

Dépôt en ligne

Toulouse, le 6 décembre 2016

N/Réf. : LI 2135-BE17062-Cas 17
EP/EP

OFFICE EUROPÉEN DES BREVETS
Administration Chargée de la
Recherche Internationale
80298 MUNICH
ALLEMAGNE

Objet : PCT Direct / observations informelles
Demande de brevet antérieure
FR 15.62173 du 11/12/2015
aux noms de LIPHATECH et al.

Madame, Monsieur,

Conformément au Communiqué de l'Office européen des brevets, en date du 1^{er} novembre 2014, concernant le traitement des observations informelles relatives aux résultats de recherches antérieures par l'Office Européen des Brevets agissant en qualité d'administration chargée de la recherche internationale au titre du PCT ("PCT Direct"), la présente constitue la « lettre PCT Direct » relative au dépôt d'une demande de brevet internationale PCT revendiquant la priorité de la demande de brevet français FR 15.62173 du 11 décembre 2015.

Vous trouverez ci-après un argumentaire relatif à la clarté des revendications, aux documents cités dans le rapport de recherche préliminaire et à l'appui des revendications telles que déposées.

CLARTÉ

- ☞ L'opinion écrite jointe au rapport de recherche préliminaire de la demande de brevet français de priorité tente (point 1.1.) d'apporter sa propre définition aux termes dont la définition fait partie des connaissances générales de l'homme du métier. L'opinion écrite considère que « *chaque composé pris individuellement R/S, S/R, R/R et S/S est un diastéréoisomère* ».

Cela n'est pas exact. En effet, chacun de ces composés est un énantiomère, qui correspond à l'un des deux diastéréoisomères, mais la bromadiolone ne présente que deux diastéréoisomères et non quatre diastéréoisomères.

Ainsi, selon la définition donnée dans l'ouvrage de Jacques Angenault (1991) « La Chimie, dictionnaire encyclopédique » (Dunod, Paris) donné à titre d'illustration des connaissances générales de l'homme du métier, le terme « diastéréoisomère » désigne (page 124 dont copie jointe) un « *stéréoisomère non énantiomère. Les diastéréoisomères diffèrent par toutes leurs propriétés physiques : angles de liaison, longueurs de liaison, enthalpie libre de formation etc. Ils sont séparables par des méthodes physiques* ».

Par conséquent, les énantiomères 1R,3S et 1S,3R de la bromadiolone ne se distinguent pas par une relation de diastéréoisomérisation et ne sont pas des diastéréoisomères distincts. Les énantiomères 1R,3R et 1S,3S ne se distinguent pas non plus par une relation de diastéréoisomérisation et ne sont pas non plus des diastéréoisomères distincts. Il est donc impropre de qualifier chaque énantiomère 1R,3S ; 1R,3R ; 1S,3R et 1S,3S de la bromadiolone de diastéréoisomère de la bromadiolone.

Par contre, chaque composé de configuration absolue 1R,3S ; 1R,3R ; 1S,3R et 1S,3S de la bromadiolone pris individuellement est un stéréoisomère de configuration de la bromadiolone au sens défini dans la présente demande de brevet internationale.

- ☞ L'opinion écrite considère (point 1.2) qu'il semble impropre d'utiliser dans la description de la présente demande de brevet « la désignation "*diastéréoisomère D_{1,2}*" ou "*diastéréoisomère D_{3,4}*" au singulier comme un concept qui couvrirait deux composés alors qu'un diastéréoisomère est un composé en soi auquel correspond un des 4 isomères optiques ».

Le « concept » élaboré dans l'opinion écrite et qualifié à tort de « règle usuelle », est contraire à la définition d'un « diastéréoisomère » donnée dans l'ouvrage de Jacques Angenault cité ci-dessus à titre d'illustration des connaissances générales de l'homme du métier, et selon laquelle le terme diastéréoisomère désigne les stéréoisomères non énantiomères. Il est donc erroné de considérer qu'un diastéréoisomère devrait être un et un seul composé et que deux composés énantiomères l'un de l'autre seraient des diastéréoisomères distincts. La nomenclature usuelle telle qu'illustrée par l'ouvrage susmentionné exclut cette possibilité et précise (page 371 dont copie

jointe) qu'un « stéréoisomère » représente « *chacun des isomères de même constitution différant par le seul arrangement spatial de leurs atomes. Entre deux stéréoisomères, deux relations sont possibles :*

