

Grosses délivrées
aux parties le :

REPUBLIQUE FRANCAISE
AU NOM DU PEUPLE FRANCAIS

COUR D'APPEL DE PARIS
Pôle 5 - Chambre 2

ARRET DU 13 JANVIER 2012

(n° 008, 19 pages)

Numéro d'inscription au répertoire général : **10/17727**.

Décision déferée à la Cour : Jugement du 02 Juillet 2010 - Tribunal de Grande Instance
de PARIS 3^{ème} Chambre 3^{ème} Section - RG n° 08/16206.

APPELANTE :

SAS SANDOZ

prise en la personne de ses représentants légaux,
ayant son siège social 49 avenue Georges Pompidou 92300 LEVALLOIS PERRET,

représentée par la SCP MONIN - d'AURIAC, avoué à la Cour,
assistée de Maître Jacques ARMENGAUD et de Maître Elisabeth BERTHET-MAILLOLS
de la SEP ARMENGAUD-GUERLAIN, avocat au barreau de PARIS, toque : W07.

INTIMÉE :

Société de droit américain ELI LILLY AND COMPANY

prise en la personne de ses représentants légaux,
ayant son siège Lilly Corporate Center - Indianapolis - INDIANA 46285 (ETATS UNIS),

représentée par la SCP FISSELIER - CHILOUX - BOULAY, avoué à la Cour,
assistée de Maître Dominique MENARD plaidant pour le Cabinet HOGAN LOVELLS,
avocat au barreau de PARIS, toque : J033.

COMPOSITION DE LA COUR :

L'affaire a été débattue le 18 novembre 2011, en audience publique, devant la Cour composée de :

Monsieur Eugène LACHACINSKI, président,
Madame Marie-Claude APELLE, président de chambre,
Madame Sylvie NEROT, conseillère,

qui en ont délibéré.

Greffier lors des débats : Monsieur Truc Lam NGUYEN.

ARRET :

Contradictoire,

- prononcé publiquement par mise à disposition de l'arrêt au greffe de la Cour, les parties en ayant été préalablement avisées dans les conditions prévues au deuxième alinéa de l'article 450 du Code de procédure civile.

- signé par Monsieur Eugène LACHACINSKI, président, et par Monsieur Truc Lam NGUYEN, greffier présent lors du prononcé.

La société ELI LILLY and Company, société de droit américain, est propriétaire du brevet européen EP 0 557 303 B1, déposé le 21 juin 1993 et publié le 1^{er} octobre 1997 sous le titre

“Procédé de glycosylation stéréo sélective”. Ce brevet revendique la priorité de douze demandes de brevet américain, six d'entre elles du 22 juin 1992 et les six autres du 7 avril 1993 ; la traduction de ce brevet a été publiée le 7 novembre 1997 ;

Ce brevet a pour objet un nouveau procédé de fabrication, avec un rendement amélioré, d'une substance active dénommée “Gemcitabine” qui est un médicament utilisé pour le traitement du cancer ; ce médicament est commercialisé en France par la société ELI LILLY sous la dénomination Gemzar® ;

La société ELI LILLY est titulaire du brevet de base EP 122 707 protégeant la gemcitabine, brevet qui a fait l'objet en France d'un Certificat Complémentaire de Protection qui a expiré au mois de mars 2009 ;

Reprochant à la société ELI LILLY de faire perdurer son monopole d'exploitation né du brevet protégeant le produit Gemcitabine tombé dans le domaine public, la société SANDOZ FRANCE l'a assignée devant le tribunal de grande instance de Paris en annulation de la partie française du brevet européen EP 0 577 303 B1 ;

Par jugement du 2 juillet 2010, le tribunal a débouté la société SANDOZ FRANCE de sa demande de nullité des revendications du brevet européen EP 0 577 303 et l'a condamnée à payer à la société ELI LILLY la somme de 300.000 euros en application de l'article 700 du code de procédure civile ;

Appel a été interjeté par la société SANDOZ FRANCE par déclaration au greffe de la cour du 1 septembre 2010 ;

Vu les dernières conclusions signifiées le 10 novembre 2011 par lesquelles la société SANDOZ FRANCE demande à la cour de :

- infirmer le jugement déféré en toutes ses dispositions,
- déclarer son appel recevable,
- annuler la partie française du brevet EP 0 577 303 en toutes ses revendications,
- ordonner la transmission de l'arrêt à venir à l'Institut national de la propriété industrielle aux fins d'inscription au Registre national des brevets,
- débouter la société ELI LILLY and Company de toutes ses demandes,
- la condamner à lui payer la somme de 290.000 euros sur le fondement de l'article 700 du code de procédure civile ainsi qu'aux entiers dépens ;

Vu les dernières conclusions signifiées le 3 novembre 2011 par lesquelles la société ELI LILLY and Company prie la cour de :

à titre principal :

- confirmer le jugement déféré en toutes ses dispositions,
- dire que la revendication 1 du brevet EP 0 577 303 protège une invention impliquant une activité inventive,
- dire que les autres revendications du brevet EP 0 577 303 dans la dépendance de la revendication 1 protègent une invention impliquant une activité inventive,
- dire que la partie française du brevet EP 0 577 303 est valable et rejeter l'intégralité des demandes de la société SANDOZ FRANCE,

à titre subsidiaire de :

- dire que la revendication 1 du brevet EP 0 577 303 sera limitée par combinaison de cette revendication 1 avec la revendication 11,
- condamner la société SANDOZ FRANCE à lui rembourser l'intégralité des frais et honoraires qu'elle a dû exposer pour faire valoir et défendre ses droits en application des dispositions de l'article 700 du code de procédure civile,
- ajouter aux 300.000 euros accordés de ce chef au titre des frais non répétables de première instance une indemnité complémentaire de 204.000 euros,
- condamner la société SANDOZ aux entiers dépens ;

SUR QUOI, LA COUR :

1 - L'objet de l'invention :

Le brevet EP 0 577 303 est un brevet de procédé de glycosylation stéréosélectif pour préparer des 2-désoxy-2,2- difluoro-f3-nucléosides dont la Gemcitabine fait partie ;

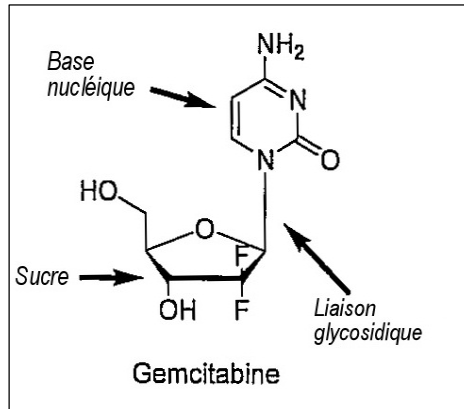
Le sucre qui compose ces nucléosides comporte un atome de carbone en position 2 lequel ne porte pas d'atome d'oxygène (le sucre est 2-désoxy) mais porte en revanche 2 atomes de fluor (2,2-difluoro) ;

