

Code de distribution interne :

- (A) [] Publication au JO
(B) [] Aux Présidents et Membres
(C) [X] Aux Présidents
(D) [] Pas de distribution

D E C I S I O N
du 5 septembre 2002

N° du recours : T 0092/00 - 3.3.1

N° de la demande : 92904034.3

N° de la publication : 0603176

C.I.B. : C07C 229/34

Langue de la procédure : FR

Titre de l'invention :

La bêta-phénylisosérine-(2R,3S), ses sels, sa préparation et son emploi

Titulaire du brevet :

Aventis Pharma S.A.

Opposant :

Degussa AG Intellectual Property Management, Standort Wolfgang

Référence :

bêta-phénylisosérine / AVENTIS PHARMA

Normes juridiques appliquées :

CBE Art. 54(1)(2) , 56

Mot-clé :

"Nouveauté (oui) - document ne désignant pas expressément le produit de départ et le processus réactionnel".

"Activité inventive (oui) - procédé global inventif - produit intermédiaire ouvrant une nouvelle voie de synthèse"

Décisions citées :

T 0012/81, T 0022/82, T 0990/96

Exergue :

-



N° du recours : T 0092/00 - 3.3.1

D E C I S I O N
de la Chambre de recours technique 3.3.1
du 5 septembre 2002

Requérante :
(Opposante) Degussa AG
Intellectual Property Management, Standort
Wolfgang
Postfach 1345
D-63403 Hanau (DE)

Mandataire : -

Intimée :
(Titulaire du brevet) Aventis Pharma S.A.
20, avenue Raymond Aron
F-92160 Antony (FR)

Mandataire : Zumstein, Fritz, Dr.
Zumstein & Klingseisen
Patentanwälte
Bräuhausstrasse 4
D-80331 München (DE)

Décision attaquée : Décision intermédiaire de la division d'opposition de l'Office européen des brevets signifiée par voie postale le 16 novembre 1999 concernant le maintien du brevet européen n° 0 603 176 dans une forme modifiée.

Composition de la Chambre :

Président : A. J. Nuss
Membres : P. F. Ranguis
S. C. Perryman

Exposés des faits et conclusions

I. La requérante a formé recours contre la décision de la Division d'opposition signifiée le 16 novembre 1999 maintenant, en vertu de l'article 102(3) CBE, le brevet européen n° 0 603 176 (numéro de dépôt 92 904 034.3) sous forme modifiée.

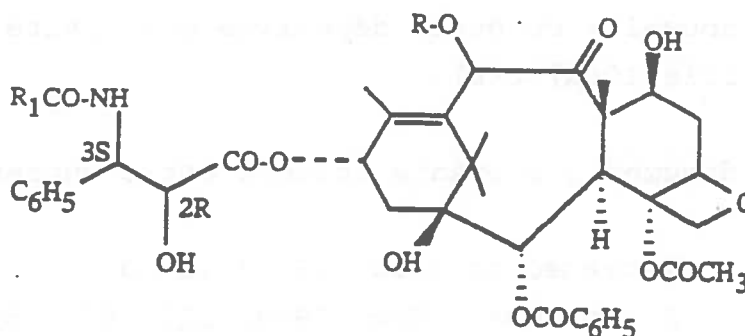
II. Le brevet européen a été maintenu avec un jeu de sept revendications, le texte des revendications indépendantes 1, 6 et 7 s'énonçant comme suit :

"1. Procédé de préparation de la β -phénylisosérine-(2R,3S), éventuellement sous forme de sel pour lequel on fait agir une solution aqueuse d'ammoniac sur un sel de l'acide β -phénylglycidique-(2R,3R), à raison de 10 à 100 moles d'ammoniaque par mole d'acide β -phénylglycidique-(2R,3R) à une température comprise entre 0 et 100°C, caractérisé en ce qu'on utilise :

le sel d'ammonium de l'acide β -phénylglycidique-(2R,3R),

et isole la β -phénylisosérine-(2R,3S) éventuellement sous forme de sel."

