

Commissioner's Decision #1242  
Décision du Commissaire #1242

TOPIC : B20; B22; C00  
SUJET : B20; B22; C00

Application No: 2,152,792  
Demande N° : 2,152,792

RÉSUMÉ DE LA DÉCISION DU COMMISSAIRE

C.D. 1242 . . . . Demande N° 2,152,792 (B20; B22; C00)

Rejet de plusieurs revendications de la demande en raison  
d'une demande en co-instance

La demande divulgue de nouveaux composés utiles comme anti-inflammatoires pour le traitement de l'arthrite; ces composés sont meilleurs que les médicaments antérieurs car ils irritent moins l'estomac. Plusieurs revendications ont été rejetées en vertu des dispositions de l'alinéa 28.2(1)(d) de la Loi sur les brevets concernant une demande en \* co-instance +. La Commission a recommandé que le rejet des revendications concernant des groupes de composés soit annulé, que le rejet des revendications concernant des composés spécifiques soit maintenu, et que la demande soit renvoyée à l'examineur pour instruction ultérieure, recommandation qui a été acceptée par le commissaire aux brevets.

BUREAU CANADIEN DES BREVETS

DÉCISION DU COMMISSAIRE AUX BREVETS

La demande de brevet numéro 2,152,792 ayant été rejetée en application du paragraphe 30(4) des Règles sur les brevets, le demandeur a sollicité le réexamen de la décision finale de l'examineur. Le rejet a été étudié par la Commission d'appel des brevets et par le commissaire aux brevets. Voici les conclusions de la Commission et la décision du commissaire :

Représentant du demandeur

McFadden, Fincham  
225, rue Metcalfe, Suite 606  
Ottawa (Ontario)  
K2P 1P9

Cette décision concerne une demande visant à faire réexaminer par le commissaire aux brevets la décision finale de l'examineur à l'égard de la demande de brevet numéro 2,152,792 qui a été déposée le 14 janvier 1994. Le demandeur est G.D Searle & Co. et Monsanto Company, cessionnaire des inventeurs Stephen R. Bertenshaw, Paul W. Collins, Thomas D. Penning, David B. Reitz, Roland S. Rogers et John J. Talley, et la demande est intitulée \* NOUVEAUX THIOPHÈNES 3,4-DIARYLIQUES ET LEURS ANALOGUES, UTILES COMME AGENTS ANTI-INFLAMMATOIRES +. L'examineur saisi a rendu une décision finale le 18 mars 1999 refusant certaines revendications parce qu'elles n'étaient pas conformes aux dispositions de l'alinéa 28.2(1)(d) de la *Loi sur les brevets*, eu égard au fait qu'avant la date de la revendication l'objet de l'invention a été divulgué dans les demandes de brevets américains numéros 08/082,196 et 08/179,467 à Merck Frosst Canada Inc., lesdites demandes étant citées comme documents établissant la priorité dans la demande en co-instance de brevet canadien numéro 2,176,974 de Merck Frosst Canada Inc., déposée le 9 juin 1994 (appelée ici demande de Merck). Le demandeur a répliqué le 13 avril 1999 en contestant le rejet, en présentant les nouvelles revendications 197 à 204 et en demandant à la fois un réexamen par le commissaire aux brevets et une audition devant la Commission. Une audience a donc eu lieu le 12 mai 1999, et le demandeur y a été représenté par MM. I. Fincham, A. Zahl, R. Hughes et Bullock, par son représentant américain, M. A. Fallis, professeur en chimie à l'Université d'Ottawa, et par J. Talley, l'un des inventeurs cités; le Bureau des brevets était représenté par Mad. E. Zurakowska, examinateur saisi pour la demande, Mad. S. Arpin et M. D. Cillis; la Commission était composée de MM. P. Davies, M. Howarth et M. Wilson.

