

Interner Verteilerschlüssel:

- (A) Veröffentlichung im ABl.
(B) An Vorsitzende und Mitglieder
(C) An Vorsitzende

E N T S C H E I D U N G
vom 29. März 1999

Beschwerde-Aktenzeichen: T 0924/94 - 3.3.1

Anmeldenummer: 90909048.2

Veröffentlichungsnummer: 0429611

IPC: C07D 207/452

Verfahrenssprache: DE

Bezeichnung der Erfindung:

Aminoalkylmaleimide und davon abgeleitete Hapten- und
Antigenderivate sowie Konjugate mit Peptiden oder Proteinen

Anmelder:

Roche Diagnostics GmbH

Einsprechender:

-

Stichwort:

Aminoalkylmaleimide/ROCHE

Relevante Rechtsnormen:

EPÜ Art. 54, 123(2)

Schlagwort:

"Neuheit (ja) - chemische Verbindung auf dem offenbarten
Herstellungsweg nicht herstellbar - keine ausführbare Offenbarung"

Zitierte Entscheidungen:

G 0010/93, T 0206/83, T 0026/85, T 0937/92

Orientierungssatz:

-



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

Beschwerdekammern

Boards of Appeal

Chambres de recours

Aktenzeichen: T 0924/94 - 3.3.1

E N T S C H E I D U N G
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.1
vom 29. März 1999

Beschwerdeführer: Roche Diagnostics GmbH
D-68298 Mannheim (DE)

Vertreter: -

Angefochtene Entscheidung: Entscheidung der Prüfungsabteilung des Europäischen Patentamts, die am 5. August 1994 zur Post gegeben wurde und mit der die europäische Patentanmeldung Nr. 90 909 048.2 aufgrund des Artikels 97 (1) EPÜ zurückgewiesen worden ist.

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzender: A. J. Nuss
Mitglieder: R. Freimuth
J. P. B. Seitz

Sachverhalt und Anträge

1. Die am 27. August 1994 eingegangene Beschwerde richtet sich gegen die am 5. August 1994 zur Post gegebene Entscheidung der Prüfungsabteilung über die Zurückweisung der Anmeldung Nummer 90 909 048.2 mit der Veröffentlichungsnummer 0 429 611 (WO 90/15798).

2. Die Prüfungsabteilung vertrat die Auffassung, daß die Druckschrift

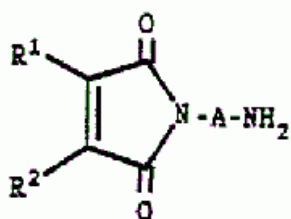
(3) Chemical Abstracts Registry Handbook number
99253, Vol. 107 (1987)

und das damit korrespondierende Patentfamilienmitglied

(4) US-A-4 755 285

dem Gegenstand des Anspruchs 1 der Anmeldung gemäß Artikel 54 EPÜ neuheitsschädlich entgegenstünden. Dieser Anspruch 1 lautete:

"1. Aminoalkylmaleimide der Formel I



(I)

in der R₁ und R₂ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe bedeuten, und A eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder

ungesättigte, gegebenenfalls durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Carbonylgruppe unterbrochene Alkylengruppe mit 2-6 C-Atomen darstellt, sowie deren Säureadditionssalze, mit Ausnahme der Verbindung N-6-Aminohexylmaleimid."

Ohne abschließend hierüber zu entscheiden, beanstandete die Prüfungsabteilung die Neuheit des Gegenstandes des Anspruchs 6 im Hinblick auf die Druckschrift

(1) EP-A-142 093

sowie die erfinderische Tätigkeit der gesamten Anmeldung. Die Prüfungsabteilung betonte, daß diese Beanstandungen "keine Gründe für die Entscheidung" seien.