"6. Procédé de préparation de dérivés du taxane de formule générale:



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un

radical acétyle et R_1 représente un radical phényle ou t.butoxy, pour lequel on procède à partir de :

la β -phénylisosérine-(2R,3S) par action d'un agent de benzoylation ou de t.butoxycarbonylation, puis

un agent de protection de la fonction hydroxy sur la β -phénylisosérine-(2R,3S), puis

condense le produit obtenu sur la baccatine III ou la désacétyl-10 baccatine III dont les fonctions hydroxy en -7 et éventuellement en -10 sont protégées, puis

après remplacement des groupements protecteurs des fonctions hydroxy par des atomes d'hydrogène, isole le produit obtenu,

caractérisé en ce que :

la β -phénylisosérine-(2R,3S) est obtenue selon le procédé de la revendication 1."

"7. Les sels de la β -phénylisosérine-(2R,3S) avec les métaux alcalins ou alcalino-terreux ou les bases azotées."

III. Une opposition a été formée à l'encontre du brevet dans sa totalité au motif que l'invention revendiquée n'était pas nouvelle ou était dépourvue d'activité inventive (article 100a) CBE).

Les documents suivants étaient entre autres cités :

- (1) Tetrahedron 1990, 46, 3841-50
- (2) J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 5917-5919
- (3) Bull. Chem. Soc. Jpn 1974, 47, 2911-12
- (4) J. Org. Chem. 1986, 51, 46-50

IV. Dans sa décision, la Division d'opposition a, en premier lieu, estimé que l'objet des revendications 1 et 7 modifiées pendant la procédure d'opposition (cf. point II ci-dessus) était nouveau vis-à-vis du document (3) car celui-ci ne décrivait pas les sels revendiqués et donc a *fortiori* leur procédé de préparation non plus. En ce qui concerne l'activité inventive, la Division d'opposition a considéré que, partant du document (2) en tant qu'art antérieur le plus proche, le problème à résoudre consistait à proposer un procédé alternatif pour produire des composés thérapeutiquement actifs qui se distinguait par une nouvelle préparation de l'intermédiaire β -phénylisosérine-(2R,3S). Au vu des documents (2), (3) et (4), il n'aurait pas été évident de réaliser le procédé revendiqué et, en conséquence, l'objet des revendications 1 à 7 satisfaisait aux conditions de l'article 56 CBE.

V. Une procédure orale eut lieu le 5 septembre 2002.

VI. Les arguments de la requérante lors de la procédure écrite et pendant la procédure orale peuvent être résumés comme suit :

Le document (3) ne divulguait pas de manière explicite les sels de la β -phénylisosérine-(2R,3S) mais le sel d'éphédrine (-) de la β -phénylisosérine-(2S,3R). Néanmoins, ce document divulguait le produit de départ approprié, c'est à dire le sel d'éphédrine (-) de l'acide β -phénylglycidique-(2R,3R) ainsi que le processus réactionnel conduisant inévitablement au sel d'éphédrine (-) de la β -phénylisosérine-(2R,3S). Conformément aux principes énoncés dans la décision T 0012/81 (JO OEB 1982, 296), une telle divulgation constituait une anticipation des sels revendiqués.

De plus, d'un point de vue thermodynamique, un

énantiomère ne pouvait exister à l'état pur. La présence de l'énantiomère (2R, 3S) résultait donc inévitablement de la réaction décrite dans le document (3).

Conformément à la décision T 0990/96 (JO OEB 1998, 489), l'énantiomère (2R, 3S) quel que soit son degré de pureté était donc divulgué par le document (3).

