

EXAMEN EUROPEEN DE QUALIFICATION 2013

Epreuve B(Ch)

Chimie

Cette épreuve contient:

*	Description de la demande	2013/B(Ch)/FR/1-4
*	Revendications	2013/B(Ch)/FR/5-6
*	Notification	2013/B(Ch)/FR/7-8
*	Document D1	2013/B(Ch)/FR/9-12
*	Document D2	2013/B(Ch)/FR/13-14
*	Lettre du demandeur (comprenant un nouveau jeu de revendications)	2013/B(Ch)/FR/15-16



Description de la demande

Dérivés de l'urée et leur utilisation comme répulsifs

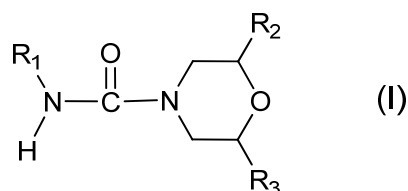
[001] L'invention porte sur de nouveaux dérivés de l'urée, leur procédé de fabrication et leur utilisation comme répulsifs contre les insectes (par exemple les moustiques) et les arachnides (par exemple les acariens ou les tiques).

[002] Les recherches se poursuivent pour trouver des répulsifs puissants, à forte activité et pratiquement non toxiques pour l'homme et les animaux.

[003] Le DEET est un produit bien connu utilisé depuis longtemps. Des dérivés de l'urée à action répulsive contre les insectes sont aussi connus.

[004] Un inconvénient majeur des répulsifs connus est leur action trop faible ou trop courte, de quelques heures seulement.

[005] De nouveaux dérivés de l'urée à cycle morpholinique répondant à la formule (I)



ont maintenant été découverts, dans lesquels

R₁, R₂, R₃ représentent, indépendamment les uns des autres, un alkyle éventuellement substitué,

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.



[006] La préférence va aux composés dans lesquels

R_1 représente un alkyle inférieur et

R_2, R_3 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un alkyle inférieur substitué par Cl, F, OH ou CN.

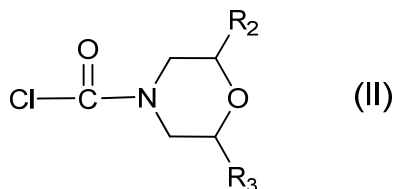
[007] Les substituants préférés des groupes R_2 et R_3 sont CN ou F.

CN est particulièrement préféré.

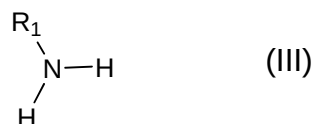
[008] Par "alkyle", il faut entendre un groupe carboné saturé qui ne contient que des atomes C et H. Par "alkyle inférieur", il faut entendre un groupe alkyle comprenant de 1 à 4 atomes de carbone (C_1 - C_4 alkyle). Par exemple : CH_3 (méthyle) et C_2H_5 (éthyle).

[009] Il a en outre été constaté que les composés de formule (I) dans lesquels les groupes R_1 à R_3 ont la signification indiquée ci-dessus peuvent être obtenus comme suit :

on fait réagir des composés morpholiniques de formule (II)



avec des composés de formule (III)



en présence d'une base, dans un solvant, pour donner les composés de formule (I). On peut augmenter les rendements en effectuant la réaction en présence d'un éther couronne comme catalyseur de transfert de phase.

[010] Les composés de formule (I) ont une forte action répulsive contre les insectes et les acariens.



Exemples

[011] Exemple 1 : Composé de formule (I), dans lequel $R_1 = R_2 = R_3 = C_2H_5$.

En refroidissant sous glace/NaCl jusqu'à environ $-10^{\circ}C$, on mélange 3 g de 2,6-diéthyl-4-chlorocarbonyl-morpholine avec 50 ml d'éthylamine et la même quantité de toluène. On ajoute ensuite 0,5 g de dibenzo-18-couronne-6 comme catalyseur de transfert de phase. On agite le mélange réactionnel pendant 6 heures à environ $-5^{\circ}C$, on filtre puis on lave abondamment au toluène. Le filtrat est purifié sur colonne chromatographique (éluant toluène : chloroforme = 8 : 2). Le solvant est évacué à l'aide d'un évaporateur rotatif et le résidu hydrophobe est recristallisé dans l'éthanol. On obtient 2,4 g d'un solide jaune pâle.

