

EUROPÄISCHE EIGNUNGSPRÜFUNG 2013

Aufgabe B(Ch)

Chemie

Diese Prüfungsaufgabe enthält:

- | | | |
|---|---|---------------------|
| * | Beschreibung der Anmeldung | 2013/B(Ch)/DE/1-4 |
| * | Ansprüche | 2013/B(Ch)/DE/5-6 |
| * | Bescheid | 2013/B(Ch)/DE/7-8 |
| * | Dokument D1 | 2013/B(Ch)/DE/9-12 |
| * | Dokument D2 | 2013/B(Ch)/DE/13-14 |
| * | Schreiben der Anmelderin
(einschließlich neuer Anspruchsatz) | 2013/B(Ch)/DE/15-16 |



Beschreibung der Anmeldung

Harnstoff-Derivate und ihre Verwendung als Abwehrmittel

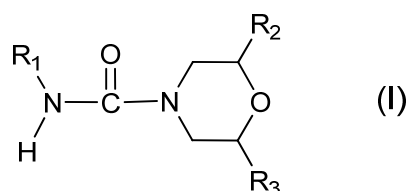
[001] Die Erfindung betrifft neue Harnstoff-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Abwehrmittel gegen Insekten (beispielsweise Mücken) und Spinnentiere (beispielsweise Milben oder Zecken).

[002] Man ist ständig auf der Suche nach Abwehrmitteln, die eine hohe Aktivität und im Wesentlichen keine Toxizität gegenüber Tieren und Menschen aufweisen.

[003] Besonders bekannt und seit längerer Zeit in Gebrauch ist das DEET. Harnstoff-Derivate, die eine insektenabwehrende Wirkung besitzen, sind ebenfalls bekannt.

[004] Ein erheblicher Nachteil der bekannten Abwehrmittel ist ihre zu geringe oder relativ kurze, nur wenige Stunden anhaltende Wirkung.

[005] Es wurden nun neue, Morpholin-Ringe enthaltende Harnstoff-Derivate der Formel (I)



gefunden, worin

R₁, R₂, R₃ unabhängig voneinander für ein gegebenenfalls substituiertes Alkyl stehen,

sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.



[006] Bevorzugt sind Verbindungen, bei denen

R_1 für Niederalkyl und

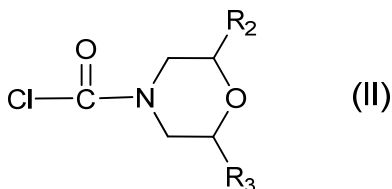
R_2, R_3 unabhängig voneinander für durch Cl, F, OH oder CN substituiertes Niederalkyl stehen.

[007] Als Substituenten der Gruppen R_2 und R_3 sind CN oder F bevorzugt. Besonders bevorzugt ist CN.

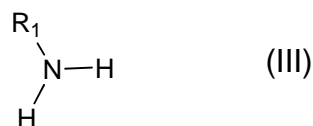
[008] Unter „Alkyl“ wird eine gesättigte Kohlenwasserstoffgruppe verstanden, die nur C- und H-Atome enthält. Unter „Niederalkyl“ wird eine Alkylgruppe verstanden, die 1 bis 4 C-Atome enthält (C_1 - C_4 -Alkyl). Beispiele sind CH_3 (Methyl) und C_2H_5 (Ethyl).

[009] Weiterhin wurde gefunden, dass man die Verbindungen der Formel (I), bei denen die Reste R_1 bis R_3 die oben angegebenen Bedeutungen haben, wie folgt herstellen kann :

Man setzt Morpholin-Verbindungen der Formel (II)



mit Verbindungen der Formel (III)



in Gegenwart einer Base in einem Lösungsmittel zu den Verbindungen der Formel (I) um. Die Ausbeuten lassen sich erhöhen, wenn die Reaktion in Gegenwart eines Kronenethers als Phasentransferkatalysator durchgeführt wird.

