

Veröffentlichung im Amtsblatt ~~Ja~~/ Nein

Aktenzeichen: T 641/89 - 3.3.1
Anmeldenummer: 82 104 150.6
Veröffentlichungs-Nr.: 0 065 705
Bezeichnung der Erfindung: Verfahren zur Herstellung eines substituierten
Pyrimidins
Klassifikation: C07D 239/48

ENTSCHEIDUNG
vom 24. September 1991

Patentinhaber: Siegfried Aktiengesellschaft
Einsprechender: The Wellcome Foundation Limited
Heumann Pharma GmbH & Co.

Stichwort: Tetroxoprim/Siegfried

EPÜ Artikel 56

Schlagwort: "Nächster Stand der Technik bei Herstellung einer Einzel-
verbindung" - "Erfinderische Tätigkeit (nein)" -
"Verfahrensoptimierung durch Übertragung eines bekanntermaßen
günstigen Herstellungswegs auf strukturnahe Verbindung"

Leitsatz



Aktenzeichen: T 641/89 - 3.3.1

ENTSCHEIDUNG
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.1
vom 24. September 1991

Beschwerdeführer:
(Patentinhaber)

Siegfried Aktiengesellschaft
CH-4800 Zofingen (CH)

Beschwerdegegner:
(Einsprechender)

The Wellcome Foundation Limited
Unicorn House
160 Euston Road
GB-London NW1 2BP (GB)

Vertreter:

Berg, Wilhelm, Dr.
Mauerkircherstraße 45
W-8000 München 80 (DE)

Beschwerdegegner:
(Einsprechender)

Heumann Pharma GmbH & Co.
Heideloffstraße 18-28
W-8500 Nürnberg 1 (DE)

Vertreter:

Kraus, Walter, Dr.
Patentanwälte Kraus, Weisert & Partner
Thomas-Wimmer-Ring 15
W-8000 München 22 (DE)

Angefochtene Entscheidung:

Entscheidung der Einspruchsabteilung des
Europäischen Patentamts vom 8. März 1989, zur
Post gegeben am 11. August 1989, mit der das
europäische Patent Nr. 0 065 705 aufgrund des
Artikels 102 (1) EPÜ widerrufen worden ist.

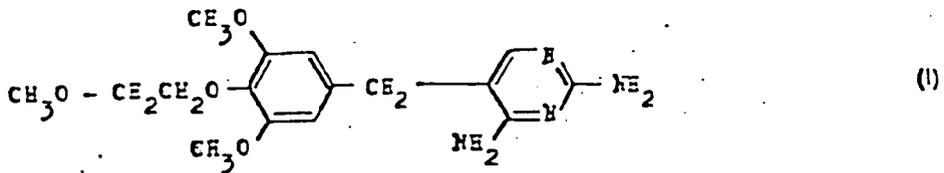
Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzender: K.J.A. Jahn
Mitglieder: P.K.H. Krasa
J.C. Saisset

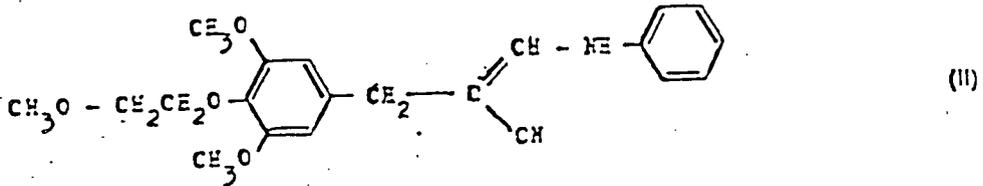
Sachverhalt und Anträge

I. Auf die europäische Patentanmeldung 82 104 150.6 wurde das europäische Patent 65 705 mit folgendem einzigen Anspruch erteilt:

"Verfahren zur Herstellung von 2,4-Diamino-5-[3,5-dimethoxy-4-(2-methoxyethoxy)-benzyl]-pyrimidin der Formel I



dadurch gekennzeichnet, daß man β -Anilino- α -[3,5-dimethoxy-4-(2-methoxyethoxy)-benzyl]-acrylnitril der Formel II



mit der freien Guanidinbase in äthanolischer Lösung unter Rückfluß zur Reaktion bringt".

Die Verbindung der Formel I ist als Tetroxoprim bekannt.