Point de fusion : $162-164^{\circ}C$.

[012] Exemples 2 - 5 : On a obtenu de façon analogue les composés de formule (I) correspondant aux exemples 2 à 5 du tableau 1 (voir ci-dessous).

Action répulsive contre le moustique de la fièvre jaune

[013] L'intensité de l'action répulsive des composés selon l'invention contre le moustique de la fièvre jaune a été mesurée par la méthode exposée dans *Progress in Parasitology*, 1976, tome 33, n° 6, pages 223-225. Les coefficients C_R déterminés de cette façon sont exprimés en pourcentage (%). Une valeur élevée (maximum 100) correspond à une forte action répulsive et une valeur faible (minimum 0) correspond à une faible action répulsive (voir tableau 1). L'action répulsive est bonne si C_R est au moins égal à 70 et très bonne si C_R est au moins égal à 90.

Tableau 1 : action répulsive contre le moustique de la fièvre jaune

Exemple n°	R_1	R_2	R_3	C_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



Action répulsive contre les acariens

[014] Chaque composé à tester a été dissout dans l'acétone. Des bandelettes en papier de $2,5 \text{ cm}^2$ ont d'abord été imprégnées avec la solution obtenue de sorte que les composés à tester étaient présents à raison de $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, puis séchées. Des bandelettes en papier imprégnées uniquement d'acétone ont servi de contrôle. Un nombre déterminé d'acariens et une bandelette en papier imprégnée ont été placés dans un récipient en plastique, qui a ensuite été fermé. Après 15 minutes, on a compté le nombre d'acariens ayant grimpé au recto et au verso de la bandelette de papier. Le procédé a été répété trois fois. La valeur moyenne a été comparée à celle du groupe de contrôle.

Le taux de répulsion est donné par l'équation suivante :

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

où A est le nombre d'acariens qui ont grimpé sur la bandelette dans le groupe de contrôle, et B le nombre d'acariens qui ont grimpé sur la bandelette dans le groupe traité. Plus la valeur est élevée, plus la répulsion est efficace (voir tableau 2). On peut parler de répulsion contre les acariens à partir d'un taux de répulsion d'au moins 20.

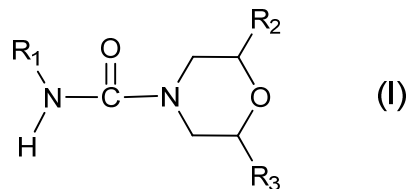
Tableau 2 : action répulsive contre les acariens

Exemple n°	Composés de formule (I)			Taux de répulsion
	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



Revendications

1. Composés de formule (I)



dans lesquels

R_1 , R_2 , R_3 représentent, indépendamment les uns des autres, un alkyle éventuellement substitué,

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1,

dans lesquels

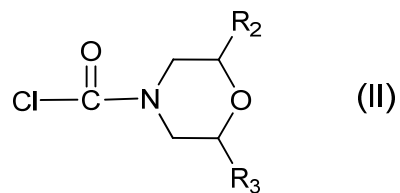
R_1 représente un alkyle inférieur et

R_2 , R_3 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un alkyle inférieur éventuellement substitué par Cl, F, OH ou CN

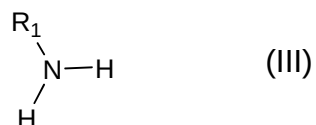
ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.



3. Procédé de fabrication des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on fait réagir des composés morpholiniques de formule (II)



avec des composés de formule (III)



dans un solvant en présence d'une base.

4. Répulsifs contre les insectes et les acariens caractérisés en ce qu'ils contiennent au moins un composé de formule (I) selon la revendication 1.



Notification

1. Cette notification est basée sur la demande telle que déposée initialement. Les documents D1 et D2 ci-joints font partie de l'état de la technique conformément à l'article 54(2) CBE.

