

**Code de distribution interne :**

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

**Liste des données pour la décision  
du 20 mai 2014**

**N° du recours :** T 1821/10 - 3.3.01  
**N° de la demande :** 99956120.2  
**N° de la publication :** 1133478  
**C.I.B. :** C07D239/16, C07C279/22,  
C07C311/06, A61K31/505  
**Langue de la procédure :** FR

**Titre de l'invention :**

NOUVEAUX DERIVES D'ACYLGUANIDINES, LEUR PROCEDE DE  
PREPARATION, LEUR APPLICATION COMME MEDICAMENTS ET LES  
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES RENFERMANT

**Demandeur :**

Aventis Pharma S.A.  
Genentech, Inc.

**Référence :**

Acylguanidines/AVENTIS

**Normes juridiques appliquées :**

CBE Art. 100a), 123(2)

**Mot-clé :**

Requête principale: activité inventive (non);  
première requête subsidiaire: extension au-  
delà du contenu de la demande telle que déposée (oui) -  
disclaimer pertinent pour l'appréciation de l'activité  
inventive;  
deuxième requête subsidiaire: activité inventive (oui)

**Décisions citées :**

G 0001/03

**Exergue :**



**Beschwerdekammern  
Boards of Appeal  
Chambres de recours**

European Patent Office  
D-80298 MUNICH  
GERMANY  
Tel. +49 (0) 89 2399-0  
Fax +49 (0) 89 2399-4465

N° du recours : T 1821/10 - 3.3.01

**D E C I S I O N**  
**de la Chambre de recours technique 3.3.01**  
**du 20 mai 2014**

**Requérant :**  
(Demandeur 1)

Aventis Pharma S.A.  
20, avenue Raymond Aron  
92160 Antony (FR)

**Requérant :**  
(Demandeur 2)

Genentech, Inc.  
1 DNA Way  
South San Francisco CA 94080-4990 (US)

**Mandataire :**

Ulmann, Catherine Claire  
Santarelli  
14, avenue de la Grande Armée  
75017 Paris (FR)

**Décision attaquée :**

Décision de la division d'examen de l'Office européen des brevets postée le 25 janvier 2010 par laquelle la demande de brevet européen n° 99956120.2 a été rejetée conformément aux dispositions de l'article 97(2) CBE.

**Composition de la Chambre :**

**Président** A. Lindner  
**Membres :** C. M. Radke  
L. Bühler

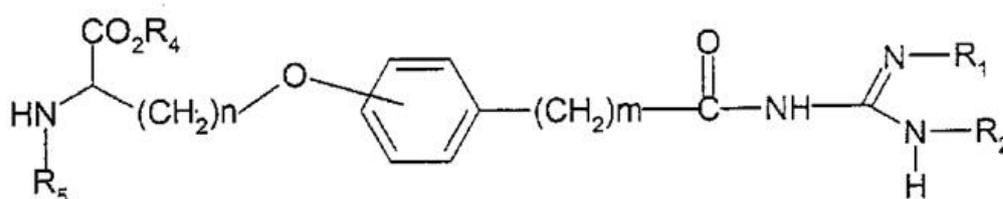
## **Exposé des faits et conclusions**

- I. Les demanderesses ont formé un recours contre la décision de la division d'examen de rejeter la demande de brevet européen n° 99956120.2.
- II. La présente demande concerne des dérivés d'acylguanidines, en particulier à titre de médicaments ayant une activité antagoniste du récepteur de la vitronectine.
- III. Entre autres, le document suivant a été cité pendant la procédure d'examen:
- (D1) EP-A-0 820 991.
- IV. La division d'examen était d'avis que le document (D1) était l'art antérieur le plus proche. Ce document comprenait les composés de la formule générale (I') comme défini dans la présente revendication 1, et ses exemples étaient très proches des composés revendiqués et exemplifiés dans la présente demande, en particulier dans l'exemple 5. Aucun effet inattendu n'avait été démontré au vu des composés divulgués dans le document (D1). La division d'examen concluait par conséquent que l'objet des revendications n'était pas inventif.
- V. La présente décision est basée sur les revendications suivantes:
- Les revendications 1 à 16 de la requête principale,  
les revendications 1 à 16 de la première requête subsidiaire,  
les revendications 1 à 16 de la deuxième requête subsidiaire,

les revendications 1 à 10 de la troisième requête subsidiaire et  
les revendications 1 à 9 de la quatrième requête subsidiaire,  
toutes présentées pendant la procédure orale du 20 mai 2014.

