

BUNDESPATENTGERICHT

15 W (pat) 34/98

(Aktenzeichen)

Verkündet am
13. April 2000

...

BESCHLUSS

In der Beschwerdesache

betreffend die Patentanmeldung 196 25 524.4-44

...

hat der 15. Senat (Technischer Beschwerdesenat) des Bundespatentgerichts auf die mündliche Verhandlung vom 13. April 2000 unter Mitwirkung des Richters Dr. Deiß als Vorsitzenden, der Richter Dr. Niklas, Dr. Jordan und der Richterin Schroeter

beschlossen:

Auf die Beschwerde der Anmelderin wird der Beschluß der Prüfungsstelle für Klasse C 07 D des Deutschen Patentamts vom 17. November 1997 aufgehoben und das Patent erteilt.

Bezeichnung: Neue synthetische Catechol-Antibiotika-Konjugate und diese enthaltende Arzneimittel

Anmeldetag: 26. Juni 1996

Der Erteilung liegen folgende Unterlagen zugrunde:

Patentansprüche 1 bis 3, überreicht in der mündlichen Verhandlung vom 13. April 2000

Beschreibung Seiten 1 bis 27, 27a, 27b, 28 bis 32, überreicht in der mündlichen Verhandlung vom 13. April 2000.

G r ü n d e

I.

Die Anmelderin reichte am 26. Juni 1996 beim Deutschen Patentamt eine Patentanmeldung mit der Bezeichnung

"Neue synthetische Catecholderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung"

ein, die am 8. Januar 1998 in Form der DE 196 255 24 A1 veröffentlicht wurde.

Mit Beschluß vom 17. November 1997 wies die Prüfungsstelle für Klasse C 07 D des Deutschen Patentamts die Anmeldung zurück. Dem Beschluß lagen die mit Schriftsatz vom 23. Juni 1997 eingereichten Patentansprüche 1 bis 17 zugrunde.

Der Patentanspruch 1 hatte folgenden Wortlaut:

"1) Catecholderivate der allgemeinen Formel I

Formel

in der R¹ identisch oder unabhängig voneinander OH und/oder OAcyl bedeutet und R² in 3- und/oder 4-Stellung folgende Gruppen darstellt:

- a. aromatische Azomethincarbonsäurereste und/oder Azobenzolcarbonssäurereste:

Formel

X = CH, N, CH=CH-CH

Y = ein Wirkstoffrest, der eine OH- oder NH-Gruppe enthält, ist

R³ = ein oder zwei OAcyl-Reste, wenn R¹ = OH oder OAcyl oder

R³ =H, wenn R¹ = OAcyl oder

R³ =

Formel

R¹⁵ identisch oder unabhängig voneinander H und/oder OAcyl bedeutet

oder

Formel

Y = ein Wirkstoffrest, der eine NH- oder OH-Gruppe enthält, ist

R³ identisch oder unabhängig voneinander H, OH, Oacyl bedeutet,

b. Benzhydrazonreste:

Formel

R¹⁵ identisch oder unabhängig voneinander H, OH, OAcyl bedeutet,

R⁴ und/oder R⁵ H, COY ist, wobei

Y = ein Wirkstoffrest, der eine NH- oder OH-Gruppe enthält, ist

c. Aminobenzoesäurereste:

Formel

Y = ein Wirkstoffrest, der eine NH- oder OH-Gruppe enthält, ist,

R¹⁹ = H, Alkyl

R²⁰ = H, Alkyl, Halogen, OH, OAlkyl, OAcyl

oder

R²⁰ =

Formel

R¹⁹ und R²¹ jeweils identisch oder unabhängig voneinander H,

OH, OAcyl, OAlkyl in 2,3- und/oder 3,4-Position bedeuten,

d. Aminosäurereste:

Formel

Y = ein Wirkstoffrest, der eine NH- oder OH-Gruppe enthält, ist,

R⁶ = Alkyl, Hydroxyalkyl (mit C₁ - C₅, wenn R¹ = OAlcyl, und C₃ - C₅, wenn R¹ = OH), oder Alkoxyalkyl, Acyloxyalkyl,

Arylalkoxyalkyl,

Formel

R¹⁵ identisch oder unabhängig voneinander H, OH, Oacyl bedeutet,

eine ganze Zahl zwischen 1 und 5 ist, wenn R¹ Oacyl und R¹⁵ H
und/oder Oacyl ist

oder

n eine ganze Zahl zwischen 1 und 3 ist, wenn R¹ OH und R¹⁵H
und/oder OH ist, oder

R¹⁵ identisch oder unabhängig voneinander H, OH, OAcyl
bedeutet, n₁ und n₂ eine ganze Zahl zwischen 1 und 5 ist,

e. Pyrrolidin- und/oder Oxazolidincarbonsäurereste:

Formel

Z = O, CH₂

R¹⁶ und R¹⁷ identisch oder unabhängig voneinander H, Alkyl
oder Aryl bedeuten,

Y = ein Wirkstoffrest, der eine NH- oder OH-Gruppe enthält, ist,

f. Formyl-O-carboxymethyloxime:

R² = CH=NOCH₂COY,

Y = ein Wirkstoffrest, der eine NH- oder OH-Gruppe enthält, ist."

