

Veröffentlichung im Amtsblatt	Ja/Nein
Publication in the Official Journal	Yes/No
Publication au Journal Officiel	Oui/Non



Aktenzeichen / Case Number / N° du recours : T 129/82

Anmeldenummer / Filing No / N° de la demande : 79 102 680.0

Publikations-Nr. / Publication No / N° de la publication : 0 008 047

Bezeichnung der Erfindung: Neue 5(6)-(2-Amino-5-thiazoloyl)-benzimidazol-2-
Title of invention: carbamin-säureester und ihre Salze, ihre Herstellung
Titre de l'invention : und Verwendung und sie enthaltende pharmazeutische
Präparate.

ENTSCHEIDUNG / DECISION

vom / of / du 14. Februar 1984

Anmelder/Patentinhaber: CIBA-GEIGY
Applicant/Proprietor of the patent:
Demandeur/Titulaire du brevet :

Stichwort / Headword / Référence :

EPÜ / EPC / CBE Art. 52(1), 56, 114(2)
"erfinderische Tätigkeit" - "Vergleichsversuche"
"Rechtzeitigkeit von Beweismitteln"

Leitsatz / Headnote / Sommaire

Europäisches
Patentamt

European Patent
Office

Office européen
des brevets

Beschwerdekammern

Boards of Appeal

Chambres de recours



Aktenzeichen: T 129 / 82

ENTSCHEIDUNG
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.1
vom 14. Februar 1984

Beschwerdeführer: CIBA-GEIGY AG, Basel, Schweiz

Vertreter:

Zumstein, Fritz sen., Dr.
Dr. F. Zumstein sen.
Dr. E. Assmann
Dr. R. Koenigsberger
Dipl.-Ing. F. Klingseisen
Dr. F. Zumstein jun.

Bräuhausstraße 4
D - 8000 München 2

Angefochtene Entscheidung: Entscheidung der Prüfungsabteilung 008 des Europäischen
Patentamts vom 31. März 1982 , mit der die euro-
päische Patentanmeldung Nr. 79 102 680.0 aufgrund des Arti-
kels 97 (1) EPÜ zurückgewiesen worden ist.

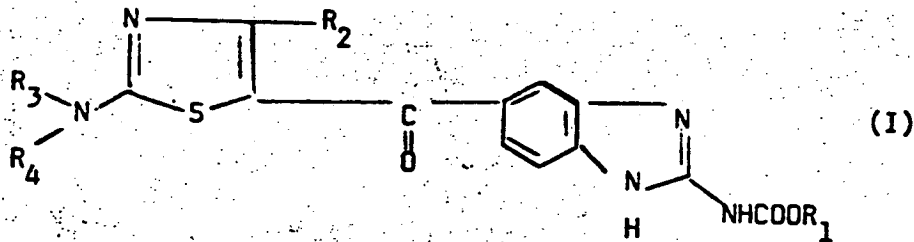
Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzender: D. Cadman
Mitglied: K. Jahn
Mitglied: O. Bossung

SACHVERHALT UND ANTRÄGE

- I. Die am 27. Juli 1979 eingegangene und am 20. Februar 1980 veröffentlichte europäische Patentanmeldung 79 102 680.0 mit der Veröffentlichungsnummer 0 008 047, für welche die Priorität der schweizerischen Voranmeldung vom 4. August 1978 in Anspruch genommen wird, wurde durch die Entscheidung der Prüfungsabteilung 008 des Europäischen Patentamts vom 31. März 1982 zurückgewiesen. Dem Zurückweisungsbeschluß lagen 11 Patentansprüche zugrunde, von denen Anspruch 1 folgenden Wortlaut hat:

"Benzimidazolcarbamate der Formel I



worin R_1 einen gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen oder aromatischen Charakters, R_2 Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest aliphatischen Charakters, R_3 und R_4 Wasserstoff, einen gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen Charakters oder zusammengekommen einen gegebenenfalls substituierten bivalenten Kohlenwasserstoffrest aliphatischen Charakters, in welchem die Kohlenstoffatome der Kette durch ein Heteroatom unterbrochen sein können, bedeuten, ihre tautomeren Verbindungen und Salze."

- II. Die Zurückweisung wird damit begründet, daß der Anmeldungsgegenstand im Hinblick auf die Entgegenhaltungen (A) DE-A-

.../...

