

RÉSUMÉ DE LA DÉCISION DU COMMISSAIRE

D.C. 1218Demande n° 461,212 (F01, O)

Certaines revendications sont rejetées parce que le composé décrit est connu.

La demande divulgue certains composés ayant une activité antivirale et l'examineur a rejeté certaines revendications en se basant sur le fait que l'un des composés revendiqués ainsi que son procédé de fabrication ont déjà été décrits dans des références antérieures. La Commission recommande que le refus soit renversé, car l'antériorité citée dans l'opinion de la Commission ne justifie pas une conclusion d'anticipation ni d'évidence dans le cas.

BUREAU CANADIEN DES BREVETS

DÉCISION DU COMMISSAIRE DES BREVETS

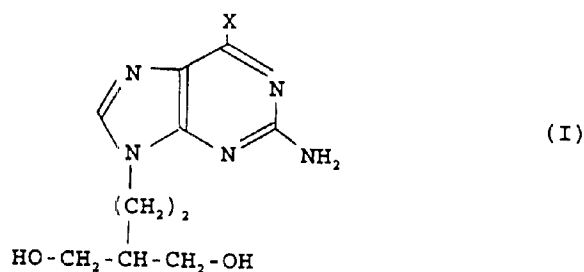
La demande de brevet numéro 461,212, ayant été rejetée en vertu du paragraphe 47(2) des Règles sur les brevets, le demandeur a réclamé que la décision finale de l'examineur soit révisée. Le rejet a été examiné par la Commission d'appel des brevets et par le Commissaire des brevets. Les conclusions de la Commission et la décision du Commissaire s'énoncent ainsi :

Agent du demandeur

Scott & Ayles
60, rue Queen
Ottawa, Ontario
K1P 5Y7

Cette décision concerne une demande voulant que le Commissaire des brevets révise la décision finale de l'examinateur à propos de la demande de brevet numéro 461,212 (classe 260-242.3) qui a été déposée le 16 août 1984. Le demandeur est le *Beecham Group p.l.c.*, cessionnaire des inventeurs Richard Lewis Jarvest et Michael Raymond Harnden; l'invention est intitulée « PHARMACEUTICAL COMPOSITION » (composition pharmaceutique). L'examinateur chargé de la demande a émis une décision finale le 7 novembre 1989 rejetant certaines revendications de la demande à la lumière d'une antériorité; le demandeur a répondu le 7 mai 1990 en exigeant la révision de la décision finale par le Commissaire des brevets et la tenue d'une audience devant la Commission d'appel des brevets à ce sujet. Une audience s'est tenue le 6 novembre 1996; M. Howarth et J. Hilchie étaient les membres de la Commission, L. Brooke-Keneford, D. Jarvest et P. Tocher représentaient le demandeur et B. Booth et S. Arpin, la Direction de l'examen des brevets. Le 24 octobre 1996, soit immédiatement avant l'audience, le demandeur a déposé une autre présentation à l'appui de son appel.

L'invention s'applique à des composés ayant une activité antivirale, à leurs procédés de préparation et aux compositions pharmaceutiques qui les renferment. L'invention permet de préparer des composés de formule (I)



ou leurs sels, ou leurs esters phosphoriques ou leurs dérivés acyles, où X représente un atome de chlore, un radical alcoxy linéaire ou ramifié en C₁₋₆, de préférence méthoxy, phénoxy, phényl-C₁₋₆-alcoxy, -NH₂, -OH ou -SH, à la condition, lorsque X représente -OH, que le composé de formule (I) ait une pureté supérieure à 50 % en masse.

Dans sa décision finale l'examinateur a rejeté les revendications 1, 4 à 7, 10, 15, 18 à 20, 22 à 27 et 30 en faisant valoir que :

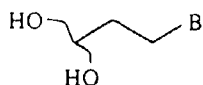
la lettre du demandeur datée du 30 mai 1988 a été reçue et que la demande a été révisée en considérant les arguments du demandeur. Cependant, il a été décidé que ces arguments ne contrebalançaient pas les objections présentées dans la décision officielle.

Cette demande comporte 32 revendications

Antériorité appliquée de nouveau

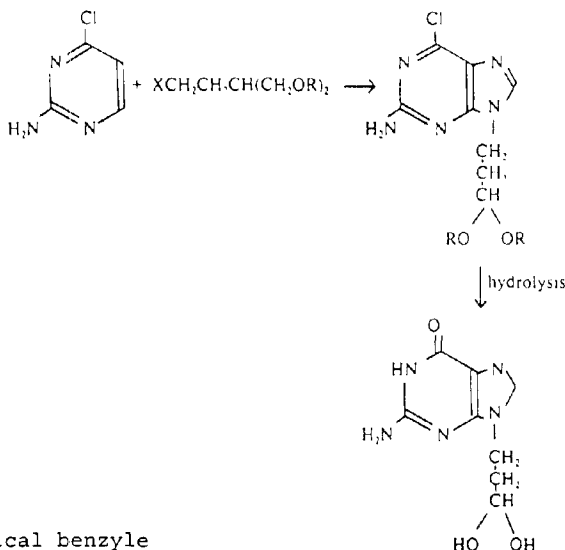
Synthetic Communications 2(b), pages 345-351 (1972) Eggelte et al

Eggelte et al aux pages 345 et 346 divulgue que les systèmes moléculaires ayant la structure suivante ont une activité pharmaceutique comme agents antiviraux



où B est une nucléobase.