La demande, telle que déposée, divulgue des composés de formule :

où Y est choisi parmi S, O et NR<sup>1</sup>; R<sup>1</sup> est choisi parmi de l'hydrogène ou un alkyle C<sub>1-6</sub>, X est choisi parmi divers substituants, dont l'hydrogène et les groupes halo, cyano, hydroxy, etc.; R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> sont choisis indépendamment parmi des groupes aryles ou hétéroaryles, pouvant être eux-mêmes avec substitution. Les composés inhibent sélectivement l'enzyme cyclooxygénase II (COX-II) de préférence à la cyclooxygénase I (COX-I) et sont utilisés comme anti-inflammatoires, lesquels causent moins d'irritation au niveau de l'estomac. Les présentes revendications de la demande se limitent aux composés où Y est O et où au moins l'un des groupes R<sup>2</sup> ou R<sup>3</sup> est choisi indépendamment parmi un hétéroaryle ou un aryle C<sub>6-12</sub>, au moins l'un de R<sup>2</sup> ou de R<sup>3</sup> étant avec substitution par un sulfamyle ou un alkylsulfonyle C<sub>1-10</sub>.

L'examineur a rejeté les revendications concernant un sous-groupe de l'objet de l'invention actuellement revendiqué, à savoir les 3,4-diarylfuranones. L'examineur estime que la demande de Merck comporte une date de revendication antérieure pour ces furanones. L'examineur a donc rejeté les revendications 12, 17 à 26, 39 à 46, 53, 54, 66, 71 à 80, 90, 93 à 100, 107 à 114, 126, 131 à 140, 152 à 159, 166 à 170, 181, 185 à 187 et 194. Les revendications 12 et 39, qui comprennent ces furanones, sont représentatives des revendications rejetées, et spécifient ce qui suit :

12. Un composé de la revendication 11 choisi parmi des composés et leurs sels pharmacocompatibles du groupe constitué de la 3-(4-fluorophényl)-4-(4-méthylsulfonylphényl)-2(5H)-furanone et du 3-(4-fluorophényl)-4-(4-méthylsulfonylphényl)furanone.

39. Un composé de formule I<sup>11</sup>

ou l=un de ses sels pharmacocompatibles, où X<sup>=></sup>-Y-Z est choisi dans le groupe constitué de :

(a) -CR<sup>35</sup>(R<sup>35'</sup>)-O-C(O)-,

(b) -C(O)-O-CR<sup>35</sup>(R<sup>35'</sup>)-;

la chaîne b possédant une double liaison et les chaînes a et c étant à simple liaison;

(c) =CH-O-CH=;

les chaînes a et c possédant des doubles liaisons et la chaîne b étant à simple liaison;

R<sup>1'</sup> est choisi dans le groupe constitué de :

(a) S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> et

(b) S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

R<sup>2</sup> est choisi dans le groupe constitué

(a) de phényle ou de naphthyle avec mono-, di- ou trisubstitution, le ou les substituants étant choisis parmi l=un des groupes suivants

- (1) hydrogène,
- (2) halo,
- (3) alcoxy C<sub>1-6</sub>,
- (4) alkylthio C<sub>1-6</sub>,
- (5) alkyle C<sub>1-6</sub>,

(b) d=hétéroaryle avec mono-, di- ou trisubstitution, l=hétéroaryle étant un noyau aromatique monocyclique de 5 atomes, ledit noyau comportant un hétéroatome, soit S, O ou N, et, facultativement 1, 2 ou 3 atomes N supplémentaires, ou alors l=hétéroaryle est un noyau monocyclique de 6 atomes, ledit noyau comportant un hétéroatome, qui est N, et, facultativement 1, 2, 3 ou 4 atomes N supplémentaires; le ou les substituants sont choisis parmi l=un des groupes suivants :

- (1) hydrogène,
- (2) halo, notamment fluoro, chloro, bromo et iodo,
- (3) alkyle C<sub>1-6</sub>,
- (4) alcoxy C<sub>1-6</sub>,
- (5) alkylthio C<sub>1-6</sub>; et

R<sup>35</sup> et R<sup>35'</sup> sont chacun de l=hydrogène.