[010] Die Verbindungen der Formel (I) haben eine starke insekten- und milbenabwehrende Wirkung.



Beispiele

[011] Beispiel 1: Verbindung der Formel (I), worin $R_1 = R_2 = R_3 = C_2H_5$.

50 ml Ethylamin und die gleiche Menge Toluol werden unter Kühlung mit Eis/NaCl bei etwa $-10^\circ C$ mit 3 g 2,6-Diethyl-4-chlorcarbonyl-morpholin vermischt. Dann werden 0,5 g Dibenzo-18-krone-6 als Phasentransferkatalysator zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 6 Stunden bei etwa $-5^\circ C$ gerührt, gefiltert und mit reichlich Toluol gewaschen. Das Filtrat wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel Toluol : Chloroform = 8 : 2). Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen, der ölige Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 2,4 g eines blassgelben Feststoffs.
Schmelzpunkt: $162-164^\circ C$.

[012] Beispiele 2 - 5: In analoger Weise wurden die Verbindungen der Formel (I) hergestellt, die den Beispielen 2 bis 5 der Tabelle 1 (siehe weiter unten) entsprechen.

Abwehrwirkung gegen Gelbfiebermücken

[013] Die Stärke der Abwehrwirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen gegen Gelbfiebermücken wurde gemäß der Methode bestimmt, die in *Progress in Parasitology*, 1976, Band 33, Nr. 6, Seiten 223-225 beschrieben wurde. Die auf diese Weise ermittelten Abwehr-Koeffizienten K_R werden in Prozent (%) angegeben. Ein hoher Wert (maximal 100) entspricht einer stärkeren und ein niedrigerer Wert (minimal Null) entspricht einer schwächeren Abwehrwirkung (siehe Tabelle 1). Die Abwehrwirkung ist gut, wenn K_R mindestens 70 beträgt, und sehr gut, wenn K_R mindestens 90 beträgt.

Tabelle 1: Abwehrwirkung gegen Gelbfiebermücken

Beispiel Nr.	R_1	R_2	R_3	K_R
1	C_2H_5	C_2H_5	C_2H_5	72
2	CH_3	CH_3	CH_3	68
3	CH_3	CH_2CN	CH_2CN	98
4	CH_3	CH_2F	CH_2F	84
5	C_2H_5	CF_3	CF_3	85



Abwehrwirkung gegen Milben

[014] Jede Testverbindung wurde in Aceton gelöst. Papierstreifen der Größe 2,5 cm² wurden zuerst mit der Lösung imprägniert, sodass die Testverbindungen in einer Menge von 10 µg pro cm² vorhanden waren, und dann getrocknet. Nur mit Aceton imprägnierte Papierstreifen dienten als Kontrolle. Eine bestimmte Anzahl Milben und ein imprägnierter Papierstreifen wurden in einem Kunststoffbehälter platziert, der dann verschlossen wurde. Nach 15 Minuten wurde die Anzahl der Milben gezählt, die auf der Vorder- und Rückseite des Papierstreifens hochgeklettert waren. Das Verfahren wurde dreimal wiederholt. Der ermittelte Durchschnittswert wurde mit der Kontrollgruppe verglichen.

Die Abwehrrate wurde gemäß folgender Gleichung bestimmt:

$$\text{Abwehrrate} = [(A - B) / A] \times 100 (\%)$$

worin A die Anzahl der hochgekletterten Milben in der Kontrollgruppe und B die Anzahl der hochgekletterten Milben in der behandelten Gruppe darstellt. Ein höherer Wert bedeutet somit eine bessere Abwehrwirksamkeit (siehe Tabelle 2). Von einer Abwehrwirkung gegen Milben kann gesprochen werden, wenn die Abwehrrate mindestens 20 beträgt.