3. Die Prüfungsabteilung führte in den die angefochtene Entscheidung tragenden Gründen aus, daß die in der Druckschrift (3) erwähnte Verbindung N-3-Aminopropylmaleimid zwar nicht in der korrespondierenden Druckschrift (4) explizit beschrieben sei, der Fachmann dieser Druckschrift jedoch alle notwendigen Informationen zur Herstellung jener Verbindung entnehmen könne.
4. Der Beschwerdeführer (Anmelder) verfolgte in seiner am 30. November 1994 eingegangenen Beschwerdebegründung den Anspruch 1 in der Fassung weiter, die der angefochtenen Entscheidung zugrunde lag. Gleichzeitig reichte er neue Ansprüche 5 bis 12 ein, von denen die Ansprüche 5 und 6 gegenüber den entsprechenden ursprünglichen Ansprüchen 5 und 7 durch das Streichen des Merkmals "Antigen" und durch die Definition des "Haptens" als Phenobarbital,

Diphenylhydantoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Thyroxin (T4), Triiodthyronin (T3), Östron, Östradiol, Progesteron, Testosteron, Aldosteron, Folsäure, Methyltetrahydrofolsäure oder Cyancobalamin (Vitamin B 12), ein Steroidhormon oder Xanthinderivat geändert wurden.

Der Beschwerdeführer trug vor, daß der Gegenstand des Anspruchs 1 der Anmeldung gegenüber der Druckschrift (3) bzw. (4) neu sei, da sich N-Aminoalkylmaleimide nicht auf dem darin angegebenen Verfahrensweg herstellen ließen. Dieser Verfahrensweg bestünde gemäß Druckschrift (4), Spalte 6, Zeilen 40 bis 68 in der üblichen Umsetzung von Maleinsäureanhydrid mit einem Alkylamin zum entsprechenden N-Alkylmaleinsäuremonoamid mit anschließendem Ringschluß zum N-Alkylmaleimid. Setze man hingegen Alkylendiamine ein, so addiere sich die zusätzliche primäre Aminogruppe unter jenen Reaktionsbedingungen schnell und nahezu quantitativ an die aktivierte Doppelbindung des Maleinsäuremonoamids im Sinne einer "Michael-Addition". Bevor also die Cyclisierung zu den N-Alkylmaleimiden erfolgen könne, träte eine irreversible Oligomerisierung analog zur Gleichung 4 in Spalte 7, Zeilen 24 bis 30 der Druckschrift (4) ein. Das Ergebnis dieses Verfahrensweges wäre folglich eine oligomere und keine monomere Struktur wie sie N-3-Aminopropylmaleimid darstelle.

Selbst wenn sich die Cyclisierung zum N-Alkylmaleimid wider Erwarten schneller als die konkurrierende "Michael-Addition" erreichen ließe, oligomerisierten die erhaltenen N-Aminoalkylmaleimide unter den angewendeten Reaktionsbedingungen sofort und spontan durch Reaktion der aktivierten Doppelbindung des N-Aminoalkylmaleimids

mit dessen primärer Aminogruppe. Zur Stützung seines Vorbringens verwies der Beschwerdeführer auf die Druckschriften

- (5) M. D. Partis *et al.*, Journal of Protein Chemistry, Bd. 2, Seiten 263 bis 277 (1983), und
- (6) P. O. Tawney *et al.*, Journal of Organic Chemistry, Bd. 26, Seiten 15 bis 21 (1961).

Nachdem sich N-Aminoalkylmaleimide auf dem in der Druckschrift (4) angegebenen, üblichen Verfahrensweg nicht herstellen ließen, sondern nur über den in der vorliegenden Anmeldung offenbarten Weg der reversiblen Blockierung der Aminofunktion **vor** Cyclisierung zum N-Aminoalkylmaleimid, verwundere es auch nicht, daß das N-3-Aminopropylmaleimid in dieser Druckschrift nicht explizit beschrieben sei. Letzteres habe die Prüfungsabteilung in der angefochtenen Entscheidung ebenfalls festgestellt. Daher sei diese Verbindung nicht neuheitsschädlich vorweggenommen.

- 5. Der Beschwerdeführer beantragte sinngemäß, die angefochtene Entscheidung aufzuheben und ein Patent auf die Streitmeldung auf Grundlage der ursprünglichen Ansprüche 1 bis 4 und der am 30. November 1994 eingegangenen Ansprüche 5 bis 12 zu erteilen. Hilfsweise beantragte er eine mündliche Verhandlung.

Entscheidungsgründe

- 1. Die Beschwerde ist zulässig.