- a) La revendication 1 de la requête principale s'énonce comme suit:

«1) Un composé de formule (I')



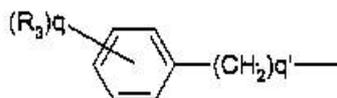
dans laquelle,

$R_1$  et  $R_2$  représentent un atome d'hydrogène, ou forment ensemble un groupe  $-(CH_2)_p-$  dans lequel  $p$  est 2 ou 3, ledit groupe  $-(CH_2)_p-$  étant non substitué ou substitué par un ou deux radicaux identiques ou différents choisis parmi halogène,  $(C_1-C_6)$ -alkyle,  $(C_1-C_6)$ -alkoxy,  $(C_6-C_{14})$ -aryle,  $(C_6-C_{14})$ -aryle- $(C_1-C_6)$ alkyle,  $(C_5-C_{14})$ -hétéroaryle,  $(C_5-C_{14})$ -hétéroaryle- $(C_1-C_6)$ -alkyle,  $(C_3-C_{12})$ -cycloalkyle et  $(C_3-C_{12})$ -cycloalkyle- $(C_1-C_6)$ -alkyle et oxo, ledit groupe  $-(CH_2)_p-$  pouvant être accolé au niveau de la liaison carbone-carbone à un carbocycle ou un hétérocycle renfermant 1 ou 2 atomes d'azotes, de 5 à 7 chaînons, saturé ou insaturé, non substitué ou substitué par 1 ou 2 radicaux  $R_3$  ;

$R_3$  représente un groupement alkyle ou alkyloxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ;

$R_4$  représente un atome d'hydrogène;

R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupement CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sub>6</sub> ou SO<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> dans lesquels R<sub>6</sub> est un groupement radical (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyle ou naphthyle, non substitué ou substitué par R<sub>3</sub>, un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 12 atomes de carbone ou (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cycloalkyle-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyle ou le radical de formule (II)



dans lequel les radicaux R<sub>3</sub> peuvent être identiques ou différents, et peuvent être localisés à n'importe quelle position du radical phényle, q et q' sont égaux à 0 ou 1; m est un entier égal à 2; n est un entier égal à 2 ; le groupement acylguanidine adjacent au phényle étant en position para ou mête de l'oxygène, ainsi que leurs sels physiologiquement acceptables.»

- b) La revendication 1 de la première requête subsidiaire diffère de celle de la requête principale en ce que l'expression «ledit radical cycloalkyle renfermant de 3 à 12 atomes de carbone étant différent d'un adamantyle» a été insérée dans la définition du groupe R<sub>6</sub> entre «(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cycloalkyle-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyle» et «ou le radical de formule (II)».
- c) La revendication 1 de la deuxième requête subsidiaire diffère de celle de la requête principale en ce que l'expression «un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 12 atomes de carbone

ou (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-cycloalkyle-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyle» est supprimée dans la définition du groupe R<sub>6</sub>.

VI. Dans sa communication, la chambre a donné les raisons dans son opinion provisoire selon laquelle l'objet des revendications n'impliquait pas d'activité inventive au vu du document (D1), en particulier au vu de son exemple 3.

VII. Les arguments des requérantes qui sont pertinents pour la présente décision sont les suivants:

Le document (D1) est l'état de la technique le plus proche.

Les structures chimiques des produits des exemples 1, 3 et 4 dudit document différaient de celle du produit du présent exemple 5 par plusieurs groupes chimiques. L'exemple 3 du document (D1) n'était pas nécessairement plus proche que les exemples 1 et 4.

Les groupements -C(O)-NH- et -O- avaient des réactivités totalement différentes. En outre, l'homme du métier ne pouvait pas être sûr sur le point de savoir si le remplacement du groupe -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>- dans le produit de l'exemple 3 du document (D1) par un groupe de formule -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- n'ait pas un effet sur la structure tridimensionnelle du composé. L'homme du métier n'aurait pas envisagé un tel remplacement parce qu'il ne connaissait pas l'impact d'une telle modification sur l'activité pharmacologique.

La formule générale divulguée dans le document (D1) comprenait des milliers de variations dont seulement deux avaient été testées. Il était vraisemblable que

les autres composés n'avaient pas une activité satisfaisante.

La présente demande démontrait qu'une petite modification, voire la présence d'un groupe alkyle comme substituant R<sub>4</sub>, avait un effet remarquable sur l'affinité pour le récepteur de la vitronectine.