II. Gegen die Patenterteilung wurden frist- und formgerecht zwei Einsprüche eingelegt, mit denen der Widerruf des Patents wegen mangelnder Patentfähigkeit nach Artikel 52 bis 57 EPÜ sowie wegen mangelnder Offenbarung beantragt wurde. Die Einsprüche waren im wesentlichen auf die folgenden Druckschriften gestützt:

(1) DE-A-2 010 166,

(3) Eur. J. Chem.-Chimia Therapeutica, 1980 (15), No. 1,
17-22,

(4) DE-A-2 617 967,

Von der jetzigen Beschwerdeführerin (Patentinhaberin) wurden u. a.

(5) DE-A-2 313 361 und

(11) Arzneim.-Forsch./Drug Res. 30 (I), Nr. 2 (1980),
307-309

genannt.

III. Die Einspruchsabteilung hat durch die Entscheidung vom 8. März 1989, zur Post gegeben am 11. August 1989, das Patent mit der Begründung widerrufen, daß der Gegenstand des Patents nicht auf erfinderischer Tätigkeit beruhe. Einerseits habe es nahegelegen, das aus (1) für die Herstellung vom Trimethoprim bekannte und besonders bewährte Standardverfahren auf die Herstellung des damit strukturell weitestgehend analogen, aus (5) bekannten Tetroxoprim zu übertragen. Andererseits werde die Aufgabe der Verbesserung eines aus (1) bekannten Verfahrens gar nicht gelöst.

IV. Gegen diese Entscheidung hat die Beschwerdeführerin am 6. Oktober 1989 unter gleichzeitiger Entrichtung der vorgeschriebenen Gebühr Beschwerde eingelegt und diese am 19. Dezember 1989 begründet. Sie hat vorgetragen, die Einspruchsabteilung sei zu Unrecht von Dokument (1) als nächstem Stand der Technik ausgegangen; denn diese Entgegenhaltung umfasse das Verfahren des Streitpatents nicht, weil Tetroxoprim am Publikationstag von (1) unbekannt gewesen sei. Die gegenteilige Ansicht der Einspruchsabteilung beruhe auf einer unzulässigen rückschauenden Betrachtungsweise.

Die Beschwerdeführerin rügt auch, daß in der angefochtenen Entscheidung Dokument (4) bei der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit übergangen worden sei. Hierdurch sei ein falsches Bild vom Stand der Technik entstanden. Der Fachmann würde sich nämlich an den für die Herstellung von Tetroxoprim beschriebenen Verfahren orientieren, also z. B. an den Dokumenten (4) oder (5), die den Gegenstand des Streitpatents nicht nahe legten. Dokument (4) lehre vielmehr, daß gegenüber den Aussagen der die Erfindung angeblich nahelegenden Druckschrift (1) Vorsicht am Platz sei.

V. Die Beschwerdegegnerinnen (Einsprechende) trugen im wesentlichen vor, das beanspruchte Verfahren sei als naheliegende Auswahl aus der breiteren Lehre von (1) anzusehen. Wolle man aber bei der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit von (5) als nächstem Stand der Technik ausgehen, so sei es für den Fachmann ebenfalls naheliegend gewesen, ein in (1) für eine strukturell weitestgehend ähnliche Verbindung, nämlich für Trimethoprim, beschriebenes Herstellungsverfahren auf die Herstellung des in (5) erstmals beschriebenen Tetroxoprim anzuwenden; dies um so mehr als dieses Verfahren in (3)

als "Standardverfahren" für die Herstellung von 2,4-Diamino-5-benzyl-pyrimidinen bezeichnet wird.

VI. Die Beschwerdeführerin beantragt die angefochtene Entscheidung in vollem Umfang aufzuheben und damit sinngemäß, das Patent unverändert aufrecht zu erhalten. Die Beschwerdegegnerinnen beantragen, die Beschwerde zurückzuweisen.

VII. Am 24. September 1991 fand eine mündliche Verhandlung statt, bei der die Beschwerdeführerin, wie angekündigt, nicht vertreten war, und an deren Ende die Entscheidung der Kammer verkündet wurde, die Beschwerde zurückzuweisen.

Entscheidungsgründe

1. Die Beschwerde entspricht den Erfordernissen der Artikel 106 bis 108 sowie der Regel 64; sie ist daher zulässig.
2. Die Kammer hat sich davon überzeugt, daß der Gegenstand des Streitpatents neu ist. Da dies nicht strittig ist, erübrigen sich weitere Ausführungen hierzu.
3. Einziger Streitpunkt im Beschwerdeverfahren ist die Frage, ob der Gegenstand des Streitpatents auf erfinderischer Tätigkeit beruht.
 - 3.1 Die Kritik der Beschwerdeführerin, die Vorinstanz sei bei der Bewertung der erfinderischen Tätigkeit vom falschen Stand der Technik ausgegangen, ist berechtigt. Betrifft die Erfindung - wie hier - die Verbesserung eines Herstellungsverfahrens für eine bekannte chemische Verbindung, so sind bei der Ermittlung des nächsten

Standes der Technik nur solche Dokumente zu berücksichtigen, die diese Verbindung und deren Herstellung beschreiben. Allein ein Vergleich mit diesen erlaubt es festzustellen, ob eine Verbesserung bei der Herstellung der Zielverbindung erreicht wurde und daher bei der Formulierung der erfindungsgemäß zu lösenden Aufgabe berücksichtigt werden kann. Tetroxoprim und seine Herstellung werden aber unstreitig nur in den Druckschriften (4), (5) und (11) offenbart, nicht aber Dokument (1).