2. *Prüfungsumfang im Beschwerdeverfahren*

Zwar verleiht Artikel 111 (1) EPÜ den Beschwerdekammern die Befugnis, über die Gründe der angefochtenen Entscheidung hinaus tätig zu werden, dies bedeutet aber nicht, daß die Beschwerdekammern die Prüfung der Streit-anmeldung auf Patentierungserfordernisse in vollem Umfang durchführen. Dies ist Aufgabe der Prüfungs-abteilung. Das Verfahren vor den Beschwerdekammern ist auch im ex-parte Verfahren primär auf die Überprüfung der angefochtenen Entscheidung abgestellt (siehe Entscheidung G 10/93, ABl. EPA 1995, 172, Punkt 4 der Entscheidungsgründe).

Im vorliegenden Fall ist die Streitanmeldung ausschließlich wegen mangelnder Neuheit des Gegenstandes des Anspruchs 1 zurückgewiesen worden. Die Kammer beschränkt sich folglich darauf zu entscheiden, ob die geänderten Ansprüche 5 und 6 den Erfordernissen des Artikels 123 (2) EPÜ genügen und ob der Gegenstand des Anspruchs 1 durch den entgegengehaltenen Stand der Technik neuheitsschädlich vorweggenommen wird.

3. *Änderungen (Artikel 123 (2) EPÜ)*

Das Merkmal "Antigen" stellt eine von zwei gleichwertigen Alternativen in den ursprünglichen Ansprüche 5 und 7 dar. Das Streichen dieses alternativen Merkmals in den geltenden Ansprüchen 5 und 6, die jenen ursprünglichen entsprechen, geht somit nicht über den Inhalt der Streitanmeldung in ihrer ursprünglich eingereichten Fassung hinaus. Die neu in die Ansprüche 5 und 6 aufgenommene Definition des anderen alternativen Merkmals "Hapten" findet sich auf der ursprünglichen

Seite 10, Absätze 1 und 3 der Streitanmeldung.

Die geltenden Ansprüche genügen daher den Erfordernissen des Artikels 123 (2) EPÜ.

4. *Neuheit*

4.1 Die angefochtene Entscheidung stützt sich zur Begründung der mangelnden Neuheit der Streitanmeldung auf die Offenbarung der Verbindung N-3-Aminopropylmaleimid in der Druckschrift

(3) Chemical Abstracts Registry Handbook
number 99253, Vol. 107 (1987).

Diese Bezeichnung der Druckschrift (3) ist offensichtlich fehlerhaft, nachdem eine Druckschrift dieses Namens nicht existiert. In einem ersten Schritt ist daher die von der Prüfungsabteilung in der angefochtenen Entscheidung tatsächlich angezogene Druckschrift festzustellen.

4.1.1 Den Unterlagen der vorliegenden Akte, insbesondere der Bezeichnung jener Druckschrift im Prüfungsbescheid vom 15. März 1993 sowie den Kopien der entgegengehaltenen Druckschriften, die diesem beilagen, ist zu entnehmen, daß die fehlerhafte Bezeichnung der Druckschrift (3) durch Verquickung der Bezeichnungen der beiden Druckschriften

(3a) Chemical Abstracts, Vol. 107, 99253x (1987) und
(3b) Chemical Abstracts Registry Handbook, number
section supplement 1987

entstanden ist. Die Druckschrift (3a) stellt nun wiederum eine Zusammenfassung der Druckschrift

(3c) ZA-A-86-02450

dar, deren korrespondierendes Patentfamilienmitglied die in der angefochtenen Entscheidung ebenfalls angezogene Druckschrift (4) ist.

4.1.2 Zur Überzeugung der Kammer war sich der sachkundige Beschwerdeführer über die in der angefochtenen Entscheidung tatsächlich angezogenen Druckschriften im klaren und erfaßte auch deren Zusammenhänge und Offenbarungsgehalt. So hat er in seiner Beschwerdebegründung zu den Gründen der angefochtenen Entscheidung im einzelnen Stellung genommen und sich hierbei auf die Inhalte der tatsächlich angezogenen Druckschriften bezogen; im Verfahren vor der Prüfungsabteilung hat er von sich aus das korrespondierende Patentfamilienmitglied (4) eingebracht. Nachdem der Beschwerdeführer diesbezüglich auch keine Verfahrensrüge erhoben hat, erübrigen sich weitere Ausführungen hierzu.