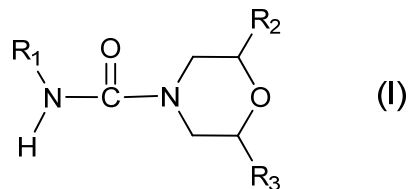
Tabelle 2: Abwehrwirkung gegen Milben

Beispiel Nr.	Verbindungen der Formel (I)			Abwehrrate
	R ₁	R ₂	R ₃	
1	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	52
2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	14
3	CH ₃	CH ₂ CN	CH ₂ CN	81
4	CH ₃	CH ₂ F	CH ₂ F	80
5	C ₂ H ₅	CF ₃	CF ₃	82



Ansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)



worin

R_1 , R_2 , R_3 unabhängig voneinander für ein gegebenenfalls substituiertes Alkyl stehen,
sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

2. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin

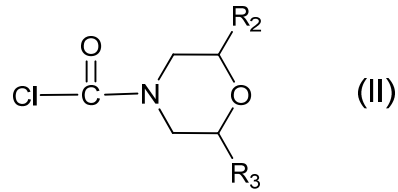
R_1 für Niederalkyl und

R_2 , R_3 unabhängig voneinander für durch Cl, F, OH oder CN substituiertes Niederalkyl stehen,

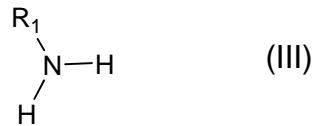
sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.



3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Morpholin-Verbindungen der Formel (II)

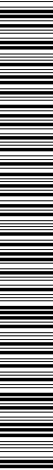


mit Verbindungen der Formel (III)



in einem Lösungsmittel in Gegenwart einer Base umsetzt.

4. Insekten- und milbenabwehrende Mittel, dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens eine Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 enthalten.



Bescheid

1. Diesem Bescheid liegt die Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung zugrunde. Die beigelegten Dokumente D1 und D2 sind Stand der Technik nach Artikel 54(2) EPÜ.

2. Dokument D1 offenbart Morpholinringe-enthaltende Harnstoffderivate, die der Formel (I) der Anmeldung entsprechen. Die Verbindungen aus D1 sind ebenfalls Insektenabwehrmittel. Der Gegenstand des vorliegenden Anspruchs 1 ist durch die Ansprüche 1 und 2 aus D1 neuheitsschädlich vorweggenommen. Ferner offenbart D1 eine Einzelverbindung, die unter die Formel (I) der Anmeldung fällt (siehe Beispiel 3 in der Tabelle in D1). Diese Verbindung ist damit neuheitsschädlich für die Gegenstände der Ansprüche 1 und 2. Die Neuheit des Gegenstandes des Anspruchs 4 wird durch Anspruch 3 von D1 vorweggenommen.

3. Dokument D2 offenbart eine Verbindung, die neuheitsschädlich für den Gegenstand der Ansprüche 1 und 2 ist. Ferner zerstört D2 die Neuheit der Ansprüche 3 und 4.

4. Der Gegenstand des Anspruchs 2 ist bezüglich des Ausdrucks „Niederalkyl“ nicht klar (Artikel 84 EPÜ), da die Anzahl der möglichen C-Atome im Anspruch nicht definiert ist.

5. Falls die Anmelderin die Anmeldung aufrechterhalten will, sollten geänderte Patentansprüche eingereicht werden, die den vorstehenden Einwänden Rechnung tragen. Dabei muss darauf geachtet werden, dass die geänderten Ansprüche den Erfordernissen des EPÜ in Bezug auf Neuheit, erfinderische Tätigkeit, Klarheit und gegebenenfalls Einheitlichkeit genügen. Auch sollten keine Änderungen vorgenommen werden, die dazu führen, dass der Gegenstand über den Inhalt der Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht (Artikel 123(2) EPÜ).



6. Im Antwortschreiben sollten der Unterschied zwischen den neu eingereichten Ansprüchen und dem in den Dokumenten D1 und D2 offenbarten Stand der Technik sowie seine Bedeutung bezüglich der erfinderischen Tätigkeit dargelegt werden. Die der Erfindung zugrunde liegende technische Aufgabe gegenüber dem nächstliegenden Stand der Technik und deren Lösung sollten aus der Argumentation der Anmelderin deutlich hervorgehen.