Ce brevet a pour objet la fabrication de la Gemcitabine qui est un antiviral et un anticancéreux ; la Gemcitabine fait partie de la famille de composés chimiques appelés **nucléosides** ;

Les parties au litige expliquent que les nucléosides sont les éléments constitutifs de base de l'Acide RiboNucléique (ARN) et de l'Acide DésoxyriboNucléique (ADN) , l'ADN et l'ARN étant constitués d'une succession de quatre nucléosides ;

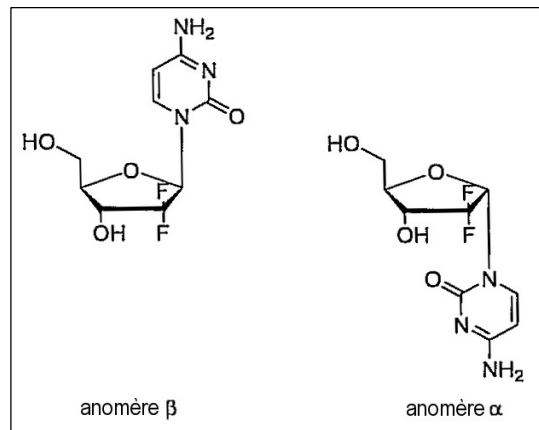
Ces nucléosides sont eux-mêmes composés de deux parties chimiques : un sucre, lié à une seconde partie appelée base nucléique par l'intermédiaire d'une liaison glycosidique ;

Un nucléoside peut avoir deux isomères qui dépendent de l'orientation dans l'espace de la liaison glycosidique: l'un de ces isomères est celui où la partie base nucléique se situe au dessus de la partie sucre, comme le révèle l'exemple ci-dessous dans le cas de la Gemcitabine, l'autre est celui dans lequel la base nucléique se situe au-dessous du sucre ;



Ces deux isomères sont :

- l'**anomère β** qui possède une activité thérapeutique et qui compose la Gemcitabine, - l'**anomère α** qui ne comporte aucune activité thérapeutique, les anomères ne différant entre eux comme indiqué ci-dessus que par la manière dont les atomes sont orientés dans l'espace ;



Lors de la réaction de glycosylation, le nucléoside obtenu comprendra par conséquent un mélange d'anomère alpha et d'anomère beta dans des proportions variables ;

A partir d'un produit de départ enrichi en anomère α, en l'espèce un groupe partant sulfonate encore appelé sulfonyloxy ou mésylate, il s'agira d'aboutir à un produit d'arrivée enrichi en anomère bêta par l'effet d'une inversion anomérique ;

Cette réaction de glycosylation s'effectue par le biais d'une réaction de substitution nucléophile (SN) laquelle ne peut être que de deux types SN1 (substitution nucléophile de

L'objet de l'invention consiste donc en un procédé destiné à obtenir avec un rendement élevé (page 1 ligne 11) un mélange contenant davantage de Gemcitabine dans une proportion d'anomère beta plus importante que d'anomère alpha dans un rapport 3/à supérieur à 1 : 1 ;

2 - La solution préconisée par le brevet EP 0 577 303 :

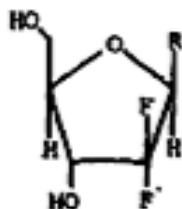
Pour résoudre le problème auquel était confronté l'homme du métier à la date de priorité, l'invention propose selon la société ELI LILLY un procédé de synthèse qui n'avait jamais été appliqué aux nucléosides ;

Ce procédé a pour caractéristiques essentielles d'utiliser un produit de départ difficile à obtenir compte tenu des 2 atomes de fluor qui comportent un groupement partant mésylate que l'on fait réagir avec un autre composé, une base nucléique et de mettre en oeuvre un mécanisme SN2 ;

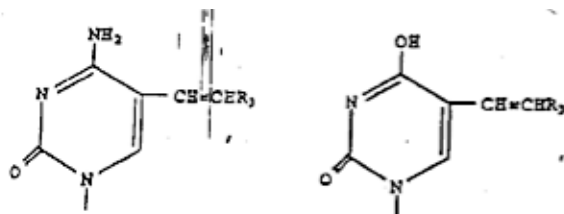
La société ELY LILLY soutient que ce procédé a pour conséquence d'obtenir de la Gemcitabine dans un rapport anomérique qui peut être largement supérieur à 1 : 1 comme le prouvent les 25 exemples de synthèse de la Gemcitabine lesquels montrent un rendement de la réaction supérieur au meilleur rendement obtenu dans le cadre du document de l'art antérieur ;

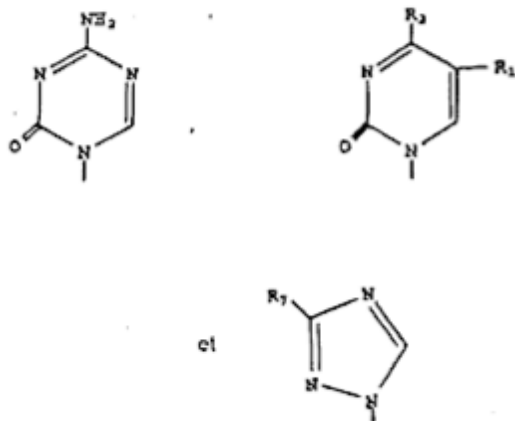
3 - La revendication 1 se lit comme suit :

Procédé pour préparer un nucléoside enrichi en anomère 3 répondant à la formule :

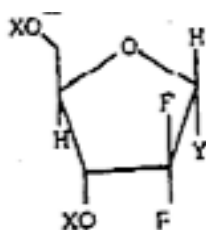


dans laquelle R représente une base nucléique choisie par le groupe constitué par :