4.2 Die Druckschrift (3b) besteht aus einer Namensliste von chemischen Verbindungen, die jeweils mit einer Registriernummer versehen sind; diese Namensliste beinhaltet *inter alia* die chemische Verbindung N-3-Aminopropylmaleimid mit der Registriernummer 110008-25-8. Es besteht nun eine Verknüpfung zwischen der Zusammenfassung (3a) und der Registriernummer des N-3-Aminopropylmaleimids in Druckschrift (3b), d. h. es ergibt sich der Anschein, diese chemische Verbindung sei in der Zusammenfassung (3a) und in der dieser zugrunde liegenden Druckschrift (3c) beschrieben.

4.3 Nun wird allerdings in der angefochtenen Entscheidung bereits festgestellt und vom Beschwerdeführer im Beschwerdeverfahren aufgegriffen, daß diese chemische Verbindung N-3-Aminopropylmaleimid in der Druckschrift (4) nicht differenziert offenbart ist. Für die Druckschrift (3c) derselben Patentfamilie und identischen Inhalts trifft diese Feststellung gleichermaßen zu. Die beiden korrespondierenden Druckschriften (4) und (3c) offenbaren differenziert mit ihren jeweiligen Beispielen 5 und 6 lediglich N-3-Aminopropylmaleimide, die am Amino-Stickstoff hexadecyl-/octadecyl- substituiert oder hexadecyl-/octadecyl-aminopropyl- substituiert sind. Da diese chemischen Verbindungen das Grundgerüst N-3-Aminopropylmaleimid beinhalten, mag hierin die Ursache für die Vergabe einer Registriernummer für N-3-Aminopropylmaleimid in der Druckschrift (3b) liegen, auch wenn es an einer Offenbarung dieser chemischen Verbindung als solcher in jenem Stand der Technik mangelt. Aus diesen Gründen tritt die Kammer der angefochtenen Entscheidung wie dem Vorbringen des Beschwerdeführers insoweit bei, als die chemische Verbindung N-3-Aminopropylmaleimid in den inhaltsgleichen Druckschriften (4) und (3c) nicht differenziert offenbart wird.

Im Ergebnis gilt gleiches für die Zusammenfassung (3a), die die Druckschrift (3c) lediglich cursorisch referiert. Diese Zusammenfassung betrifft weder cyclische Imide im allgemeinen, noch offenbart sie das cyclische Imid N-3-Aminopropylmaleimid im einzelnen.

Die Kammer hat sich auch davon überzeugt, daß weitere N-Aminoalkylmaleimide gemäß Anspruch 1 der

Streitanmeldung in den entgegengehaltenen Druckschriften (3a), (3c) und (4) nicht differenziert beschrieben sind. Da die Neuheit des Gegenstandes des Anspruchs 1 in der angefochtenen Entscheidung gegenüber diesen Druckschriften insofern anerkannt wurde, erübrigen sich weitere Ausführungen hierzu.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die Druckschriften (3a), (3c) und (4) den Gegenstand des Anspruchs 1 der Streitanmeldung nicht neuheitsschädlich vorwegnehmen.

4.4 Es verbleibt daher zu untersuchen, ob die Druckschrift (3b) der Neuheit des Gegenstandes des Anspruchs 1 der Streitanmeldung entgegensteht.

4.4.1 Diese Druckschrift (3b) offenbart ausschließlich die chemische Verbindung N-3-Aminopropylmaleimid als solche, ohne selbst ein Verfahren zu deren Herstellung anzugeben. Eine nach Artikel 54 (2) EPÜ entgegengehaltene Druckschrift muß allerdings eine ausführbare Offenbarung enthalten, um neuheitsschädlich zu sein. Nach ständiger Rechtsprechung der Beschwerdekammern gilt der offenbarte Inhalt des Standes der Technik nur dann als öffentlich zugänglich gemacht, wenn die Information so vollständig ist, daß der Fachmann die technische Lehre, die Gegenstand der Offenbarung ist, unter Zuhilfenahme seines allgemeinen Fachwissens ausführen kann. Folglich kann eine mit ihrer chemischen Struktur angegebene Verbindung in einer Druckschrift nur dann als offenbart und zugänglich gemacht gelten, wenn beispielsweise in derselben Druckschrift ein gegebenenfalls unter Berücksichtigung des allgemeinen Fachwissens wiederholbares Verfahren zur Herstellung der

chemischen Verbindung beschrieben ist (siehe Entscheidungen T 206/83, ABl. EPA 1987, 5, Punkt 2 der Entscheidungsgründe; T 26/85, ABl. EPA 1990, 22, Punkt 8 der Entscheidungsgründe; T 937/92, Punkt 2.2 der Entscheidungsgründe, letztere nicht veröffentlicht im ABl. EPA).