- *l'énantiométrie : la symétrie par rapport à un miroir les interconvertit ;*
- *la diastéréoisométrie : aucune opération de symétrie ne peut les interconvertir ».*

Il n'existe donc pas « quatre diastéréoisomères » comme affirmé dans l'opinion écrite, mais bien quatre stéréo-isomères de configuration au sens de la définition donnée dans la présente demande de brevet internationale (page 4, lignes 9 à 18), à savoir deux diastéréoisomères qui se distinguent l'un de l'autre par leurs propriétés physiques (angles de liaison, longueurs de liaison, enthalpie libre de formation), chaque diastéréoisomère pouvant se trouver sous la forme de l'un ou de l'autre des deux énantiomères, ces derniers ne se distinguant pas l'un de l'autre par leurs propriétés physiques (angles de liaison, longueurs de liaison, enthalpie libre de formation), mais se distinguant l'un de l'autre par leur temps de rétention par analyse en chromatographie liquide haute pression sur colonne chirale ou par le signe de leur pouvoir rotatoire.

Le sens donné aux termes et expressions « stéréoisomère », « stéréoisomère de configuration », « diastéréoisomère » et « énantiomère » utilisés dans la présente demande de brevet internationale est le sens normal dans le domaine technique concerné, la description de la présente demande de brevet internationale ne leur donnant pas un sens spécial.

En tout état de cause, la présente demande de brevet internationale peut être son propre dictionnaire. Par conséquent, si une signification particulière peut être déduite de la présente demande de brevet internationale, seule cette signification est en fin de compte déterminante.

Enfin, les termes « *diastéréoisomère $D_{1,2}$* » et « *diastéréoisomère $D_{3,4}$* » sont employés dans la description sous la forme d'expressions « *dit diastéréoisomère $D_{1,2}$* » et « *dit diastéréoisomère $D_{3,4}$* » qui désignent et nomment chacun l'un des diastéréoisomères de la bromadiolone. Ces expressions n'apportent pas en elles-mêmes de limitations particulières.

- ☞ L'opinion écrite considère (point 3.2) qu'il « *n'est pas dit pour autant que ces constituants ont été isolés, structurellement identifiés et donc que les pics correspondants aient été identifiés. Le simple fait de dire qu'un (couple de) « diastéréoisomère(s) » recouvre les composés ayant une même configuration*

absolue pour les carbones 1 et 3 ne permet pas d'identifier ni les composés, ni les pics ».

Or, les conditions chromatographiques sur colonne chirale mises au point par les inventeurs permettent bien de séparer les stéréo-isomères de configuration de la bromadiolone et en particulier chaque énantiomère de chaque diastéréoisomère de la bromadiolone.

En effet, une telle séparation chromatographique permet bien, par nature de séparer les énantiomères. En conséquence, la présence de quatre pics chromatographiques obtenus à partir de bromadiolone pure, composé qui présente quatre stéréo-isomères de configuration, constitue en elle-même la preuve de la séparation des quatre énantiomères de la bromadiolone et de l'obtention d'un énantiomère E₃ purifié et séparé de l'autre énantiomère E₄ du même diastéréoisomère D_{3,4} de la bromadiolone, et des énantiomères E₁ et E₂ de l'autre diastéréoisomère D_{1,2} de la bromadiolone par élimination de la phase mobile de la fraction collectée et contenant ledit énantiomère E₃. Si tel n'était pas le cas, on ne voit pas à quoi pourrait correspondre les quatre pics chromatographiques obtenus.

En outre, l'analyse de préparations de bromadiolone comprenant des proportions variables des deux diastéréoisomères de la bromadiolone ont permis de démontrer que les deux composés correspondant au signal présentant un temps de rétention (t₁) d'une valeur de l'ordre de 4,3 min et au signal présentant un temps de rétention (t₂) d'une valeur de l'ordre de 5,0 min correspondent aux deux énantiomères de l'un des deux diastéréoisomères de la bromadiolone et que les deux composés correspondant au signal présentant un temps de rétention (t₃) d'une valeur de l'ordre de 6,3 min et au signal présentant un temps de rétention (t₄) d'une valeur de l'ordre de 8,8 min correspondent aux deux énantiomères de l'autre des deux diastéréoisomères de la bromadiolone.

La description donne ainsi une caractérisation de chaque stéréo-isomère de configuration de la bromadiolone par son temps de rétention dans des conditions chromatographiques définies dans la revendication.