7. Zur Erleichterung der Prüfung, ob die geänderten Ansprüche Gegenstände enthalten, die über den Inhalt der Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen, wird die Anmelderin aufgefordert, genau anzugeben, auf welche Stellen in den ursprünglich eingereichten Anmeldungsunterlagen sich die vorgeschlagenen Änderungen beziehen (Art. 123(2) EPÜ).



Dokument D1

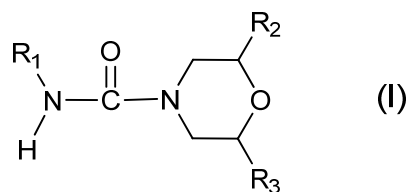
Insektenabwehrmittel

[001] Die vorliegende Erfindung betrifft Insektenabwehrmittel auf Basis heterocyclischer Harnstoffderivate zur Anwendung auf der menschlichen Haut.

[002] Stoffe mit Abwehrwirkung gegen Insekten (z.B. Mücken, Fliegen, Flöhe) sowie auch gegen Spinnentiere (z.B. Milben, Zecken) sind bereits bekannt. DEET ist seit längerer Zeit als Insektenabwehrmittel in Gebrauch.

[003] Ein erheblicher Nachteil der bekannten Abwehrmittel ist ihre zu geringe oder relativ kurz anhaltende Wirkung. Es wurden daher Stoffe gesucht, die eine bessere Abwehrwirkung haben, d.h. Stoffe die eine möglichst verlängerte Wirksamkeit haben oder bei gleicher Wirksamkeit mit einer geringeren Einsatzkonzentration auskommen.

[004] Es wurden nun neue Abwehrmittel gefunden, die heterocyclische Harnstoffderivate der Formel (I) enthalten,



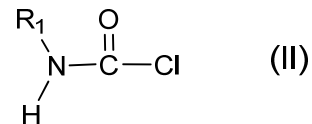
in der

R₁, R₂, R₃ unabhängig voneinander für ein gegebenenfalls substituiertes Alkyl stehen.

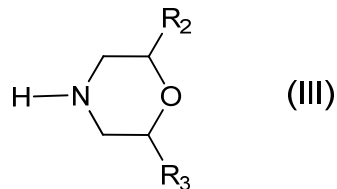


[005] Alkyl hat vorzugsweise 1 bis 18 C-Atome. Gegebenenfalls können die Alkylreste unabhängig voneinander mit einem oder mehreren Substituenten aus der Gruppe OH, OCH₃, OC₂H₅, NO₂ oder NH₂ substituiert sein.

[006] Die neuen Verbindungen der Formel (I) können hergestellt werden, indem man Carbamidsäure-Derivate der Formel (II)



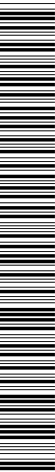
in denen R₁ die oben angegebene Bedeutung hat, mit heterocyclischen Verbindungen der Formel (III)



in der R₂ und R₃ die oben angegebenen Bedeutungen haben, unter geeigneten Bedingungen umsetzt.

[007] Die in der unten stehenden Tabelle unter den Nummern 1 bis 5 genannten Verbindungen der Formel (I) wurden nach dem beschriebenen Verfahren hergestellt.

[008] Die neuen Harnstoffverbindungen der Formel (I) können zur Herstellung von Abwehrmitteln mit den üblichen Streckmitteln und/oder oberflächenaktiven Mitteln vermischt werden. Sie haben eine ausgeprägte insektenabwehrende Wirkung, die erheblich besser ist als die des bekannten Abwehrmittels DEET. Eine milbenabwehrende Wirkung wird ebenfalls vermutet.



Abwehrtest mit Flöhen und Gelbfiebermücken

[009] Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden mit Flöhen und Gelbfiebermücken getestet. Die angewandte Testmethode wurde in *Progress in Parasitology, 1976, Band 33, Nr. 6, Seiten 223-225* beschrieben.