2 635 326 und (B) DE-A-2 711 945 nicht auf erfinderischer Tätigkeit beruhe. Aus (A) sei u.a. Ethyl 5(6)-(2-thiazolyl)benzimidazol-2-yl carbamat als anthelmintisch wirksame Verbindung bekannt; hiervon unterschieden sich die anmeldungsgemäßen Verbindungen dadurch, daß der Thiazolring in 2-Position mit einer Aminogruppe substituiert ist und daß der Thiazolring in 5- statt in 2-Position an die Carbonylgruppe gebunden ist. (B) betreffe anthelmintisch wirksame Benzimidazol-2-carbamate, welche über eine Carbonylgruppe an einen Pyridylrest oder an den Stickstoff eines Thiazylrestes gebunden sind. Die Verschiedenartigkeit der möglichen Substituenten am Carbonyl in (A) und (B) lehre somit dem Fachmann, daß dieser Substituent, unter Beibehaltung der anthelmintischen Wirkung, weitgehend variiert werden könne. Die anmeldungsgemäße Bereitstellung weiterer anthelmintisch wirksamer Verbindungen, in denen sich am Carbonyl 2-Amino-5-thiazolyl befinde, sei daher nicht überraschend.

Bei dieser Sachlage erübrigte es sich, auf die weiteren Mängel des Anspruchsbegehrens hinsichtlich Art. 83 und 84 EPÜ einzugehen.

III. Gegen diese Entscheidung vom 31. März 1982 richtet sich die am 12. Mai 1982 unter Entrichtung der Beschwerdegebühr erhobene Beschwerde, die am 22. Juli 1982 im wesentlichen wie folgt begründet wurde:

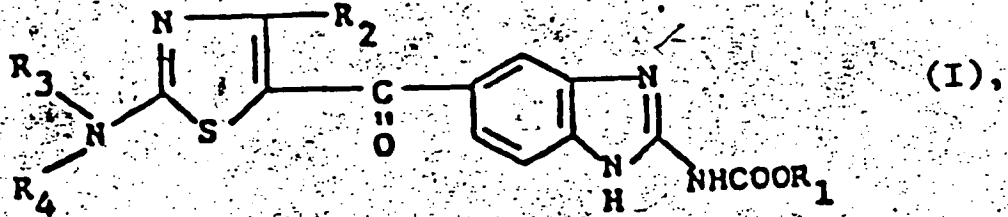
Sowohl den neuen, wie den bekannten Verbindungen sei der Benzimidazolylrest, der in 2-Stellung durch den N-Rest eines Carbaminsäureesters substituiert ist, gemeinsam. Der entscheidende Unterschied liege jedoch in der zweiten Molekülhälfte, die bei den anmeldungsgemäßen Verbindungen einen 2-Amino-5-thiazolyl-carbonylrest darstelle, wobei die charakteristische Aminogruppe teilweise in den Thiazolring zur

Isothioharnstoffgruppierung eingebaut sei. Hiervon unterschieden sich die Verbindungen des angezogenen Standes der Technik in mindestens zwei wesentlichen Strukturmerkmalen, so daß keine Rede davon sein könne, sie seien nichts anderes als eine "übliche oder routinemäßige Weiterentwicklung der Technik". Das Vorhandensein der Aminogruppe in den anmeldungsgemäßen Verbindungen könne nicht lediglich als ein Austausch eines bekannten Äquivalents angesehen werden, zumal die Verbindungen des Standes der Technik, wenn überhaupt, Substituenten im fünfgliedrigen Stickstoff-Schwefel-Nukleus hätten, die dem Gesamtmolekül nicht zu den besonderen basischen Eigenschaften verhelfen.

- IV. Die Kammer hat der Beschwerdeführerin mitgeteilt, daß die vor der Vorinstanz gezogene Schlußfolgerung, wonach die beanspruchten Verbindungen im Hinblick auf die Entgegenhaltung A und B nicht auf erfinderischer Tätigkeit beruhen, vor dem Hintergrund der Entwicklung von Benzimidazol-basierten Anthelmintika gerechtfertigt erscheint; hierzu wurde auf eine Reihe neuer Literaturstellen verwiesen, nämlich *Experientia* 26 (1970) 550/551, *J. Am. Chem. Soc.* 88 (1961) 1764/5, *Nature* 215 (1967) 321/322, und *J. Am. med. Ass.* 217 (1971) 313-316. Die Entwicklung zeige, daß Benzimidazole, die in 2- und/oder 5-Stellung substituiert sind, enorm variiert werden könnten, ohne daß die anthelmintische Wirksamkeit verloren gehe und daß ein Trend vom einfacheren zum komplizierteren Molekül bestehe. In der Bereitstellung der anmeldungsgemäßen Anthelmintika sei daher keine erfinderische Tätigkeit zu sehen. Der Beschwerdeführerin wurde Gelegenheit zur Vorlage von Vergleichsversuchen gegeben.
- V. Die Beschwerdeführerin hält an der Auffassung fest, daß die erfinderische Tätigkeit der beanspruchten Stoffe auch ohne

Vergleichsversuche anzuerkennen sei. Gleichwohl wurden solche Versuche vorgelegt, ein neuer Hauptanspruch vorgelegt und die Patenterteilung auf dieser Grundlage beantragt. Dieser Anspruch lautet:

"1. Benzimidazolcarbamate der Formel I



worin R_1 Niederalkyl, R_2 Wasserstoff oder Niederalkyl, und R_3 und R_4 jeder für sich Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl, Cycloalkyl oder Phenyl, oder beide zusammengenommen mit dem benachbarten Stickstoffatom Niederalkylenamino bedeuten, und ihre Salze, insbesondere die pharmazeutisch verwendbaren, nicht-toxischen Salze, wobei die mit "Nieder" bezeichneten Reste bis zu 7 Kohlenstoffatome enthalten."

