

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 20 mai 2003

N° du recours : T 0459/99 - 3.3.1

N° de la demande : 95901501.7

N° de la publication : 0729455

C.I.B. : C07D 209/16

Langue de la procédure : FR

Titre de l'invention :

Arylpipérazines dérivées d'indole comme ligands pour les récepteurs 5 HT1-like 5 HT1B et 5 HT1D

Demandeur :

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Opposant :

-

Référence :

Indoles/PIERRE FABRE

Normes juridiques appliquées :

CBE Art. 56

Mot-clé :

"Activité inventive (oui) - après modification - activité non prévisible"

Décisions citées :

-

Exergue :

-



N° du recours : T 0459/99 - 3.3.1

D E C I S I O N
de la Chambre de recours technique 3.3.1
du 20 mai 2003

Requérant : PIERRE FABRE MEDICAMENT
45, Place Abel Gance
F-92100 Boulogne (FR)

Mandataire : Ahner, Francis
Cabinet Régimbeau
20, rue de Chazelles
F-75847 Paris Cédex 17 (FR)

Décision attaquée : Décision de la division d'examen de l'Office européen
des brevets signifiée par voie postale le
15 décembre 1998 par laquelle la demande de brevet
européen n° 95 901 501.7 a été rejetée conformément
aux dispositions de l'article 97(1) CBE.

Composition de la Chambre :

Président : A. J. Nuss
Membres : P. P. Bracke
J. p. B. Seitz

Exposé des faits et conclusions

- I. La demande de brevet européen n° 95 901 501.7, publiée sous le numéro WO 95/14004, a été refusée par décision signifiée le 15 décembre 1998 pour manque d'activité inventive.

La division d'examen était d'avis que les revendications 1 à 12 fournies par lettre du 16 septembre 1998 ne satisfaisaient pas aux conditions de clarté et d'activité inventive.

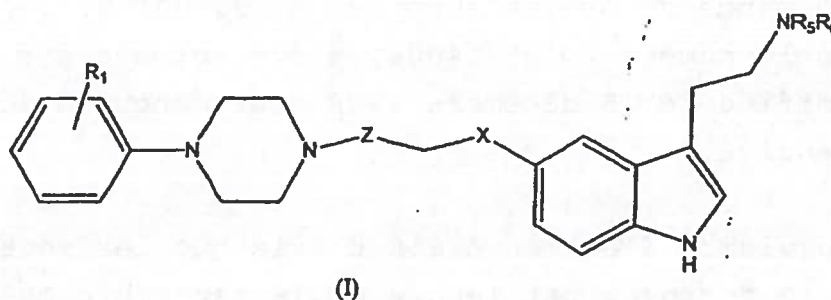
Plus particulièrement, elle était d'avis que la priorité n'était pas revendiquée d'une façon valable et, par conséquent, que le document

(4) WO-A-94/15916

était compris dans l'état de la technique selon l'article 54 (2) CBE. Etant donné que les composés revendiqués se distinguaient seulement de l'état de la technique le plus proche, représenté par le document (4), par la substitution du noyau phényle et que l'homme du métier aurait attendu une activité pharmacologique semblable pour les composés revendiqués et ceux décrits dans le document (4), les composés revendiqués étaient rendus évidents par l'état de la technique.

- II. La requérante a formé un recours contre cette décision et, en réponse à une notification de la Chambre de recours, a soumis par lettre du 28 février 2003 un jeu de 14 revendications et une description adaptée. Les revendications indépendantes s'énonçaient comme suit :

"1. Composés répondant à la formule générale (I)



dans laquelle :

R_1 représente un radical NH_2 , NO_2 , NR_5R_6 , $NHSO_2R_7$, ou CN , pouvant être en position o, m ou p sur le cycle aromatique

Z représente $C=O$, $(CH_2)_n$ ou encore $CO(CH_2)_n$; n étant compris entre 1 et 5

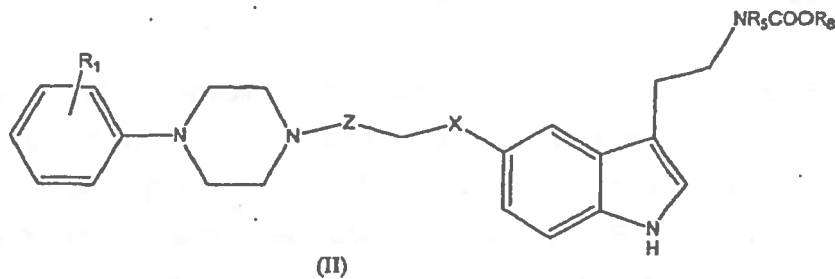
X représente CH_2 ou O

R_5 et R_6 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence un méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, s-butyle, ou t-butyle

