

T 55

Europäisches
Patentamt
Beschwerdekammern

European Patent
Office
Boards of Appeal

Office européen
des brevets
Chambres de recours



N° du recours: T 37 82

DECISION

de la Chambre de recours technique 3.3.1

du 13 janvier 1983

Requérante :

ROUSSEL-UCLAF
102, route de Noisy
Boîte postale n° 9
F - 93230 ROMAINVILLE

Mandataire :

PETRANKER, Léon
Boîte postale n° 9
102, route de Noisy
F - 93230 ROMAINVILLE

Décision attaquée :

Décision de la Division d'examen 007 de l'Office européen des brevets du 8 octobre 1981 par laquelle la demande de brevet européen n° 79 400 905.0 a été rejetée conformément aux dispositions de l'article 97(1) CBE.

Composition de la Chambre :

Président : D. Cadman

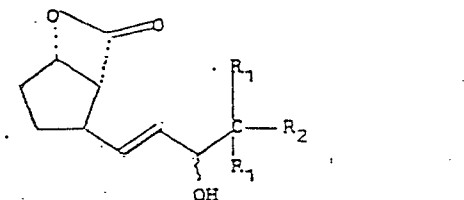
Membre : K. Jahn

Membre : M. Prélôt

EXPOSE DES FAITS ET CONCLUSIONS

- I. La demande de brevet européen n° 79 400 905.0, déposée le 23 novembre 1979 et publiée le 11 juin 1980 sous le numéro 0 012 072, pour laquelle est revendiquée une priorité du 5 décembre 1978 fondée sur un dépôt antérieur en France, a été rejetée par décision du 8 octobre 1981 de la Division d'examen de l'Office européen des brevets. Cette décision se fonde sur 8 revendications déposées le 22 juin 1981, dans les termes suivants :

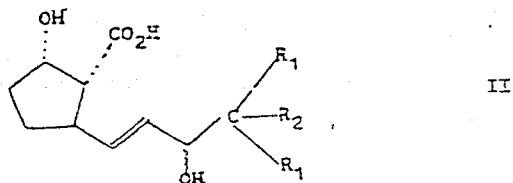
- 1) - Les produits de formule générale I



dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et R_2 représente un radical -X-Ar dans lequel X représente un atome d'oxygène ou un radical méthylène et Ar représente un radical phényle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical trifluorométhyle, le trait ondulé signifie que la liaison peut se trouver dans l'une ou l'autre des configurations possibles.

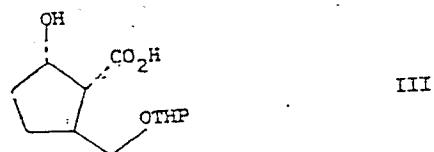
- 2) La lactone de l'acide (1RS, 2SR, 5RS, 3'RS) (1'E)2-hydroxy 5-/3'-hydroxy 4'-phényloxy 1'-butényl/cyclopentane-1-carboxylique.

- 3) La lactone de l'acide (1RS, 2SR, 5RS, 3'SR) (1'E)2-hydroxy 5-/3'-hydroxy 4'-phényloxy 1'-butényl/cyclopentane-1-carboxylique.
- 4) Procédé de préparation des produits de formule I telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet un produit de formule II :

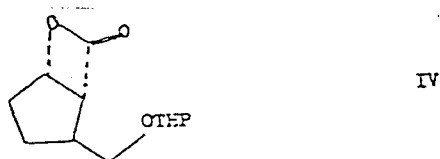


dans laquelle R_1 et R_2 ont la signification donnée à la revendication 1 à l'action d'un réactif de formation de dérivés fonctionnels des acides, choisi dans le groupe formé par le chlorure de tosyle, les chloroformiates d'alcoyle, les dicyclo-alcoylcarbodiimides, les dialcoylcarbodiimides et le chlorure de thionyle.