Il y a une question préalable qu'il faut régler en ce qui concerne le tautomérisme. Le demandeur, suite à la décision finale, a présenté plusieurs affidavits et déclarations qui décrivent le tautomérisme et son applicabilité à la présente demande. Le tautomérisme est défini dans l=extrait du manuel \* Organic Chemistry + par Cram et Hammond, annexé comme pièce B à l'affidavit de M. Fallis du 26 février 1999, de la façon suivante :

Le terme *tautomérisme* désigne l=ambiguïté structurelle résultant de certains réarrangements rapides et réversibles qui se produisent dans les molécules organiques. Le plus souvent, le terme s=applique à la migration d'un proton entre deux ou plusieurs sites basiques et conjugués dans une molécule organique. Dans un certain sens, les *déplacements tautomériques* de protons sont des réactions internes acide-base, et les divers isomères structurels résultant de ces migrations sont appelés *tautomères*. Lorsqu'un proton est complètement enlevé de deux tautomères, on produit le même anion en résonance que celui qui est illustré par la conversion des deux formes *carbonyle* et *énol* de l=acétaldéhyde en un seul et même anion énolate.

Forme carbonyle  
 Forme émol  
 > 99 % à l=équilibre  
 < 1 % à l=équilibre

Tautomérisme dans l=acétaldéhyde

Ce concept s=applique de la même façon aux systèmes furanol/furanone qui sont l=objet de la

décision finale et qui ont été illustrés dans l'affidavit de Corey du 12 janvier 1999, comme suit :

La Commission estime que l'emploi des formules développées ci-dessus constitue un moyen de représenter sur papier l'entité chimique réelle à laquelle il est fait référence. Un chimiste pourrait, au départ, choisir de représenter la molécule soit sous sa forme cétonique soit sous sa forme énolique, sans affirmer (ou décider) sous quelle forme la molécule existe réellement. Des recherches plus poussées, après synthèse et isolation des furanol/furanone, détermineraient quel tautomère est la forme prédominante et dans quelles conditions.

La question posée à la Commission est donc de savoir si l'objet de l'invention dans les revendications rejetées a été divulgué dans la demande établissant une priorité, soit la demande américaine numéro 08/004,822, déposée le 15 janvier 1993 (dont une copie certifiée a été fournie par le demandeur), ce qui donnerait au demandeur, selon les dispositions de l'alinéa 28.2(1)(d) de la *Loi sur les brevets*, le droit de revendiquer l'objet de l'invention. Pour ce faire, il faut déterminer si les furanones ont été divulgués dans la demande telle que déposée par le demandeur, puis examiner la demande établissant une priorité pour voir si le demandeur peut se prévaloir d'une date antérieure de revendication.

Le premier paragraphe de la demande telle que déposée indique que l'invention concerne les dérivés de substitution 3,4-diaryliques de thiophène, de furane et de pyrrole, qui sont des composés sélectionnés, efficaces et sûrs, possédant des propriétés anti-inflammatoires et (ou) analgésiques, sans érosion de l'estomac. Le mode d'action de ces composés est examiné en rapport avec leur capacité d'inhibition de l'enzyme COX-II, de préférence à l'enzyme COX-I. Sous l'en-tête \* Description de l'invention +, le demandeur présente la classe de composés de l'invention en la désignant par Formule I, où  $R^2$  et  $R^3$  peuvent être un aryle et Y peut être de l'oxygène, du soufre ou de l'azote correspondant aux dérivés de substitution 3,4-diaryliques de thiophènes, de furanes et de pyrroles. Il y a également une définition de la fraction X et sous \* a) + apparaît la valeur \* hydroxy + qui, lorsque Y est de l'oxygène, correspondrait à un dérivé de substitution 3,4-diarylique de furanol. Une classe privilégiée de composés est présentée à la page 9 de la demande, et une classe encore plus privilégiée à la page 9. Cette classe plus restreinte comprend également les furanols; autrement dit, Y peut être de l'oxygène et X un hydroxyle (ou hydroxy). Aux pages 11 à 17, apparaît une liste ou une famille de composés spécifiques présentant un intérêt particulier à l'intérieur de la classe de Formule I, mais il n'y a aucune mention d'un quelconque dérivé de substitution hydroxylé du furane (ç.-à-d. d'un furanol). La page 28 de la description du demandeur présente les \* procédures synthétiques générales + pour la synthèse des composés de l'invention, suivies de la section expérimentale ou d'exemples, qui donnent une description des composés réellement synthétisés et constituent la base sur laquelle est fondée l'invention. Ces exemples décrivent la synthèse de 14 dérivés du thiophène, mais l'exemple 12 porte sur la synthèse d'un 3,4-diarylfurane. L'étape 5 de cet exemple montre une 3,4-diarylfuranone spécifique transformée à l'étape 6 en 3,4-diarylfurane correspondant. Finalement, la description présente l'évaluation biologique des entités chimiques

qui avaient été synthétisées, et le tableau aux pages 70-71, par exemple, montre l'essai pour l'activité de COX-I et de COX-II avec les 14 thiophènes et le furane spécifique donné en exemple.