2. Le document D1 divulgue des dérivés de l'urée à cycle morpholinique qui répondent à la formule (I) de la demande. Les composés de D1 sont également des répulsifs contre les insectes. L'objet de la revendication 1 de la demande manque de nouveauté au vu des revendications 1 et 2 de D1. En outre, D1 divulgue un composé spécifique qui correspond à la formule (I) de la demande (voir exemple 3 du tableau de D1). Ce composé détruit donc la nouveauté de l'objet des revendications 1 et 2. L'objet de la revendication 4 manque de nouveauté par rapport à la revendication 3 de D1.

3. Le document D2 divulgue un composé qui détruit la nouveauté de l'objet des revendications 1 et 2. De plus, D2 détruit la nouveauté des revendications 3 et 4.

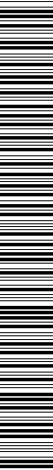
4. L'objet de la revendication 2 manque de clarté (article 84 CBE) quant au terme "alkyle inférieur" car le nombre d'atomes de carbone n'est pas spécifié.

5. S'il souhaite maintenir sa demande, le demandeur est invité à déposer des revendications modifiées qui prennent en considération les objections qui précèdent. Il devra veiller à ce que les revendications modifiées satisfassent aux exigences de la CBE du point de vue de la clarté, de la nouveauté et de l'activité inventive et, si nécessaire, de l'unité d'invention. Il y aura lieu de veiller à ce que les modifications n'introduisent pas d'éléments allant au-delà du contenu de la demande telle que déposée initialement (article 123(2) CBE).



6. Dans sa réponse, le demandeur devra indiquer la différence entre les revendications nouvellement déposées et l'art antérieur divulgué dans les documents D1 et D2 , ainsi que sa signification en ce qui concerne l'activité inventive. Le problème technique à la base de l'invention compte tenu de l'art antérieur le plus proche et la solution apportée à ce problème doivent découler clairement de l'argumentation du demandeur.

7. Pour faciliter l'examen quant à savoir si les revendications modifiées contiennent des éléments allant au-delà du contenu de la demande telle qu'initialement déposée, le demandeur est invité à indiquer de façon précise les passages des pièces de la demande initiale sur lesquels se fondent les modifications proposées (article 123(2) CBE).



Document D1

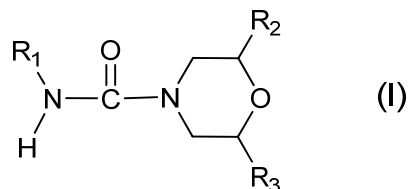
Répulsifs contre les insectes

[001] La présente invention porte sur des produits répulsifs contre les insectes à base de dérivés hétérocycliques de l'urée, destinés à être appliqués sur la peau humaine.

[002] On connaît déjà des substances à effet répulsif contre les insectes (par exemple les moustiques, les mouches et les puces) et contre les arachnides (par exemple les acariens et les tiques). Le DEET est un répulsif contre les insectes utilisé depuis longtemps.

[003] Un inconvénient majeur des répulsifs connus est que leur action est trop faible ou de durée relativement courte. On a donc cherché des substances dotées d'une meilleure action répulsive, c'est-à-dire ayant une efficacité aussi longue que possible ou ayant la même efficacité à concentration plus faible.

[004] On a maintenant trouvé de nouveaux répulsifs contenant des dérivés hétérocycliques de l'urée de formule (I),



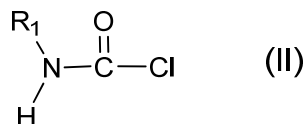
dans lesquels

R_1 , R_2 , R_3 , représentent, indépendamment les uns des autres, un alkyle éventuellement substitué.

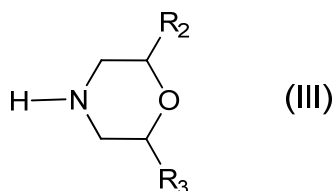


[005] Les alkyles ont de préférence de 1 à 18 atomes de carbone. Éventuellement, les radicaux alkyles peuvent, indépendamment les uns des autres, être substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi OH, OCH₃, OC₂H₅, NO₂ ou NH₂.