4.4.2 Die Druckschrift (3b) gibt nun mittelbar einen Verfahrensweg zur Herstellung von N-Alkylmaleimiden durch ihre Verknüpfung mit der Zusammenfassung (3a), der wiederum die Druckschrift (3c) zugrunde liegt und zu welcher die in der angefochtenen Entscheidung angezogene Druckschrift (4) als inhaltsgleiches Patentfamilienmitglied korrespondiert, an. So lehrt die Druckschrift (4) in Spalte 6, Zeilen 38 bis 68 die Herstellung von N-Alkylmaleimiden durch Umsetzung von Maleinsäureanhydrid mit der primären Aminogruppe eines Alkylamins zum entsprechenden N-Alkylmaleinsäuremonoamid mit anschließendem Ringschluß zum N-Alkylmaleimid. Bei diesem Herstellungsverfahren handelt es sich um den allgemein üblichen Verfahrensweg zur Herstellung von N-Alkylmaleimiden, d.h. um den Weg, der dem Fachmann auch durch sein allgemeines Fachwissen vorgezeichnet ist.

4.4.3 Der Beschwerdeführer hat im Beschwerdeverfahren vorgetragen, daß dieser oben angegebene, übliche Verfahrensweg im Falle der analogen Verwendung von diprimären Alkylendiaminen auf Grund deren Difunktionalität nicht zur Herstellung von N-Aminoalkylmaleimiden führt. So lehrt die Druckschrift (4) in Spalte 7, Zeilen 24 bis 48 ausdrücklich, daß sich primäre Amine an die aktivierte Doppelbindung von N-Alkylmaleinsäuremonoamiden addieren, bevor deren

Ringschluß zum entsprechenden Imid erfolgt. Diese Addition eines Nucleophils, hier eines primären Amins, an die Doppelbindung einer α, β -ungesättigten Carbonylverbindung, hier eines Maleinsäuremonoamids, hat der Beschwerdeführer mit der Namensreaktion "Michael-Addition" für den Fachmann verständlich gekennzeichnet. Wird nun, so der Beschwerdeführer, im Verfahren zur Herstellung von N-Aminoalkylmaleimiden in diesem ersten Schritt das Maleinsäureanhydrid mit einem diprimären Alkylendiamin umgesetzt, erfolgt, wegen der Difunktionalität des Alkylendiamins, neben der - erwünschten - Umsetzung des Maleinsäureanhydrids mit der einen primären Aminogruppe des Alkylendiamins zum N-Aminoalkylmaleinsäuremonoamid vielmehr zusätzlich die - ungewollte - Addition der anderen primären Aminogruppe an die aktivierte Doppelbindung des N-Aminoalkylmaleinsäuremonoamids im Sinne einer "Michael-Addition". Folglich werden zwei Moleküle des N-Aminoalkylmaleinsäuremonoamids mittels Reaktion der primären Aminogruppe eines der beiden Moleküle mit der aktivierten Doppelbindung des anderen Moleküls verknüpft; die verbleibende primäre Aminogruppe des zweiten, nunmehr verknüpften Moleküls reagiert dann wiederum mit der Doppelbindung eines dritten N-Aminoalkylmaleinsäuremonoamid-Moleküls und so fort. Bevor im zweiten Schritt des Herstellungsverfahrens die Cyclisierung des N-Aminoalkylmaleinsäuremonoamids zum N-Aminoalkylmaleimid erfolgen kann, tritt somit eine irreversible Oligomerisierung des N-Aminoalkylmaleinsäuremonoamids ein, die unter Verbrauch der Doppelbindung des Maleinsäuremonoamids erfolgt, so daß ein Oligomer mit Bernsteinsäuremonoamid-Einheiten entsteht. Beim anschließenden Ringschluß zum Imid, bei dem die oligomere Struktur zwangsläufig erhalten bleibt, ergibt