Die Zurückweisung der Anmeldung wurde hauptsächlich damit begründet, daß der Anspruch 1 mangels erfinderischer Tätigkeit nicht gewährbar sei. Die Möglichkeit einer Konjugation von Catecholderivaten mit β -Lactam-Antibiotika oder mit anderen Wirkstoffen habe für den Fachmann im Hinblick auf den genannten Stand der Technik auf der Hand gelegen. Ein überraschender Effekt im beanspruchten Umfang gegenüber dem strukturell nächstliegendem Stand der Technik sei nicht glaubhaft gemacht worden.

Gegen diesen Beschluß hat die Anmelderin Beschwerde eingelegt und in der mündlichen Verhandlung vom 13. April 2000 neue Unterlagen mit 3 Patentansprüchen vorgelegt. Die geltende Anspruchsfassung hat folgenden Wortlaut:

"1) Catechol-Antibiotika-Konjugate der allgemeinen Formel I

Formel

in der R^1 identisch C_1-C_4-O - Alkanoyl oder C_1-C_4-O -Alkoxy-carbonyl bedeutet und R^2 folgende Gruppen darstellt:

a. Aminosäurereste:

$R^2 =$ Formel

Y = N-Ampicillino, N-Amoxicillino oder N-Cefalexino ist,

$R^6 = \text{CH}_3$ oder $-(\text{CH}_2)_n$ - Formel

R^{15} C_1 - C_4 -O-Alkanoyl oder C_1 - C_4 -O-Alkoxy-carbonyl
bedeutet,
n eine ganze Zahl zwischen 1 und 5 ist,

b. Oxazolidincarbonsäurereste:

Formel

$R^2 =$

Z = O,

R^{16} und R^{17} H bedeuten,

Y = N-Ampicillino ist.

2) Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:
N-[L-2-(2,3-Diacetoxybenzoylamino)-propionyl]-ampicillin N-[L-2,6-
Bis-(2,3-diacetoxy-benzoylamino)-hexanoyl]-ampicillin
(S)-N-[3(2,3-Dimethoxycarbonyloxybenzoyl)-oxazolidin-4-
oyl]ampicillin.

3) Arzneimittel zur Bekämpfung von bakteriellen Infektionen, ent-
haltend eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 oder 2 zu-
sammen mit üblichen Trägermaterialien.

Zur Begründung ihrer Beschwerde hat die Anmelderin insbesondere geltend gemacht, daß die nunmehr beanspruchten Gegenstände über alle Voraussetzungen der Patentfähigkeit verfügten.

Die Anmelderin beantragt,

den angefochtenen Beschluß aufzuheben und das Patent zu erteilen auf der Grundlage der Patentansprüche 1 bis 3 und Beschreibung Seiten 1 bis 27, 27a, 27b, 28 bis 32, jeweils überreicht in der mündlichen Verhandlung.

Wegen weiterer Einzelheiten wird auf den Inhalt der Akten verwiesen.

II.

Die Beschwerde ist zulässig und unter Berücksichtigung des nunmehr vorliegenden Patentbegehrens auch begründet.

Bezüglich ausreichender Offenbarung der Gegenstände der Patentansprüche 1 bis 3 bestehen keine Bedenken, da deren Merkmale aus den ursprünglichen Unterlagen herleitbar sind (vgl Erstunterlagen Anspruch 1, die unter d. und e. genannten Strukturelemente iVm S 13, Z 21 bis 23 und S 14, Z 3 bis 5 sowie die Ansprüche 17, 20, 21, 22 und 24).

Die Neuheit des Gegenstandes gemäß Patentanspruch 1 ist anzuerkennen.

Weder in der DE 42 31 295 A1, (2) oder in der Literaturstelle "Arzneim.-Forsch./Drug Res. 42(1) Nr. 5 (1992) S 668 - 673" (9) noch in einer anderen der zahlreichen von der Prüfungsstelle ermittelten Druckschriften werden Verbindungen mit den speziellen Strukturmerkmalen gemäß Patentanspruch 1 beschrieben.

Der Gegenstand des Patentanspruchs 1 beruht auch auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Bei der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit ist von der Aufgabe auszugehen neue synthetische Catechol-Antibiotika-Konjugate zur Verfügung zu stellen, die eine verbesserte Penetration dieser Verbindungen in Bakterienzellen bewirken und damit deren antibakterielle Wirksamkeit erhöhen sowie eine bessere Bekämpfung penetrationsbezogener Antibiotikaresistenz bei bakteriellen Infektionen ermöglichen.