[006] Pour obtenir les nouveaux composés de formule (I), on fait réagir, dans des conditions appropriées, des dérivés de l'acide carbamique de formule (II)



dans lesquels R₁ a la signification indiquée ci-dessus,
avec des composés hétérocycliques de formule (III)



dans lesquels R₂ et R₃ ont la signification indiquée ci-dessus.

[007] Les composés de formule (I) répertoriés sous les numéros 1 à 5 dans le tableau ci-dessous ont été obtenus par le procédé que nous venons de décrire.

[008] Pour obtenir des répulsifs, on peut mélanger les nouveaux composés dérivés de l'urée de formule (I) avec les diluants et/ou tensioactifs conventionnels. Ils présentent un effet répulsif contre les insectes prononcé qui est bien meilleur que celui du répulsif connu DEET. On suppose qu'ils présentent également un effet répulsif contre les acariens.



Test de répulsion contre les puces et le moustique de la fièvre jaune

[009] Les composés selon l'invention ont été testés sur les puces et le moustique de la fièvre jaune. La méthode de test utilisée est décrite dans *Progress in Parasitology*, 1976, tome 33, n° 6, pages 223-225.

[010] Le tableau montre les résultats des expériences réalisées en laboratoire sous la forme du coefficient de force répulsive (C_R) calculé et, en comparaison, celui du répulsif connu DEET.

Tableau :

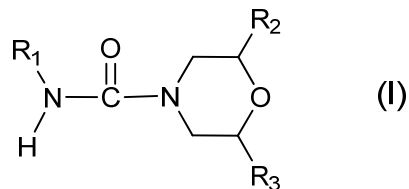
Exemple n°	R ₁	R ₂	R ₃	C _R (%) (puces)	C _R (%) (moustique de la fièvre jaune)
1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	75	71
2	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	70	68
3	CH ₃	CH ₂ OH	CH ₂ OH	54	80
4	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	47	72
5	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	80	74
Substance de référence : DEET				45	62

[011] Plus la valeur de C_R est élevée, plus l'action répulsive est forte. Tous les composés testés de l'invention ont une action répulsive supérieure à celle de la substance de référence DEET.



Revendications

1. Dérivés hétérocycliques de l'urée de formule (I)



dans lesquels

R_1 , R_2 , R_3 représentent, indépendamment les uns des autres, un alkyle éventuellement substitué, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

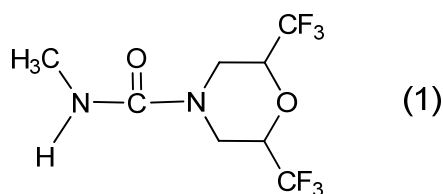
2. Dérivés hétérocycliques de l'urée de formule (I) selon la revendication 1, dans lesquels les substituants éventuels sont choisis parmi OH, OCH₃, OC₂H₅, NO₂ ou NH₂, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
3. Répulsifs contre les insectes caractérisés en ce qu'ils contiennent au moins un dérivé hétérocyclique de l'urée de formule (I) selon la revendication 1.
4. Utilisation de dérivés hétérocycliques de l'urée de formule (I) selon la revendication 1 pour repousser les insectes.



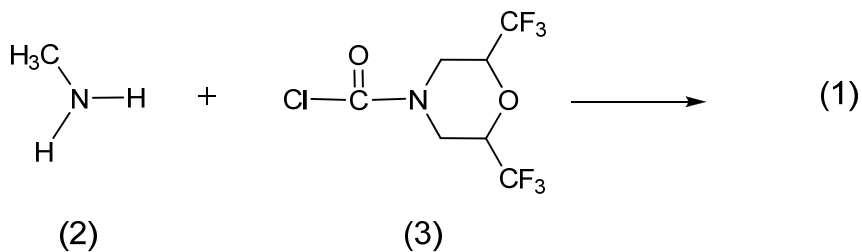
Document D2

Flavour AGInformation relative au composé F123456

Formule structurale :

Formule brute : $C_8H_{10}N_2O_2F_6$

Synthèse :



Conditions réactionnelles :

On fait réagir le composé de formule (2) avec le composé de formule (3) dans un solvant (par exemple le benzène, le toluène ou le 1,2-dichloroéthane) en présence d'une base, à des températures entre -10°C et $+30^{\circ}\text{C}$, jusqu'à obtenir le composé de formule (1).