[010] Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der Laborversuche in Form der ermittelten Abwehr-Koeffizienten (K_R) im Vergleich zu dem bekannten Abwehrmittel DEET.

Tabelle:

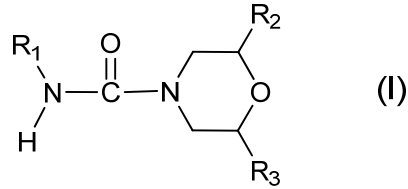
Beispiel Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	K _R (%) (Flöhe)	K _R (%) (Gelbfiebermücken)
1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	75	71
2	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	70	68
3	CH ₃	CH ₂ OH	CH ₂ OH	54	80
4	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	47	72
5	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	80	74
Vergleichssubstanz: DEET				45	62

[011] Je höher der K_R Wert, umso stärker ist die Abwehrwirkung. Alle getesteten Verbindungen der Erfindung haben eine Abwehrwirkung, die besser ist als die der Vergleichssubstanz DEET.



Ansprüche

1. Heterocyclische Harnstoffderivate der Formel (I)

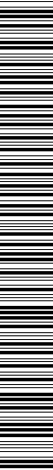


in der

R_1 , R_2 , R_3 unabhängig voneinander für gegebenenfalls substituiertes Alkyl stehen,

sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

2. Heterocyclische Harnstoffderivate der Formel (I) gemäß Anspruch 1, wobei die gegebenenfalls vorhandenen Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe OH, OCH₃, OC₂H₅, NO₂ oder NH₂, sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.
3. Insektenabwehrende Mittel, dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens ein heterocyclisches Harnstoffderivat der Formel (I) gemäß Anspruch 1 enthalten.
4. Verwendung von heterocyclischen Harnstoffderivaten der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Abwehr von Insekten.

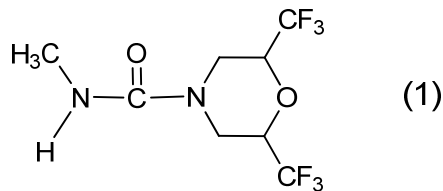


Dokument D2

Flavour AG

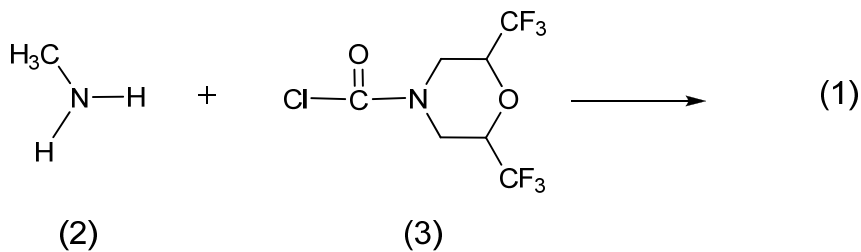
Information zu der Verbindung F123456

Strukturformel:



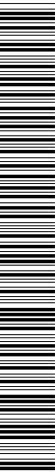
Summenformel: $C_8H_{10}N_2O_2F_6$

Herstellung:



Reaktionsbedingungen:

Die Verbindung der Formel (2) wird mit der Verbindung der Formel (3) in einem Lösungsmittel (beispielsweise Benzol, Toluol oder 1,2-Dichlorethan) in Gegenwart einer Base bei Temperaturen zwischen $-10^{\circ}C$ und $+30^{\circ}C$ zu der Verbindung der Formel (1) umgesetzt.

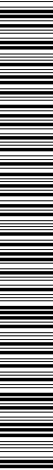


Eigenschaften:

- Leicht löslich in organischen Lösungsmitteln;
- Farblose Kristalle, Schmelzpunkt: 78°C.