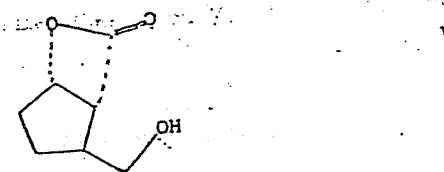
- 5) Procédé de préparation des produits de formule I telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet le produit de formule III



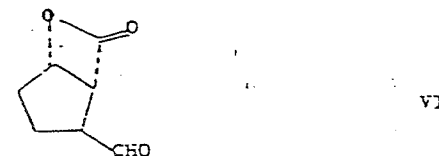
dans laquelle THP représente un radical tétrahydropyrannyle, à l'action d'un réactif de formation de dérivés fonctionnels des acides pour obtenir un produit de formule IV



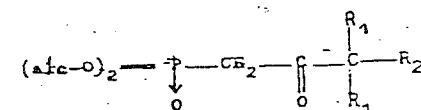
produit que l'on traite par un acide pour obtenir un produit de formule V



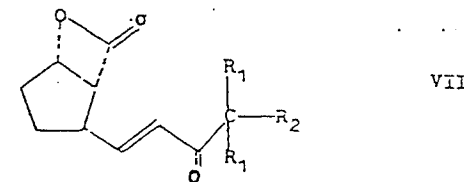
produit que l'on traite par un agent d'oxydation pour obtenir un produit de formule VI



produit que l'on traite par un phosphonate de formule



dans laquelle R et R ont la signification donnée à la revendication 1 et alc représente un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, en présence d'une base forte, pour obtenir un produit de formule VII



produit que l'on traite par un agent réducteur pour obtenir un produit de formule I.

- 6) A titre de médicaments les produits répondant à la formule I telle que définie à la revendication 1.
- 7) A titre de médicaments les produits répondant à la formule I telle que définie à l'une des revendications 2 ou 3.
- 8) Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif au moins un des médicaments selon l'une des revendications 6 ou 7.

II. Le motif du rejet est l'absence d'activité inventive :

Les documents FR-A-2 344 285 et 2 383 936 divulguent que les bêta-lactones dérivées de l'acide 2-hydroxycyclopentane carboxylique substitué en position 5 par un radical 3'hydroxy 1'-alkényle présentent une activité hypotensive. Les composés revendiqués ne diffèrent des composés connus que par la présence d'un substituant R_2 modifié. Cette modification n'apportait pas des propriétés ou des effets inattendus pour l'homme de métier par rapport aux composés déjà décrits. Les résultats comparatifs fournis par la demanderesse présentent une activité hypotensive qui est sensiblement la même que celle des produits de l'art antérieur cité.

En conséquence, les composés revendiqués ne présentent pas un effet inattendu par rapport à ceux déjà décrits qui pourrait être considéré comme un indice d'activité inventive.

III. La demanderesse a formé un recours contre cette décision le 28 novembre 1981 et motivé celui-ci le 4 février 1982.

La demanderesse considère que les produits de la présente demande, dont la nouveauté n'est pas contestée, possèdent, dans la propriété d'être cristallisés, une caractéristique inattendue et d'un intérêt pratique considérable, alors que les produits de l'art antérieur cité se présentent sous forme d'huiles très difficilement purifiabiles et utilisables. Ils seraient donc étonnamment meilleurs que les produits précédemment connus.

Par ailleurs, les produits de la présente demande représenteraient un nouveau moyen thérapeutique dans un domaine où le besoin s'en serait fait sentir. Ils contribueraient de manière utile à un enrichissement de la technique et de l'arsenal thérapeutique.

Sur l'invitation de la chambre de recours technique à préciser les résultats des exemples comparatifs, la requérante a fourni des résultats supplémentaires, qui démontrent que le produit de l'exemple 5 de la présente demande est plus actif que le produit de l'exemple 2 de l'art antérieur (FR-A-2 344 285).

La requérante sollicite l'annulation de la décision de rejet et la délivrance du brevet sur la base des 8 revendications susmentionnées.