En outre, l'objet de la revendication 1 n'était pas nouveau car la réaction du sel d'éphédrine (-) de l'acide β -phénylglycidique-(2R,3R) avec l'ammoniaque conduisait avant l'ouverture du cycle à la formation du sel d'ammonium de l'acide β -phénylglycidique-(2R,3R) en raison des constantes de dissociations respectives de l'ammoniaque et de l'éphédrine (document (15), nouvellement cité, Handbook of Chemistry and Physics, 66th Ed., CRC Press, D-159, D-163).

En ce qui concerne l'activité inventive, partant du document (2) en tant qu'art antérieur le plus proche, le problème à résoudre consistait à proposer un autre procédé pour préparer des dérivés du taxane. Ce document décrivait comme produit de départ l'énantiomère (2R,3S) de la β -phénylisosérine dont les fonctions amino et hydroxy étaient protégées, obtenu selon le document (4). Il aurait été évident pour un homme du métier, au vu du document (3), de préparer par la voie définie à la revendication 6 ce même produit de départ et arriver à l'invention revendiquée.

- VII. L'intimée contesta que les sels de la β -phénylisosérine-(2R,3S) aient été divulgués par le document (3). Il fallait faire, en effet, une différence entre le contenu purement intellectuel d'un document et une divulgation sous la forme d'un enseignement technique. Le document (3) ne divulguant ni explicitement, ni implicitement les sels revendiqués, il en résultait que l'objet de la revendication 7 était nouveau.

Contrairement à l'opinion de la requérante, il n'était pas possible d'affirmer que le sel d'ammonium se formait par échange avec le cation éphédrine car les constantes de dissociation tirées du document (15) n'étaient pertinentes que pour des milieux beaucoup plus dilués que la solution concentrée d'ammoniaque utilisée dans le document (3) comme le confirmait le document (17), nouvellement cité, Handbook of Chemistry and Physics, 56th Ed. CRC Press, D-149.

Partant du document (2) en tant qu'art antérieur le plus proche, le problème à résoudre consistait à proposer un autre procédé pour préparer des dérivés du taxane. La voie de synthèse décrite faisait intervenir l'énantiomère (2R,3S) de la β -phénylisosérine dont les fonctions amino et hydroxy sont protégées obtenu selon le document (4). Le procédé revendiqué proposait une voie différente qui n'était pas été évidente au vu de ces deux documents et qui, en outre, permettait d'obtenir les dérivés du taxane en un nombre moins important d'étapes.

VIII. Au cours de la procédure orale, la requérante a renoncé à soumettre à la Chambre une question concernant l'appréciation de la nouveauté en relation avec le document (7), destinée à être soumise à la Grande Chambre de Recours de l'Office Européen des Brevets.

IX. La requérante a demandé l'annulation de la décision contestée et la révocation du brevet.

L'intimée a demandé le rejet du recours.

X. La décision de la Chambre a été prononcée à la fin de la procédure orale.

Motifs de la décision

1. Le recours est recevable.
2. Article 54(1)(2) CBE - Nouveauté
 - 2.1 La requérante a contesté la nouveauté de l'objet des revendications 1 à 5 et 7 (cf. point II ci-dessus). Seul le document (3) est invoqué à cet effet par la requérante.
 - 2.2 Le document (3) décrit un procédé de résolution optique, par cristallisation, de l'acide β -phénylglycidique-(2S,3S) sous la forme du sel d'éphédrine (-) puis caractérisation de la configuration par trois réactions distinctes : oxydation, hydrogénéolyse ou ammonolyse. La réaction d'ammonolyse conduit à la formation de l'énantiomère β -phénylisosérine-(2S,3R) qui est ensuite benzoylé par la réaction de Schotten-Baumann. Il n'est pas contesté que le document (3) ne divulgue pas explicitement l'énantiomère β -phénylisosérine-(2S,3R) ou les sels revendiqués. De tels composés ne sauraient non plus être divulgués implicitement pour les raisons exposées ci-après.
 - 2.2.1 La Chambre convient avec la requérante que lorsqu'une antériorité désigne **expressément** (souligné par la Chambre) le produit de départ outre le processus réactionnel, on se trouve incontestablement en présence d'une description antérieure du produit final (cf. T 0012/81, JO OEB 1982, 296, point 13 des motifs). Or, si le document (3) désigne le produit de départ, c'est à dire l'acide β -phénylglycidique-(2R,3R) sous la forme du sel d'éphédrine (-) (cf. page 2911, colonne de droite, lignes 4-5, en partant du bas), il ne mentionne nulle part que le processus réactionnel qui est décrit en relation avec l'acide β -phénylglycidique-(2S,3S) sous la

