

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 12 mars 2004

N° du recours : T 0320/01 - 3.3.1
N° de la demande : 93905369.0
N° de la publication : 0579819
C.I.B. : C07D 211/86
Langue de la procédure : FR

Titre de l'invention :

Nouveaux dérivés de la pyridone, leur procédé de préparation, les nouveaux intermédiaires obtenus, leur application à titre de médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant

Titulaire du brevet :

Aventis Pharma S.A.

Opposant :

-

Référence :

Pyridones/AVENTIS

Normes juridiques appliquées :

CBE Art. 56, 123(2)

Mot-clé :

"Requête principale : modification - support dans la demande telle que déposée (non)"

"Première requête subsidiaire : activité inventive (non) - effet pas rendu crédible pour tous les composés revendiqués"

"Deuxième requête subsidiaire - renvoi à la première instance"

Décisions citées :

T 0020/81, T 0022/82, T 0939/92

Exergue :

-



N° du recours : T 0320/01 - 3.3.1

D E C I S I O N
de la Chambre de recours technique 3.3.1
du 12 mars 2004

Requérant : Aventis Pharma S.A.
20, avenue Raymond Aron
F-92160 Antony (FR)

Mandataire : -

Décision attaquée : Décision de la division d'examen de l'Office européen des brevets signifiée par voie postale le 9 octobre 2000 par laquelle la demande de brevet européen n°93905369.0 a été rejetée conformément aux dispositions de l'article 97(1) CBE.

Composition de la Chambre :

Président : A. J. Nuss
Membres : P. P. Bracke
J. H. Van Moer

Exposé des faits et conclusions

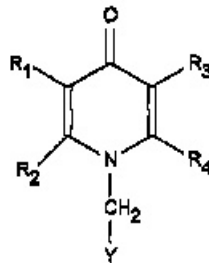
I. La demande de brevet européen n° 93 905 369.0, publiée sous le numéro WO 93/16049, a été rejetée par décision de la division d'examen du 9 octobre 2000 aux motifs que les revendications soumises par lettre du 7 décembre 1999 ne satisfaisaient pas à l'exigence de l'Article 123 CBE et qu'elles ne remplissaient pas les conditions de nouveauté et d'activité inventive par rapport, entre autres, aux documents

(1) EP-A-0 487 745 et

(5) EP-A-0 445 811.

La revendication 1 s'énonçait comme suit :

"Produits de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

R₁, R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents, sont choisis dans le groupe formé par :

- l'atome d'hydrogène,
- les radicaux mercapto, alkylthio, phénylthio,
- les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants

- identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, le radical amino, mono et dialkylamino, pyrrolidinyle, morpholinyle, pipéridinyle, benzyle, benzyloxy et phénoxy,
- le radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,
 - le radical pyrrolidinyl-carbonyle, morpholinyl-carbonyle, carbamoyle, dialkylcarbamoyle, pipéridinyl-carbonyle,

Y représente un radical phényle ou biphényle éventuellement substitué par un radical choisi parmi les radicaux cyano, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, tetrazolyle, isoxazolyle et $-SO_2-ZC-R_{14}C$ dans lequel ZC représente les radicaux $-NH-$, $-NH-CO-$, $-NH-CO_2-$, $-NH-CO-NH-$ ou une simple liaison et $R_{14}C$ représente un radical méthyle, éthyle, propyle, vinyle, allyle, pyridyle, phényle, benzyle, pyridylméthyle, pyridyléthyle, nitropyridyle, pyrimidyle, tétrazolyle, diazolye, pipéridinyle, alkylpipéridinyle, thiazolyle, alkylthiazolyle, tétrahydrofuranyle, méthyltétrahydrofuranyle,

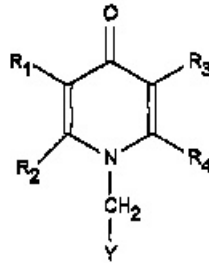
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques, desdits produits de formule (I)."