MOTIFS DE LA DECISION

1. Le recours répond aux conditions énoncées par les articles 106 à 108 et la règle 64 de la CBE. Il est donc recevable.
2. La version actuelle des revendications soulève aucune objection du point de vue formel parce qu'elle est suffisamment étayée par les documents initialement déposés (voir les revendications 1, 3, les deux derniers composés, 4 à 6, 8 et 9).

3. Dans la demande française 2 344 285 citée au cours de la procédure d'examen et qui est la plus proche de l'objet de la demande présente, on décrit déjà des bêta-lactones dérivées de l'acide 2-hydroxy-cyclopentane carboxylique substitué en position 5 par un radical 3'-hydroxy-1'-alkényl (voir revendications 1 et 7 en liaison avec l'exemple 2).

Ces composés manifestent en pharmacologie une activité hypotensive, ce qui les rend aptes à être utilisés comme médicaments dans le traitement de l'hypertension et des troubles circulatoires (voir page 7, lignes 22, 23 et 26 à 28, en liaison avec la page 20, lignes 22 à 26 et 30).

4. En présence de cet état de la technique, les composés faisant l'objet de la demande, incontestablement nouveaux, se distinguent par le radical -X-Ar dans la position 4' de la chaîne alkényl. Dans ce radical -X-Ar, X représente un atome d'oxygène ou un radical méthylène et Ar un radical phényl, non substitué ou substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogènes et le radical trifluorométhyle. Ces composés sont utilisés dans le même domaine d'application que les produits de l'art antérieur susdit.
5. Un problème technique doit être apprécié à partir de critères objectifs, ainsi que l'a rappelé notamment cette même chambre dans ses décisions des 6 avril 1981 (JO 7/1981, page 206) et 10 février 1982 (JO 6/1982, page 217). Il convient dès lors d'évaluer un résultat réellement obtenu par rapport à l'état de la technique le plus proche (voir décision T 24/81 du 13 octobre 1982, à ce jour non publiée).
6. La Chambre de recours considère que la propriété la plus décisive des produits revendiqués alléguée pour la première

fois dans la mémoire exposant les motifs du recours, est de se présenter sous une forme cristallisée. Il y a lieu d'admettre que cette propriété est extrêmement imposante, sinon déterminante pour l'emploi des composés dont il s'agit comme médicaments si l'on considère qu'un produit huileux ne peut ni être suffisamment purifié à l'échelle industrielle, ni proprement dosé pour un usage pharmaceutique. Il y a lieu d'admettre également que non seulement les composés selon les deux exemples (F. 83°C et F. 90°C) mais tous les composés embrassés par la revendication 1 possèdent cette propriété à raison de la présence du radical phényl comme un critère caractéristique.

7. Il est vrai qu'il est indiqué dans les documents cités par la première instance que les produits connus peuvent être solides ou liquides (FR-A-2 344 285 page 8, ligne 1 et FR-A-2 383 936, page 6, ligne 6) ; mais le seul composé décrit étant solide (exemple 3 du FR-A-2 344 285), s'est révélé inactif à la dose de 200 g/Kg selon la vérification faite par la requérante, qu'il est impossible de contester actuellement.
8. En outre, la requérante a fourni le résultat d'un test comparatif qui indique que le produit mentionné par l'exemple 2 de la présente demande est plus actif que le produit de l'exemple 2 de la demande française 2 344 285. En effet, 20 g/Kg du produit de l'art antérieur permettent d'abaisser la pression carotidienne de 21 %, alors qu'avec le même dosage du produit revendiqué on obtient un abaissement de 32 % (voir annexe de la lettre du 10 septembre 1982).
9. En effet, en présence de ces résultats, la requérante s'est posé, par rapport à l'état de la technique le plus immédiat, le problème de trouver non pas simplement d'autres composés dotés d'une activité hypotensive, mais de meilleurs se présentant sous une forme cristallisée et plus actifs que les

produits de l'art antérieur, quoique structurellement proches. Pour la solution de ce problème, la requérante propose de nouveaux composés qui possèdent au fond la structure connue d'un lactone de l'acide 2,3'-dihydroxy-5(1'-alkényl)-cyclopentane-1-carboxylique et un radical -X-Ar dans la chaîne alkényl comme caractéristique.