Comme exemple de nucléobase, Eggelte et al ont préparé le dérivé guanine correspondant de la façon suivante



où R représente le radical benzyle

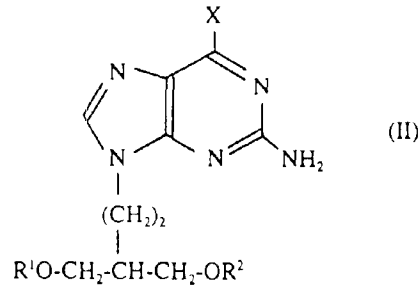
Le procédé de fabrication du dérivé benzyle et de ses dérivés hydrolysés correspondants ainsi que des composés eux-mêmes, qui est indiqué par Eggelte et al, est donc ancien. Le fait d'améliorer une méthode de préparation de composés anciens ne rend pas ces composés brevetables. Les revendications 1, 4 à 7, 10, 15, 18 à 20 et 22 à 27 sont donc rejetées en raison de leur trop grande portée qui va jusqu'à inclure des matières enseignées dans Eggelte et al.

En outre, comme Eggelte et al fabriquaient des agents antiviraux, la préparation de la composition pharmaceutique correspondante ayant une activité antivirale avec une quantité efficace du composé souhaité serait évidente pour un spécialiste en la matière. La revendication 30 est donc rejetée pour manque d'inventivité.

L'argument du demandeur voulant que « les revendications qui s'appliquent à ce composé sous une forme pure ne sont ni prévues ni évidentes dans les antériorités, car sans la découverte d'activité antivirale dans le composé, non seulement il n'avait encore jamais été produit sous une forme pure, mais il n'y aurait eu aucune raison de le faire » est rejeté. Premièrement, comme nous l'avons déjà affirmé, Eggelte voulait bel et bien préparer ces composés en tant qu'agents antiviraux (page 346). Deuxièmement, Eggelte a effectivement préparé le composé comme tel, mais son rendement n'était pas de 100 % (c-à-d, composé pur). Eggelte avait donc prévu le composé et son procédé de fabrication. Qui plus est, comme nous l'avons affirmé précédemment la préparation de la composition pharmaceutique serait évidente une fois le composé préparé.

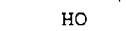
Les revendications 1, 20 et 24, qui sont représentatives des revendications rejetées, vont comme suit :

- 1 Un procédé de préparation d'un composé de formule (II)



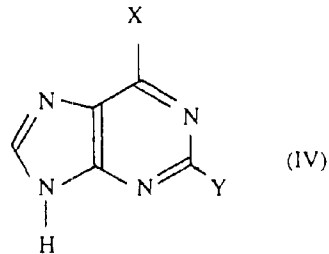
ou de leurs sels acceptables du point de vue pharmaceutique où X représente un atome de chlore, un radical alcoxy linéaire ou ramifié en C₁₋₆, phénoxy, phényl-C₁₋₆-alcoxy, -NH₂, -OH ou -SH, à la condition, lorsque X représente -OH, que le composé de formule (I) ait une composition en composé pur supérieure à 50 % en masse par rapport aux éthers monobenzyls et dibenzyls correspondants

et où R¹, R² et R³ représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement acyle de formule R⁴-CO-, où R⁴ représente un radical C₁₋₁₈-alkyle ou imidazolyle, ou R¹ ou R², un ester phosphorique de formule (HO)₂-PO-, ou R¹ et R² ensemble, un pont

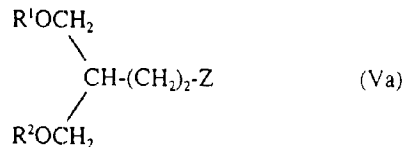


ledit procédé comprenant les étapes suivantes

- A. Réaction d'un composé de formule (IV)

