



N° du recours: T 02 / 82

**DECISION**

de la Chambre de recours technique 3.3.1

du 7 février 1984

Requérante : Etablissements Nativelle S.A.  
27, rue de la Procession  
F-75015 Paris

Mandataire : Jean L'Helgoualch  
Office Picard  
134 Boulevard de Clichy  
F-75018 Paris

Décision attaquée : Décision de la division d'examen 009 de l'Office européen des brevets du 12 Juin 1981 par laquelle la demande de brevet n° 79400039.8 a été rejetée conformément aux dispositions de l'article 97 (1) CBE

**Composition de la Chambre :**

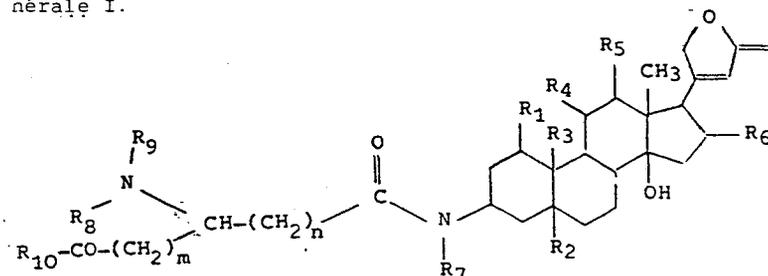
Président : D. Cadman  
Membre : H. Robbers  
Membre : M. Prélot

EXPOSE DES FAITS ET CONCLUSIONS

I. La demande de brevet européen n° 79 400 039.8, déposée le 23 janvier 1979 et publiée le 8 août 1979 sous le numéro 0 003 456, pour laquelle est revendiquée une priorité du 27 janvier 1978, fondée sur un dépôt antérieur en France, a été rejetée par décision du 12 juin 1981 de la Division d'examen 009 de l'Office européen des brevets. Cette décision a pour base les revendications déposées le 27 novembre 1980.

La rédaction de la revendication 1 était la suivante :

"1. Dérivés de cardénolides représentés par la formule générale I.



dans laquelle m et n identiques ou différents, représentent un entier de 0 à 4, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, et R<sub>6</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy, alcoxy, ou acyloxy ; R<sub>3</sub> représente un groupe alkyle inférieur, aldéhyde, halogénoalkyle, hydroxyalkyle, acyloxyalkyle ou éthylènedioxyalkyle ; R<sub>7</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ; R<sub>8</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, acyle, alkyloxycarbonyle ou aralcoxy-carbonyle ; R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ; R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> peuvent former un hétérocycle conjointement avec l'atome d'azote ;

.../...

$R_{10}$  représente un groupe hydroxy, alcoxy, aralcoxy ou un reste aminé d'un aminoacide ou d'un oligopeptide ; ainsi que leurs sels de bases ou d'acides minéraux et organiques."

II. Le motif du rejet est l'absence d'activité inventive. Les composés de la revendication 1 forment un groupe de composés nouveaux en soi dont l'activité cardiotonique était prévisible. La demanderesse ayant que le but de la demande n'est que de divulguer des acylamino-3 cardénolides additionnels sans propriétés surprenantes, on ne peut pas reconnaître d'activité inventive aux composés revendiqués. La situation aurait été différente si l'inventeur avait résolu le problème de préparer des composés possédant des propriétés thérapeutiques supérieures.

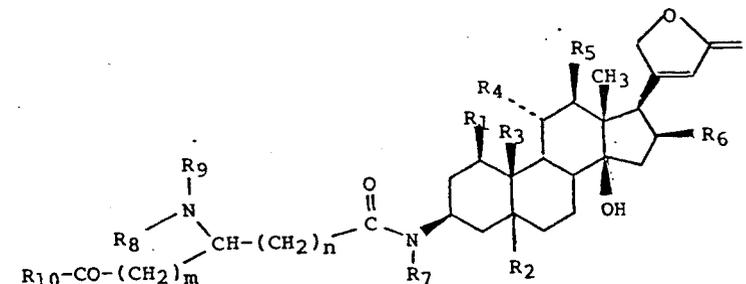
III. La Demanderesse a formé un recours contre cette décision le 13 juillet 1981 et motivé celui-ci le 9 octobre 1981. Elle a demandé que la décision du 1er juin 1981 soit reconsidéré au motif que les dispositions de l'article 113(1) CBE n'ont pas été suivies. Au surplus elle invoque la règle 67 CBE pour solliciter le remboursement de la taxe de recours.