Verwendung:

Die Verbindung (1) kann als stark wirksames Insektenabwehrmittel in Duftkerzen oder Duftölen verwendet werden. Seine Anwendung als Zusatz in Aprikosenkernöl, Cocosöl, Johanniskrautöl, Sesamöl, Sanddornöl, Mandelöl, Macadamianussöl und Jojobaöl führt zu keiner Beeinträchtigung oder Veränderung des Duftes dieser Öle. Bei Verwendung der Verbindung (1) mit Zitronellöl wird die insektenabwehrende Wirkung verstärkt.



Schreiben der Anmelderin

Sehr geehrter Herr Dr. Milbe,

wie Sie uns mitteilten, sind im Zuge des Erteilungsverfahrens für ein europäisches Patent auf unsere Patentanmeldung mit der Bezeichnung „Harnstoff-Derivate und ihre Verwendung als Abwehrmittel“ neuheitsschädliche Dokumente gefunden worden. Wir möchten Sie bitten, dafür zu sorgen, dass unsere Anmeldung unbedingt zu einem erteilten Patent führt, und sei es in eingeschränktem Umfang gegenüber den ursprünglichen Ansprüchen.

Wir haben die Argumente, die im Bescheid des Europäischen Patentamts vorgebracht wurden, einer gründlichen Analyse unterzogen und daraufhin einen geänderten Anspruchssatz entworfen, den wir Ihnen hiermit übersenden. Wir hoffen, die Einwände des EPA mit unserem neuen Anspruchssatz im Wesentlichen ausgeräumt zu haben, überlassen es Ihnen aber, gegebenenfalls noch Änderungen vorzunehmen.

Im neuen Anspruch 1 wurde der beanstandete Ausdruck „Niederalkyl“ in den Definitionen von R_2 und R_3 durch „C₁-C₄-Alkyl“ ersetzt.

R_2 und R_3 wurden so modifiziert, dass Neuheit gegenüber D1 gegeben ist.

In den neuen Anspruch 1 haben wir einen Disclaimer aufgenommen, um die Neuheit gegenüber D2 herzustellen.

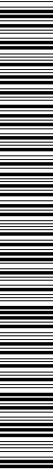
In den auf das Herstellungsverfahren gerichteten neuen Anspruch 2 haben wir die Anwesenheit eines Kronenethers aufgenommen.

Wir sind der Meinung, dass erfinderische Tätigkeit gegeben ist.

Mit freundlichen Grüßen,

Dr. R. E. Pellent
Goaway GmbH

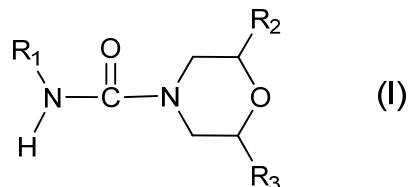
Anlage: Neuer Anspruchssatz (Ansprüche 1-3)



Schreiben der Anmelderin

Anlage: Neuer Anspruchssatz

1. Verbindungen der Formel (I)



worin

R_1 für ein C_1 - C_4 -Alkyl steht,

R_2 und R_3 unabhängig voneinander für ein durch CN oder F substituiertes C_1 - C_4 -Alkyl stehen,

sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze,

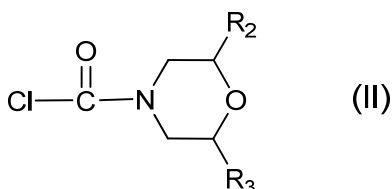
ausgenommen die Verbindung der Formel (I),

worin R_1 für CH_3 steht,

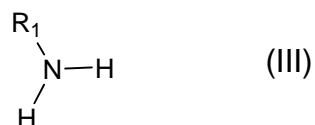
R_2 für CF_3 steht,

R_3 für CF_3 steht.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Morpholin-Verbindungen der Formel (II)



mit Verbindungen der Formel (III)



in einem Lösungsmittel in Gegenwart einer Base und in Gegenwart eines Kronenethers umsetzt.

3. Insekten- und milbenabwehrende Mittel, dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens eine Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 enthalten.