L'examineur a soulevé deux questions à propos de la description fournie par le demandeur. La première cherchait à distinguer entre les deux formes monomères, c.-à-d. les furanones et les furanols. La deuxième alléguait que l'utilité de l'invention divulguée concernait le furane, la furanone n'étant divulguée qu'à titre de simple intermédiaire. En ce qui concerne les tautomères, la Commission note que le dérivé du furane de l'exemple 12 est appelé furanone, alors que la description générale employée dans la demande fait référence à des dérivés de substitution hydroxylés de furanes, c.-à-d. des furanols. La Commission accepte cette ambiguïté apparente en invoquant le fait, comme on l'a indiqué ci-dessus, qu'un chimiste comprendrait totalement la relation de tautomérisation entre les formes énolique et cétonique, et qu'il s'agit là simplement d'un exemple de cette dichotomie. Quant à la question de l'utilité, la Commission est d'accord avec l'argumentation de l'avocat du demandeur, qui invoque la décision de la Cour suprême dans *Monsanto v. Commissioner of Patents* (1972) 42 C.P.R. (2d) 161 à 176, alléguant qu'il est possible d'affirmer que la Commission ne pouvait rejeter les revendications en l'absence de preuve montrant que le demandeur n'avait pas fait de \* prédiction valable + de l'utilité eu égard aux furanones. La Commission estime que, lorsqu'on considère la totalité de la description dans la demande telle que déposée, il y a non seulement une divulgation d'une 3,4-diarylfuranone spécifique, mais également une divulgation générale des furanols et une indication générale qu'ils possèdent le caractère d'utilité de l'invention. La Commission estime donc qu'il est possible d'attribuer aux furanones comme sous-groupe et à la 3,4-diarylfuranone spécifique une date de revendication correspondant à la date de dépôt de la demande au Canada.

La Commission examine ensuite le document du demandeur établissant la priorité. Ce document concerne des dérivés de substitution 3,4-diaryliques de thiophène, de furane et de pyrrole, divulgués pour leurs propriétés anti-inflammatoires et analgésiques, sans érosion de l'estomac. Aux pages 2 et 3 de la demande américaine sous \* Résumé de l'invention +, se trouve une formule générale (I=), dans laquelle Y peut être du soufre, de l'oxygène ou de l'azote, correspondant aux thiophènes, furanes et pyrroles. Le substituant X englobe plusieurs fractions, et il y a un manque de clarté quant à savoir si \* hydroxy + peut être une valeur pour X comme tel, par opposition à un substituant d'une autre valeur de X, point qui a été soulevé dans un rapport antérieur de l'examineur, et c'est seulement après une analyse répétée que la Commission a pu conclure qu'\* hydroxy + pouvait en fait être une valeur pour X.

Étant donné que la définition donnée à X dans le document établissant la priorité aux pages 2 et 3 comprend \* hydroxy +, le demandeur estime qu'il s'agit là d'une divulgation suffisante pour donner une date de revendication applicable à tous les revendications concernant les furanones. La Commission ne peut accepter cette proposition. La Commission estime que l'invention divulguée présente deux aspects : premièrement, il y a le concept élargi selon lequel une classe de composés, englobant les thiophènes, les furanes et les pyrroles, avec de nombreux substituants (incluant le groupe hydroxy), possède généralement des propriétés pharmacologiques en agissant comme anti-inflammatoires; deuxièmement, il y a le concept plus étroit selon lequel certains composés spécifiques ont été divulgués spécialement pour ces propriétés pharmacologiques. En déterminant ce qui a été divulgué dans le document antérieur établissant la priorité, on peut faire une distinction entre ces deux concepts.

En examinant le document du demandeur établissant la priorité, la Commission accepte, en se fondant sur le principe énoncé dans *Monsanto* ci-dessus, que le demandeur fait une \* prédiction valable + pour la classe élargie d'entités chimiques en alléguant qu'ils possèdent une utilité comme agents anti-inflammatoires. En se basant là-dessus, la Commission estime que les revendications élargies du demandeur portant sur les dérivés de substitution 3,4-diaryliques de thiophènes, de furanes et de pyrroles, ont droit à la date de revendication du document établissant la

priorité, soit le 15 janvier 1993.