Propriétés :

- Légèrement soluble dans les solvants organiques ;
- Cristaux incolores, point de fusion : 78°C.

Utilisation :

Le composé (1) peut faire office de répulsif contre les insectes à action forte dans des huiles ou des bougies parfumées. Son utilisation comme additif dans l'huile de noyaux d'abricot, l'huile de coco, l'huile de millepertuis, l'huile de sésame, l'huile d'argousier, l'huile d'amandes, l'huile de macadamia ou l'huile de jojoba n'altère pas le parfum de ces huiles. L'action répulsive sur les insectes est renforcée si le composé (1) est combiné avec de l'huile de citronnelle.



Lettre du demandeur

Cher Monsieur Dr. Milbe,

Vous nous faites savoir que des documents ont été trouvés qui détruisent la nouveauté de notre demande visant à obtenir un brevet européen pour notre invention intitulée "Dérivés de l'urée et leur utilisation comme répulsifs". Nous vous saurions gré de mettre tout en œuvre pour qu'un brevet soit délivré, même si sa portée est limitée par rapport aux revendications initiales.

Après avoir attentivement analysé les arguments qui figurent dans la notification de l'Office européen des brevets, nous avons rédigé un nouveau jeu de revendications que vous trouverez ci-joint. Nous espérons, avec notre nouveau jeu de revendications, avoir répondu en substance aux objections de l'OEB mais nous vous laissons le soin d'apporter d'autres modifications si nécessaire.

Dans la nouvelle revendication 1, l'expression objectée "alkyle inférieur" dans la définition de R₂ et R₃ a été remplacée par "C₁-C₄ alkyle".

R₂ et R₃ ont été modifiés de sorte à rétablir la nouveauté vis-à-vis de D1.

Nous avons introduit un disclaimer dans la revendication 1 afin de rétablir la nouveauté vis-à-vis de D2.

Dans la nouvelle revendication 2 ayant trait au procédé de fabrication, nous avons introduit la présence d'un éther couronne.

Nous considérons qu'une activité inventive est présente.

Sincères salutations,

Dr. R. E. Pellent

Goaway GmbH

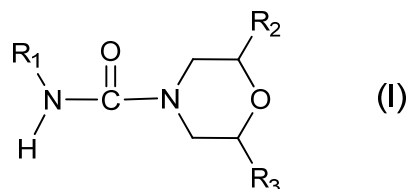
Annexe : nouveau jeu de revendications (revendications 1 à 3)



Lettre du demandeur

Annexe : nouveau jeu de revendications

1. Composés de formule (I)



dans lesquels

R₁ représente un C₁-C₄ alkyle,

R₂ et R₃ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un C₁-C₄ alkyle substitué par CN ou F,

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables,

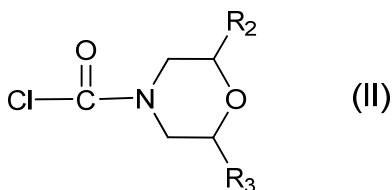
à l'exception du composé de formule (I),

dans lequel R₁ représente CH₃,

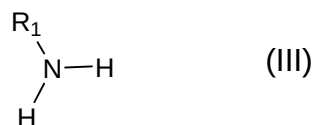
R₂ représente CF₃ et

R₃ représente CF₃.

2. Procédé de fabrication des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on fait réagir des composés morpholiniques de formule (II)



avec des composés de formule (III)



dans un solvant en présence d'une base et en présence d'un éther couronne.

3. Répulsifs contre les insectes et les acariens caractérisés en ce qu'ils contiennent au moins un composé de formule (I) selon la revendication 1.