forme du sel d'éphédrine (-) soit appliqué à l'énantiomère (2R,3R). Une telle combinaison relève d'une opération mentale distincte d'un enseignement technique qui seul constitue une divulgation destructrice de nouveauté.

- 2.2.2 De même, la divulgation de l'énantiomère β -phénylisosérine-(2S,3R) ne saurait, au vu de la décision T 990/96 (JO OEB 1998, 489), divulguer l'énantiomère opposé, c'est à dire la β -phénylisosérine-(2R,3S) au motif que pour des raisons thermodynamiques un énantiomère ne peut exister sous une forme pure. Dans la décision T 0990/96, le produit était identifié ce qui divulguait ce produit quel que soit sa pureté. Cependant dans le cas présent, la β -phénylisosérine-(2R,3S) n'est pas divulguée (cf. point 2.2.1 ci-dessus). La Chambre n'aurait pu se ranger à la conclusion de la requérante que si ce document (3) avait mentionné la présence de l'autre énantiomère, ce qui n'est pas le cas.
- 2.2.3 Le fait que la β -phénylisosérine-(2S,3R) soit soumise à la réaction de Schotten-Baumann, ce qui selon les déclarations de la requérante implique la présence en tant qu'intermédiaire du sel de sodium de la β -phénylisosérine-(2S,3R) ne peut modifier la conclusion de la Chambre puisqu'il ne s'agit pas du sel de sodium de la β -phénylisosérine-(2R,3S). Cela fut admis par la requérante au cours de la procédure orale.
- 2.2.4 En conclusion la β -phénylisosérine-(2R,3S) n'est pas divulguée par le document (3). Il en va de même des sels revendiqués. Les sels de la β -phénylisosérine-(2R,3S) définis à la revendication 7 sont donc nouveaux vis-à-vis du document (3) et le procédé de préparation de la β -phénylisosérine-(2R,3S) éventuellement sous forme de sel défini aux revendications 1 à 5 est, en conséquence, nouveau vis-à-vis de ce document.