Cependant, la Commission en arrive à une conclusion opposée dans le cas des furanones spécifiques revendiquées par le demandeur. La revendication 12, par exemple, concerne une furanone spécifique, soit la 3-(4-fluorophényl)-4-(4-méthylsulfonylphényl)-2(5H)-furanone et ses sels pharmacocompatibles. Le document du demandeur établissant la priorité ne divulgue pas une invention pour ce composé spécifique. La Commission estime que la théorie de la \* prédiction valable + n=aide pas le demandeur, car le document établissant la priorité ne fait aucune référence quelle qu'elle soit à une telle furanone.

Cela est cohérent avec le principe énoncé dans la décision *Monsanto*, sur laquelle s'appuie le demandeur. Dans cette dernière, l'une des revendications rejetées concerne quelque 126 espèces, qui avaient été spécifiquement reliées à la divulgation de la demande. Il y avait donc une référence spécifique aux composés spécifiques qui étaient spécifiquement revendiqués. Le document du demandeur, établissant la priorité, ne fait pas cela eu égard aux furanones spécifiques revendiquées par le demandeur.

La Commission estime donc que la date de revendication qui peut être accordée aux furanones spécifiques est la date de dépôt de la demande canadienne du demandeur, soit le 14 janvier 1994, alors que la date de revendication qui peut être accordée aux revendications concernant le concept élargi de l'invention, qui couvre les thiophènes, les furanes et les pyrroles, est la date du dépôt de la demande établissant la priorité, par le demandeur, soit le 15 janvier 1993.

Quant à la demande de Merck, il suffit d'examiner la première de ses demandes établissant la priorité, c.-à-d. la copie certifiée de la demande de brevet américain 08/082,196 déposée le 24 juin 1993. Dans les exemples 9, 10 et 12, on décrit la synthèse de trois dérivés de substitution 3,4-diaryliques de furanones, incluant la furanone spécifique qui est l'objet de la revendication 12 du demandeur. Leur utilité pour l'inhibition de COX-2 de préférence à COX-1 est démontrée à l'aide du tableau couvrant les pages 45 et 46. La Commission estime donc sans hésiter que la demande de Merck a une date de revendication antérieure pour la 3-(4-fluorophényl)-4-(4-méthylsulfonylphényl)-2(5H)-furanone et ses sels pharmacocompatibles.

Étant donné que la date de revendication accordée à Merck est antérieure à la date de revendication attribuée au demandeur pour ces furanones spécifiques, le demandeur n'a légalement pas le droit de revendiquer ces composés. La Commission recommande donc au commissaire de maintenir le rejet des revendications 12, 66, 126 et 181, mais d'annuler le rejet des autres revendications. Eu égard à la recommandation de la Commission en faveur de l'annulation des revendications élargies du demandeur, la Commission ne voit pas pourquoi les revendications 197 et 204 ne pourraient faire partie de la demande, vu qu'elles sont elles aussi des revendications similaires de type élargi.

En conclusion, la Commission recommande que le rejet des revendications 12, 66, 126 et 181 soit maintenu, mais que le rejet des revendications 17 à 26, 39 à 46, 53, 54, 71 à 80, 90, 93 à 100, 107 à 114, 131 à 140, 152 à 159, 166 à 170, 185 à 187 et 194 soit annulé

P.J. Davies  
Président

M. Howarth  
Membre

M. Wilson  
Membre

Je souscris à la recommandation de la Commission, à savoir que le rejet par l'examineur des revendications 12, 66, 126 et 181 soit maintenu et que le rejet des revendications 17 à 26, 39 à 46, 53, 54, 71 à 80, 90, 93 à 100, 107 à 114, 131 à 140, 152 à 159, 166 à 170, 185 à 187 et 194 soit annulé, et refuse donc de répondre favorablement à la demande de brevet tant et aussi longtemps qu'elle contiendra les revendications 12, 66, 126 et 181.

P. Trépanier  
Commissaire aux brevets par intérim

Fait à Hull, au Québec,  
le 12 août 1999