
Le 25 mars 1999

Référence : Demande de brevet européen déposée le

Messieurs,

suite à votre notification en vertu de l'Art. 96(2) CBE et de la Règle 51(2) CBE, nous vous prions de bien vouloir trouver ci-joint en trois exemplaires, un nouveau jeu de revendications tenant compte des antériorités citées et des observations de la Division d'examen.

1. Support des revendications (Art. 123(2) CBE)

L'objet des nouvelles revendications est basé sur la demande telle que déposée.

La revendication 1 est une revendication de deuxième application thérapeutique qui précise que la maladie à traiter est le cancer (G 6/83). Elle est basée sur la description p. 88, l. 44.

Les revendications 2 et 3 dépendantes de la revendication 1 précisent la nature du cancer et sont également basées sur la description p. 88, l. 44.

La revendication 4 est basée sur la description Tableau III de la page 89 et sur les connaissances générales communes de l'homme du métier qui multiplie les doses par kg en fonction du poids moyen d'un patient.

Les revendications 5 et 6 sont basées sur la description p. 87, l. 39 et sont les anciennes revendications 2 et 3.

La revendication 7 est fondée sur la description p. 87, l. 46 (aralkyle tel que benzyle) et sur la page 88, l. 23 (composés V préférés) et sur le Tableau I p. 89 8ème composé le plus actif en IC_{50} .

Les revendications 8, 9 et 10 sont fondées sur la description p. 89 Tableau I et page 88 ligne 44.

La revendication 11 est basée sur la description p. 88 l. 5-6 et 8 à 20 et 22 à 29. Il en est de même pour les revendications dépendantes 12 et 13.

La revendication 14 est basée sur la description tableau II p. 89, 4ème composé.

2. Nouveauté (Art. 54 CBE)

Pour déterminer la nouveauté, chaque document de l'art antérieur a été considéré isolément. La revendication 1 est nouvelle par rapport à DI puisque ce document décrit un produit chimique qui est une composition insecticide anti-moustique contenant des polyamines.

La revendication 1 est nouvelle par rapport à DII, puisque ce document décrit des dérivés utiles comme désinfectant et pour le traitement des infections intestinales chez l'homme ou l'animal. Les dérivés de DII sont des antimicrobiens.

Il en est de même pour les revendications 2 et 3 dépendantes de la revendication 1.

La revendication 4 est nouvelle car rien dans l'art antérieur ne décrivait ce dosage.

Les revendications 5 et 6 sont dépendantes de la revendication 1.

La revendication 7 est nouvelle car nulle part dans l'art antérieur il n'est décrit de composé de formule V dans lesquels la définition des R est identique et représente - CH₂ - C₆H₅ (benzyle).

Il en est de même pour les revendications 8 - 10.

La revendication 11 de procédé de préparation des composés V n'est jamais décrite dans l'art antérieur. Les revendications 12 et 13 qui en sont dépendantes sont par voie de conséquence nouvelles.

Les revendications 14 à 17 sont nouvelles pour les mêmes raisons que celles développées ci-dessus pour les revendications 7 à 13.

3. Activité inventive

Le document D II divulgue des dérivés utiles comme désinfectants et pour le traitement des infections intestinales chez l'être humain et l'animal.

Par conséquent, ce document D II constitue l'art antérieur le plus proche à prendre en considération.

Partant de D II, le problème objectif était donc de trouver des nouveaux composés utiles comme désinfectant et comme principes actifs dans des compositions destinées au traitement d'infections intestinales chez l'homme et l'animal (p. 96 I. 12-14). Selon DII les composés sont administrés à l'homme à des doses de 0,05 à 5 mg/kg (p. 96 I. 20).

La revendication 1 nouvelle concerne l'utilisation de ces mêmes composés dans une autre indication thérapeutique qui n'était pas soupçonnable pour l'homme du métier. En effet, le traitement du cancer, et en particulier du cancer du poumon et de la leucémie n'a rien à voir avec l'utilisation d'un désinfectant pour le traitement en particulier des infections intestinales.

De plus l'administration qui est réalisée chez l'homme du principe actif selon DI met en oeuvre des doses allant de 0.05 à 5 mg/kg (p. 96 I. 20) alors que selon l'invention les doses sont nettement supérieures et atteignent 15 à 20 mg/kg. Rien ne pouvait donc inciter l'homme du métier à utiliser les enseignements de DI pour obtenir les compositions de la revendication 4. (La revendication 4 est également fondée sur les connaissances générales communes de l'homme du métier qui peut adapter la dose préconisée par kg au poids moyen d'un humain (50 kg)). La base de la revendication 4 se trouve dans la description, Tableau III p. 89.

Les revendications 5 et 6 dépendent de la revendication 1.

La revendication 7 est inventive car, bien que, dans DI des groupes aralkyles soient cités il n'est jamais précisé que ces derniers représentent - CH₂ - C₆H₅. Dans DII, il n'est jamais évoqué de groupes aralkyle donc, l'homme du métier même en combinant une définition vague d'aralkyle comme substituant dans le domaine des insecticides avec l'enseignement du D II dans le domaine des médicaments antibactériens n'aurait jamais été amené à revendiquer les composés nouveaux de la revendication 7 qui de façon tout à fait surprenante se sont montrés être les produits anticancéreux les plus puissants (Tableau I p. 89 8ème composé de l'invention).