3.2 Dokument (5) beschreibt erstmals Tetroxoprim innerhalb einer größeren Stoffgruppe (Ansprüche 1 und 6). Ferner werden dort fünf verschiedene Herstellungswege für diese Verbindungsgruppe aufgezeigt, darunter auch die Umsetzung von substituierten 3-Alkoxy-2-benzyl-acrylnitrilen mit Guanidin in alkalischem Medium (Seite 4, Absatz 2). Zwar werden in den Beispielen 1 und 3, die sich konkret mit der Herstellung von Tetroxoprim befassen, zwei andere Herstellungsvarianten beschrieben. Der Offenbarungsgehalt einer Druckschrift erschöpft sich aber nicht in den Beispielen, vielmehr kommt es bei seiner Ermittlung auf den Gesamtinhalt der Entgegenhaltung an (vgl. T 12/81, ABl. EPA 1982, 296, Ziffern 5 und 7; T 4/83, ABl. EPA 1983, 498, Ziffer 4). Somit offenbart (5) auch die Herstellung von Tetroxoprim durch Kondensation des entsprechend substituierten 3-Alkoxy-2-benzyl-acrylnitrils mit Guanidin.

Dokument (11) betrifft die Herstellung radioaktiv markierten Tetroxoprims. Sie erfolgt nach einer Variante der eben genannten Kondensation eines Acrylnitrilderivats mit Guanidin und liefert ein Produkt vom Fp = 158 - 159°C in einer Ausbeute von 44,6 % (Beispiel 2.4, Seiten 308 und 309).

3.3 Dokument (4) offenbart dagegen ein Verfahren zur Herstellung von substituierten 2,4-Diamino-5-benzyl-pyrimidinen, bei dem substituierte 2-Benzal-3-(1-imidazolyl)-propionitrile, hergestellt durch Kondensation substituiertes Benzaldehyd mit 3-(1-Imidazolyl)-propionitril, mit Guanidin cyclisiert werden. Beispiel 6 beschreibt die Herstellung von Tetroxoprim mit einem Fp = 153°C in einer Ausbeute von 68 % (bezogen auf den Ausgangsaldehyd) auf diesem Weg.

Dokument (4) geht dabei von dem aus (1) bekannten Verfahren zur Herstellung von 2,4-Diamino-5-benzyl-pyrimidinen aus, bei dem die erforderliche Reinigung der Zwischenprodukte, d. h. der substituierten 3-Anilino-2-benzyl-acrylnitrile, vor der Umsetzung mit Guanidin nachteilig sei (vgl. (4), den die Seiten 4 und 5 überbrückenden Absatz, insbesondere Seite 5 oben).

3.4 In Anbetracht der vorstehenden Analyse des Standes der Technik wählt die Kammer bei der Untersuchung der erfinderischen Tätigkeit Dokument (5) als Ausgangspunkt. Im Streitpatent ist ausgeführt, daß die Aufgabe bestand, Tetroxoprim in höherer Ausbeute und Reinheit herzustellen (vgl. Seite 2, Zeilen 56 bis 59).

3.5 Als Lösung dieser Aufgabe wird vorgeschlagen, 3-Anilino-2-[3,5-dimethoxy-4-(2-methoxyethoxy)-benzyl]-acryl-nitril mit Guanidin in äthanolischer Lösung unter Rückfluß umzusetzen.

In Hinblick auf den im Beispiel des Streitpatents angegebenen Schmelzpunkt von 158 - 161°C für das erhaltene Tetroxoprim hält es die Kammer für glaubhaft, daß das Ziel der höheren Reinheit erreicht wird; in der mündlichen Verhandlung hatte eine der Beschwerdeführerinnen auf Befragen durch die Kammer bestätigt, daß

eine Schmelzpunkterhöhung in der Größenordnung von 10°C als Indiz für höhere Reinheit gelten könne.