Les requérantes concédaient que le disclaimer dans la revendication 1 de la première requête subsidiaire n'avait pas de base dans la demande telle que déposée; toutefois, il avait un fondement dans le document (D1).

VIII. Les requérantes ont demandé que la décision contestée soit annulée et qu'un brevet soit délivré sur la base de la requête principale remise à la procédure orale ou, à titre subsidiaire, sur la base de l'une des quatre requêtes subsidiaires remises à la procédure orale.

IX. Le président a annoncé la décision de la chambre vers la fin de la procédure orale.

### **Motifs de la décision**

1. Le recours est recevable.

2. Requête principale

2.1 L'état de la technique le plus proche

2.1.1 Les requérantes considèrent le document (D1) comme l'état de la technique le plus proche.

Au même titre que la présente demande, ce document concerne des composés ayant une activité antagoniste du récepteur de la vitronectine (v. (D1), page 2, lignes

3-10). Un tel effet a été démontré pour les produits des exemples 1 et 3 (v. (D1), le tableau à la page 31).

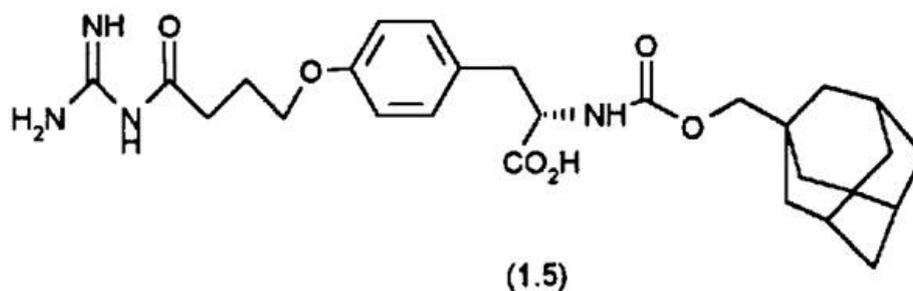
Comme expliqué ci-dessus, la structure chimique des produits des exemples du document (D1) et celle du produit du présent exemple 5 sont similaires.

La chambre est donc satisfaite que le document (D1) forme l'état de la technique le plus proche.

2.1.2 La division d'examen a considéré que le produit de l'exemple 4 ou de l'exemple 5 du document (D1) était le composé le plus proche (v. les deux derniers paragraphes à la page 3 et le point V à la page 4 de la décision attaquée). Les requérantes ne partagent pas cette opinion en ce qui concerne l'exemple 4, parce que ce produit n'était pas parmi les composés qui avaient été testés et pour lesquels une activité antagoniste du récepteur de la vitronectine avait été démontrée (v. page 13, sixième paragraphe, du mémoire de recours).

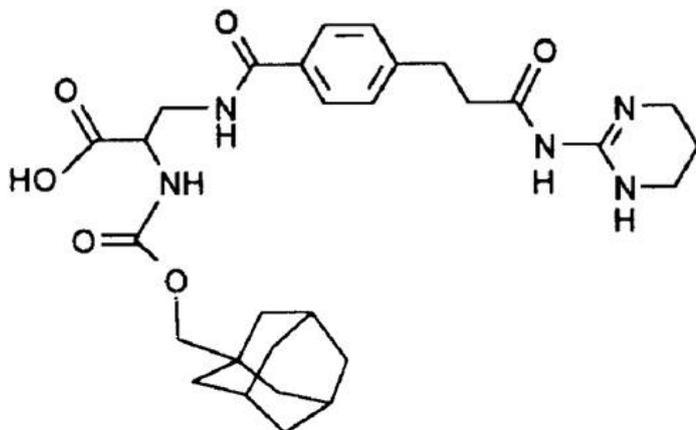
Selon le document (D1), seuls les produits des exemples 1 et 3 ont été testés et ont démontré l'activité désirée (v. le tableau à la page 31). Suivant l'argument sus-mentionné des requérantes, l'homme du métier aurait choisi un de ces deux exemples comme point de départ.