10. Vu le problème posé, l'état de la technique précité ne fournissait aucun stimulant pour sa solution.

D'après la formule générale I du FR-A-2 344 285, les composés peuvent être largement modifiés selon la position 3' par les radicaux hydroxy, tetrahydropyranyloxy, alkoxy, alkylcarbonyl, phenylcarbonyl et carboxyphenylcarbonyl, dont les deux derniers mentionnés contiennent un anneau phényl. Si on considère que d'une part le produit de l'exemple 2 - lactone de l'acide 2,3'-dihydroxy-5-(1'-octényl)-cyclopentane carboxylique - est un liquide et que d'autre part l'hémiphtalate de ce produit (exemple 3) est un solide, l'homme du métier peut facilement conclure de cette antériorité que l'esterification du radical hydroxy en position 3' avec l'acide phtalique est la cause du changement de l'état liquide à l'état solide. Même si l'homme du métier avait eu l'idée de résoudre le problème partiel posé visant à la proposition des moyens hypotensifs cristallisés par l'introduction d'un radical phényl, il aurait été retenu de prendre cette direction pour résoudre le double problème par le fait que le produit de l'exemple 3 est inactif à la dose de 200 g/Kg.

Des considérations similaires s'appliquent aussi à la demande française 2 383 936, dont les composés se distinguent de ceux du FR-A susmentionné par un radical -O-CO-phényl-OX en position 3' de la chaîne alkényl où X représente un atome d'hydrogène ou un radical acyle (voir pages 11 et 12, les formu-

les I"G, I"G1 et I"G2). Bien que l'homme de métier sache que l'anneau phényl a une influence favorable sur l'état physico-chimique considéré, il n'était pas prévisible que de l'omission de la partie CO et OX dans le radical ci-dessus et que du déplacement de ce radical ainsi modifié en position 4', avec maintien simultané du radical hydroxy en position 3', résulterait un médicament en forme de cristal avec des propriétés hypotensives améliorées. Il n'existait, en tout cas à la connaissance de la Chambre de recours technique, aucune connaissance expérimentale dans le domaine concerné permettant de prévoir soit la forme physique sous laquelle un produit va se présenter, soit l'amélioration d'activité hypotensive en même temps.

11. En résumé, la solution du double problème exposé pour la première fois par la requérante ne découle pas d'une manière évidente de l'état de la technique. Par conséquent, l'objet de la revendication 1 est à considérer comme impliquant une activité inventive.
12. Les conclusions qui précèdent s'appliquent non seulement à l'objet de la revendication 1 et aux composés spécifiques selon les revendications 2 et 3, mais également aux procédés selon les revendications 4 et 5 concernant la préparation des produits conformément à la revendication 1, et également aux médicaments selon les revendications 6 à 8. Toutes ces revendications en effet découlent de la revendication 1 et bénéficient de sa brevetabilité.
13. Le recours apparaît dès lors comme fondé.
14. Il n'a pas été formulé de requête de remboursement de la taxe de recours en application de la règle 67 de la CBE. Au surplus, dans le cas d'espèce, une telle mesure ne serait pas justifiée.

Par ces motifs, il est statué comme suit :

1. La décision de la Division d'examen 007 de l'Office européen des brevets du 8 octobre 1981 est annulée.
2. L'affaire est renvoyée à la première instance avec mission d'accorder un brevet européen sur la base des pièces suivantes :

description, pages 1 et 10 à 13a du 10 septembre 1982,
reçues le 13 septembre 1982 ;

description, pages 2, 6 et 7, du 19 juin 1981,
reçues le 22 juin 1981 ;

description, pages initiales 3 à 5, 8 et 9 ;

revendications 1 à 8 du 19 juin 1981,
reçues le 22 juin 1981.

Le Greffier:

Le Président:

J. 166

St Cadman