Certes, le temps de rétention de chaque stéréo-isomère de configuration de la bromadiolone ne permet pas de caractériser les structures de chaque stéréo-isomère de configuration de la bromadiolone ou leur pouvoir rotatoire, mais il permet de caractériser chaque stéréo-isomère de configuration de la bromadiolone ainsi que son appartenance à l'un des couples de diastéréoisomères de la bromadiolone. Il permet

en particulier de montrer qu'un énantiomère est isolé et identifié par rapport aux autres stéréo-isomères de configuration de la bromadiolone.

Par ailleurs, rien dans le traité de coopération en matière de brevets PCT ni dans le règlement d'exécution du PCT n'impose de caractériser un composé uniquement par sa structure, à l'exclusion d'un paramètre directement et simplement mesurable par l'homme du métier.

- ☞ L'opinion écrite considère (point 3.2) également que « *le seul fait de distinguer des pics de chromatogramme dont le nombre correspond au nombre attendu d'isomères ne suffit pas à définir les attributions des pics et des structures* ».

Cela n'est pas exact. En effet, l'analyse de la bromadiolone par chromatographie liquide à haute pression dans les conditions revendiquées fait apparaître quatre signaux ou pics correspondant à quatre composés de même formule chimique développée et correspondant à la formule (I) de la bromadiolone. Comme démontré ci-dessus, les quatre pics du chromatogramme correspondent nécessairement à quatre isomères (stéréo-isomères) de la bromadiolone, les pics E1 et E2 correspondent à l'un des diastéréoisomères et les pics E3 et E4 correspondent à l'autre des diastéréoisomères. Le temps de rétention de chaque stéréo-isomère de configuration mesuré dans les conditions décrites dans la revendication permet bien de caractériser et identifier sans aucun doute possible chaque énantiomère de la bromadiolone, même si les structures correspondantes de chaque énantiomère ne sont pas déterminées pour autant.

ÉTAT DE LA TECHNIQUE

- **EP 0 147 052 (D1)** décrit un mélange racémique (page 7, lignes 11-12 et 15) des isomères C' et D' de la bromadiolone.

D1 ne décrit pas un stéréo-isomère de configuration, dit énantiomère E₃, de la bromadiolone selon la revendication 1.

- **Avdagic et al., 1997 (D2)** décrit que la bromadiolone existe sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères de deux alcool secondaires racémiques.

D2 ne décrit pas un stéréo-isomère de configuration, dit énantiomère E₃, de la bromadiolone selon la revendication 1.

- **Hunter et al., 1988 (D3)** décrit un procédé chromatographique de séparation des diastéréoisomères de la bromadiolone.

D3 ne décrit pas un stéréo-isomère de configuration, dit énantiomère E_3 , de la bromadiolone selon la revendication 1.

- **WO2015/189320 (D4)** décrit un appât rodenticide comprenant de la bromadiolone majoritairement sous forme du diastéréoisomère le moins rémanent dans le foie de rongeurs cibles nuisibles.

D4 ne décrit pas un stéréo-isomère de configuration, dit énantiomère E_3 , de la bromadiolone selon la revendication 1.

D4 déposée avant la date de dépôt de la présente demande de brevet français mais publiée qu'après cette date fait partie de l'état de la technique opposable uniquement à la nouveauté de l'invention. **D4** n'est pas opposable au titre de l'activité inventive.

- **WO2015/189318 (D5)** décrit une composition rodenticide comprenant de la bromadiolone majoritairement sous forme du diastéréoisomère dans lequel les atomes de carbone 1 et 3 du groupement 3-hydroxy-1-phénylpropyle sont de même configuration absolue.

D5 ne décrit pas un stéréo-isomère de configuration, dit énantiomère E_3 , de la bromadiolone selon la revendication 1.

D5 déposée avant la date de dépôt de la présente demande de brevet français mais publiée qu'après cette date fait partie de l'état de la technique opposable uniquement à la nouveauté de l'invention. **D5** n'est pas opposable au titre de l'activité inventive.

NOUVEAUTÉ

Aucun des documents cités au rapport de recherche préliminaire de la demande de brevet français de priorité ne décrit un stéréo-isomère de configuration, dit énantiomère E_3 , de la bromadiolone qui présente la propriété de pouvoir être élué, dans les conditions revendiquées, avec un temps de rétention t_3 par rapport aux quatre stéréo-isomères de configuration de la bromadiolone.