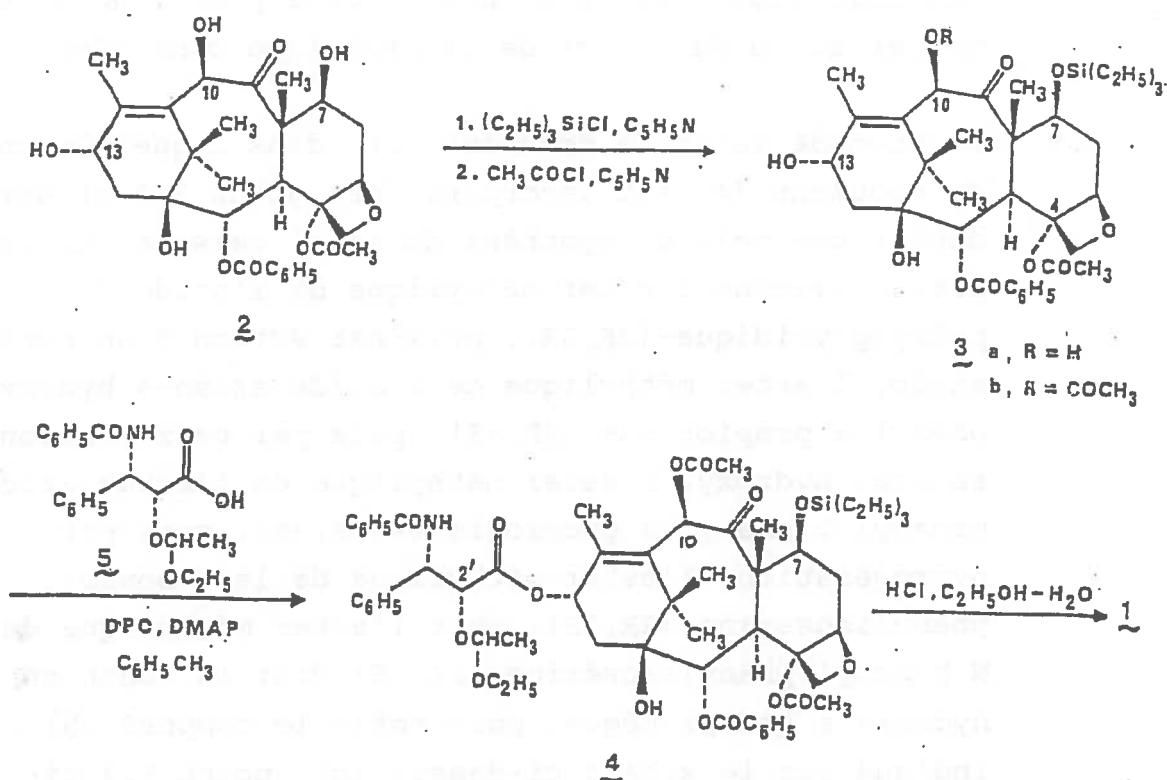
2.2.5 La Chambre constate également que l'objet de la revendication 1 est nouveau vis-à-vis du document (1). Ce document mentionne expressément la β -phénylisosérine-(2R,3S) (cf. page 3846, Tableau, composé (+)-6a, forme acide). Cependant le procédé décrit est différent de celui revendiqué. Ceci ne fut contesté par la requérante, ni au cours de la procédure écrite, ni au cours de la procédure orale. De plus un tel document ne saurait être invoqué à l'encontre de la nouveauté de la revendication 7 puisque celle-ci ne concerne que les sels de la β -phénylisosérine-(2R,3S).

3. Article 56 CBE - Activité inventive

3.1 Le brevet a pour objet de préparer des composés thérapeutiquement actifs, en l'occurrence des dérivés du taxane (cf. page 1, ligne 12; page 1, lignes 56-57). Dans ces conditions, la Chambre estime justifié d'examiner, en premier lieu, l'activité inventive de la revendication 6 puisque celle-ci est destinée à atteindre l'objectif fixé par le brevet.

3.2 La revendication 6 (cf. point II ci-dessus) définit un procédé de préparation de dérivés du taxane, notamment le taxol lorsque R est un radical acétyle et R₁ un radical phényle, incorporant par référence le procédé défini à la revendication 1. Il s'agit donc d'un procédé en plusieurs étapes. A ce sujet, il n'est pas contesté que les sels de la β -phénylisosérine-(2R,3S) selon la revendication 7 sont des intermédiaires permettant la préparation des dérivés du taxane selon la revendication 6.

3.3 Le document (2) décrit un procédé de préparation du taxol selon la réaction suivante :



La déacétyl-10 baccatine III (2) est protégée au site -7 et éventuellement -10 (3) puis la β-phénylisosérine-(2R, 3S) dont les sites hydroxy-2' et amino-3 sont protégés (5) est condensée sur le composé (3) pour conduire au taxol (1) via l'intermédiaire (4). La β-phénylisosérine-(2R,3S) protégée (5) est obtenue selon le document (4) qui est la référence (16) selon ce document. La Chambre estime, en accord avec la Division d'opposition et les parties, que ce document constitue l'état de la technique le plus proche vis-à-vis duquel le problème technique à résoudre doit être défini.

