

Code de distribution interne :

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

D E C I S I O N
du 21 juillet 2005

N° du recours : T 1161/02 - 3.3.1

N° de la demande : 97936720.8

N° de la publication : 0915848

C.I.B. : C07D 209/10

Langue de la procédure : FR

Titre de l'invention :

1,2-Diarylindoles en tant qu'inhibiteurs de Cox-2

Demandeur :

LABORATOIRES UPSA

Opposant :

-

Référence :

1,2-Diarylindoles/UPSA

Normes juridiques appliquées :

CBE Art. 54, 56, 123(2)

CBE R. 71(2)

Mot-clé :

"Requête unique : nouveauté (oui) - sélection nouvelle;
activité inventive (non) - solution évidente"

Décisions citées :

T 532/95, T 355/97

Exergue :

-



N° du recours : T 1161/02 - 3.3.1

D E C I S I O N
de la Chambre de recours technique 3.3.1
du 21 juillet 2005

Requérant : LABORATOIRES UPSA

Mandataire : HUBERT, Philippe
Cabinet Beau de Loménie
158, rue de l'Université
F-75340 Paris Cedex 07 (FR)

Décision attaquée : Décision de la division d'examen de l'Office européen des brevets signifiée par voie postale le 21 juin 2002 par laquelle la demande de brevet européen n°97936720.8 a été rejetée conformément aux dispositions de l'article 97(1) CBE.

Composition de la Chambre :

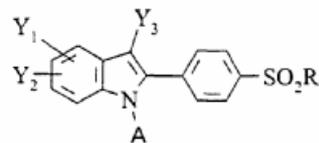
Président : A. Nuss
Membres : P. Ranguis
E. Lachacinski

Exposé des faits et conclusions

I. La requérante a formé recours contre la décision de rejet de la Division d'examen en date du 21 juin 2002 concernant la demande de brevet No. 97 936 720.8 (publiée sous le No. 0 915 848) au motif que l'objet de la revendication 1 de la requête présentée devant cette instance ne satisfaisait pas aux dispositions de l'article 56 CBE au vu du document (1) WO-A-96/06840.

II. Le jeu de revendications de cette requête contenait dix revendications. La revendication 1 s'énonçait comme suit :

"1. Dérivés de 1,2-diaryllindole caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (I) :



Formule (I)

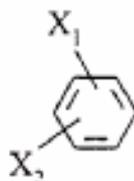
dans laquelle :

R représente :

- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical halogéno alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement -NH₂,

A représente :

- un cycle aromatique :



dans lequel X₁ et X₂ représentent indépendamment :

- l'atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène,
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical trifluorométhyle,
- un radical $(\text{CH}_2)_n\text{N R}_1 \text{R}_2$ dans lequel
 - n est un nombre entier de 0 à 2,
 - R_1 et R_2 représentent indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical O-alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement SO_2R , R ayant la même signification que ci-dessus, ou encore X_1 et X_2 forment ensemble un groupement méthylène dioxy,

A peut également représenter un hétérocycle thiophène, furane, pyridine ou pyrimidine

Y_1 et Y_2 représentent indépendamment :

- l'atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène,
- un radical OR' , R' représentant l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement SO_2R , R ayant la même signification que ci-dessus.

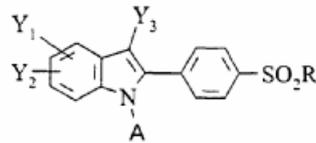
Y_3 représente :

- l'atome d'hydrogène,
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone."

III. Dans sa décision, la Division d'examen a considéré que l'objet de la revendication 1 constituait une sélection nouvelle d'un sous-groupe particulier de composés décrits dans le document (1) comme inhibiteurs de la cyclooxygénase-2. Cette sélection découlait cependant de manière évidente de l'enseignement du document (1) en l'absence d'un effet inattendu.

IV. La requérante a déposé avec le mémoire de recours en tant que requête unique un nouveau jeu de onze revendications. Les revendications indépendantes 1, 8 et 9 s'énoncent comme suit :

"1. Dérivés de 1,2-diarylindole caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (I) :



Formule (I)

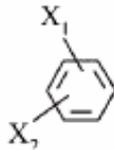
dans laquelle :

R représente :

- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement -NH₂,

A représente :

- un cycle aromatique :



dans lequel X₁ et X₂ représentent indépendamment :

- l'atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène,
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical O-alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical (CH₂)_nNR₁R₂ dans lequel
 - n est égal à 0 ou 1,
 - R₁ et R₂ représentent indépendamment ou un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,

ou encore X₁ et X₂ forment ensemble un groupement méthylène dioxy,

A peut également représenter un hétérocycle thiophène, pyridine ou pyrimidine

Y₁ et Y₂ représentent indépendamment :

- l'atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène,
- un groupement OH,
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement SO₂R, R ayant la même signification que ci-dessus,

Y₃ représente :

- l'atome d'hydrogène,
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone."