sich dann ein oligomeres Produkt mit Succinimid-Einheiten. Daher läßt sich auf dem üblichen, in Druckschrift (4) angegebenen Verfahrensweg, auch unter Zuhilfenahme des allgemeinen Fachwissens, im Ergebnis kein monomeres N-Aminoalkylmaleimid erzeugen. Ist das Ziel nun die Herstellung eines bestimmten N-Aminoalkylmaleimids, hier des in der Druckschrift (3b) offenbarten N-3-Aminopropylmaleimids, so muß dieser Verfahrensweg ebenfalls scheitern, da ein oligomeres Produkt mit Succinimid-Einheiten und nicht das monomere N-3-Aminoalkylmaleimid entsteht.

- 4.4.4 Aus diesen Gründen, getragen durch die Lehre der Druckschrift (4) und von keiner in der angefochtenen Entscheidung angezogenen oder sonst im Verfahren befindlichen Druckschrift in Frage gestellt, folgt die Kammer dem Vortrag des Beschwerdeführers, daß sich das in der Druckschrift (3b) offenbarte N-3-Aminopropylmaleimid auf dem in der Druckschrift (4) angegebenen, allgemein üblichen Verfahrensweg vom Fachmann auch unter Zuhilfenahme seines allgemeinen Fachwissens nicht herstellen läßt.

In Abwesenheit eines wiederholbaren Verfahrens zur Herstellung von N-3-Aminopropylmaleimid enthält die Druckschrift (3b) diesbezüglich keine ausführbare Offenbarung. Diese chemische Verbindung gilt daher als der Öffentlichkeit nicht zugänglich gemacht, auch wenn ihre chemische Struktur in jener Druckschrift beschrieben ist. Folglich stellt sie, wie unter Punkt 4.4.1 weiter oben ausgeführt, keine neuheitsschädliche Offenbarung für den Gegenstand des Anspruchs 1 der Streit Anmeldung dar.

Nachdem das Vorbringen des Beschwerdeführers bereits aus den oben dargelegten Gründen durchgreift, war von der Kammer auf seine weiteren angeführten Gründe und Beweismittel nicht näher einzugehen.

- 4.5 Aus Vorstehendem folgt, daß der Gegenstand des Anspruchs 1 der vorliegenden Anmeldung durch den entgegengehaltenen Stand der Technik nicht neuheitsschädlich vorweggenommen wird und damit den Erfordernissen der Artikel 52 (1) und 54 EPÜ genügt.

5. Da die Streitanmeldung einzig wegen mangelnder Neuheit des Gegenstandes des Anspruchs 1 zurückgewiesen worden ist, dieser Grund die angefochtene Entscheidung aber nicht trägt, war diese aufzuheben. Die Prüfungsabteilung hat zu weiteren Fragen der Patentierbarkeit aller Ansprüche mit Absicht keine beschwerdefähige Entscheidung getroffen. Hierzu steht eine abschließende Prüfung der ersten Instanz noch aus. Die Kammer hält es daher nicht für angezeigt, an deren Statt diese Fragen zu entscheiden, um auch diesbezüglich die Möglichkeit einer Prüfung durch zwei Instanzen zu erhalten. Unter diesen Umständen verweist die Kammer in Ausübung ihrer Befugnisse gemäß Artikel 111 (1) EPÜ die Angelegenheit zur weiteren Entscheidung an die erste Instanz zurück.

6. Nachdem dem Hauptantrag des Beschwerdeführers stattgegeben wird, war auf seinen nachrangigen Hilfsantrag nicht weiter einzugehen.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

1. Die angefochtene Entscheidung wird aufgehoben.

2. Die Angelegenheit wird an die erste Instanz zur weiteren Prüfung auf Grundlage der ursprünglichen Ansprüche 1 bis 4 und der am 30. November 1994 eingegangenen Ansprüche 5 bis 12 zurückverwiesen.

Die Geschäftsstellenbeamtin:

Der Vorsitzende:

E. Görgmaier

A. Nuss