- II. Par lettre du 30 janvier 2001 la requérante a soumis un jeu de six revendications selon une requête principale et un jeu de 4 revendications selon une première requête

subsidaire. Ensuite, en réponse à deux notifications et un entretien téléphonique du rapporteur de la chambre avec le représentant de la requérante, celle-ci a soumis par télécopie, à la date du 11 mars 2004, un jeu de 4 revendications comme deuxième requête subsidiaire.

La revendication 1 selon la **requête principale** s'énonçait comme suit :

"Produits de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

R₁, R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents, sont choisis dans le groupe formé par :

- l'atome d'hydrogène,
- les radicaux mercapto, alkylthio, phénylthio,
- les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, le radical amino, mono et dialkylamino, pyrrolidinyle, morpholinyle, pipéridinyle, benzyle, benzyloxy et phénoxy,
- le radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,

- le radical pyrrolidinyl-carbonyle,
morpholinyl-carbonyle, carbamoyle, dialkylcarbamoyle,
pipéridinyl-carbonyle,

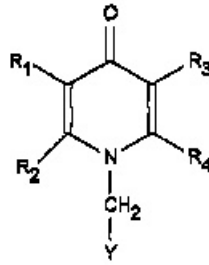
Y représente un radical phényle ou biphényle éventuellement substitué par un radical choisi parmi les radicaux cyano, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, tetrazolyle, isoxazolyle et $-SO_2-ZC-R_{14}C$ dans lequel ZC représente les radicaux $-NH-$, $-NH-CO-$, $-NH-CO_2-$, $-NH-CO-NH-$ ou une simple liaison et $R_{14}C$ représente un radical méthyle, éthyle, propyle, vinyle, allyle, pyridyle, phényle, benzyle, pyridylméthyle, pyridyléthyle, nitropyridyle, pyrimidyle, tétrazolyle, diazolyle, pipéridinyle, alkylpipéridinyle, thiazolyle, alkylthiazolyle, tétrahydrofuranyle, méthyltétrahydrofuranyle,

étant entendu que R_1 ne représente pas un atome d'hydrogène et que R_3 représente un radical phénylthio ou alkylthio,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques, desdits produits de formule (I)."

La revendication 1 selon la **première requête subsidiaire** s'énonçait comme suit :

"Produits de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

R₁, R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents, sont choisis dans le groupe formé par :

- l'atome d'hydrogène,
- les radicaux mercapto, alkylthio, phénylthio,
- les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, le radical amino, mono et dialkylamino, pyrrolidinyle, morpholinyle, pipéridinyle, benzyle, benzyloxy et phénoxy,
- le radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- le radical pyrrolidinyl-carbonyle, morpholinyl-carbonyle, carbamoyle, dialkylcarbamoyle, pipéridinyl-carbonyle,

Y représente un radical phényle ou biphényle éventuellement substitué par un radical choisi parmi les radicaux cyano, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, tetrazolyle, isoxazolyle et -SO₂-ZC-R₁₄C dans lequel ZC représente les

radicaux -NH-, -NH-CO-, -NH-CO₂-, -NH-CO-NH- ou une simple liaison et R₁₄C représente un radical méthyle, éthyle, propyle, vinyle, allyle, pyridyle, phényle, benzyle, pyridylméthyle, pyridyléthyle, nitropyridyle, pyrimidyle, tétrazolyle, diazolyle, pipéridinyle, alkylpipéridinyle, thiazolyle, alkylthiazolyle, tétrahydrofuranyle, méthyltétrahydrofuranyle,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques, desdits produits de formule (I),

lesdits produits de formule (I) répondant aux définitions suivantes :

- 1-(benzyl) 2-(benzyloxyméthyl) 5-(méthyl) 3-(phénylthio) 4-pyridone.
- 2-(hydroxyméthyl) 5-méthyl -3-phénylthio 1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl) (1,1'-biphényl) 4-yl] méthyl] 4-(1H)-pyridone."