ENTSCHEIDUNGSGRÜNDE

1. Die Beschwerde entspricht den Artikeln 106 bis 108 und Regel 64 EPÜ; sie ist daher zulässig.
2. Anspruch 1 ist in formeller Hinsicht nicht zu beanstanden, da er durch die ursprünglichen Unterlagen gedeckt ist (vgl. Ansprüche 1 und 3 i.V.m. Seite 2, Abs. 2).

Dieser Anspruch ist auch nicht unter dem Gesichtspunkt von Artikel 83 und 84 EPÜ zu beanstanden.

3. Die vorliegende Anmeldung wurde ausschließlich wegen mangelnder erfinderischer Tätigkeit zurückgewiesen, weil die anmeldungsgemäße Lösung der Aufgabe, weitere Anthelmintika bereitzustellen - im Ergebnis zurecht - als naheliegend angesehen wurde. Jedoch ist nach Vorlage der Vergleichsversuche vom 11. Januar 1984 die anmeldungsgemäße Aufgabe, wie sie gegenüber der als nächstliegend zu betrachtenden Entgeghaltung A besteht, anders zu beurteilen.
4. Die Zulassung von Beweismitteln im Beschwerdeverfahren wurde von der Kammer bereits grundsätzlich bejaht (vgl. die Entscheidung in T 01/80 "Reaktionsdurchschreibepapier" Amtsbl. EPA 1981, 208, 209/210). Allerdings wurden dort die Beweismittel (Vergleichsversuche) bereits mit der Beschwerdebegründung vorgelegt. Anders im vorliegenden Fall, in dem die Kammer in ihrer ersten Mitteilung - gestützt auf neue Literaturstellen - dargelegt hat, daß die bloße Bereitstellung weiterer Anthelmintika nicht auf erfinderischer Tätigkeit beruhe, so daß die Forderung der Prüfungsabteilung nach Vergleichsversuchen zwecks Begründung der erfinderischen Tätigkeit des Anmeldungsgegenstandes gerechtfertigt sei. Auf die durch eine weitere Literaturstelle gestützten Einwendungen der Beschwer-

deführerin hin wurde der Standpunkt der Kammer unter Angabe weiterer Gründe in einer zweiten Mitteilung, verbunden mit der Ladung zur beantragten mündlichen Verhandlung, aufrechterhalten. Etwa einen Monat vor der angesetzten mündlichen Verhandlung wurden dann die Vergleichsversuche eingereicht.

~~Diese Versuche können von der Kammer für die Entscheidung~~ ohne eine unangemessene Verzögerung des Verfahrens berücksichtigt werden. Die vorgelegten Vergleichsversuche können daher im Sinne von Art. 114(2) EPÜ als rechtzeitig eingegangen angesehen werden.

5. Nach Überzeugung der Kammer ist die Vergleichsbasis für die Versuche richtig gewählt, weil hierfür die den anmeldungsgemäßen Anthelmintika strukturell nächststehende Verbindung gleicher Wirkungsrichtung gemäß (A) ausgewählt wurde. In den Versuchen wird die Verbindung aus Beispiel 8 dieser Entgegnung, deren richtige Bezeichnung Methyl(2-thiazoloyl-5(6)-benzimidazol-2-yl)-carbamate lautet (vgl. den Hinweis auf die analoge Herstellung nach Beispiel 7), dem anmeldungsgemäßen Methyl(2-butylamino-4-methyl-5-thiazoloyl-5(6)-benzimidazol-2-yl)-carbamate (Beispiel 8) in ihrer anthelmintischen Wirksamkeit gegenübergestellt. In den beiden Versuchsreihen wurden Hamster untersucht, die mit einem humanpathogenen Hakenwurm (*Necator americanus*) in jeweils verschiedenen Reifestadien infiziert waren.

Aus den Resultaten geht hervor, daß die anmeldungsgemäße Verbindung eine wesentlich bessere anthelmintische Aktivität besitzt. Einzelne orale Gaben von 10 mg/kg der anmeldungsgemäßen Verbindung setzen den Parasitenbefall (Reifestadium erreicht) der Tiere so stark herab, daß bei der Untersuchung

der getöteten Tiere nur noch sehr wenige oder keine Parasiten mehr gefunden werden, so daß 5 der behandelten Tiere als geheilt bezeichnet werden konnten. Die Verbindung des Standes der Technik erweist sich bei dieser Dosierung als unwirksam.