Schwieriger stellt sich die Beantwortung der Frage dar, ob mit den beanspruchten Maßnahmen auch eine höhere Ausbeute als nach dem Stand der Technik erzielt wird. Ein direkter Vergleich mit (5) ist nicht möglich, da dort keine Ausbeuten angegeben sind. Dennoch ist die Kammer zu dem Ergebnis gelangt, daß aufgrund folgender Sachverhalte auch eine Ausbeuteerhöhung glaubhaft erscheint:

- die im Beispiel des Streitpatents angegebene Ausbeute von 94 % der Theorie wurde nicht bestritten;
- nach Dokument (11) wird für eine Herstellung von Tetroxoprim, die der aus (5) bekannten sehr ähnelt, nur eine Ausbeute von 44,6 % angegeben;
- eine Beschwerdegegnerin hat in der mündlichen Verhandlung festgestellt, daß die Aufgabe, Tetroxoprim in hoher Ausbeute und Reinheit herzustellen, im Stand der Technik noch nicht gelöst war.

4. Es bleibt zu untersuchen, ob der oben genannte Lösungsvorschlag dem Fachmann durch den Stand der Technik nahegelegt wurde.

4.1 In Dokument (1) wird ein Verfahren zur Herstellung substituierter 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidine offenbart, das "die Pyrimidinprodukte sowohl in einer zufriedenstellend hohen Ausbeute als auch ohne Verunreinigung mit Polymerisaten und gefärbten Verunreinigungen" liefert; auf die Bedeutung dieser Aspekte für die Produktion pharmazeutischer Produkte wird ausdrücklich hingewiesen (Seite 24, Zeilen 6 bis 16). Als besonders brauchbar wird

die Umsetzung der " β -Anilinoderivate" mit Guanidin, zweckmäßigerweise in einem niederen Alkohol und vorzugsweise bei Rückflußtemperatur, bezeichnet (Seite 25, Zeilen 1 bis 10). Bei den " β -Anilinoderivaten" handelt es sich um substituierte 3-Anilino-2-benzyl-acrylnitrile (Seite 10, Formel VIII in Verbindung mit dem die Seiten 17 und 18 überbrückenden Absatz). Im Beispiel 68 wird die Herstellung von Trimethoprim durch Umsetzung von 32 g 3-Anilino-2-(3,4,5-trimethoxy-benzyl)-acrylnitril mit 19 g Guanidinhydrochlorid in Gegenwart von 13 g Natriummethoxid in Ethanol unter Rückfluß beschrieben; es wird eine Ausbeute von 94 % angegeben. Aus den Mengenangaben folgt, daß Natriummethoxid in molarem Überschuß vorlag, um so aus dem Guanidinsalz die Base in Freiheit zu setzen.

Durch Dokument (1) wurde daher dem Fachmann ein Verfahren zur Herstellung substituierter 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidine zur Verfügung gestellt, das neben guten Ausbeuten eine hohe Reinheit der Verfahrensprodukte versprach. Die Brauchbarkeit wurde auch an einer Verbindung demonstriert, die sich von Tetroxoprim lediglich durch die Natur des Substituenten in 4-Stellung des Benzylrestes unterscheidet: statt der Methoxygruppe des Trimethoprim enthält Tetroxoprim dort eine 2-Methoxyethoxygruppe.

- 4.2 Für den Fachmann, der vor die oben genannte Aufgabe gestellt war, bot es sich nach Überzeugung der Kammer daher an, das in (1) - als im Sinne der Aufgabe - vorteilhaft beschriebene Verfahren auf die Herstellung von Tetroxoprim anzuwenden. Dies um so mehr, als rund ein Jahr vor dem Prioritätstag des Streitpatents die Herstellung einer Reihe anderer 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidine nach diesem Verfahren beschrieben wurde (siehe (3), Seite 17, rechte Spalte, wo dieses Verfahren auch als "Standardverfahren" bezeichnet wird, und die Tabelle III auf Seite 18). Für die Umsetzung der entsprechenden 3-Anilino-

acrylnitrile mit Guanidin zu den sieben so hergestellten Verbindungen werden Ausbeuten zwischen 55 % und 92 % angegeben. Allerdings weiß der Fachmann aus seiner praktischen Erfahrung heraus, daß auf dem Gebiet der präparativen organischen Chemie im allgemeinen keine in jedem Einzelfall verlässliche quantitative Vorhersagen über Ausbeuten möglich sind, wie auch eine Beschwerdegegnerin eingeräumt hat. Gerade diese Erfahrung hätte den Fachmann keineswegs abgehalten, sondern ermutigt, entsprechende Versuche anzustellen, die ja Aussicht auf den aufgabengemäß angestrebten Erfolg boten, und so zu überprüfen, ob die in (I) gegebene Aussage verbesserter Ausbeuten und Reinheiten auch bei der Herstellung von Tetroxoprim zutrifft.