"8. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 5, éventuellement incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable."

"9. Composition pharmaceutique à activité anti-inflammatoire et antalgique, caractérisée en ce qu'elle renferme une quantité pharmaceutiquement efficace d'un composé de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 5, éventuellement incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable."

V. Dans le mémoire exposant les motifs du recours, la requérante a fait valoir que la divulgation constituée par le document (1) ne décrivait pas le mode de préparation d'indoles N-aryle substitués tels que

revendiqués. Elle a également soutenu que les indoles revendiqués présentaient une sélectivité accrue pour la cyclooxygénase-2 (COX-2) par rapport à la cyclooxygénase-1 (COX-1), en comparaison du composé de l'exemple 5 du document (1) en tant qu'art antérieur le plus proche.

VI. Dans une communication accompagnant la citation à la procédure orale fixée au 21 juillet 2005, la Chambre a informé la requérante que la N-arylation des indoles semblait faire partie des connaissances générales de l'homme du métier au vu de l'ouvrage de référence :

(2)Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), 1994, Hetaryene I, Vol. E6b2, pages 1094, 1106-1107.

Il semblait, par ailleurs, que l'activité biologique indiquée pour le composé de l'exemple 5 du document (1) (COX-2 % inhib : 86 %; COX-1 % inhib : 21 %) était équivalente aux activités biologiques observées pour les composés revendiqués.

VII. En réponse, la requérante a contesté l'opinion provisoire de la Chambre arguant du fait que le composé de l'exemple 5 décrit dans le document (1) présentait une sélectivité COX-2 : COX-1 beaucoup plus faible que celle des composés revendiqués. Dans ces conditions, le problème technique à résoudre consistait à fournir des composés présentant une inhibition sélective améliorée de la cyclooxygénase-2 par rapport à la cyclooxygénase-1.

La requérante a, par ailleurs, indiqué qu'elle ne participerait pas à la procédure orale et qu'une

décision devrait être prononcée par la Chambre sur la base des arguments développés par écrit.

- VIII. La requérante n'a donc pas comparu à la procédure orale, quoique dûment convoquée. La procédure a été en conséquence poursuivie en son absence conformément aux dispositions de la Règle 71(2) CBE.
- IX. La requérante a conclu par écrit à la réformation de la décision de rejet et à la délivrance d'un brevet sur la base de la requête reçue le 11 octobre 2002 avec le mémoire exposant les motifs du recours.
- X. La décision de la Chambre a été prononcée à l'issue de la procédure orale.

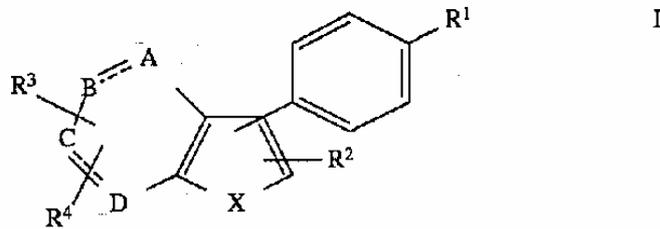
Motifs de la décision

1. Le recours est recevable.
2. *Article 123(2) CBE - Modifications*

L'objet des présentes revendications 1 à 11 correspond respectivement à l'objet des revendications 2 à 12 telles que déposées à l'origine. Les modifications ainsi effectuées ne contreviennent donc pas aux dispositions de l'article 123(2) CBE.

3. *Article 54(1)(2) CBE - Nouveauté*
- 3.1 Le document (1) décrit en tant que médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiques présentant une activité

sélective pour la cyclooxygénase-2 (COX-2) par rapport à la cyclooxygenase-1 (COX-1), des composés de formule



dans laquelle, en particulier, les atomes A, B, C et D sont des atomes de carbone formant un cycle benzénique accolé au noyau hétérocyclique, R³ et R⁴ pouvant être l'atome d'hydrogène ou un radical C₁-C₆ alkyle, R² un radical C₁-C₆ alkyle, R¹ un radical SO₂CH₃ ou SO₂NH₂ et X un radical NR⁹, R⁹ pouvant être aryle.

Le composé exemplifié est le 3-(4-fluorophényl)-2-(4(méthylsulfonyl)phényl)indole (cf. page 9, lignes 31 à 34; pages 3 à 6 et exemple 5).

