



T 131  
N° du recours: T 07 / 82

**DECISION**  
de la Chambre de recours technique 3.3.1  
du 13 février 1984

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

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

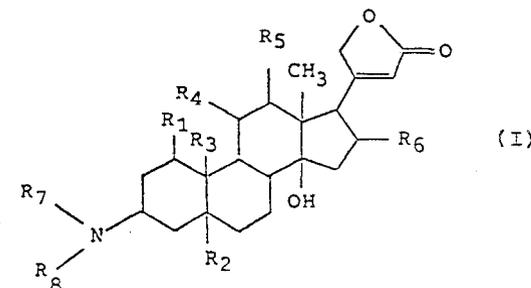
Décision attaquée : Décision de la division d'examen 009 de l'Office européen  
des brevets du 1 Juin 1981 par laquelle la demande  
de brevet n° 79400038.0 a été rejetée conformé-  
ment aux dispositions de l'article 97 (1) CBE

Composition de la Chambre :

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

I. La demande de brevet européen n° 79 400 038.0, déposée le 23 janvier 1979 et publiée le 8 août 1979 sous le numéro 0 003 455, pour laquelle est revendiquée une priorité du 27 janvier 1978, fondée sur un dépôt antérieur en France, a été rejetée par décision du 1er juin 1981 de la Division d'examen 009 de l'Office européen des brevets. Cette décision a pour base les revendications déposées le 5 décembre 1980. La rédaction de la revendication 1 était la suivante :

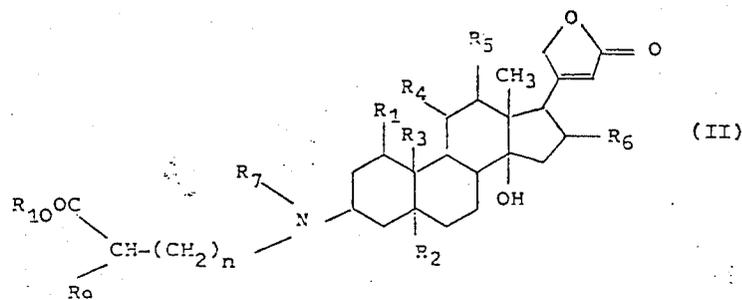
Procédé de préparation de dérivés aminés de cardénolides représentés par la formule générale I :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy, alcoxy, ou acyloxy ;  $R_3$  représente un groupe alkyle inférieur, hydroxyalkyle, acyloxyalkyle, halogénoalkyle, ou éthylènedioxyalkyle ;  $R_7$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou acyle ;  $R_8$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, ou un reste d'acide aminé, caractérisé en ce que l'on fait réagir une oxo-3 génine avec un sel d'ammonium en présence d'un borocyanohydrure dans un solvant organique.

Celle-ci de la revendication 7 portait sur :

Dérivés d'alkylamino-3 cardénolides, représentés par la formule générale II :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy, alcoxy, ou acyloxy ;  $R_3$  représente un groupe alkyle inférieur, hydroxyalkyle, acyloxyalkyle, halogénoalkyle, ou éthylènedioxyalkyle ;  $R_7$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou acyle ;  $R_9$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe  $-NR_{11}R_{12}$ ,  $R_{11}$  et  $R_{12}$ , identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, ou aryloxy, ou aralcoxy-carbonyloxy ;  $n$  est un entier de 0 à 6 ; 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 confirmé que le but de la demande n'est que de divulguer des alkylamino-3 cardénolides additionnels sans propriétés surprenantes, on ne peut pas reconnaître d'activité inventive aux composés revendiqués.