Les composés de la revendication 7 sont donc inventifs car la combinaison de DI et de DII n'aurait jamais amené la résolution du problème du traitement du cancer avec ces composés.

La revendication 8 dépendante de la 7 est inventive pour les mêmes raisons. Il en est de même pour les revendications 9 à 10.

La revendication 10 de procédé est inventive car la succession des étapes mises en oeuvre pour obtenir le composé V final n'est jamais suggérée dans l'art antérieur. L'homme du métier ne pouvait

pas être amené à mettre en oeuvre de telles successions de réactions chimiques pour aboutir au produit pourvu de ces activités inattendues et nouvelles.

Les revendications 14 à 18 sont inventives pour les mêmes raisons que celles développées ci-dessus pour les revendications 7 à 10 et que les composés III ont des propriétés anticancéreuses également inattendues.

La description est à adapter au nouveau jeu de revendications.

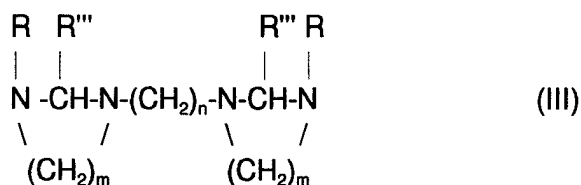
Nous estimons que la demande satisfait maintenant aux exigences de la CBE pour conduire à la délivrance du brevet. Si toutefois la division d'examen soulevait d'autres objections à l'encontre de nos nouvelles revendications, nous demandons à recevoir une autre notification selon la R 51(2) CBE ou à bénéficier d'une procédure orale selon l'Art. 116 CBE, avec la Division d'Examen.

Nous vous prions d'agréer, Messieurs, nos salutations distinguées.

Le Mandataire

Nouveau jeu de revendications

1. Utilisation d'un composé de formule (III) ou de formule (V)
- $$\text{RHN}-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-(\text{CH}_2)_m-\text{NHR} \quad (\text{V})$$



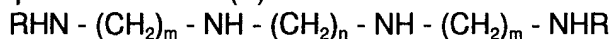
où m est un nombre entier de 3 à 6

n est un nombre entier de 3 à 6 et

les groupes R, R' et R'' sont chacun directement reliés à un atome d'azote, peuvent être identiques ou différents et représentent, indépendamment l'un de l'autre, des atomes d'hydrogène ou des groupes hydrocarbures substitués ou non, sous réserve qu'au moins un des groupes R, R' et R'', soit différent de l'hydrogène pour la préparation d'un médicament utile comme anticancéreux.

2. Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que le cancer est le cancer du poumon.
3. Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que le cancer est la leucémie.
4. Utilisation selon la revendication 1 pour la préparation de compositions pharmaceutiques contenant de 750 à 1000 mg de composé (I).
5. Utilisation selon la revendication 1 dans laquelle les composés ont les deux groupes R'' étant des atomes d'hydrogène.
6. Utilisation selon la revendication 1 dans laquelle les composés ont les groupes R' et R'' sont des atomes d'hydrogène.

7. Composé de formule (V)



dans laquelle $m = 3$, $n = 4$ et les R sont identiques et représentent un groupe benzyle - $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$.

8. Utilisation d'un composé selon la revendication 7 comme médicament.
9. Utilisation selon la revendication 8 comme anticancéreux.
10. Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif un composé selon la revendication 7.
11. Procédé de préparation d'un composé de formule V caractérisé en ce qu'il comporte 3 étapes successives à partir de la spermine $\text{H}_2\text{N} - (\text{CH}_2)_3 - \text{NH} - (\text{CH}_2)_4 - \text{NH} - (\text{CH}_2)_3 - \text{NH}_2$ constituant à :
 - 1) une protection des hydrogènes des groupes amines qui ne doivent pas être substitués par les groupes hydrocarbures, par des groupes protecteurs ;
 - 2) une substitution des NH restant avec l'hydrocarbure dérivé de - $\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$,
 - 3) et une substitution des groupes protecteurs dans des conditions réductrices.
12. Procédé selon la revendication 11 caractérisé en ce qu'à l'étape 1) on utilise le chlorure de p-toluènesulfonyl pour obtenir le sulfonamide correspondant.
13. Procédé selon la revendication 11 et 12 caractérisé en ce qu'à l'étape 3) on effectue un remplacement des groupes sulfonamides protecteurs par des hydrogènes dans des conditions réductrices.
14. Composé de formule III dans laquelle $m = 3$, $n = 4$ et $\text{R}''' = \text{H}$ et $\text{R} = -\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$.
15. Utilisation d'un composé selon la revendication 14 comme médicament.
16. Utilisation selon la revendication 15 comme anticancéreux.
17. Utilisation selon la revendication 16 ou 9 caractérisée en ce que le cancer est le cancer du poumon.
18. Utilisation selon la revendication 16 ou 9 caractérisée en ce que le cancer est la leucémie.