2.1.3 Le produit de l'exemple 1 a la formule suivante:



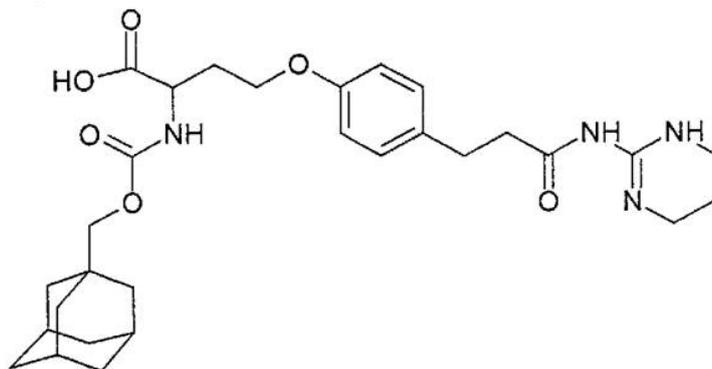
(v. la dernière formule à la page 22).

Le produit de l'exemple 3 peut être décrit par la formule suivante:



(v. la dernière formule à la page 25).

2.1.4 Ce dernier composé ne diffère de celui de l'exemple 5 de la présente demande qui a la formule suivante:



qu'en ce qu'un groupe de formule  $-C(O)-NH-CH_2-$  lié directement au radical phénylène a été remplacé par un groupe de formule  $-O-CH_2-CH_2-$ .

Par conséquent, le produit de l'exemple 3 du document (D1) est le composé le plus proche aux composés revendiqués dans la présente demande.

## 2.2 Le problème à résoudre

La présente demande constate que les composés revendiqués «présentent une forte activité comme inhibiteurs du récepteur de la vitronectine et de la résorption osseuse médiée via les ostéoclastes» (v. page 3, lignes 29-33). Les tests décrits aux pages 42 et 43 et leurs résultats résumés dans le tableau à la page 44 démontrent que les produits des exemples 1, 2 et 5 à 8 couverts par les présentes revendications forment des liaisons fortes au récepteur de la vitronectine. Toutefois, les requérantes n'ont pas fourni d'exemples comparatifs démontrant une amélioration. Pour cette raison, le problème à résoudre au vu de l'état de la technique le plus proche est de fournir des composés alternatifs formant des liaisons fortes au récepteur de la vitronectine.

## 2.3 La solution

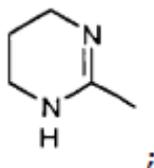
### 2.3.1 La présente demande suggère comme solution de ce problème les composés définis dans la revendication 1.

Il reste donc à décider si l'objet de la présente revendication 1 découle pour l'homme du métier d'une manière évidente de la divulgation du document (D1), et en particulier de son exemple 3.

### 2.3.2 Le produit de l'exemple 3 de (D1) est un composé selon la revendication 5 du document (D1) en ce que dans la formule

$R^1$ -Y-A-B-D-E-F-G de la revendication 1

$R^1$  signifie



Y signifie une liaison directe;

A signifie  $\text{-NH-C(O)-}$ ;

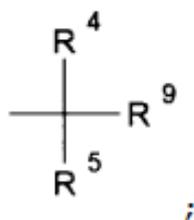
B signifie un alcanediyl en  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ , c.-à-d.  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ;

D signifie une liaison directe;

E signifie p-phénylène;

F signifie  $\text{-C(O)-NH-CH}_2\text{-}$ ;

G signifie



$\text{R}^4$  signifie  $\text{R}^6\text{OC(O)NH-}$  et

$\text{R}^6$  = adamantyl-1-méthylène;

$\text{R}^5$  signifie H;

$\text{R}^9$  signifie  $\text{C(O)R}^{10}$  et  $\text{R}^{10}$  = OH.

Ainsi, la structure chimique de ce composé ne diffère du produit de l'exemple 5 de la présente demande (v. le point 2.1.4 ci-dessus) qu'en ce que le radical F qui signifie  $\text{-C(O)-NH-CH}_2\text{-}$  a été remplacé par un radical de formule  $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ .

Ce groupe de formule  $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$  peut être considéré

- comme un groupe de formule  $\text{-O-}$  substitué par un alcanediyl en  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ , c.-à-d. comme un groupe F comme défini dans la revendication 4,
- un groupe de formule  $\text{-O-}$  substitué par un alcanediyl en  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ , c.-à-d. comme un groupe F comme défini dans la revendication 2 ou 3, ou