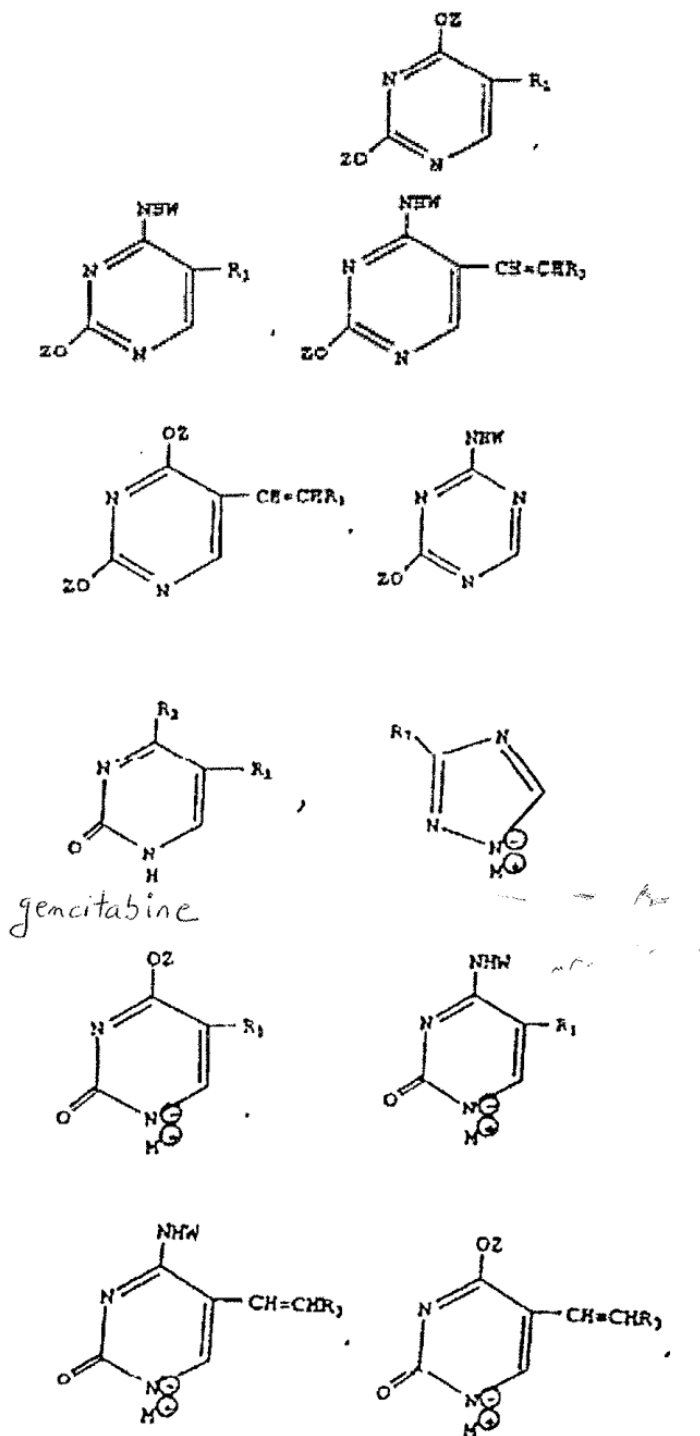




ou R1 est choisi parmi le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alkyle substitué et un atome d'halogène ; R2 est choisi parmi le groupe constitué par un groupe hydroxyle, un atome d'halogène, un groupe azido, un groupe amino primaire et un groupe amino secondaire ; R3 est choisi parmi le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un atome d'halogène ; R7 est choisi parmi le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe cyano, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un groupe alcoxycarbonyle, un groupe thioalkyle, un groupe thiocarboxamido et un groupe carboxamido ; comprenant le fait de réaliser la substitution de type SN2, le cas échéant dans un solvant approprié, d'un groupe sulfonyloxy (Y) à partir d'un glucide enrichi en anomère á répondant à la formule :



dans laquelle les radicaux X sont choisis indépendamment l'un de l'autre, parmi les groupes protecteurs du groupe hydroxyle, avec au moins un équivalent molaire d'une base nucléique (R'') choisie parmi le groupe constitué par :



où R1 et R7 et Q sont tels que définis ci-dessus ; Z représente un groupe protecteur du groupe hydroxyle ; W représente un groupe protecteur du groupe amino et M+ représente un cation ; et un déblocage pour obtenir le composé de formule (I) ;

4 - L'état de la technique à la date de priorité du brevet :

Les parties au litige s'accordent pour considérer que les publications diffusées par le Dr Henry G. Hertel et par le Dr T.S Chou respectivement en 1987 et en 1991, soit antérieurement à la date de priorité du 22 juin 1992 divulguaient un procédé de synthèse de la Gemcitabine qui permettait d'obtenir un rapport anomérique 3 : á de 1 : 4 pour le premier

chercheur et un rapport anomérique α : β de 1 : 1 pour le second, l'un et l'autre choisissant un groupement partant sulfonyloxy tel qu'un groupement de mésylate et mettant en oeuvre un mécanisme de synthétisation selon le procédé SN1 ;

La société SANDOZ s'appuie également sur le document Howell pour contester l'activité inventive du brevet ;

Contrairement à l'argumentation qu'elle a suivi devant les premiers juges, la société SANDOZ a estimé devant la cour ne devoir concentrer ses explications qu'à partir de trois documents analysés soit séparément soit en combinaison ;

4 - 1 Les documents Chou et Hertel

Le document de T.S Chou (Stereospecific Synthesis of 2-deoxy-2,2- difluororibonolactone and its use in the preparation of 2'-deoxy-2',2'- difluoro- β -D-ribofuranosyl Pyrimidine Nucleosides : the key role of selective crystallization, SYNTHESIS 1992, 565-570) constitue selon les parties opposées l'un des documents de l'état technique le plus proche, l'autre document étant celui de L.W Hertel (Synthesis of 2-deoxy-2,2-difluoro-D-ribose and 2-deoxy-2',2'-difluoro-D-ribofuranosyl Nucleosides, Journal of.Organic Chemistry 53 (1988) 2406-2409 ;

La société SANDOZ soutient que le document Chou décrit la fabrication d'un 2'-désoxy-2',2'- difluoronucleoside de formule identique à celle du nucléoside d'arrivée I du brevet contesté par la réaction d'un groupe sulfonate (ou sulfonyloxy) d'un glucide comme groupe qui se sépare, ce glucide étant de formule identique au glucide de formule II du brevet contesté avec une base nucléique identique à celle du brevet et un déblocage pour obtenir le 2'-désoxy-2',2'- difluoronucleoside ;

Elle ajoute que cette antériorité utilise les mêmes solvants non polaires et la même température que le procédé breveté ;

Elle indique qu'à l'aide de deux expérimentations a été obtenu un nucléoside d'arrivée présentant un rapport anomère β /anomère α qualifié d'approximativement égal à 1:1 correspondant aux ratios les plus bas revendiqués par le brevet ;

Elle précise que le document Chou ne fait qu'émettre une hypothèse en doutant du mécanisme en cause SN1/SN2 tout en précisant que le mécanisme SN1 est prédominant, ce qui permet à l'homme du métier de déduire que le mécanisme accessoire ne peut être que le mécanisme SN2 puisqu'il n'existe que deux mécanismes de substitution nucléophile ; que le document Chou décrit la synthèse du glucide de départ II enrichi en anomère α stable et de grande pureté par un procédé de cristallisation qui permet la préparation de quantité à l'échelle industrielle ;

La société SANDOZ conclut qu'il n'existe que deux éléments différents entre la publication Chou et l'invention, objet du brevet :

- le ratio en anomères β / α est défini comme "approximativement égal" à 1:1 (rapport $\hat{\alpha}$: 1:1) dans la publication alors que le brevet prévoit un anomère β en excès par rapport à l'anomère α (rapport $\hat{\alpha}$) 1/1),
- le procédé de l'art antérieur suit une voie SN1 prédominante tandis que le brevet comprend une voie SN2 ;

La société ELI LILLY indique que le procédé Chou conduit à l'obtention d'un mélange

contenant autant d'anomère á que d'anomère â, que ce procédé de synthèse suit un mécanisme réactionnel SN1 car il obtient le même rapport anomérique á : â quel que soit le rapport anomérique du matériau de départ utilisé pour préparer la Gemcitabine et que plusieurs expérimentations montrent que, à l'exception d'une très faible transformation des produits de départ, aucun mécanisme réactionnel ne se produit autre que le mécanisme SN1 lequel doit être considéré comme prédominant par rapport aux autres mécanismes testés et permet d'obtenir un rapport â : á de 1 :1 ce qui constitue une considérable amélioration par rapport à l'art antérieur ;