La revendication 1 selon la **deuxième requête subsidiaire** s'énonçait comme suit :

"Produit de formule - 2-(hydroxyméthyl) 5-méthyl 3-phénylthio 1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl) (1,1'-biphényl) 4-yl] méthyl] 4-(1H)-pyridone ledit produit de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques, dudit produit de formule (I)."

- III. Une procédure orale, à laquelle la requérante ne comparut pas comme annoncé pendant la procédure écrite, a eu lieu le 12 mars 2004.
- IV. Pendant la procédure écrite, la requérante a conclu à l'annulation de la décision attaquée et à la délivrance d'un brevet sur la base d'un des jeux de revendications selon la requête principale ou selon la première requête subsidiaire jointe au courrier du 30 janvier 2001 ou selon la deuxième requête subsidiaire soumise par télécopie à la date du 11 mars 2004.

Motifs de la décision

1. Le recours est recevable.
2. *Requête principale*

Article 123(2) CBE

Des composés de formule (I) dans lesquels R_3 représente un radical phénylthio ou alkylthio tandis que R_1 ne représente pas un atome d'hydrogène ne sont pas divulgués dans la demande telle que déposée.

Bien que des composés de formule (I) dans lesquels R_1 , R_2 , R_3 et R_4 peuvent être alkylthio ou phénylthio soient divulgués dans la demande telle que déposée (voir page 4, ligne 22 jusqu'à la page 5, ligne 18), des composés de formule (I) dans lesquels R_3 est **spécifiquement** alkylthio ou phénylthio et R_1 est **spécifiquement**

hydrogène ne découlent pas d'une façon claire et non ambiguë de cette divulgation.

De plus, les exemples décrivant des composés dans lesquels R_3 représente phénylthio ou alkylthio sont restreints à des composés spécifiques dans lesquels R_1 représente méthyle, butyle ou n-propyle et R_3 représente phénylthio ou méthylthio (voir les exemples 1a à 14 et 91 à 102) ne sont pas aptes comme support pour des composés dans lesquels R_1 est hydrogène.

Par conséquent, le jeu de revendications selon la requête principale ne remplit pas la condition de l'article 123(2) CBE.

3. *Première requête subsidiaire*

La revendication 1 est restreinte aux composés décrits dans les exemples 1 et 4.

3.1 Comme la Chambre conclut que la revendication 1 ne remplit pas la condition d'activité inventive, il est superflu de donner des arguments détaillés en ce qui concerne les dispositions de l'article 123(2) CBE et la nouveauté.

3.2 *Activité inventive*

3.2.1 En vertu de la jurisprudence des chambres de recours, un avantage ne saurait être pris en compte pour la définition du problème, et par suite pour l'appréciation de l'activité inventive, que si les effets invoqués vis-à-vis de l'état de la technique sont appuyés par des preuves suffisantes (voir T 20/81, JO OEB 1982, 217) et

qu'on peut raisonnablement attendre que l'effet prétendu peut être obtenu pour tous les composés revendiqués (voir T 939/92, JO OEB 1996, 309, nos. 2.4 à 2.6 des motifs de la décision).

3.2.2 La demanderesse elle-même a déclaré dans sa lettre du 30 janvier 2001 de ne disposer de résultats pharmacologiques que pour le produit de l'exemple 4 de la présente demande, c'est-à-dire, le composé 2-(hydroxyméthyl) 5-méthyl -3-phénylthio 1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl) (1,1'-biphényl) 4-yl] méthyl] 4-(1H)-pyridone. Étant donné que la différence principale des deux produits de la présente demande avec les produits de l'art antérieur cité, est que, à la place du substituant R₃, les produits de l'art antérieur ne comportent pas de radical phénylthio ou alkylthio, la demanderesse était d'avis qu'avec le résultat pharmacologique pour le produit de l'exemple 4 il avait été prouvé qu'aussi le produit selon l'exemple 1 avait des propriétés antagonistes pour le récepteur à l'angiotensine II.