Ähnliche Ergebnisse werden bei der Mehrfachdosierung erhalten, wobei das Reifestadium der Parasiten noch nicht erreicht war. Die bekannte Verbindung ist bei einer Dosierung von 5x2 mg/kg völlig unwirksam, wogegen die anmeldungsgemäße Verbindung bei gleicher Dosierung noch 50 % der behandelten Tiere heilt.

Die anmeldungsgemäße Aufgabe gegenüber dem strukturell nächstvergleichbaren Stande der Technik bestand somit darin, besser wirksame Anthelmintica (insbesondere Mittel gegen Hakenwürmer) vorzuschlagen (vgl. auch die vorliegende Anmeldung Seite 5 ab Mitte bis Seite 6, Absatz 2).

Diese Aufgabe wird durch die Bereitstellung der im geltenden Anspruch 1 formelmäßig näher definierten Benzimidazolcarbamate gelöst.

6. Diese technische Lehre ist - unstreitig - in dem der Kammer vorliegenden Stand der Technik nicht vorbeschrieben, also neu.

Ferner existieren nach Kenntnis der Kammer auf dem Gebiet anthelmintischer Benzimidazole keine gesicherten Zusammenhänge zwischen Struktur und dem Ausmaß der Wirksamkeit, wenngleich eine Reihe biologischer Daten von 5-Acylbenzimidazolcarbamaten bekannt sind.

In der von der Beschwerdeführerin eingeführten Literaturstelle Arzneimittelforschung 28 (1) Heft 4 (1978) Seite 586 ff.

werden in den Tabellen 5 und 6 aliphatische, aromatische und heterocyclische Acyl-derivate auf ihre Wirksamkeit gegen 2 bestimmte Darmwürmer (*Symphacia muris*, *Strongyloides ratti*) untersucht, nach Auskunft der Beschwerdeführerin beides Fadwürmer, und festgestellt, daß sich von den untersuchten Acylverbindungen die Aroylderivate durch die höchste Aktivität auszeichnen (vgl. Seiten 587/8). Diese Aussage ist angesichts der anvisierten Aufgabe weder eine Einladung zur Entwicklung der anmeldungsgemäßen Benzimidazolcarbamate mit einem speziellen heterocyclischen Rest, noch lassen die tabellierten Daten Prognosen für die Lösung dieser Aufgabe zu.

In den Entgegenhaltungen A und B finden sich Tabellen über die zahlenmäßige Wirksamkeit in 5(6)-Stellung heterocyclisch verschiedenartig acylierter Benzimidazolcarbamate gegenüber *Nematospiroides dubius* (Rundwurm), *Hymenolepis nana* (Bandwurm), *Symphacia obvelata* und *Aspiculuris tetraptera* (Madenwürmer) sowie *Ascaris suum* (Lungenwurm), nach Auskunft der Beschwerdeführerin ein Spulwurm. Auch diese Daten gestatten keine Extrapolation auf biologische Werte für die anmeldungsgemäßen aminosubstituierten Thiazoloylderivate. Im übrigen handelt es sich nach den glaubhaften Angaben der Beschwerdeführerin bei den vorstehend genannten und untersuchten Helminthen um keine Hakenwürmer (*Ancylostomatidae*).

Die Unmöglichkeit, die anmeldungsgemäß anvisierte Verbesserung bezüglich der Bekämpfung von Hakenwürmern innerhalb des Gebiets der Anthelmintika aufgrund des Standes der Technik vorauszusehen, rechtfertigt den Schluß, daß die vorliegende Lösung der bestehenden Aufgabe nicht nahelag. Dies hat zur Folge, daß die erfinderische Tätigkeit des Anmeldungsgegenstandes nach Anspruch 1 anzuerkennen ist.

8. Eine Patenterteilung ist jedoch derzeit nicht möglich, da die endgültige Fassung der auf Anspruch 1 folgenden Ansprüche derzeit nicht feststeht.

Aus diesen Gründen

wird wie folgt entschieden:

- 1.) Die angefochtene Entscheidung wird aufgehoben.
- 2.) Die Sache wird zur weiteren Entscheidung an die Prüfungsabteilung zurückverwiesen mit der Auflage, ein europäisches Patent auf der Grundlage folgender Unterlagen zu erteilen:
 - Patentanspruch 1 wie in der mündlichen Verhandlung überreicht,
 - daran anzupassende weitere Ansprüche,
 - daran anzupassende Beschreibung.

J. Klee

St. Cadman

1a
Be