D1, D2 et D3 décrivent un mélange racémique qui ne peut pas être assimilé à l'énantiomère E₃ selon l'invention.

La revendication 1 satisfait donc les dispositions de l'article 33(2) PCT.

Aucun des documents cités au rapport de recherche préliminaire de la demande de brevet français de priorité ne décrit une composition comprenant un stéréo-isomère de configuration de la bromadiolone selon l'invention, à l'exclusion d'un mélange racémique.

La revendication 2 satisfait donc les dispositions de l'article 33(2) PCT.

Les revendications 3 à 6 qui dépendent de la revendication 2 satisfont aussi les dispositions de l'article 33(2) PCT.

La nouveauté des revendications 2 à 6 est d'ailleurs admise dans l'opinion écrite.

Aucun des documents cités au rapport de recherche préliminaire de la demande de brevet français de priorité ne décrit un appât rodenticide comprenant une composition selon l'invention et au moins un excipient comestible pour des rongeurs cibles nuisibles.

La revendication 7 satisfait donc les dispositions de l'article 33(2) PCT.

Les revendications 8 et 9 qui dépendent de la revendication 7 satisfont aussi les dispositions de l'article 33(2) PCT.

La nouveauté des revendications 7 à 9 est d'ailleurs admise dans l'opinion écrite.

Aucun des documents cités au rapport de recherche préliminaire de la demande de brevet français de priorité ne décrit un procédé de lutte contre des rongeurs cibles nuisibles dans lequel on dissémine une quantité d'appât rodenticide selon l'invention.

La revendication 10 satisfait donc les dispositions de l'article 33(2) PCT.

Aucun des documents cités au rapport de recherche préliminaire de la demande de brevet français de priorité ne décrit un procédé chromatographie de séparation des énantiomères de la bromadiolone selon la revendication 11.

La revendication 11 satisfait donc les dispositions de l'article 33(2) PCT.

ACTIVITÉ INVENTIVE

Les documents **D4** et **D5** ne font pas partie de l'état de la technique opposable au titre de l'activité inventive de l'invention.

L'opinion écrite (point 4.2) considère que « *La bromadiolone est un rodenticide bien connu. Il est aussi connu que dans un mélange d'isomères, particulièrement racémique, l'homme du métier s'attend à ce que l'un au moins des énantiomères présente une activité supérieure* ».

La question posée n'est pas de savoir si l'homme du métier s'attendait à ce que l'un des énantiomères présente une activité supérieure, mais bien de savoir si les énantiomères faisait partie ou non de l'état de la technique et si l'homme du métier aurait été incité à choisir l'un des énantiomères de la bromadiolone.

Or, en l'espèce, l'énantiomère de la bromadiolone selon l'invention n'était pas décrit dans l'état de la technique, aucun procédé de séparation ou de synthèse ne permettant à l'homme du métier d'obtenir un tel énantiomère. Ainsi, l'homme du métier ne pouvait pas trouver dans l'état de la technique une quelconque incitation ni un quelconque moyen pour obtenir et utiliser un énantiomère selon l'invention non décrit dans l'état de la technique.

En outre, il est de jurisprudence constante qu'un composé chimique pour lequel aucun procédé de préparation n'existe dans l'état de la technique implique de ce seul fait une activité inventive (cf T181/82, JO 1984, 401 ; T296/87 ; T600/95 ; T1046/97).

La revendication 1 satisfait donc les dispositions de l'article 33(3) PCT.

Une composition comprenant un stéréo-isomère de configuration de la bromadiolone selon l'invention, lui-même nouveau et inventif, à l'exclusion d'un mélange racémique ne pouvait pas découler à l'évidence de l'état de la technique pour un homme du métier.

La revendication 2 satisfait donc les dispositions de l'article 33(3) PCT.

Les revendications 3 à 6 qui dépendent de la revendication 2 satisfont aussi les dispositions de l'article 33(3) PCT.

Un appât rodenticide comprenant une composition selon l'invention, elle-même nouvelle et inventive, et au moins un excipient comestible pour des rongeurs cibles nuisibles ne pouvait pas découler à l'évidence de l'état de la technique pour un homme du métier.

La revendication 7 satisfait donc les dispositions de l'article 33(3) PCT.

Les revendications 8 à 9 qui dépendent de la revendication 7 satisfont aussi les dispositions de l'article 33(3) PCT.