Elle soutient que l'antériorité Chou ne divulgue pas une réaction SN2 dans la mesure où il n'est fait mention que d'une réaction purement SN1 ce que les preuves expérimentales ont par ailleurs démontrées ;

Elle maintient que contrairement à ce que prétend la société SANDOZ, il existe fréquemment des réactions SN1 et SN2 pures; que le document de l'art antérieur décrit une réaction SN1 pure et certainement pas une réaction SN2 comme dans le brevet, ce que confirment les explications du Professeur Verbrüggen ; elle ajoute que la société SANDOZ qui prétend que les documents de l'art antérieur appliquaient la voie SN2 aurait dû démontrer expérimentalement cette assertion ; elle reproche à la société SANDOZ de ne pas s'expliquer sur les modifications qu'il aurait fallu apporter à la réaction SN2 pour améliorer le rapport anomérique de l'art antérieur ;

4 - 2 Le document Howell

Selon la société SANDOZ, le document Howell décrit la réaction d'un glucide enrichi en anomère á avec des bases nucléiques correspondantes dans une réaction SN2 ce qui entraîne la formation de nucléoside présentant un excès d'anomère â ;

Elle explique que le but recherché dans le procédé Howell est la formation préférentielle de l'anomère â en partant d'un anomère á par le biais d'une SN2, que le nucléoside d'arrivée est extrêmement proche de celui objet du brevet de sorte que l'homme du métier se serait intéressé à ce document pour obtenir de la Gemcitabine et que le glucide de départ (anomère á) est identique à celui du procédé, objet du brevet, à l'exception de la présence d'un seul fluor dans les produits Howell alors qu'il en comporte deux dans le brevet et que le groupe partant des produits de départ est un brome dans le document Howell tandis qu'il s'agit d'un sulfonyloxy ou d'un sulfonate ou d'un mésylate dans le brevet contesté ;

La société SANDOZ conclut que le document Howell enseignait à l'homme du métier qu'il pouvait obtenir des anomères â en excès en partant d'un produit enrichi en anomère á en utilisant la voie SN2 ; l'homme du métier connaissant la formule de la Gemcitabine et sachant que ces composés étaient bifluorés et que le fluor supplémentaire qui apportait une stabilité plus élevée du produit aurait compensé cette stabilité en utilisant un produit de départ portant un groupe partant tel un sulfonate, plus fort que le brome ;

La société ELI LILLY soutient au contraire de ce que prétend la société appelante, que l'homme du métier savait à partir de l'art antérieur sus-évoqué qu'il ne pouvait obtenir une réaction SN2 avec un groupement partant mésylate mais uniquement une réaction SN1 et que s'il avait voulu tirer un enseignement du document Howell, il aurait remplacé le groupement partant mésylate par un halogène ;

Elle en conclut qu'à la date de priorité de la demande de brevet, l'homme du métier ne pouvait imaginer un procédé conduisant à un rapport anomérique et un rendement aussi intéressant que celui décrit dans le brevet ;

Elle reproche encore à la société SANDOZ de n'avoir versé aux débats aucune expérimentation permettant d'étayer ses assertions, et notamment sur le fait que les documents Chou et Hertel porteraient sur une réaction SN2 et d'avoir pour parvenir à l'objet de la revendication 1 une analyse ex post facto ;

5 - Sur le problème technique à résoudre :

Il appartient à la société SANDOZ comme le soutient la société ELI LILLY de démontrer qu'à la date de priorité du brevet, l'homme du métier aurait trouvé des éléments dans l'état de la technique ci-dessus cité qui l'auraient incité, avec un espoir raisonnable de réussite, à parvenir à l'invention, sans faire lui-même preuve d'activité inventive ;

Comme il résulte de la jurisprudence constante des chambres de recours de l'Office européen des brevets, il ne s'agit pas de savoir si l'homme du métier aurait été en mesure de réaliser l'invention en modifiant l'état de la technique, mais **s'il aurait agi** dans l'espoir d'aboutir aux avantages qui ont été réellement obtenus à la lumière du problème technique posé, parce que l'état de la technique contenait des suggestions en ce sens (Cf : La jurisprudence des chambres de recours de l'Office européen des brevets 6^{ème} édition 2010

page 201 I.D.5 Approche "could-would" et analyse a posteriori) ;

L'homme du métier doit être un spécialiste en chimie organique, plus généralement dans le domaine de la chimie des sucres et plus particulièrement encore dans celui de la synthèse stéréosélective des nucléosides ;

Il doit être celui qui possède de solides connaissances générales de base dans les spécialités sus-énoncées sans être pour autant un chercheur qui consacre ses activités à la recherche de pointe ;

Selon le Professeur Boons (paragraphe 78 Factors which favor SN1 or SN2), spécialiste de la chimie des nucléosides et de la glycolysation, les paramètres connus de l'homme du métier à la date du dépôt de la demande de brevet qui permettent de favoriser l'une ou l'autre des réactions nucléophiles sont :

- les effets stériques, un fort volume d'occupation dans l'espace favorise une réaction SN1, alors qu'une faible occupation favorise la mécanisme SN2,
- les effets électroniques de l'électrophile, la stabilisation du carbocation favorisant le mécanisme SN1,
- les effets du solvant qui influencent l'équilibre entre les réactions SN1 et SN2,
- la capacité du groupement partant, son augmentation aura pour effet d'augmenter la vitesse de réaction SN2, mais dans une moindre mesure que la vitesse de la réaction SN1,
- la concentration en nucléophile, la vitesse de réaction d'une SN2 peut être augmentée en augmentant la concentration en nucléophile, alors que la vitesse de réaction d'une SN1 est indépendante de la concentration en nucléophile,

- l'augmentation de la nucléophilie en en faisant un anion va favoriser la réaction SN2 ;

Il ajoute cependant qu'en dépit de la connaissance de ces paramètres, l'homme du métier sait qu'il n'est pas toujours possible de prévoir les conditions qui permettront de conduire à une réaction de type SN2 et que les réactions de glycosylation suivent généralement un mécanisme SN1, même si elles peuvent, plus rarement, suivre un mécanisme SN2 ;

Il précise que les conditions qui favorisent la production d'un anomère par rapport à un

autre doivent être déterminées de manière empirique et ne peuvent être prédites ;

Pour synthétiser des nucléosides, il indique qu'il s'agit de mettre en oeuvre une réaction de glycosylation en utilisant des groupes partants parmi les halogénures tels de l'iode, du brome, du chlore et du fluor ou les groupes O-acyls ;

Il soutient encore que si des sulfonates tel le mésylate ont été utilisés comme groupement partant en chimie de synthèse organique, l'homme du métier n'aurait pas utilisé les sulfonates et en particulier le mésylate comme groupement partant dans la chimie de synthèse des nucléosides ;