R_7 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, ou un hétérocycle à 5 atomes contenant un ou plusieurs atome(s) de soufre ou R_7 représente $-NMe_2$ quand R_5 et R_6 représentent un atome d'hydrogène et Z représente $C=O$,

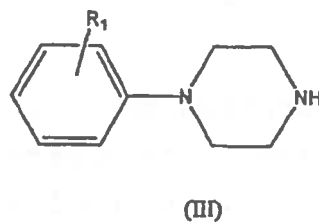
leur sels et solvats acceptables pour l'usage thérapeutique." (En caractère gras, c'est la Chambre qui accentue)

"3. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_6 représente un hydrogène, caractérisé en ce que l'on transforme un carbonate de formule (II)

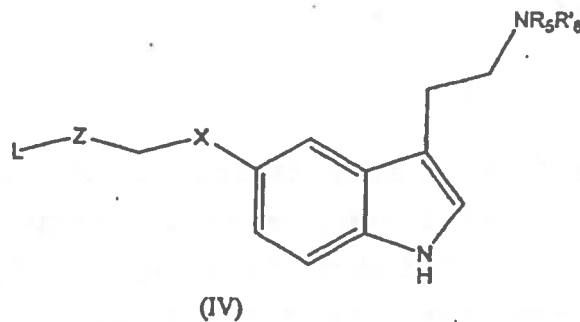


dans laquelle R_1 , Z, X et R_5 sont définis comme dans la revendication 1, et R_6 représente un radical t-butyle ou benzyle."

"4. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir une pipérazine de formule générale (III)



dans laquelle R_1 est défini comme dans la revendication 1 avec un intermédiaire indolique de formule générale (IV)

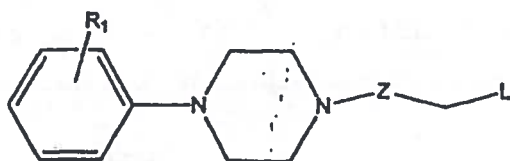


dans laquelle Z, X, R_5 sont définis comme dans la

revendication 1, R'_6 représente R_6 , R_6 étant défini comme dans la revendication 1, L représente un groupe partant avantageusement choisi dans le group constitué par un halogène (chlore, brome ou iode) ou un radical O-mésyle, O-trifluorométhane sulfonyle ou O-tosyle."

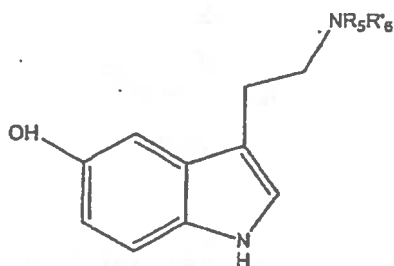
"5. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir une pipérazine de formule générale (III) dans laquelle R_1 est défini comme dans la revendication 1 avec un intermédiaire indolique de formule générale (IV) dans laquelle Z, X, R_5 sont définis comme dans la revendication 1, R'_6 représente CO_2R_8 , R_8 étant défini comme dans la revendication 3, L représente un groupe partant avantageusement choisi dans le groupe constitué par un halogène (chlore, brome ou iode) ou un radical O-mésyle, O-trifluorométhane sulfonyle ou O-tosyle, et on obtient un composé de formule (II) que l'on transforme en composé de formule (I) par le procédé selon la revendication 3."

"6. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un intermédiaire de formule générale (V)



(V)

dans laquelle R_1 et Z sont définis comme dans la revendication 1, et L représente un groupe partant avantageusement choisi dans le groupe constitué par un halogène (de préférence un atome de brome, d'iode ou de chlore), un O-mésylate, O-triflate ou O-tosylate, avec un dérivé de la sérotonine de formule générale (VI)

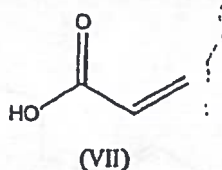


(VI)

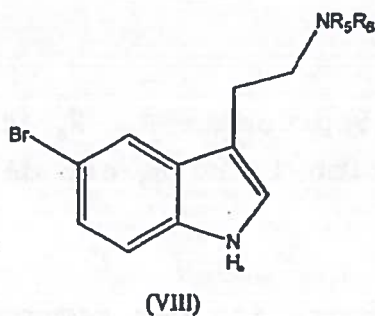
dans laquelle R'_6 représente R_6 , R_6 étant défini comme dans la revendication 1, et R_5 est défini comme dans la revendication 1."