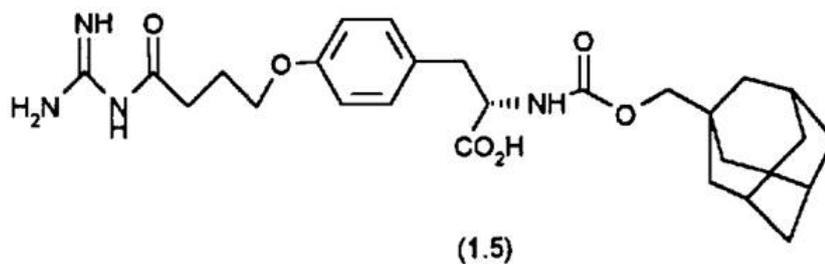
- un groupe de formule -O- substitué par un alcanediyl en (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), c.-à-d. comme un groupe F comme défini dans la revendication 1 du document (D1). Pour cette raison, la chambre conclut que la structure du produit de l'exemple 3 de (D1) ne diffère de celle de l'exemple 5 de la présente demande que dans le choix dudit groupe F. Ainsi, la chambre ne partage pas l'avis des requérantes selon lequel les structures de ces exemples diffèrent en plusieurs groupes.

2.3.3 Les requérantes soutiennent que l'homme du métier n'aurait pas remplacé le groupe F dans le produit de l'exemple 3 du document (D1) par un groupe F de formule -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- parce qu'il n'aurait pas attendu qu'un composé tellement modifié ait l'activité requise.

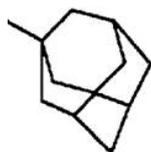
Pour juger comment modifier la structure chimique sans effet négatif sur l'activité désirée, l'homme du métier aurait comparé les composés pour lesquels une telle activité forte avait été démontrée. Les seuls composés pour lesquels le document (D1) démontre une telle activité sont les produits des exemples 1 et 3 (v. le tableau à la page 31 où une IC<sub>50</sub> de 0,032 µM est indiquée pour chacun des composés).

Les produits de l'exemple 1 et 3 ont les structures suivantes:

Exemple 1:

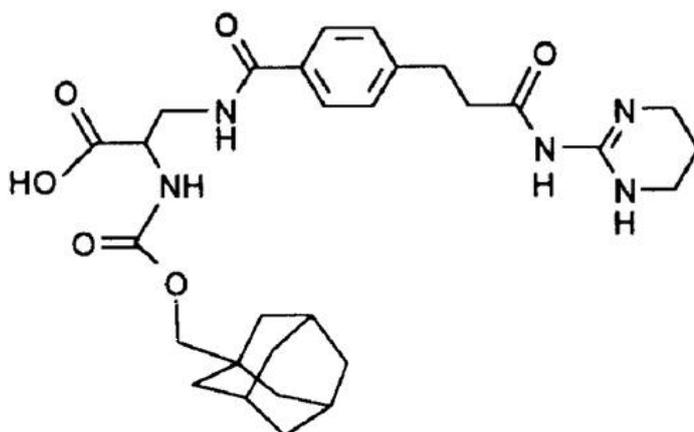


où



signifie le groupe adamantyle;

exemple 3:



(v. le point 2.1.3 ci-dessus).

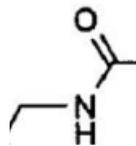
Les deux composés ont

- un groupe de formule  $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{NH}-\text{COO}-\text{CH}_2-$  adamantyle à un bout,
- une structure de formule  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -guanidinyll (où le guanidinyll peut être cyclisé ou non) à l'autre bout et
- un groupe p-phénylène:



au milieu  
de la chaîne moléculaire.

Toutefois, les groupes liés directement au groupe p-phénylène diffèrent. L'homme du métier sait donc qu'il peut faire varier ces groupes, par exemple le groupe de formule



dans l'exemple 3, c.-à-d. le groupe F de formule  $-C(O)-NH-CH_2-$  (v. le point 2.3.2 ci-dessus). Il était évident pour l'homme du métier qu'un remplacement de ce groupe par  $-O-CH_2-CH_2-$  ne modifiait guère la longueur de la chaîne moléculaire parce qu'une chaîne de trois atomes ( $-C-N-C-$ ) est remplacée par une autre ( $-O-C-C-$ ). En outre, ces deux groupes F contiennent le groupe  $-CH_2-$  qui permet la rotation libre. Pour ces raisons, l'homme du métier aurait supposé que cette modification n'avait pas d'effet considérable sur la structure tridimensionnelle du composé.

2.3.4 Par conséquent, l'homme du métier aurait considéré le remplacement du groupe F de formule  $-C(O)-NH-CH_2-$  dans l'exemple 3 du document (D1) par le groupe F de formule  $-O-CH_2-CH_2-$  comme une voie très prometteuse pour résoudre le problème posé. Pour cette raison, l'objet de la revendication 1 de la requête principale n'implique pas d'activité inventive. Ainsi, la requête principale est rejetée.