Selon le professeur Vorbrüggen, également spécialiste des nucléosides, l'homme du métier n'aurait pas été incité à utiliser les groupements partants 1-sulfonyloxy du brevet qui représentent selon lui une caractéristique inhabituelle, les groupes partants conventionnels halogènes tels le brome ne pouvant être transposés aux groupements partants prévus dans le brevet ;

Le Professeur Beau estime au contraire trouver dans les brevets Hertel US 4 526 988 de 1985, Chou EP 0 306 190 de 1989 et des articles de Hertel, de Wheeler et de Chou respectivement publiés en 1988, 1991 et 1992 la preuve que l'utilisation de dérivés sulfonylés en position anomérique comme produits de départ de sucres activés utilisables dans les réactions de glycolysation était une solution parfaitement évidente au vu de l'expérience des chercheurs de ce centre ;

La société ELI LILLY qui admet que les chercheurs cités par le Professeur Beau travaillaient sur des sucres comportant comme groupes partants un sulfonyloxy soutient en revanche que personne n'était parvenu au résultat du brevet par les travaux antérieurs ; elle explique que la Gemcitabine est obtenue à partir de sucres particuliers qui ne comportent pas d'atome d'oxygène sur le carbone en position 2 et que l'homme du métier dans le domaine de la synthèse des nucléosides avait des problèmes avec presque toutes les synthèses pour des 2'-désoxynucléosides et obtenait presque toujours des mélanges de \hat{a} -nucléosides (\hat{a} -anomère) avec l' \acute{a} -anucléoside (\acute{a} -anomère) ;

Elle reprend les constatations du professeur Verbrüggen selon lesquelles les procédés de préparation de 2-désoxynucléosides du brevet sont complexes, imprévisibles à partir des connaissances acquises à partir de la synthèse d'autres types de nucléosides, conduisent difficilement à un rendement élevé et ne permettent pas de contrôler le rapport \hat{a} : \acute{a} ;

6 - Sur l'activité inventive de la revendication 1 :

L'article 84 de la Convention européenne sur le brevet dispose que les revendications définissent l'objet de la protection demandée ; qu'elles doivent être claires et concises et se fonder sur la description ;

La revendication 1 du brevet exige pour parvenir à **un nucléoside enrichi en anomère \hat{a}** de produire **un glucide de départ enrichi en anomère \acute{a}** , puis à partir de celui-ci, de réaliser **une substitution nucléophile de type SN2** d'un groupe **sulfonyloxy** pour ensuite procéder à un **déblocage** pour parvenir au nucléoside enrichi en anomère \hat{a} ;

L'invention telle qu'elle est envisagée dans la revendication 1 du brevet se résume à ces seules opérations, la notion de rendement invoquée par la société titulaire du brevet n'étant pas en soi directement revendiquée mais est uniquement évoquée dans la description, spécialement à partir de la définition de l'expression "enrichi en anomère" qui seule ou en

combinaison désigne un mélange anomère dans lequel le rapport d'un anomère spécifié est supérieur à 1 :1 et englobe un anomère essentiellement pur (page 6 lignes 7 à 10) ou encore dans la conclusion à la page 25 lignes 22 à 24 où il est indiqué que *“Conformément au procédé de la présente invention, on prépare des nucléosides enrichis en anomères 8 dans un rapport anomère á à anomère 8 supérieur à 1 :1 à environ 1 :9 “*;

En résumé, tout produit dans lequel le rapport d'un anomère â à un anomère á est supérieur à 1 : 1 entre dans le champ de la revendication 1 ;

Les matières de départ de lactol destinées à être utilisées dans la préparation du glucide de formule II enrichi en anomère á utilisé dans le procédé de glycolysation sont connues dans la technique selon le brevet et peuvent être aisément synthétisées via des procédés classiques couramment utilisées par l'homme du métier (page 7 lignes 4 à 8 de la traduction du brevet);

Cette caractéristique ne possède donc en soi aucune activité inventive ;

La société ELI LILLY explique en reprenant les déclarations du Professeur Boons (paragraphe 49 à 67 SN1 reaction et 68 à 77 SN2 reaction) qu'une réaction SN1 se fait en deux étapes : une première étape plus lente que la seconde, c'est la rupture de la liaison entre l'électrophile LE et le groupement partant GP pour former un ion carbone chargé positivement, c'est la carbocation, une seconde étape, le nucléophile attaque la carbocation ; la vitesse d'une réaction SN1 est uniquement dépendante de la concentration en électrophile et est indépendante de la concentration en nucléophile ;

La société appelante ajoute que si le produit de départ de la réaction est un anomère á, une réaction SN1 conduira nécessairement à un mélange d'anomère á et â du produit d'arrivée à raison de 50% d'anomère á et de 50% d'anomère â soit un rapport de 1 : 1, et inversement, pour ensuite conclure qu'il n'existe aucune intérêt à utiliser un produit de départ enrichi en anomère á car la réaction SN1 conduira toujours à un mélange á/â = 1 :1 ;

Au contraire de la réaction SN1, la réaction SN2 se fait en une seule étape et conserve la stéréochimie du centre chiral mais avec une inversion de la stéréochimie ; ainsi, avec un anomère á pur comme produit de départ, le produit d'arrivée sera un anomère â pur ;

La société ELI LILLY explique que si certaines réactions présentent des caractéristiques qui révèlent des réactions SN1 et des réactions SN2, il en existe certaines qui sont des réactions purement SN1 ou purement SN2 ;

Selon la société SANDOZ, la revendication 1 n'évoquant qu'une substitution nucléophile de type SN2 sans davantage de précision, il conviendrait de considérer que la revendication envisage non seulement une réaction de glycolysation selon un mécanisme SN2 mais également une réaction pouvant comprendre également certaines caractéristiques SN1 ;

Selon elle, cette substitution est précisément mentionnée dans la description à la page 6 lignes 28 à 29 sous une forme dubitative (*On pense que la réaction de glycolysation s'effectue via une substitution de type SN2 - It is believed that the glycosylation reaction proceeds via SN2 displacement*) et est à nouveau évoquée à la page 8 lignes 1 à 5 lorsqu'il est écrit que l'on peut faire réagir un glucide enrichi en anomère á répondant à la formule III ou IV dans des conditions de substitution nucléophile qui favorisent l'inversion (c'est-à-dire de type SN2) pour obtenir les nucléosides de formule I enrichi en anomère â ;

Elle maintient qu'il n'est par ailleurs nulle part indiqué dans la description pourquoi

l'inventeur "pense" que la réaction de glycolysation s'effectue par cette voie et pas par une autre qui serait la voie SN1 alors que la revendication 1 envisage essentiellement la substitution nucléophile de type SN2, la société ELI LILLY le précisant d'ailleurs dans ses écritures lorsqu'elle indique que c'est la première fois que la Gemcitabine a pu être obtenue au travers d'une réaction SN2 et que c'est une différence fondamentale avec l'art antérieur, en particulier ceux de Hertel et de Chou qui obtiennent de la Gemcitabine selon une réaction SN1 ;

Elle critique le brevet en ce qu'aucun des exemples cités dans le cadre de la description de l'invention ne précise comment et pourquoi la réaction de la substitution nucléophile se réalise par la voie SN2 ;

Mais la société ELI LILLY citant les ouvrages de Francis A. Carey (Advanced Organic Chemistry - Plenum Press New York and London - First Printing April 1990 pages 257 à 270 et 271) et de Jerry March (Advanced Organic Chemistry Reactions, mechanisms and, structure - Fourth Edition - John Wiley and Sons 1992 pages 294 à 307 et 339 à 361) démontre que l'homme du métier connaissait l'existence des réactions qui sont uniquement soumises à un mécanisme SN1 pur ou à un mécanisme SN2 pur, quand bien même il existe des situations mixtes qui ne peuvent être caractérisées SN1 ou SN2 ;

6-1 Activité inventive au regard du document Hertel ?