IV. Dans son mémoire à l'appui du recours, la requérante a soutenu que les composés décrits dans la demande et revendiqués en tant que produits nouveaux ne peuvent pas être représentés par les formules générales apparaissant dans les documents retenus par la Division d'examen et qu'on ne peut les considérer comme une sélection parmi les composés connus.

V. Après que la Chambre de recours ait formulé sa position par deux notifications et après accord téléphonique du 10 novembre 1983, la requérante a soumis de nouvelles revendications 1-3 le 28 septembre 1983 et 4-9 le 5 décembre 1983 et de nouvelles pages de la description 2-4 le 5 décembre 1983. Les revendications dans leur dernière rédaction portent sur :

.../...

1. Dérivés de cardénolides représentés par la formule générale (I-a) :



dans laquelle m et n, identiques ou différents, représentent un entier de 0 à 4.  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  et  $R_6$  représentent un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy ;  $R_3$  représente un groupe méthyle, hydroxyméthyle, ou formyle ;  $R_5$  représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy ou un groupe acétoxy ;  $R_7$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur de 1 à 5 atomes de carbone ;  $R_8$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur de 1 à 5 atomes de carbone, acyle, alkyloxy-carbonyle ou aralcoxy-carbonyle ;  $R_9$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur de 1 à 5 atomes de carbone ;  $R_8$  et  $R_9$  peuvent former un hétérocycle conjointement avec l'atome d'azote ;  $R_{10}$  représente un groupe hydroxy, alcoxy ou aralcoxy ; ainsi que leurs sels de bases ou d'acides minéraux et organiques.

2. Dérivés de cardénolides selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $R_7$  et  $R_9$  représentent un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ; et  $R_8$  représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle, un groupe alkyloxy-carbonyle ou aralcoxy-carbonyle.

.../...

3. Dérivés de cardénolides selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisés en ce que n est égal à 1 ou 2, et m est égal à 0.

4. Dérivés de cardénolides selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisés en ce que n est égal à 0, et m est égal à 1 ou 2.

5. Dérivés de cardénolides selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi le groupe constitué par la désoxy-3  $\alpha$ -L-aspartylamino-3 $\beta$  digitoxigénine, la désoxy-3  $\beta$ -L-aspartylamino-3 $\beta$  digitoxigénine, la désoxy-3  $\gamma$ -L-glutamylamino-3 $\beta$  digitoxigénine, la désoxy-3 N- $\beta$ -L-aspartyl N'-méthylamino-3 $\beta$  digitoxigénine, et la désoxy-3 N- $\gamma$ -L-glutamyl N'-méthylamino-3 $\beta$  digitoxigénine.

6. Dérivés de cardénolides selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi la désoxy-3  $\beta$ -L-aspartylamino-3 $\beta$  acétoxy-12 $\beta$  digoxigénine et la désoxy-3  $\gamma$ -L-glutamylamino-3 $\beta$  acétoxy-12 $\beta$  digoxigénine.

7. Compositions pharmaceutiques caractérisés en ce qu'elles contiennent, à titre de principe actif, un dérivé de cardénolide selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, associé à un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, et, le cas échéant, à un ou plusieurs autres principes actifs.

8. Procédé de préparation des aminocardénolides selon la revendications 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un aminocardénolide préalablement protégé et un dérivé de diacide aminé convenablement substitué au niveau du groupe amino et au niveau de l'une des deux fonctions acides carboxylique, l'autre étant activée, et le cas échéant on élimine les groupes protecteurs, puis on effectue éventuellement une salification.

.../...

9. Procédé de préparation selon la revendication 8, caractérisé en ce que la réaction est effectuée à température ambiante.