4.3 Dagegen überzeugt der Einwand der Beschwerdeführerin nicht, der Fachmann wäre durch (4) abgehalten worden, das in (1) beschriebene Verfahren auf die Herstellung von Tetroxoprim anzuwenden: Die in (4) genannten Nachteile des aus (1) bekannten Verfahrens beziehen sich nicht auf die jetzt beanspruchte Stufe der Umsetzung des substituierten 3-Anilino-2-benzyl-acrylnitrils mit Guanidin, sondern auf Vorstufen; entgegen der Ansicht der Beschwerdeführerin ist daher (4) keine Warnung hinsichtlich der Durchführung der im Streitpatent beanspruchten Verfahrensstufe zu entnehmen.

4.4 Auch die Angabe in (3), Tabelle III, No. 12 bis 18, wonach die Standard-Morpholino-Anilino-Methode je nach dem angestrebten Produkt zu - übrigens keinesfalls niedrigen - unterschiedlichen Ausbeuten zwischen 55 % und 92 % führt, wird vom Fachmann nicht so verstanden, daß die in (1) versprochenen hohen Ausbeuten generell nicht erhältlich sind; sie bestätigen nur - wie ausgeführt - daß Vorhersagen über die Höhe von Ausbeuten chemischer Verfahren mit Unsicherheiten behaftet sind. In diesem Zusammenhang hätte

der Fachmann auch berücksichtigt, daß die Herstellung des zu Tetroxoprim sehr strukturnahen Trimethoprim nach dieser Methode in 94%iger Ausbeute gelingt (vgl. (1) Beispiel 68 a).

Ebensowenig kann der Umstand, daß Dokument (5), dessen Anmeldetag der 17. März 1973 ist, nicht von dem bereits seit September 1970 bekannten Verfahren nach (1) Gebrauch macht, als Anzeichen für das Vorliegen erfinderischer Tätigkeit gelten. Dieser Sachverhalt bestätigt lediglich den dem Fachmann wohlbekanntem Erfahrungssatz, daß bei der erstmaligen Bereitstellung einer chemischen Substanz regelmäßig kein optimales Herstellungsverfahren eröffnet wird, da Ausbeuten zu diesem Zeitpunkt nicht im Vordergrund des Interesses stehen; eine Verfahrensoptimierung erfolgt vielmehr im allgemeinen schrittweise, wie hier auch Dokument (4) zeigt.

- 4.5 Die Kammer hat von sich aus auch geprüft, ob die Entwicklung der Technik vor dem Prioritätszeitpunkt des Streitpatents in eine andere Richtung verlief, was gelegentlich als Anzeichen für erfinderische Tätigkeit gewertet wird.

Wie ausgeführt, wird in Druckschrift (5) Tetroxoprim erstmals beschrieben und es werden dort fünf Herstellungsverfahren hierfür aufgezeigt, nämlich zwei Aminierungsverfahren (Anspruch 2 a) und b)), ein Alkylierungsverfahren (Anspruch 2 c), sowie zwei Verfahren, in denen eine Ringschlußreaktion mit Guanidin erfolgt (Anspruch 2 d) und e)). In Dokument (4) findet sich ein weiterer Vorschlag zur Herstellung des Tetroxoprim (vgl. oben Nr. 3.3), der wiederum von der Cyclisierung mittels Guanidin Gebrauch macht, während Dokument (11) auf eine in (5) beschriebene Herstellungsvariante zurückgreift, in der gleichfalls der Ringschluß mit Guanidin eine Rolle spielt (vgl. oben

Nr. 3.2). Unter diesen Umständen kann bei der Herstellung von Tetroxoprim von einer Entwicklung der Technik in eine andere Richtung keine Rede sein; denn auch der Lösungsvorschlag des Streitpatents bedient sich der oben genannten Cyclisierungsreaktion und folgt damit der durch den Stand der Technik vorgezeigten Richtung.

4.6 Aus dem Vorstehenden folgt, daß der Gegenstand des Anspruchs des Streitpatents als für den Fachmann naheliegende Übertragung des aus (1) bekannten Verfahrens auf die Herstellung von Tetroxoprim angesehen werden muß, und es ihm daher an der erforderlichen erfinderischen Tätigkeit mangelt.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

Die Beschwerde wird zurückgewiesen.

Die Geschäftsstellenbeamtin:

Der Vorsitzende:

E. Görgmaier

K. Jahn