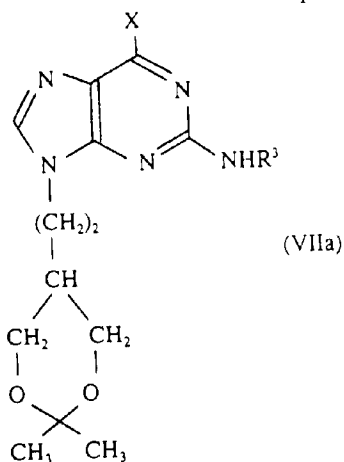


où Y représente un atome de chlore ou -NHR³, X et R³ ayant déjà été définis, avec un composé de formule (Va)



où R¹ et R² ont déjà été définis, Z représente un groupe labile et Y, un atome de chlore, ce qui le transforme en un groupement -NHR³, ou

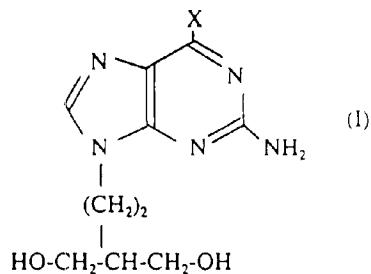
- B Hydrolyse du noyau 1,3-dioxane d'un composé de formule (VIIa)



où X et R³ ont déjà été définis, à la condition que R³ ne soit pas un groupe acyle lorsque X ne représente pas OH,

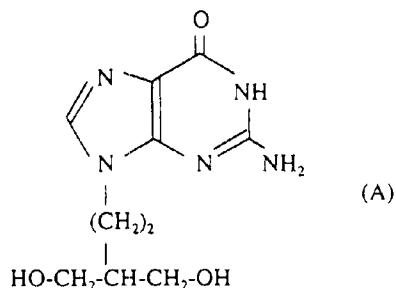
et, lorsque nécessaire, en transformant le produit de l'étape A ou de l'étape B en un sel, un ester phosphorique ou un dérivé acyle acceptable du point de vue pharmaceutique

20. Un composé de formule (I)



ou son sel, ou ester phosphorique ou dérivé acyle, où X représente un atome de chlore, un radical alcoxy linéaire ou ramifié en C₁₋₆, phénoxy, phényl-C₁₋₆-alcoxy, -NH₂, -OH ou -SH, dans ledit dérivé acyle, un ou les deux hydrogènes des groupes -OH de la chaîne acyclique et/ou un des atomes d'hydrogène du groupe -NH₂, sont remplacés par des groupes R-CO-, où R représente un atome d'hydrogène, un radical C₁₋₈-alkyle, phényl, phényl-C₁₋₆-alkyle ou imidazolyle, à la condition, lorsque X représente -OH, que le composé de formule (I) ait une composition en composé pur supérieure à 50 % en masse par rapport aux éthers monobenzylques et dibenzylques correspondants

24. Un composé, selon la revendication 1, de formule (A)



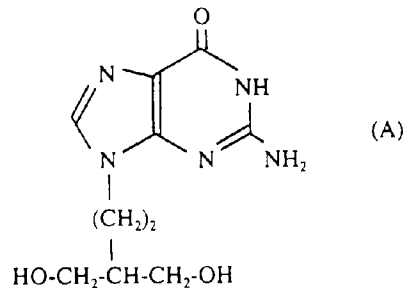
ayant une composition massique supérieure à 60 % en composé pur, ou un de ses sels acceptables du point de vue pharmaceutique

Dans sa réponse à la décision finale, le demandeur présente un nouvel ensemble de revendications numérotées de 1 à 46 pour remplacer les revendications 1 à 32. Les principales différences entre les deux ensembles de revendications, à part les changements de numérotation, sont l'ajout des nouvelles revendications 8 à 10 sur le processus et l'ajout des revendications 37 à 46 sur l'utilisation; ce sont ces nouvelles revendications qui seront étudiées par la Commission.

L'examineur fonde son rejet des revendications sur la référence Eggelte de sorte que les questions qui reposent devant la Commission sont de décider si oui ou non Eggelte divulgue (a) un processus ou un composé couvert par l'une quelconque des revendications rejetées de façon à rendre ces revendications soit évidentes, soit anticipées, ou (b) l'utilité des composés revendiqués dans la demande.

Dans son évaluation de la référence Eggelte, la Commission signale que le demandeur liste celle-ci comme antériorité à la page 1 de la divulgation en affirmant que :

La 9-(4-hydroxy-3-hydroxyméthylbut-1-yl)guanine, c'est-à-dire le composé de formule (A),



est décrite dans *Synthetic Communications*, 2(6), 345-351 (1972), mais aucune activité pharmaceutique n'a été indiquée pour ce composé, ni dans ce document, ni dans aucun autre document publié. Nous avons répété la synthèse du composé qui est décrite dans ladite publication et nous avons montré que le produit est un mélange du composé de formule (A), de son éther monobenzyle et de son éther dibenzyle, dont le point de fusion et le spectre UV concordent avec ceux signalés dans la publication pour le composé de formule (A) dit « pur ». Notre analyse du produit préparé par la méthode de synthèse précitée montre qu'il contenait de 45 à 50 % (en masse) du composé de formule (A), de 45 à 50 % (en masse) de l'éther monobenzyle et au maximum 5 % (en masse) de l'éther dibenzyle.