"7. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un intermédiaire de formule générale (V) dans laquelle R_1 et Z sont définis comme dans la revendication 1, et L représente un groupe partant avantageusement choisi dans le groupe constitué par un halogène (de préférence un atome de brome, d'iode ou de chlore), un O-mésylate, O-triflate ou O-tosylate, avec un dérivé de la sérotonine de formule générale (VI) dans laquelle R'_6 représente CO_2R_8 , R_8 étant défini comme dans la revendication 3, et R_5 est défini comme dans la revendication 1, et on obtient un composé de formule (II) que l'on transforme en composé de formule (I) par le procédé selon la revendication 3."

"8. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels Z représente CO et X représente CH_2 qui consiste à condenser un acide α, β insaturé de structure générale (VII)



successivement avec un dérivé 5-bromoindolique de structure générale (VIII)



tel que R_5 est défini comme dans la revendication 1, et R_6 est défini comme dans la revendication 1, et après activation de la fonction acide en chlorure d'acide ou ester activé, avec un dérivé de pipérazine de structure générale (III), suivi de la réduction de la double liaison par hydrogénation sur palladium/charbon."

"9. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_1 représente NH_2 , qui consiste soit à réduire un composé de formule (I) dans laquelle R_1 représente NO_2 , soit à réduire un composé de formule (II) dans laquelle R_1 représente NO_2 , puis à transformer le composé obtenu en un composé de formule (I) par le procédé selon la revendication 3."

"10. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_1 représente NR_5R_6 , $NHSO_2R_7$, R_5 , R_6 et R_7 étant définis comme dans la revendication 1, qui consiste soit à fonctionnaliser un dérivé correspondant de formules (I) dans laquelle R_1

représente NH_2 , soit à fonctionnaliser un dérivé correspondant de formule (II) dans laquelle R_1 représente NH_2 , puis à fonctionnaliser le composé obtenu en un composé de formule (I) par le procédé selon la revendication 3."

"11. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on convertit un composé de formule générale (I) selon la revendication 1 ou un sel ou un dérivé comportant un groupe protecteur d'un tel composé, en un autre composé de formule générale (I)."

"12. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 et 2, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement tant curatif que préventif des désordres liés à la sérotonine."

"13. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 et 2, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement tant curatif que préventif des crises de migraine, de l'algie vasculaire et de la face et des céphalées chroniques vasculaires."

"14. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 et 2, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement tant curatif que préventif de la dépression, des désordres compulsifs obsessionnels, de l'anxiété et des attaques de panique, de la schizophrénie, de l'agressivité et/ou de l'alcoolisme et/ou du comportement asocial, des désordres alimentaires tels que la boulimie et

l'anorexie, des dysfonctionnement sexuels, et des maladies neurodégénératives telles que par exemple la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer."

De plus, par lettre du 28 février 2003 la Requérante a soumis les pages 1 à 80 de la description ; par télécopie du 22 avril 2003 elle a soumis les pages 6, 10, 18, 19, 21 à 25, 27, 78 et 79 modifiées de la description ; et par télécopie du 5 mai 2003 elle a soumis la page 4 modifiée de la description.

III. Comme support de son argument selon lequel la présence des substituants azotés sur le noyau phényle des composés revendiqués confère à ces composés une affinité améliorée pour les récepteurs 5-HT_{1-like}, la requérante a soumis par télécopie portant la date du 15 avril 1999 les données expérimentales suivantes :

1. Affinité des composés de l'invention pour les récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D}

	Ki (nM)	
	5-HT _{1B}	5-HT _{1D}
Ex. 14 de D4	1,9	1
Ex. 1	0,5	0,4
Ex. 8	0,5	0,3
Ex. 41	0,7	1,1
Ex. 44	0,3	0,7
Ex. 46	0,4	0,9
Ex. 50	0,2	0,3
Ex. 58	0,3	0,4

Méthode utilisée pour mesurer l'affinité :

Les préparations de membranes de cellules Cos-7 transfectées avec soit les récepteurs humains 5-HT_{1D} soit les récepteurs humains 5-HT_{1B} sont réalisées dans 50 mM Tris-HCl pH 7,7 contenant 4 mM de CaCl₂, 10 µM pargyline et 0,1 % d'acide ascorbique (Pauwels et al., Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 353 : 144-156). Le radioligand utilisé est la [³H]-5-carboxamidotryptamine (5-CT).