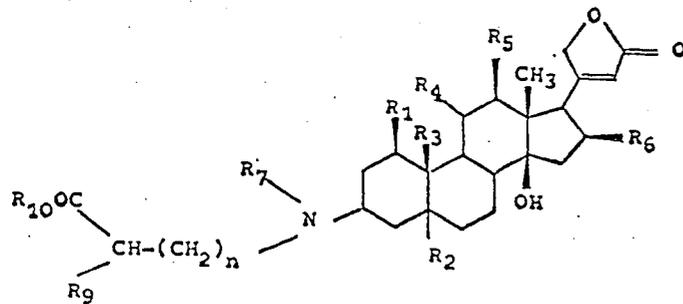
III. La Demanderesse a formé un recours contre cette décision le 13 juillet 1981 et motivé celui-ci le 21 septembre 1981. Elle a demandé que la décision du 1er juin 1981 soit reconsidérée au motif que les dispositions de l'Article 119(1) CBE n'ont pas été suivies. Au surplus, elle invoque la Règle 67 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. Compte tenu de la variété des substituants apparaissant dans la formule générale (II) et du fait que certains composés peuvent être représentés par une formule proche de celle des composés connus, elle a proposé de limiter la définition des substituants apparaissant dans la revendication 1 afin de lire (lignes 3 à 15) :

"dans laquelle  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  et  $R_6$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy, alcoxy, ou alcyloxy ;  $R_3$  représente un groupe alkyle inférieur, hydroxyalkyle, acyloxyalkyle, halogénoalkyle ou éthylènedioxyalkyle ;  $R_7$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou acyle ;  $R_9$  représente un groupe  $-NR_{11}R_{12}$ ,  $R_{11}$  et  $R_{12}$ , identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ou aryloxy-carbonyle ;  $R_{10}$  représente un groupe hydroxy, alcoxy, aryloxy ou aralcoxy-carbonyloxy ;  $n$  est un entier de 0 à 6 ; ainsi que leurs sels de base ou d'acides minéraux et organiques".

V. Après que la Chambre de recours ait formulé sa position par deux notifications, la Requérente a soumis, le 24 septembre 1983, une nouvelle description complète et un jeu de revendications ainsi rédigées :

1. Dérivés d'alkylamino-3 cardénolides représentés par la formule générale (I) :



.../...

dans laquelle  $R_1, R_2, R_4$  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, un groupe alkyle inférieur de 1 à 5 atomes de carbone ou un groupe acyle ;  $R_9$  représente un groupe  $-NR_{11}R_{12}$ ,  $R_{11}$  et  $R_{12}$ , identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur de 1 à 5 atomes de carbone ou aryloxy-carbonyle ;  $R_{10}$  représente un groupe hydroxy, alcoxy, aryloxy ou aralcoxy-carbonyloxy ;  $n$  est un entier de 0 à 6 ; ainsi que leurs sels de bases ou d'acides minéraux et organiques.

2. Dérivés d'alkylamino-3 cardénolides selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi le groupe constitué par la désoxy-3  $\epsilon$ -L-lysylamino-3  $\alpha$  digitoxigénine, la désoxy-3  $\epsilon$ -L-lysylamino-3  $\beta$  digitoxigénine, la désoxy-3 N-( $\epsilon$ -L-lysyl) N'-acétylamino-3  $\alpha$  digitoxigénine, et la désoxy-3 N-( $\epsilon$ -L-lysyl) N'-acétylamino-3  $\beta$  digitoxigénine.

3. Dérivés d'alkylamino-3 cardénolides selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi le groupe constitué par la désoxy-3 N-glycylamino-3  $\alpha$  digitoxigénine, et la désoxy-3 N-glycylamino-3  $\beta$  digitoxigénine.

4. Dérivés d'alkylamino-3 cardénolides selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi le groupe constitué par la désoxy-3  $\epsilon$ -L-lysylamino-3  $\alpha$  acétoxy-12  $\beta$  digoxigénine et la désoxy-3  $\epsilon$ -L-lysylamino-3  $\beta$  acétoxy-12  $\beta$  digoxigénine.

.../...

5. Procédé de préparations de dérivés d'alkylamino-3 cardénolides selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir une oxo-3 génine avec un sel d'ammonium en présence d'un borocyanohydrure dans un solvant organique.
6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le borocyanohydrure est ajouté à l'oxo-3 génine et au sel d'ammonium en solution dans un solvant qui est distillé après réaction.
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 5 et 6, caractérisé en ce que le sel d'ammonium est choisi parmi l'acétate d'ammonium, le chlorhydrate de méthylamine, un sel d'un acide monoaminé ou diaminé, ou un sel d'ammonium d'un oligopeptide.
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 5 et 6, caractérisé en ce qu'on utilise un borocyanohydrure de métal alcalin.
9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 5 à 8, caractérisé en ce que la réaction est effectuée à température ambiante, sous agitation.
10. Compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles contiennent, à titre de principe actif, un dérivé de cardénolide selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, associé à un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, et, le cas échéant, à un ou plusieurs autres principes actifs.