Gelöst wird diese Aufgabe, gemäß Patentanspruch 1 durch die dort angegebenen speziellen Amoxicillin-, Ampicillin- und Cephalexin-Derivate, wobei der Wirkstoff über ein α -Aminosäure-Strukturelement einer Spacergruppe mit 2,3 - Dihydroxybenzoyl- (Catechol)-Resten verbunden ist, deren OH-Gruppen mit den genannten Acyl bzw Alkoxy-carbonylgruppen verestert sind.

Wie aus den im Prüfungsverfahren genannten zahlreichen Druckschriften aber auch aus der vorliegenden Beschreibung (vgl S 2 und 3) hervorgeht, war das Konzept der Catechol-Antibiotika-Konjugate, dh die Verknüpfung von siderophorwirksamen Strukturen mit antibakteriell wirksamen Strukturen über verschiedene Spacergruppen zur Steigerung der antibakteriellen Wirksamkeit, zum Zeitpunkt der vorliegenden Anmeldung bereits Stand der Technik.

Aufgrund des nunmehr geltenden beschränkten Patentbegehrens ist von den Druckschriften (2) und (9) als nächstliegendem Stand der Technik auszugehen, weil auch dort Amoxicillin und Ampicillin als Antibiotikastrukturen, wenn auch über andere Spacergruppen - zB über Dicarboxamoyl- bzw - Hydrazidoglyoxyl-Spacergruppen - ebenfalls mit acylierten Catecholresten verbunden werden.

Als Derivate mit besonders guter antibakterieller Wirksamkeit sind den Druckschriften (2) bzw (9) ua die Substanz 1 bzw die Verbindungen 7a und 7c mit folgenden Strukturen zu entnehmen:

Formel (1)

mit

Formel

(vgl (2) Anspruch 1 und Beispiel 1 iVm der Tabelle auf S 6)

Formel (7a und 7c)

mit $R^3 = H, OH$

$R^1, R^2 = OCOOCH_3$

(vgl (9) S 670 Abschn 2.3. sowie Tab 2 und 3 iVm S 673 liSp Abs 4).

Da es für den Fachmann in Anbetracht der konstitutionellen Nähe der beanspruchten Verbindungen hierzu nicht überraschend sein kann, daß auch diese antibakterielle Wirksamkeit zeigen und die weitere chemische Modifizierung bekannter Wirkungsstrukturen dem routinemäßigen Vorgehen des Fachmanns entspricht und als solche noch nicht als erfinderisch anzusehen ist, liegt hier nach Überzeugung des Senats der typische Regelfall chemischer Stoffe-erfindungen vor, bei dem nach ständiger Rechtsprechung die erfinderische Tätigkeit durch die

überraschenden Eigenschaften und Wirkungen (= Effekt) zu begründen ist, die der neue Stoff im Verhältnis zu vergleichbaren bekannten Stoffen aufweist und die der Fachmann nicht erwarten konnte (vgl. Schulte PatG 5. Aufl. § 1 Rdn 141).

Daß sich ein solches überraschend vorteilhaftes Ergebnis mit den Verbindungen im Rahmen des nunmehr geltenden Patentanspruchs 1 sowohl gegenüber der Substanz 1 bzw. gegenüber den aus (2) darüber hinaus bekannten Substanzen als auch im Vergleich zu den Verbindungen 7a und 7c gemäß (9) erzielen läßt, hat die Anmelderin anhand der in den Tabellen 6 bis 8 aufgeführten Versuchsergebnisse belegt. Demnach erweisen sich die beanspruchten Verbindungen, insbesondere gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* SG 137 (bzw. vgl. Verbindung 27 gegenüber *Klebsiella pneum.* ATCC 10031) als erheblich wirksamer als diejenigen des Standes der Technik. Dieses Ergebnis war für den Fachmann in Kenntnis der genannten Druckschriften und der dort empfohlenen Wirkstoffstrukturen nicht vorhersehbar und ist somit überraschend.

Die Voraussetzungen für die Anerkennung der erfinderischen Tätigkeit für die Verbindungen im Rahmen des vorliegenden Patentanspruchs 1 sind somit erfüllt, so daß dieser Anspruch gewährbar ist.

Das gleiche gilt für den auf den Patentanspruch 1 rückbezogenen Anspruch 2 der bevorzugte Ausführungsformen betrifft.

Der nebengeordnete Anspruch 3 hat Arzneimittel zur Bekämpfung von bakteriellen Infektionen zum Gegenstand, die eine Verbindung der Formel I gemäß Patentanspruch 1 oder 2 enthalten. Für ihn gelten bezüglich Neuheit und erfinderischer Tätigkeit die selben sachlichen Erwägungen, wie sie vorstehend dargelegt worden sind, so daß dieser Anspruch ebenfalls gewährbar ist.

prö