Un procédé de lutte contre des rongeurs cibles nuisibles dans lequel on dissémine une quantité d'appât selon l'invention, lui-même nouveau et inventif, ne pouvait pas découler à l'évidence de l'état de la technique pour un homme du métier.

La revendication 10 satisfait donc les dispositions de l'article 33(3) PCT.

Le procédé chromatographique d'obtention de l'énantiomère selon l'invention ne découlait pas l'évidence de l'état de la technique cité au rapport de recherche préliminaire de la présente demande de brevet français, pour un homme du métier.

La revendication 11 satisfait aussi les dispositions de l'article 33(3) PCT.

oOo

En conséquence, les documents cités au rapport de recherche préliminaire de la demande de brevet français de priorité ne devraient plus apparaître dans le rapport de recherche internationale.

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, à nos sentiments les meilleurs.

Christian LASSIAILLE
Groupement n° 132

P.J. : Jacques Angenault (pages 124 et 371)

deutérium n.m. (du gr. *deuteros*, "deuxième"). Isotope de l'hydrogène, de masse atomique 2 (${}^2\text{H}$ symbole D).

Syn. **hydrogène lourd**.
v. *protium, tritium, Urey*.

deutéron n.m. (de *deutérium*, d'après *neutron*). Noyau de l'atome de deutérium (symbole ${}^2\text{D}$).

dextrogyre Adj. (du lat. *dexter*, "droit", et *-gyre*). Qui fait tourner à droite par rapport à l'observateur le plan de vibration de la lumière polarisée rectiligne (symbole *d* ou (+)).

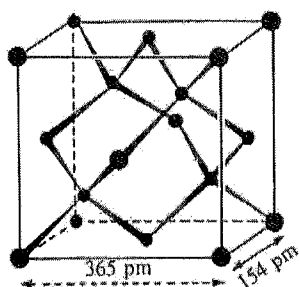
dextrose n.m. (du lat. *dexter*, "droit", et *-ose*). D-(+)-glucose.

di- Élément, du gr. *dis*, "deux fois".

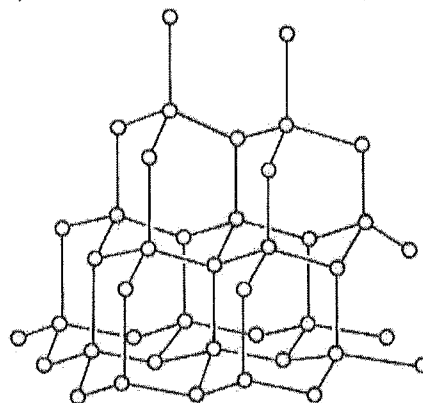
dia- Préfixe, du gr. *dia-*, "séparation, distinction", ou "à travers".

diamant n.m. (lat. *adamas*, *-antis*). Variété allotropique naturelle du carbone cristallisant dans le système cubique selon un réseau c.f.c.

L'enchaînement tridimensionnel d'atomes de carbone tétraédriques liés par des liaisons covalentes simples engendre une "macromolécule covalente". Cet arrangement explique la dureté, le caractère isolant et la stabilité thermique du diamant.



La structure du diamant



Enchaînement des atomes de carbone dans le diamant

Notez la présence de cycles à 6 carbones à structure « chaise » (l'un des axes ternaires de la maille élémentaire cubique (grande diagonale interne du cube) à la direction de la verticale).

Le plan ombré figure le cycle hexagonal analogue à celui du cyclohexane.

diastéréoisomère n.m. (de *dia-*, et *stéréoisomère*). Stéréoisomère non énantiomère.

Les diastéréoisomères diffèrent par toutes leurs propriétés physiques : angles de liaisons, longueurs de liaisons, enthalpie libre de formation, etc. Ils sont séparables par des méthodes physiques.

v. *stéréoisomérisation (cis-trans éthylénique, cyclamique, érythro-thréo)*.

diastéréoisomérisation n.f. (de *dia-*, et *stéréoisomérisation*). Relation entre deux stéréoisomères non énantiomères.

La diastéréoisomérisation est une isomérisation géométrique. v. *isomérisation stérique*.

diaz-, diaza- Préfixe indiquant dans un hétérocycle azoté la présence de deux atomes d'azote.

diazépine n.f. (de *diaz-*, et *-épine*) Hétérocycle diazoté à 7 atomes présentant le maximum de doubles liaisons possible.

v. *benzodiazépine*.

diazo n.m. (de *di-*, et *azo(te)*).