2. Activité intrinsèque des composés de l'invention pour les récepteurs 5-HT_{1B}

	5-HT _{1B} -[³⁵ S]-GTPγS* EC ₅₀ (nM)
Ex. 14 de D4	8,5
Ex. 1	2
Ex. 5	7
Ex. 8	7
Ex. 25	5
Ex. 41	5
Ex. 44	0,6
Ex. 46	5
Ex. 50	2
Ex. 58	2,4
Ex. 59	2,2

Méthode utilisée pour mesurer l'activité :

Membranes de cellules C6-gliale transfectées par le récepteur 5-HT_{1B} humain (Pauwels et al., Neuropharmacology, 36, 415, 499-512, 1997).

IV. La requérante a conclu à l'annulation de la décision attaquée et à la délivrance d'un brevet sur la base de la description et des revendications jointes au courrier du 28 février 2003 à l'exception des pages 6, 10, 18, 19, 21 à 25, 27, 78 et 79 jointes au courrier du 22 avril 2003 et de la page 4 jointe au courrier du 5 mai 2003.

Motifs de la décision

1. Le recours est recevable.
2. *Modifications*

La revendication 1 correspond à la combinaison de caractéristiques présentes dans la revendication 1 de la demande de brevet européen telle que déposée et les caractéristiques accentuées par la Chambre, lesquelles sont décrites à la page 4, ligne 6 (radical alkyle

comprenant de 1 à 6 atomes de carbone) et les exemples 31 et 37 (R_7 représente $-NMe_2$ quand R_5 et R_6 représentent un atome d'hydrogène et Z représente $C=O$). Les composés décrits dans la revendication 2 correspondent à des composés décrits dans la revendication 2 telle que déposée et le composé décrit dans l'exemple 31 avec des modifications de la nomenclature des deux premiers composés pour définir les composés des exemples 1 et 2 d'une façon correcte.

Le procédé selon la revendication 3 correspond au procédé de la revendication 3 telle que déposée ; les procédés selon les revendications 4 et 5 correspondent au procédé de la revendication 4 telle que déposée ; les procédés selon les revendications 6 et 7 correspondent au procédé de la revendication 5 telle que déposée ; le procédé selon la revendication 8 correspond au procédé de la revendication 6 telle que déposée ; les procédés selon les revendications 9 et 11 correspondent aux procédés selon les revendications 7 à 9 telles que déposées ; et les compositions des revendications 12 à 14 correspondent aux compositions selon les revendications 10 à 12 telles que déposées.

La description est en conformité avec les revendications.

Par conséquent, la demande satisfait aux dispositions de l'article 123 (2) CBE.

3. Clarté

La Division d'examen était d'avis que les revendications sur lesquelles se fondait la décision ne remplissaient pas la condition de clarté à raison de l'expression "Composés ou leurs bioprécurseurs acceptables".

Etant donné que cette expression ne se trouve plus dans les libellés actuels des revendications, la raison pour l'objection de manque de clarté faite par la Division d'examen tombe.

4. *Nouveauté*

La Chambre ne voit aucune objection contre la nouveauté des revendications sur la base des documents cités. Etant donné que la nouveauté des revendications de la demande de brevet européen telle qu'elle a été déposée n'a pas été contestée par la division d'examen et compte tenu du fait que les présentes revendications indépendantes sont plus limitées, il n'y a pas lieu de discuter leur nouveauté en détail.

5. *Activité inventive*

Pour l'examen de l'activité inventive il convient de recourir à l'approche problème-solution.

5.1 Cette approche consiste tout d'abord à établir l'état de la technique le plus proche, puis à déterminer le problème technique à résoudre à partir de l'état de la technique le plus proche, ensuite à vérifier s'il est rendu crédible que ce problème technique soit effectivement résolu et enfin à examiner si l'invention revendiquée aurait été évidente pour l'homme du métier au regard de l'état de la technique et du problème technique.

5.2 Dans le cas présent, il n'a pas été contesté que la priorité revendiquée ne peut pas être reconnue pour tous les produits revendiqués et, par conséquent, que le contenu du document (4) est compris dans l'état de la technique selon l'article 54 (2) CBE et que ce contenu est donc à considérer dans l'examen de l'activité

inventive.