Le document Hertel diffère de l'invention revendiquée en ce que le produit de départ est un mésylate de sucre dans un rapport anomérique α/β de 1 : 1, les groupements protecteurs du sucre sont différents, le mécanisme mis en oeuvre est de type SN1 et non de type SN 2 et le rapport anomère $\alpha/$ anomère β est de 4 : 1 au lieu de supérieur à 1 : 1 ;

La société SANDOZ soutient que s'il existe une activité inventive, ce devrait être entre le procédé Hertel qui a conduit à un rapport anomère α anomère β de 4 : 1 et le document Chou et certainement pas entre ce dernier document et la revendication 1 du brevet qui ne conduit qu'à une faible amélioration du résultat puisque celui-ci passe de approximativement 1 : 1 à supérieure à 1 : 1, qui pourrait être 1,1 : 1 ;

Selon elle, l'homme du métier n'éprouverait aucune difficulté pour surmonter cette difficulté qu'elle juge mineure ;

Mais la société ELI LILLY réplique pertinemment que l'homme du métier qui avait connaissance du document Hertel et qui voulait améliorer le procédé de synthèse de la Gemcitabine aurait commencé par modifier les groupements protecteurs du sucre de départ, ce qui a d'ailleurs été fait dans le document Chou dont les résultats ont fait que n'a été obtenu qu'un rapport anomérique de 1 : 1 ;

Il apparaît ainsi que l'homme du métier n'aurait pas trouvé dans le document Hertel une quelconque incitation pour parvenir sans faire lui même preuve d'activité inventive à l'objet de la revendication 1 du brevet contesté ;

6-2 Activité inventive au regard du document Chou ?

Pour démontrer que la revendication 1 est dépourvue d'activité inventive, la société SANDOZ soutient que l'homme du métier aurait pris en considération ce document antérieur de quelques années à celui de Hertel qui décrit la fabrication d'un 2'-désoxy-2',2' difluoronucléoside de formule identique à celle du nucléoside d'arrivée I du brevet contesté, par la réaction d'un groupe sulfonate ou sulfonyloxy d'un glucide comme groupe qui se

sépare, ce glucide étant de formule identique au glucide de formule II du brevet contesté, avec une base nucléique est également identique a celle du brevet et un déblocage pour parvenir au produit final ;

Elle ajoute que ce document décrit un rapport anomère $\hat{\alpha}$ anomère $\acute{\alpha}$ “approximativement” égal a 1 :1 ce qui correspond a ce qui est revendiqué, que l’hypothèse d’une réaction SN1 “prédominante” laisse ouverte une voie SN2 et que la synthèse du glucide de départ enrichi en anomère $\acute{\alpha}$ est obtenue par un procédé de cristallisation satisfaisant ;

Mais comme le soutient exactement la société ELI LILLY, la revendication 1 du brevet contient des différences fondamentales avec le document opposé qui envisage un mécanisme réactionnel de type SN1 et non pas de type SN2, qui ne concerne pas un matériau de départ enrichi en anomère $\acute{\alpha}$ par un procédé stéréosélectif et qui ne divulgue pas un produit d’arrivée lequel n’est pas un nucléoside enrichi en anomère $\hat{\alpha}$ mais un mélange $\acute{\alpha}/\hat{\alpha}$ dans un rapport de 1 :1 ;

A partir de ce document, l’homme du métier se devait pour parvenir a l’invention, tout d’abord enrichir le métylate de sucre de départ pour se démarquer du mélange $\acute{\alpha}/\hat{\alpha}$ dans un rapport de 1 :1, ensuite mettre en oeuvre une glycolysation par la voie SN2 afin d’obtenir un nucléoside de type Gemcitabine enrichi en anomère $\hat{\alpha}$;

De même et contrairement aux affirmations de la société SANDOZ, le document Chou ne fournit a l’homme du métier aucune voie autre que celle SN1, le terme “prédominant” sur lequel elle s’appuie pour soutenir qu’il existerait un mécanisme accessoire a la voie SN1 - de façon minoritaire dit-elle - devant être compris comme s’appliquant aux réactions pouvant affecter les produits de départ et les produits d’arrivée et pas le mécanisme réactionnel SN1 en lui-même ;

La société SANDOZ réfute les expériences réalisées dans le document Chou tendant a prouver le mécanisme SN1, ajoutant que *“ces expériences ne sont pas de nature a prouver quoi que ce soit puisque seules des études mécanistiques rigoureuses (et plus particulièrement cinétiques) auraient permis de rapporter une telle preuve. Mais de telles études n’auraient pas été effectuées”* ;

Mais contrairement a ce qu’elle soutient, il appartenait non pas a la société titulaire du brevet mais a la société SANDOZ, sur qui pèse la charge de la preuve, de démontrer par une étude expérimentale qu’elle n’a pas réalisée ou versée aux débats que la voie choisie n’est pas une voie SN1 pure et qu’un mécanisme SN2 se produit en parallèle de façon minoritaire ;

La société SANDOZ soutient encore que le rapport “approximativement” 1 :1 décrit par le document Chou n’est pas distinguable d’un rapport légèrement supérieur a 1 : 1 protégé par le brevet contesté ;

Mais le document Chou ne fournit a l’homme du métier aucune indication permettant de conclure que le rapport anomérique $\hat{\alpha}/\acute{\alpha}$ serait supérieur a 1:1, l’adverbe “approximativement” signifiant que le rapport $\hat{\alpha}/\acute{\alpha}$ se rapproche de 1 :1 sans pour autant parvenir a le dépasser ;

Ainsi a partir du document Chou qui met en oeuvre une réaction SN1 pure, l’homme du métier ne serait pas incité a appliquer des conditions réactionnelles propres a une réaction SN2, laquelle est considérée par les spécialistes comme une réaction rare, et si cette idée lui était venue, il n’aurait pas su quelles conditions mettre en oeuvre pour obtenir un rapport