Groupe diazo Groupe monovalent de formule $\text{N}^+ \equiv \text{N}^-$:

2. Qui correspond à un choix arbitraire d'une valeur pour des grandeurs extensives (en général pH, pression) et intensives (en général T). v. *conditions standard*.

Conditions standard v. *conditions standard*. -

Potentiel standard d'oxydoréduction v. *potentiel standard d'oxydoréduction*.

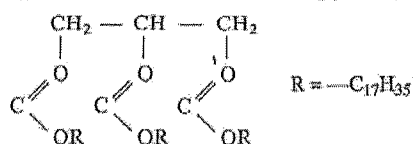
Stanley (Wendell Meredith) (Ridgeville, Indiana, 1904 - Salamanque, 1971). Biochimiste américain, prix Nobel en 1946 avec Northrop et Summer. Ses recherches ont porté principalement sur les stéroïdes et les virus, notamment sur le virus de la mosaïque du tabac.

stanneux Adj. (du lat. *stannum*, "étain"). Se dit des composés de l'étain de nombre d'oxydation II. v. *étain*.

stannique Adj. (du lat. *stannum*, "étain"). Se dit des composés de l'étain de nombre d'oxydation IV. v. *étain*.

Staudinger (Hermann) (Worms, 1881 - Fribourg-en-Brigau, 1965). Chimiste allemand, fondateur de la chimie macromoléculaire et prix Nobel en 1953. En 1925, il suggéra que le produit de solidification obtenu à partir du styrène était un polymère qu'il appela polystyrène. Il étudia de nombreux composés : cellulose, amidon, glycogène, caoutchouc, isoprène, etc.

stéarine n.f. (du gr. *stéar*, "graisse", et *-ine*). Tristéarate du glycérol, ester de formule



v. *Chevreul*.

stéarique Adj. (de *stéarine*).

Acide stéarique Acide gras saturé de formule $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{CO}_2\text{H}$. L'acide stéarique se trouve en abondance dans le suif de mouton et de bœuf. Il est utilisé dans la fabrication des bougies. v. *carboxylique (acide)*, *Chevreul*, *glycéride*.

Stein (William Howard) (New York, 1911). Biochimiste américain, prix Nobel en 1972 avec Anfinsen et Moore. Stein et Moore développèrent un analyseur automatique d' α -aminoacides. Ils établirent, en collaboration avec Anfinsen, la séquence complète des 124 résidus aminoacides de la ribonucléase (RNase). v. *Sanger*.

stéréo- Élément, du gr. *stereos*, "solide, ferme", impliquant une idée de volume.

stéréochimie n.f. (de *stéreo-*, et *chimie*) [166]. Domaine de la chimie qui étudie la disposition spatiale des atomes d'une molécule de constitution donnée et ses effets sur les propriétés physicochimiques de l'espèce moléculaire correspondante.

Pasteur est le fondateur de la stéréochimie.

v. *configuration*, *conformation*, *Le Bel*, *Meyer*, *Pasteur*, *stéréoisomérisation*, *Van't Hoff*.

stéréochimique* Adj. (de *stéreo-*, et *chimique*). Se rapporte à l'isomérisation due à des différences d'organisation des liaisons dans l'espace, pour des isomères de même formule développée.

stéréoisomère n.m. (de *stéreo-*, et *isomère*). Chacun des isomères de même constitution différant par le seul arrangement spatial de leurs atomes.

Le nombre maximal théorique N de stéréoisomères d'une molécule contenant n atomes de carbone asymétriques est $N = 2^n$ (règle de Van't Hoff). Des éléments de symétrie interne diminuent souvent ce nombre (v. *méso*).

Entre deux stéréoisomères, deux relations sont possibles :

- l'énantiomérisation : la symétrie par rapport à un miroir plan les interconvertit ;
- la diastéréoisomérisation : aucune opération de symétrie ne peut les interconvertir.

v. *configuration*, *conformation*.

stéréoisomérisation n.f. (de *stéreo-*, et *isomérisation*). Phénomène présenté par les stéréoisomères.

v. *isomérisation stérique*.

stéréorégulier Adj. (de *stéreo-*, et *régulier*). Se dit de certains polymères réguliers.

v. *polymère (stéréorégulier)*.