente a D1, única y exclusivamente por diferir en que en los compuestos de la presente solicitud nunca podrá darse la situación en la que en la posición ocupada por los sustituyentes R_2 y R_{2a} estén presentes simultáneamente dos átomos de H, toda vez que de acuerdo con el significado proporcionado para R_2 dicho grupo no puede ser Hidrógeno, esto es, en esa posición siempre habrá una sustitución diferente a Hidrógeno. Por el contrario en los compuestos de fórmula (I) de D1 se enseña que R_3 sí puede ser Hidrógeno y también existe la posibilidad de que sean dos átomos de H al mismo tiempo. Si no fuera por esta pequeña diferencia no podría considerarse nueva la invención ya que si algunos grupos de sustituyentes se sobreponen a la estructura general revelada por el estado de la técnica, se convierte en una evidencia contundente de que algunas de las estructuras ya habían sido enseñadas o sugeridas por la anterioridad sin necesidad de que alguna de sus estructuras haya sido mostrada de forma explícita dentro de su alcance. En el nuevo examen de patentabilidad precisamente se observa que muchas de las estructuras en sus elementos técnicos constitutivos ya habían sido consideradas por la anterioridad D2 dentro de una de sus fórmulas generales, por lo tanto la invención no es nueva pues ya existía dentro del estado de la técnica.

- Este despacho no considera como un argumento válido el hecho de que haya sido otorgada la patente en otros países ya que cada país es responsable de sus propios exámenes de patentabilidad.

370
372

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
16 OCT. 2003

CONCEPTO TÉCNICO No. 2644	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202087
-------------------------------------	--

α