En effet, ce que ne conteste pas la société SANDOZ, l'homme du métier ne disposait pas à la date de priorité d'un procédé de synthèse stéréosélectif dans le but d'obtenir un produit de départ - un mésylate de sucre - enrichi en anomère a, les procédés utilisés auparavant pour y parvenir (séparation par cristallisation par exemple) étant selon les experts longs, complexes et coûteux ;

C'est donc pertinemment que les premiers juges ont admis qu'en utilisant un procédé stéréosélectif conduisant directement à un enrichissement en glucides de départ sous forme d'anomère a, qu'elle a breveté le même jour sous le n° 0 577 302 que ELI LILLY a pu mettre au point un dossier de départ sous forme d'anomère a qui lui a permis d'exploiter la voie SN2. A la date de priorité du brevet, l'homme du métier qui ignorait ce procédé n'était, quant à lui, pas incité à suivre la voie SN2 ;

La revendication 1 met en oeuvre un groupe partant sulfonyloxy comme également le document Chou qui parvient à la Gemcitabine par la voie SN1 ;

A partir de cette information, l'homme du métier n'aurait pas été enclin à utiliser un groupe partant mésylate pour obtenir de la Gemcitabine par la voie SN2 ou s'il avait voulu choisir cette dernière voie, il aurait choisi un groupe partant autre que le mésylate, un groupement halogène, le brome ou le chlore par exemple ;

Il apparaît ainsi que l'homme du métier n'aurait pas trouvé dans le document Chou une réelle incitation pour parvenir sans faire lui même preuve d'activité inventive à l'objet de la revendication 1 du brevet contesté ;

6-3 Activité inventive au regard du document Howell ?

La société SANDOZ soutient que le procédé Howell comme pour le brevet contesté a pour objet la formation préférentielle de l'anomère f3 en partant d'un glucide de départ anomère a identique par le biais d'une SN2, le nucléoside d'arrivée étant extrêmement proche de celui revendiqué ;

Les parties admettent qu'il existe toutefois entre le document Howell et le brevet au moins deux différences qui concernent le glucide de départ enrichi en anomère a : celui-ci dans le document Howell présente un seul fluor en position C-2 tandis que dans le brevet, il en possède deux en cette position ; l'atome de brome constitue le groupe partant dans le document de l'art antérieur tandis qu'un sulfonyloxy ou sulfonate ou encore mésylate fait partie du produit de départ dans l'invention revendiquée ;

Pour conclure qu'il existe une grande similarité entre les groupes, la société appelante indique que les exemples de la description évoquent des halogènes tels que le brome (exemple 51) mais également des sulfoxyloxy ;

Elle conclut que l'homme du métier aurait adapté la réaction de Howell puisque connaissant la formule de la Gemcitabine et sachant que ces composés étaient bifluorés, il savait que ce fluor supplémentaire impliquait une meilleure stabilité de la Gemcitabine et qu'il était préférable afin de compenser cette stabilité d'utiliser un produit de départ portant un groupe de départ plus fort tel un sulfonate plutôt que le brome ;

Pour assimiler la revendication 1 du brevet au document Howell, elle s'appuie également sur la demande de brevet qui prévoyait originellement la possibilité d'avoir comme produit

de départ un sucre monofluoré ;

Mais comme le soutient la société ELI LILLY, l'homme du métier ne trouverait pas dans

le document Howell les informations incitatives pour parvenir à la revendication 1 du brevet, étant au surplus observé que ce document concerne la synthèse des nucléosides par la voie SN2 mais ne s'applique toutefois pas la Gemcitabine ;

En premier lieu, il importe peu que la demande de brevet ait originellement fait référence à un sucre monofluoré dès lors que l'invention porte sur un nucléoside enrichi en anomère 3 comportant deux atomes de fluor sur le sucre selon la revendication 1 du brevet ;

En second lieu, à partir des déclarations du Professeur Vorbrüggen qui sont corroborées par celles du Professeur Boons, l'homme du métier sait que la présence d'un second atome de fluor modifie la conformation du noyau de sucre et influence par là même le résultat anomère de la glycolysation ;

En troisième lieu, la société SANDOZ ne saurait invoquer l'exemple 51 de la description dans lequel figure le brome comme groupe partant, le brevet et son contenu ne faisant pas partie de l'art antérieur ;

En quatrième lieu, l'homme du métier savait que les groupes sulfonyloxy dont le mésylate étaient d'excellents groupes partants, meilleurs que les halogènes tels le brome ou le chlore ; il savait aussi que leur utilisation menait à une réaction SN1, ce qui ne l'incitait pas à les utiliser puisqu'il savait qu'ils ne permettaient pas d'obtenir une réaction SN2 ;

Ainsi l'homme du métier n'aurait pas été incité à mettre en oeuvre les caractéristiques du document Howell et à surmonter les difficultés qui en résultent pour parvenir à l'objet de la revendication 1 du brevet ;

6-4 Activité inventive au regard de la combinaison Chou et Howell ?

Selon la société SANDOZ, la combinaison de ces deux documents permettrait encore plus aisément qu'avec chacun d'eux pris isolément de conclure à l'absence d'activité inventive de la revendication 1 du brevet ;

En vue d'obtenir un excès d'anomère 3, la société SANDOZ se basant sur le rapport du Professeur Beau prétend que l'homme du métier aurait été incité à appliquer la réaction SN2 décrite dans le document Howell aux produits de départ de Chou afin d'arriver à l'invention revendiquée (page 16 antépénultième paragraphe du rapport du Professeur Beau : *“Ainsi, l'homme du métier aurait examiné de façon combinée Chou (Synthesis “SN1”) et Howell (“SN2”) et aurait pensé que pour rendre son substrat bezoylé avec deux fluors plus réactif et pour faire ce que décrit Howell, il aurait remplacé le brome en α par un meilleur groupe partant comme un sulfonate en α . En prenant ces informations antérieures pour guide, l'homme du métier aurait pu changer les conditions de la réaction avec pour objectif d'arriver à un excès de l'isomère beta du nucléoside”* ;

Mais la société ELI LILLY prenant appui sur les déclarations du Professeur Boons rétorque pertinemment que le groupement partant mésylate du document Chou ne convenant pas pour résoudre le problème technique du brevet qui est d'obtenir de la Gemcitabine dans un rapport anomérique supérieur à 1 : 1, l'homme du métier aurait alors envisagé de prendre le groupement partant halogène enseigné par le document Howell mais ne serait pas parvenu à l'objet de la revendication puisqu'il lui aurait manqué la première étape qui est l'obtention stéréosélective du mésylate de sucre en tant que produit de départ ;

Enfin les assertions du Professeur Beau reposent sur la simple supposition que l'homme du métier aurait pu utiliser les informations acquises sur les dérivés monofluorés pour modifier les conditions de la réaction de glycolysation dans le sens souhaité mais ne contient pas d'indications suffisantes permettant de dire en quoi il aurait été incité à les mettre en oeuvre et s'il l'aurait fait parce qu'il aurait espéré apporter une solution au problème technique posé qui est d'obtenir un nucléoside enrichi en anomère f3 en utilisant la voie SN2 à partir d'un glucide enrichi en anomère á répondant à une formule définie ;