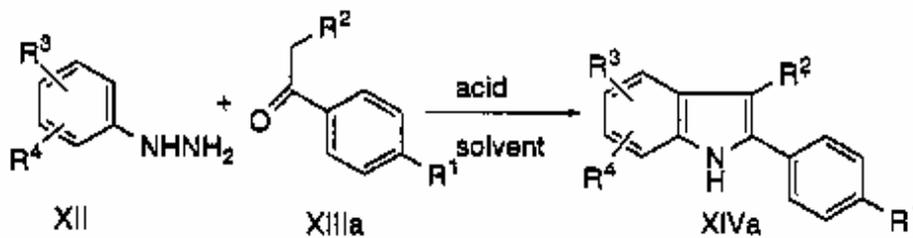
Il est donc indéniable qu'il existe pour le moins une zone de recouvrement entre les composés revendiqués et ceux définis dans la formule générale du document (1).

Cependant par rapport aux composés décrits dans la formule générale du document (1), les dérivés de 1,2-diarylindoles de formule (I) revendiqués représentent une combinaison particulière qui résulte d'une sélection multiple parmi des alternatives nombreuses et optionnelles. En l'absence dans le document (1) d'exemple qui se trouverait dans le domaine revendiqué et en l'absence d'une claire indication de la combinaison particulière revendiquée, la Chambre ne peut qu'en conclure que la divulgation constituée par le document (1) n'affecte pas la nouveauté de l'objet revendiqué selon la

revendication 1 (cf. T 532/95, point 5.1, décision non publiée).

3.2 La requérante a fait valoir que la divulgation constituée par le document (1) ne décrivait pas un mode de préparation d'indoles N-aryle substitués.

La Chambre observe, en effet, que le mode de préparation décrit des indoles 2-phénylsulfonyle substitués conduit à des indoles **non-N-substitués** selon le schéma suivant :



Toutefois, lors de la communication accompagnant la convocation à la procédure orale, la Chambre avait indiqué que la N-arylation des indoles semblait faire partie des connaissances générales de l'homme du métier au vu de l'ouvrage de référence (2). Cet ouvrage décrit les conditions réactionnelles permettant l'addition d'un radical phényle, éventuellement substitué, sur l'atome d'azote du noyau indole (cf. pages 1094, 1106 et 1107).

La Chambre considère que le document (1), bien que ne décrivant pas de manière explicite les dérivés N-aryle indole, constitue néanmoins une divulgation suffisante en ce qui concerne ces dérivés car l'homme du métier est en mesure de trouver les moyens de les obtenir en faisant appel aux connaissances générales de base constituées par le document (2). La requérante n'a émis aucune contestation à ce sujet.

3.3 Il résulte de ce qui précède (cf. point 3.1) que le document (1) bien qu'englobant de façon conceptuelle les dérivés de formule (I) dans laquelle, notamment, A est un radical aryle comme défini dans la revendication 1 ne les décrit pas sans ambiguïté. L'objet de la revendication 1 est donc nouveau vis-à-vis du document (1) parce qu'il en constitue une sélection non décrite de façon individualisée.

4. *Article 56 CBE - Activité inventive*

4.1 L'objet de la présente demande tel qu'il est défini dans la revendication 1 (cf. point IV ci-dessus) concerne des dérivés 1,2-diarylindoles en tant que médicaments indiqués pour le traitement des phénomènes inflammatoires et pour le traitement de la douleur au moyen de l'inhibition sélective de COX-2 (cf. page 1, lignes 20 à 27).

4.2 Le document (1) décrit des hétérocycles bicycliques diaryles utiles comme médicaments pour soulager la douleur, la fièvre et les inflammations grâce à leur activité et/ou spécificité élevée pour la COX-2 vis-à-vis de la COX-1 (cf. page 9, lignes 14 à 34), c'est-à-dire que ce document vise à atteindre le même objectif que celui de la demande de brevet en cause. Par ailleurs, les composés, objet de la présente demande, sont compris dans la formule générale définissant les hétérocycles bicycliques diaryles (cf. point 3.1 ci-dessus). La Chambre en conclut que le document (1) satisfait bien aux critères requis pour la définition de l'art antérieur le plus proche vis-à-vis duquel le problème technique doit être défini.