#### 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. Considérant les documents cités, les substances comprises dans la revendication 1 (figurante) sont nouvelles. En outre, elles sont suffisamment clairement divulguées dans la description initiale.
3. Dans les brevets français FR-A-2 100 951 et 2 085 722 sont décrits des amino-3 cardénolides possédant une action inotrope positive sur la musculature du coeur, caractérisés par un groupe 3-amino primaire, secondaire ou tertiaire et, dans lesquels le groupe amino secondaire désigne en particulier un groupe C<sub>1-6</sub>-alcanoylamino, le groupe amino tertiaire, un groupe de (C<sub>1-6</sub>-alkyl) amino (FR-A-2 100 951) et par un groupe acylamino (FR-A-2 085 722).

Prenant en considération la nomenclature officielle, les substances figurantes dans la demande qui contiennent des groupes acylamino dérivés d'acides spécifiques forment une sélection de ces groupes de composés connus. Le fait que les substances possèdent une activité inotrope n'est pas surprenant. En outre, ceci est confirmé par le fait connu que les cardénolides, en général, possèdent une semblable activité (voir la description initiale, page 7 lignes 14-18).

.../...

4. L'activité inventive dépend généralement du problème technique posé au regard de l'état de la technique. Si le problème consiste seulement à préparer des composés possédant une activité similaire à celle de composés connus comme on pouvait s'y attendre, le choix de n'importe quel composé compris dans l'état de la technique pourra déjà servir à atteindre le résultat envisagé. Mais si on se propose de préparer des substances possédant une activité excédant au-dessus de ce niveau, même si seulement une certaine propriété spécifique de cette activité est affectée, dans beaucoup de cas, la sélection dépasse un choix découlant de l'état de la technique.
5. Il résulte des indications de la page 1 lignes 16-18 de la demande initiale, que le problème technique pour préparer des cardénolides possédant une marge thérapeutique améliorée se présentait ici. Considérant aussi la nature spécifique qui forment des représentants spécifiques du groupe alkyl-amino et les modifications de la structure moléculaire stéréochimique appliquées, l'activité inventive des composés selon les revendications nouvelles n'est plus contestable. L'effet surprenant indiqué provisoirement dans la demande étant démontré, les résultats des expériences exposés dans deux notes de la requérante sont acceptés.
6. Aux termes de la règle 67 CBE le remboursement de la taxe de recours implique la réunion de trois conditions :
- un recours accepté,
  - un remboursement correspondant à l'équité, et
  - un vice substantiel de procédure à l'origine de la décision de la première instance.

.../...

En l'espèce, la requérante invoque comme vice substantiel la violation des dispositions de l'article 113(1) CBE du fait qu'elle n'aurait pas pu prendre position sur l'argument selon lequel les composés revendiqués constitueraient un groupe sélectionné parmi une classe de composés déjà connus. En fait le motif déterminant de la décision de rejet de la Division d'examen a été qu'en raison des divulgations de l'art antérieur, l'homme de métier pouvait préparer les composés revendiqués et obtenir des propriétés thérapeutiques recherchées. Cette position résulte clairement de la notification du 27 mai 1980 d'où il est de même indiqué (page 2 lignes 12 à 22) que les revendications 7 à 11 seraient admissibles s'il était établi que certains composés possédaient des propriétés surprenantes. Quant à la question de savoir si on se trouve ou non en présence d'une invention de sélection, elle a été introduite par la Demanderesse elle-même et ne présente qu'un intérêt secondaire. La Demanderesse ayant adopté sur ce point une position opposée à celle de la Division d'examen et ayant contesté la nécessité de prouver l'effet surprenant il n'apparaît que les exigences de l'article 113(1) aient été méconnues.

Dans ces conditions en l'absence d'un vice substantiel de procédure, il ne saurait être fait droit à la demande de remboursement de la taxe de recours.

.../...

DISPOSITIF

Par ces motifs,

il est statué comme suit :

1. La décision de la Division d'examen 009 de l'Office européen des brevets du 7 juin 1981 est annulée, y compris les observations préliminaires formulées dans le dernier alinéa de cette décision, concernant la présentation de la demande.
2. L'affaire est renvoyée à la première instance avec mission de délivrer un brevet européen sur la base des pièces suivantes :
  - les revendications 1-3 soumises le 28 septembre 1983 et 4-9 soumises le 5 décembre 1983
  - les pages 1 et 5-18 initiales et 2-4 soumises le 5 décembre 1983
3. Il n'y a pas lieu à remboursement de la taxe de recours.

*Wing*  
*[Signature]*

*J. Rbe*