3. Première requête subsidiaire

3.1 La revendication 1 de cette requête contient l'expression «ledit radical cycloalkyle renfermant de 3 à 12 atomes de carbone étant différent d'un adamantyle», c-à-d. un disclaimer.

3.2 Les requérantes ne soutiennent pas que ce disclaimer ait de fondement dans la demande telle que déposée. En plus, un tel argument n'aurait pas été concluant parce que ce disclaimer exclut le produit de l'exemple 5, notamment un mode de réalisation préféré de l'invention décrite dans la demande. Par conséquent, l'homme du métier n'aurait pas déduit de manière implicite de la demande que ce mode de réalisation devrait être exclu.

3.3 Les requérantes ont constaté que ce disclaimer était basé sur la divulgation du document (D1). La nouveauté au vu de (D1) n'est pas contestée. Ainsi, le seul but poursuivi par l'introduction du disclaimer était de rendre l'objet des revendications inventif.

3.4 La décision G 01/03 concerne l'admissibilité des disclaimers qui n'ont pas de fondement dans la demande telle que déposée (v. J.O. OEB 2004, 413). Dans la réponse 2.3 de cette décision, la Grande Chambre a statué comme suit:

«Un disclaimer qui est ou devient pertinent pour l'appréciation de l'activité inventive ... ajoute des éléments en violation de l'article 123(2) CBE».

3.5 Par conséquent, la revendication 1 de la première requête subsidiaire contrevient à l'article 123(2) CBE. Pour cette raison, cette requête est rejetée.

4. Deuxième requête subsidiaire

- 4.1 Les revendications de cette requête diffèrent de celles de la requête principale *inter alia* en ce que
- dans la revendication 1, les radicaux cycloalkyle et cycloalkyle-alkyle ont été supprimés dans la définition du substituant  $R_5$  (v. le point V.c) ci-dessus);
  - dans la revendication 5, le composé de l'exemple 5 a été supprimé, et
  - dans les revendications 14 et 16, la signification «CH<sub>2</sub>-Adamantyle» du substituant  $R_6$  a été supprimée.

Les revendications ainsi modifiées ne comprennent plus de composés ayant des radicaux cycloalkyle et cycloalkyle-alkyle, en particulier des radicaux contenant des groupes adamantyle dans le substituant  $R_6$  du groupe  $R_5$ . Ainsi, le produit du présent exemple 5 n'est plus l'objet des présentes revendications.

Par conséquent, la conclusion tirée pour la requête principale d'une comparaison dudit exemple avec l'exemple 3 du document (D1) (v. le point 2.3.4 ci-dessus) ne s'applique pas à la deuxième requête subsidiaire.

- 4.2 Le document (D1) reste l'état de la technique le plus pertinent.
- 4.3 Le problème défini sous le point 2.2 reste le même et est également résolu par l'objet des présentes revendications (v. exemples 1 à 3 et 6 à 8 de la présente demande et le tableau à la page 44).
- 4.4 Les produits de tous les exemples du document (D1) contiennent des radicaux adamantyle-alkyle comme

groupes correspondants au substituant  $R_6$  comme défini dans la présente revendication 1. L'homme du métier en aurait conclu qu'un groupe adamantyle ou une structure cycloalkyle similaire étaient nécessaires pour atteindre l'activité désirée (v. le point 2.3.3 ci-dessus). Pour cette raison, il n'aurait pas envisagé de remplacer ce groupe par un groupe  $R_6$ .

- 4.5 Par conséquent, les composés selon les revendications 1 à 5, 8, 10 à 16, les procédés pour leurs fabrication selon les revendications 6 et 7 et la composition pharmaceutiques les contenant selon la revendication 9 impliquent une activité inventive.
- 4.6 La chambre s'est assurée que les revendications de la deuxième requête subsidiaire satisfont également aux autres exigences de la CBE.
5. Ainsi, il n'était ni nécessaire, ni opportun de se prononcer sur la troisième et la quatrième requête subsidiaire.

## **Dispositif**

### **Par ces motifs, il est statué comme suit**

1. La décision attaquée est annulée.
2. L'affaire est renvoyée à l'instance du premier degré afin de délivrer un brevet avec les revendications suivantes et une description qui doit y être adaptée:

Revendications N° 1 à 16 de la deuxième requête  
subsidaire produite à la procédure orale du  
20 mai 2014.

Le Greffier :

Le Président :



G. Nachtigall

A. Lindner

Décision authentifiée électroniquement