- 5.3 La chambre n'a aucune raison de mettre en doute que l'état de la technique le plus proche soit représenté par le document (4), décrivant des phénylpipérazines dérivées d'indole, qui sont des ligands puissants et sélectifs des récepteurs appelés 5HT_{1B} et 5HT_{1D} et qui se distinguent des composés revendiqués seulement par la nature des substituants du noyau phényle, notamment halogène, alkyle, aryle, acyle, alcoxy ou alkyle thio.

La requérante soutient avoir trouvé que la présence de certains substituants azotés sur le noyau phényle des dérivés phényl-pipérazine indoliques confère à ces dérivés une affinité améliorée pour les récepteurs 5HT_{1-like}, en particulier 5HT_{1B} et 5HT_{1D} (voir lettre du 14 avril 1999, points 5 et 6).

- 5.4 Partant de cet état de la technique, le problème technique à résoudre consiste donc à fournir des nouveaux dérivés phényle-pipérazine indoliques ayant une affinité améliorée pour les récepteurs 5HT_{1B} et 5HT_{1D}.

- 5.5 La chambre n'a aucune raison de mettre en doute que par les données d'affinité des composés de l'invention pour les récepteurs 5HT_{1B} et 5HT_{1D} il a été prouvé que les composés revendiqués ont une affinité plus forte pour les récepteurs 5HT_{1B} et 5HT_{1D} que le composé décrit dans l'exemple 14 du document (4), à savoir un composé répondant à la formule générale (I) dans laquelle R₁ représente acétyle, Z représente CO, X représente O et R₅ et R₆ représentent H. De plus, la Chambre n'a aucune raison de mettre en doute que les composés pour lesquels l'affinité aux récepteurs 5HT_{1B} et 5HT_{1D} est alléguée ne seraient pas représentatifs de tous les composés revendiqués (voir point III ci-dessus).

5.6 Il reste donc à examiner si la solution revendiquée implique une activité inventive, plus particulièrement, si l'homme du métier aurait pu déduire de la divulgation du document (4), pris isolément ou en combinaison avec la divulgation d'autres documents cités dans le rapport de recherche, que les composés revendiqués ont une affinité plus forte pour les récepteurs 5HT_{1B} et 5HT_{1D} que les composés décrits dans le document (4).

5.7 Le document (4) décrit des composés ayant une affinité pour les récepteurs 5HT_{1B} et 5HT_{1D} et répondant à la présente formule générale (I) dans lesquels le noyau phényle est substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atome d'halogène et les radicaux alkyle, aryle, acyle, alcoxy et alkyl thio. Etant donné que le document (4) ne dit mot de composés comportant des substituants azotés sur le noyau phényle, ce document ne suggère aucunement les composés revendiqués dans la présente demande de brevet, non plus que leur propriétés pharmacologiques.

Dès lors que les autres documents cités dans le rapport de recherche ne concernent pas des composés indoliques comportant un groupement 4-phényle-pipérazin-1-yl, de même dans ces documents les composés revendiqués dans la présente demande de brevet ni de leur propriétés pharmacologiques ne sauraient donc être suggérés.

5.8 Ainsi, la chambre en conclut que les composés selon la revendication 1 ne sont pas rendus évidents par l'état de la technique cité dans le rapport de recherche.

5.9 Pour les mêmes raisons, les revendications dépendantes 2 et 3 ainsi que les revendications 4 à 12 ne sont également pas rendus évidentes par l'état de la technique cité dans le rapport de recherche.

Dispositif

Par ces motifs, il est statué comme suit :

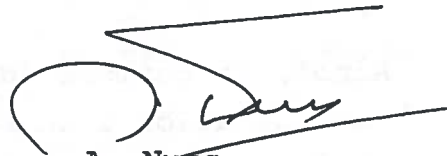
1. La décision attaquée est annulée.
2. L'affaire est renvoyée à la première instance avec l'ordre de délivrer un brevet sur la base des documents ci-dessous
 - a) les revendications 1 à 14 soumises par lettre du 28 février 2003 ;
 - b) les pages de la description suivantes :
 - pages 1 à 3, 5, 7 à 9, 11 à 17, 20, 26, 28 à 77 et 80 soumises par courrier du 28 février 2003 ;
 - pages 6, 10, 18, 19, 21 à 25, 27, 78 et 79 soumises par courrier du 22 avril 2003 ; et
 - page 4 soumise par courrier du 5 mai 2003.

Le Greffier :



N. Maslin

Le Président :



A. Nuss