3.4 L'intimée n'ayant fait valoir aucune amélioration techniquement étayée, le problème technique au vu du document (2) consiste à proposer un autre procédé pour préparer des dérivés du taxane tel que le taxol.

- 3.5 Il reste à examiner si un tel procédé indiqué à la revendication 6 était ou non évident pour l'homme du métier au vu de l'état de la technique considéré.
- 3.6 Le procédé selon le document (2), dans lequel le contenu du document (4) est incorporé (cf. point 3.3 ci-dessus), décrit une voie de synthèse du taxol faisant intervenir successivement l'ester méthylique de l'acide β -phénylglycidique-(2R,3R), puis par action d'un cation azido, l'ester méthylique de l'acide azido-3 hydroxy-2 phényl-3 propionique-(2R,3S), puis par benzylation du radical hydroxy, l'ester méthylique de l'acide azido-3 benzoyl-2 phényl-3 propionique-(2R,3S), puis par hydrogénation, l'ester méthylique de la N-benzoyl phénylisosérine-(2R,3S), puis l'ester méthylique de la N-benzoyl phénylisosérine-(2R,3S) dont la fonction hydroxy a été protégée, puis enfin le composé (5) indiqué sur le schéma ci-dessus (cf. point 3.3 ci-dessus). Cependant le procédé revendiqué fonctionne de façon complètement différente puisqu'il nécessite l'utilisation de trois catégories d'intermédiaires, à savoir, le sel d'ammonium de l'acide β -phénylglycidique-(2R,3R), les sels de β -phénylisosérine-(2R,3S) avec les métaux alcalins, alcalino-terreux ou les bases azotées et la β -phénylisosérine-(2R,3S). Il ne fut pas contesté en l'espèce que les sels de β -phénylisosérine-(2R,3S) étaient les précurseurs de la β -phénylisosérine-(2R,3S) (cf. brevet, page 2, lignes 41-52 et page 4, ligne 16). Or un procédé qui ne fait intervenir ni le sel d'ammonium de l'acide β -phénylglycidique-(2R,3R), ni la β -phénylisosérine-(2R,3S), ni ses sels ne saurait conduire de manière évident au procédé revendiqué.
- 3.7 La Chambre ne peut suivre l'argumentation de la requérante selon laquelle l'homme du métier au vu de l'enseignement du document (3) aurait été incité à utiliser la β -phénylisosérine (2R,3S) et ses sels

puisque ce document décrit la β -phénylisosérine-(2S,3R) (cf. point 2.2 ci-dessus). De même, le document (1), s'il décrit la β -phénylisosérine -(2R,3S) (cf. point 2.2.5 ci-dessus), ne mentionne aucune utilisation de ce composé et, en conséquence, n'aurait pas été pris en compte par l'homme du métier pour résoudre le problème technique défini ci-dessus.

- 3.8 Il s'ensuit que l'objet de la revendication 6 ne découle pas de manière évidente de l'état de la technique cité et satisfait aux exigences de l'article 56 CBE.
- 3.9 L'objet de la revendication 7 implique une activité inventive du fait que l'utilisation des sels de β -phénylisosérine (2R,3S) comme produits intermédiaires ouvre une nouvelle voie de synthèse de produits connus, thérapeutiquement actifs, qui a été jugée inventive par la Chambre (cf. point 3.8 ci-dessus) (cf. T 0022/82, JO OEB 1982, 341, point 11 des motifs).
- 3.10 L'objet de la revendication 1 n'est pas limité aux sels de β -phénylisosérine-(2R,3S), la Chambre ne peut donc s'appuyer sur la conclusion à laquelle elle est arrivée au sujet de la revendication 7 pour conclure que le procédé selon la revendication 1 est inventif (cf. Jurisprudence des Chambres de recours de l'Office européen des brevets, 4ème édition 2001 I.D.6.19, procédé par analogie). Comme la revendication 1 concerne la préparation de la β -phénylisosérine-(2R,3S), composé décrit dans le document (1) (cf. page 3846, Tableau, composé (+)-6a, forme acide), il est nécessaire d'examiner séparément l'activité inventive de cette revendication.
- 3.11 Lorsque l'invention a pour objet un procédé de fabrication d'un composé connu, les seuls documents à prendre en considération pour la détermination de l'état