.../...

Après accord téléphonique du 10 novembre 1983, les modifications suivantes des textes de la description et de la revendication 7 étaient retenues :

- page 4, lignes 11 et 12, supprimer :  
"... l'acétate de sodium, le chlorhydrate de méthylamine, le chlorhydrate de diméthylamine ou..."
- page 11, ligne 22, après "obtenus" ajouter :  
"Composé G"
- page 11, ligne 29, avant "(Rdt = 76 %)" ajouter :  
"Composé H"
- page 20, ligne 17, supprimer :  
"... l'acétate de sodium, le chlorhydrate de méthylamine..."

#### 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 le brevet français FR-A-2 100 951 sont décrits des amino-3 cardénolides et bufadiénolides 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 des groupes C<sub>1-6</sub>-alkylamino, le groupe amino tertiaire, un groupe di (C<sub>1-6</sub>-alkyl) amino, etc. Cette énumération étant présentée sous réserve, à raison de la locution des mots "en particulier", les substances figurant dans la demande, qui contiennent des groupes amino secondaire ou tertiaire spécifiques, forment une sélection de ce groupe 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 (cf. la description initiale, page 7, lignes 12-26).
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 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 page 1, lignes 16 à 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 des groupes dérivés d'acides aminés déterminés qui forment des représentants spécifiques du groupe alky-lamino 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. Au 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, le requérant invoque comme vice substantiel la violation des dispositions de l'Article 113(1) CBE, du fait qu'il 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'à 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 11 juin 1980 où il est même indiqué (page 3, lignes 5 à 11) que les revendications 7 à 11 seraient admissibles s'il était éta-

bli que les composés selon la revendication 9 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 similaire. 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 pas que les exigences de l'Article 113(1) aient été préconnues.

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 1er juin 1981 est annulée, y compris les observations préliminaires comprises 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 :
  - la description et les revendications reçues le 24 septembre 1983 tenant compte des modifications ci-après :
  - page 4, lignes 11 et 12, supprimer :  
"... l'acétate de sodium, le chlorhydrate de méthylamine, le chlorhydrate de diméthylamine ou..."
  - page 11, ligne 22, après "obtenus", ajouter :  
"Composé G"
  - page 11, ligne 29, avant "(Rdt = 76 %)", ajouter :  
"Composé H"
  - page 20, ligne 17, supprimer :  
"... l'acétate de sodium, le chlorhydrate de méthylamine..."
3. Il n'y a pas lieu de rembourser la taxe de recours.

.../...



J. Kbe



.../...

Europäisches  
Patentamt  
Beschwerdekammern

European Patent  
Office  
Boards of Appeal

Office européen  
des brevets  
Chambres de recours



N° du recours: T 07 / 82

jointe à

T131

**DECISION** RECTIFICATIVE  
du 19 avril 1984 de la décision  
du 13 février 1984 de la  
Chambre de recours technique 3.3.1

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

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

**Composition de la Chambre :**

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

En application de la règle 89 de la CBE la décision T 07/82 du 13 février 1984 est rectifiée comme suit:

A la page 7 il convient de remplacer le passage suivant:

- page 4, lignes 11 et 12, supprimer:

"... l'acétate de sodium, le chlorhydrate de méthylamine, le chlorhydrate de diméthylamine ou ..."

par

- page 4, lignes 11 et 12, supprimer:

"... l'acétate d'ammonium, le chlorhydrate de méthylamine, le chlorhydrate de diméthylamine ou ..."

et le passage

- page 20, ligne 17, supprimer:

"... l'acétate de sodium, le chlorhydrate de méthylamine ..."

par

- page 20, supprimer:

"... l'acétate d'ammonium, le chlorhydrate de méthylamine ..."