3.2.3 Or, dans le cas présent, il ressort par exemple du document (5) que la présence du substituent [2'-(1H-tétrazol-5-yl) (1,1'-biphényl) 4-yl] méthyl sur le noyau pyridone est essentiel pour l'activité antagoniste pour le récepteur à l'angiotensine II alléguée et rien en effet ne permet de considérer que ledit substituent ne soit en rapport avec l'existence d'une telle activité.

Donc, dans la présente affaire, le fait que le requérant ait montré que le composé décrit dans l'exemple 4 a effectivement des propriétés antagonistes pour le récepteur à l'angiotensine II ne saurait être considéré

comme une preuve suffisante permettant de conclure qu'aussi le composé selon l'exemple 1 ait cette activité.

3.2.4 A partir de l'état de la technique représenté, par exemple, par le document (5), le problème à résoudre ne peut donc pas être considéré de mettre à la disposition des composés additionnels **ayant des propriétés antagonistes pour le récepteur à l'angiotensine II.**

Toutefois, en l'absence de quelque indication que le composé 1-(benzyl) 2-(benzyloxyméthyl) 5-(méthyl) 3-(phénylthio) 4-pyridone selon l'exemple 1 ait une activité quelconque, la chambre ne peut voir aucun problème technique susceptible d'être résolu par ce composé chimique. Or, il existe une jurisprudence selon laquelle un composé chimique ne saurait être brevetable en raison du simple enrichissement potentiel de la chimie. Toute différence structurelle reste neutre et sans valeur pour l'appréciation de l'activité inventive tant qu'elle ne se manifeste pas par une propriété précieuse, au sens large, ou une activité déterminée (voir T 22/82, JO OEB 1982, page 341, point 6 des motifs).

4. *Deuxième requête subsidiaire*

Dans la décision contestée, la division d'examen est parvenue à la conclusion que le jeu de revendications soumis par lettre du 7 décembre 1999 (voir point I) ne remplissait pas les conditions de la CBE. Or la revendication 1 de ce jeu concernait un groupe de composés tandis que la présente revendication ne concerne plus qu'un seul composé explicitement divulgué dans l'exemple 4 de la demande telle que déposée à l'origine. Comme toutefois la division d'examen n'a

jamais examiné la brevetabilité de ce composé, la chambre juge approprié de faire usage du pouvoir d'appréciation que lui confère l'article 111(1) CBE (cf. deuxième phrase, deuxième possibilité) et de renvoyer l'affaire à la première instance pour suite à donner. Ainsi la requérante n'est pas privée de bénéficier de deux instances pour apprécier les questions en suspens.

Lors de l'examen de la brevetabilité du seul composé revendiqué tous les documents cités dans le rapport de recherche comme état de la technique sont à prendre en considération. De plus, étant donné que le document (1) est publié entre la date de priorité et la date de dépôt de la présente demande de brevet, il reste à vérifier la validité du droit de priorité. Finalement, enfin de pouvoir décider si les conditions de concision et de clarté selon l'article 84 CBE sont bien remplies, il semble en outre nécessaire d'examiner

- si en l'absence d'un centre chiral dans le seul composé revendiqué, il est justifié d'inclure dans le libellé des revendications 1 et 3 aussi "toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères", et

- si la CBE permet de définir la revendication de procédé d'une telle façon que la protection demandée porterait non seulement sur un procédé pour la préparation du seul composé revendiqué mais aussi sur des procédés pour la fabrication d'autres composés.

Dispositif

Par ces motifs, il est statué comme suit :

1. La décision attaquée est annulée.
2. L'affaire est renvoyée à la première instance pour
prosécution de cause.

Le Greffier :

Le Président :

N. Maslin

A. Nuss