de la technique le plus proche sont ceux qui décrivent ce composé et sa fabrication, en l'occurrence le document (1). Au vu de ce document, le problème à résoudre est de proposer un autre procédé de préparation de la β -phénylisosérine-(2R,3S).

3.12 Le document (1) décrit un procédé consistant à ouvrir le cycle époxyde de l'ester éthylique de l'acide (cis) β -phénylglycidique sous forme racémique par action du cation azido, puis résolution optique par voie enzymatique du mélange de l'ester éthylique de l'acide azido-3 hydroxy-2 phényl-3 propionique-(2R,3S); (2S,3R), puis hydrogénation pour obtenir la forme (2R,3S) de l'ester éthylique de la β -phénylisosérine, puis libération de la forme acide libre.

3.13 La requérante fit valoir que le procédé revendiqué était évident au vu de l'enseignement du document (3). Cependant, l'enseignement de ce document ne peut être considéré qu'en combinaison avec le document (1) qui constitue le point de départ objectif. Or, même si l'homme du métier avait pu envisager à partir du document (3), de faire réagir le sel d'éphédrine (-) de l'acide (cis) β -phénylglycidique sous forme racémique avec l'ammoniaque au lieu d'utiliser le cation azido sur la forme ester, il n'en reste pas moins que ceci ne permet pas d'arriver au procédé revendiqué, car il faudrait encore que le remplacement du cation éphédrine par le cation ammonium soit évidente. La requérante a fait valoir à ce sujet en s'appuyant sur le document (15) que la réaction d'ouverture du cycle était précédé par le remplacement du sel d'éphédrine par le sel d'ammonium, rendant ainsi évident le procédé revendiqué. Le document (15) est relatif aux constantes de dissociation de l'ammoniaque et de l'éphédrine. Cependant le document (17) indique que les constantes de dissociations sont mesurées à une valeur comprise entre 0.01 et 0.1 N, donc ne sont valables que pour des

solutions diluées. Or, comme l'a souligné l'intimée, la réaction décrite dans le document (3) est effectuée dans une solution concentrée d'ammoniaque. Il s'ensuit que les informations contenues dans le document (15) ne peuvent être directement utilisées dans le cadre de l'enseignement du document (3). La Chambre estime donc que la requérante n'a pas établi que la réaction d'ammonolyse décrite dans le document (3) conduisait à titre d'intermédiaire au sel d'ammonium de l'acide (cis) β -phénylglycidique. Il n'aurait donc pas été évident pour un homme du métier de remplacer le cation éphédrine par le cation ammonium et le procédé selon la revendication 1 satisfait aux exigences de l'article 56 CBE. Il en va de même des revendications dépendantes 2 à 5.

3.14 La Chambre étant parvenue à la conclusion que les motifs d'opposition invoqués ne pouvaient mettre en cause le maintien du brevet dans sa forme modifiée, elle ne peut faire droit au recours.

Dispositif

Par ces motifs, il est statué comme suit :

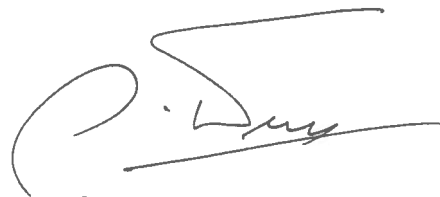
Le recours est rejeté.

Le Greffier :



N. Maslin

Le Président :



A. Nuss