4.3 La requérante a fait valoir que le composé de l'exemple 5 du document (1) constituait le composé structurellement le plus proche et que la formulation du problème technique à résoudre devait être établie par rapport à ce composé. La Chambre considère en accord avec la requérante que les termes de la comparaison afin de définir le problème technique à résoudre sont, d'une part, les composés revendiqués et, d'autre part, le composé exemplifié du document (1) le plus proche. Le composé de l'exemple 5, c'est-à-dire le 3-(4-fluorophényl)-2-(4-(méthylsulfonyl)phényl)indole, est le seul composé exemplifié à noyau indole ayant un substituant p-méthylsulfonyl en position -2. Il n'y a donc aucun doute sur la pertinence de ce choix.

4.4 La requérante a prétendu que les indoles revendiqués présentaient une sélectivité accrue pour la cyclooxygénase-2 (COX-2) par rapport à la cyclooxygénase-1 (COX-1) en comparaison du composé de l'exemple 5 du document (1) qui, à l'en croire, présenterait pour une concentration de 100 nM une activité inhibitrice de la COX-2 de 21 %, alors que l'activité inhibitrice de la COX-1 serait de 86 % comme indiqué au tableau III. Cependant, une telle argumentation résulte d'une lecture manifestement erronée du Tableau III. En effet, contrairement aux déclarations de la requérante, le composé de l'exemple 5 présente une activité inhibitrice COX-2 de **86 %** et une activité inhibitrice COX-1 de **21 %**, ce qui révèle une sélectivité élevée pour la COX-2 vis-à-vis de la COX-1. Dans ces conditions, la Chambre considère que la requérante n'a pas démontrée que les composés

revendiqués présentaient une activité inhibitrice améliorée vis-à-vis du document (1).

Or, si le titulaire d'une demande de brevet prétend que l'invention revendiquée améliore un effet technique, il lui revient d'apporter la preuve de l'effet supérieur allégué (cf. T 355/97, point 2.5.1 également non publiée). La requérante ayant failli à cet égard, un effet technique amélioré ne peut-être reconnu.

- 4.5 De ce fait, un problème technique moins ambitieux doit être formulé, à savoir proposer d'autres dérivés indoliques en tant que médicaments anti-inflammatoires et antalgiques présentant une inhibition sélective de la cyclooxygénase-2 (COX-2) par rapport à la cyclooxygénase-1 (COX-1).

Comme solution à ce problème technique, il est proposé des dérivés de 1,2-diaryllindoles tels que définis à la revendication 1 (cf. point IV ci-dessus).

- 4.6 Au vu des essais pharmacologiques indiqués dans la demande de brevet (cf. page 43), la Chambre est convaincue que le problème technique ainsi redéfini est résolu dans tout le domaine revendiqué.

- 4.7 Il reste à décider si la solution revendiquée (cf. point IV ci-dessus) était évidente pour l'homme du métier au vu de l'état de la technique considéré.

- 4.7.1 De l'enseignement du document (1), l'homme du métier en retire que tous les composés compris dans la formule générale (I) révéleront une activité et/ou une spécificité élevée pour la cyclooxygénase-2 vis-à-vis de

la cyclooxygénase-1 et pourront être de ce fait utilisés comme alternatives aux médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdaux conventionnels (cf. page 9, lignes 31 à 34). En se penchant plus particulièrement sur les exemples, l'homme du métier constatera que le composé selon l'exemple 5, c'est-à-dire le 3-(4-fluorophényl)-2-(4-(méthylsulfonyl)phényl)indole, révèle une sélectivité élevée pour la COX-2 vis-à-vis de la COX-1 (cf. point 4.4 ci-dessus). Il sait, par ailleurs, au vu de l'enseignement général du document (1) qu'il est possible de remplacer le substituant fluorophenyl en position 4- sur le noyau indole par un radical C₁₋₆ alkyle (cf. page 4, lignes 14 à 20) et l'atome d'hydrogène sur l'atome d'azote par un reste aryle (cf. page 6, ligne 15) tout en conservant la même activité. De telles modifications conduisent à certains des composés répondant à la définition des composés revendiqués (cf. point IV ci-dessus). L'homme du métier était donc amené à concevoir sans effort inventif des composés compris dans la définition de la revendication 1 afin de résoudre le problème technique indiqué ci-dessus (cf. point 4.5) avec une espérance de réussite raisonnable.

4.7.2 L'objet de la revendication 1 de la présente demande de brevet découle de manière évidente de l'état de la technique et ne satisfait donc pas aux dispositions de l'article 56 CBE.

4.8 Comme la Chambre ne peut que décider sur une requête prise dans son ensemble, la présente requête est rejetée.

Dispositif

Par ces motifs, il est statué comme suit :

1. Le recours est rejeté.

Le Greffier :

Le Président :

N. Maslin

A. Nuss