Durant la poursuite de la demande le demandeur a fermement maintenu cette interprétation du texte d'Eggelte, fournissant un nombre de documents et d'arguments à l'appui de sa position. Ainsi, dans sa réponse à la décision finale, le demandeur affirme qu'une partie du texte d'Eggelte a été tirée de la thèse de doctorat de W.F.A. Grose, l'un des co-auteurs de l'article. Une traduction des parties pertinentes de cette thèse a nettement montré que monsieur Grose n'a pas préparé la 9-(4-hydroxy-3-méthylbut-1-yl)guanine pure, car il y est mentionné l'impossibilité d'obtenir des résultats de microanalyse concordants.

De plus, dans un affidavit qui accompagnait la réponse, le Dr Jarvest affirme avoir répété la séquence synthétique mentionnée dans Eggelte pour préparer le composé dit de formule (A), mais n'avoir obtenu qu'un mélange du composé souhaité avec ses éthers monobenzyles et dibenzyles, le composé souhaité ne constituant que moins de 50 % du total.

Dans sa demande du 24 octobre 1996, le demandeur mentionne une déclaration du Dr Harnden déposée avec la demande de brevet américain numéro 085,216 faite par le demandeur, qui confirme les résultats obtenus par le Dr Jarvest lorsqu'il a répété la synthèse d'Eggelte et affirme que la structure et les propriétés du produit obtenu par Eggelte étaient si peu évidentes que cette référence ne permettait à personne ayant des compétences ordinaires en virologie antivirale de préparer de la 9-(4-hydroxy-3-hydroxy-méthylbut-1-yl)guanine presque pure.

Dans la même réponse, le demandeur mentionne aussi le brevet américain numéro 4,845,084 émis le 4 juillet 1989, dans lequel les auteurs signalent que les tentatives de répétition de la procédure d'Eggelte n'a pas permis de produire de la 9-(4-hydroxy-3-hydroxy-méthylbut-1-yl)guanine, mais plutôt de la 9-(4-chloro-3-hydroxy-méthylbut-1-yl)guanine.

Ayant révisé tout ce matériel ainsi que les divers arguments du demandeur et tenant compte de la présentation faite à l'audience, la Commission est d'avis qu'Eggelte ne montre pas comment préparer de la 9-(4-hydroxyméthylbut-1-yl)guanine pure et n'anticipe et ne rend évidentes aucune des revendications rejetées.

En ce qui a trait à l'allégation de l'examineur affirmant qu'Eggelte fabriquait des agents antiviraux, la Commission juge que c'est là une surévaluation de ce que contient la référence. D'après les arguments présentés par le demandeur, notamment la traduction des parties de la thèse de monsieur Grose présentées aussi bien dans la réponse à la décision finale et à l'audience, il est évident qu'Eggelte s'occupait de synthèse chimique, non pas d'activité pharmaceutique. Dans le texte d'Eggelte *et al.*, rien n'indique que des essais d'activité pharmaceutique, encore moins d'activité antivirale aient été effectués. Les déclarations relatives à l'utilité des composés décrits dans Eggelte sont tout au plus des mentions de la possibilité que les composés aient un potentiel comme agents antimétaboliques ou antiviraux. Ces déclarations peuvent donner une indication du point de départ d'une recherche sur de nouveaux agents antiviraux, mais elles sont loin de décrire l'utilité réelle des composés divulgués.

De plus, les quatre références mentionnées à la page 10 de la présentation du 24 octobre 1996 tendraient à éloigner les chercheurs de la direction prise par Eggelte, car ils indiquent que les acyclonucléosides à base de guanine substitués en position 9 et contenant un atome d'oxygène sous forme éther en position 2 (6) de la chaîne latérale en position 9 sont très efficaces comme agents antiviraux, mais que le remplacement de cet atome d'oxygène par un atome de carbone, comme c'est le cas dans le composé décrit dans Eggelte, diminue fortement, voire détruit l'activité antivirale du composé. La Commission juge donc que le texte d'Eggelte ne divulgue pas l'utilité des composés revendiqués dans la demande.

La Commission recommande donc le retrait du rejet des revendications 1, 4 à 7, 10, 15, 18 à 20, 22 à 27 et 30 et l'introduction des nouvelles revendications 1 à 46 dans la demande et le retour de la demande à l'examineur pour qu'il la poursuive en conformité avec la recommandation.

M. Howarth
Membre

J. Hilchie
Membre

Je souscris aux recommandations de la Commission et je retourne la demande à l'examineur pour qu'il la poursuive en conformité avec les recommandations de la Commission.

S. Batchelor
Commissaire des brevets

Hull, Québec
le 11 mars 1997