Il s'ensuit que la société SANDOZ ne démontre pas que la combinaison des documents Chou et Howell permettrait à l'homme du métier de parvenir à l'objet de la revendication 1 du brevet sans faire lui même preuve d'activité inventive ;

7 - Sur les revendications 2 à 14 :

Ces revendications sont toutes directement ou indirectement dépendantes de la revendication 1 laquelle est inventive, de telle sorte qu'elles doivent également être considérées comme pourvues d'une activité inventive ;

8 - Sur l'insuffisance de description :

L'article 83 de la Convention européenne sur le brevet européen prévoit que l'invention doit être exposée dans la demande de brevet de façon suffisamment claire et complète pour qu'un homme du métier puisse l'exécuter ;

L'article 138 (1) b) de la Convention sur le brevet européen dispose que le brevet est déclaré nul par décision de justice s'il n'expose pas l'invention de façon suffisamment claire et complète pour qu'un homme du métier puisse l'exécuter ;

La société SANDOZ soutient pour la première fois en cause d'appel que la description du brevet ne donne pas toutes les indications nécessaires à l'homme du métier pour qu'il puisse obtenir de la Gemcitabine par la voie d'une réaction SN2 ;

Elle ajoute que seules des expérimentations précises auraient permis à la société ELI LILLY de conclure que son procédé passait effectivement par une voie SN2 et que l'homme du métier ne pourra pas reproduire cette caractéristique car le brevet ne lui en donne pas les moyens à cette fin ;

Elle reproche à la société titulaire du brevet de ne revendiquer la voie SN2 que pour se démarquer du document Chou ;

La société ELI LILLY ne s'est pas directement exprimée sur ce nouveau moyen dans ses dernières écritures d'appel ; elle soutient toutefois que la description des exemples du brevet aux pages 32 et 45 donne à l'homme du métier tous les moyens nécessaires pour lui permettre d'obtenir la Gemcitabine selon un procédé de réaction SN2 et que la société SANDOZ n'a pas auparavant contesté la validité du brevet pour insuffisance de description ;

S'il incombe à chaque partie de prouver conformément à la loi les faits nécessaires au succès de sa prétention, il appartient à celui qui soutient que l'invention n'est pas suffisamment décrite d'en rapporter la preuve, en pesant les probabilités que l'homme du métier du brevet serait incapable d'exécuter l'invention à partir de ses seules connaissances scientifiques et technologiques, précision devant être faite que la preuve doit être rapportée au delà d'un doute raisonnable et que le bénéfice de ce doute doit profiter au titulaire du brevet ;

Or la société SANDOZ ne rapporte pas cette preuve puisqu'elle ne fait que soutenir que l'homme de l'art ne pourra pas reproduire la caractéristique SN2 car le brevet ne lui donne pas les moyens à cette fin ; que les expérimentations qu'elle invoque dans ses écritures et qu'elle fait porter à la charge du titulaire du brevet étaient un moyen pour elle de démontrer que l'homme du métier à l'aide de ses connaissances générales et des informations issues de la description ne serait pas parvenu à l'objet de la revendication ;

Il convient au contraire de constater que la description indique notamment comment l'hydrate de carbone enrichi en anomère α de formule II doit être préparé selon un premier procédé à basse température (page 7 ligne 4 à page 10 ligne 18) ou un second procédé dit d'anomérisation (page 10 ligne 25 à page 13 ligne 31), comment les réactions de glycosylation se produisent (page 6 lignes 19 à page 7 ligne 3), quelle quantité et quel type de base nucléique doit être utilisée par rapport à la quantité de glucide (page 14 lignes 1 à 7), quels solvants (page 17 lignes 14 à 18) et conditions de températures (page 8 ligne 3 à page 9 ligne 19) doivent être mises en oeuvre, quels catalyseurs (page 22 lignes 26 à page 23 ligne 5) et quels groupes protecteurs (page 12 ligne 33 à page 13 ligne 31) doivent être utilisés ;

Enonçant les paramètres connus de l'homme du métier à la date du dépôt du brevet et citant les déclarations du Professeur Boons (paragraphe 78 et 79) qui, s'il précise qu'il ne sera pas toujours possible, pour une réaction donnée de prévoir les conditions qui permettront de conduire à une réaction de type SN2 ajoute cependant que pour favoriser un tel mécanisme SN2, il est nécessaire de diminuer le volume stérique, c'est-à-dire le volume occupé dans l'espace, d'agir sur les paramètres qui conduisent à la stabilisation de la carbocation qui favorisent la voie SN1, de choisir la nature du solvant qui influence l'équilibre entre les réactions SN1 et SN2, d'augmenter la capacité du groupement partant afin d'augmenter vitesse de la réaction SN2, l'augmentation de la concentration du nucléophile accroîtra la vitesse de réaction d'une SN2 ;

Il s'en déduit que l'homme du métier qui connaît les critères favorisant la voie SN2 trouvera dans les nombreux exemples de la description du brevet les conditions pour mettre en oeuvre l'invention ;

Il convient au surplus de préciser qu'il y a lieu de lire la description comme les revendications avec l'intention de les comprendre et de leur donner un sens du point de vue technique plutôt que de les examiner en manquant d'esprit constructif et avec l'intention de trouver des arguments pour ne pas parvenir à la réalisation de l'invention ;

Et quand bien il subsisterait certaines ambiguïtés dans l'exposé de l'invention, ce qui n'est pas démontré, il appartiendrait encore à la société SANDOZ de démontrer que celles-ci empêcheraient l'homme du métier en dépit de ses connaissances techniques générales de réaliser l'invention ;

De même, les 58 exemples cités dans la description lesquels ne montreraient selon la société SANDOZ que des valeurs inégales et aléatoires quant à l'enrichissement en anomère β ne servent qu'à illustrer les revendications et ne sauraient en eux-mêmes justifier une insuffisance de description ;

La description contient donc suffisamment d'informations pour permettre à l'homme du métier de réaliser l'invention ;

9 - Conclusion :

Le jugement déféré qui a débouté la société SANDOZ de sa demande de nullité des revendications du brevet EP 0 577 303 sera confirmé en toutes ses dispositions, y compris celles portant sur l'article 700 du code de procédure civile ;

10 - Sur l'article 700 du code de procédure civile :

Il est inéquitable de laisser à la charge de la société ELI LILLY les frais non compris dans les dépens qu'il convient de fixer à la somme complémentaire de 204.000 euros ;

P A R C E S M O T I F S,

Confirme en toutes ses dispositions le jugement du tribunal de grande instance de Paris du 2 juillet 2010 qui a débouté la société SANDOZ de sa demande de nullité des revendications du brevet EP 0 577 303,

Déboute la société SANDOZ de toutes ses demandes,

Y ajoutant,

Condamne la société SANDOZ à payer à la société ELI LILLY and Company la somme complémentaire de 204.000 euros sur le fondement de l'article 700 du code de procédure civile,

Condamne la société SANDOZ aux entiers dépens d'appel dont distraction dans les conditions de l'article 699 du code de procédure civile.

LE GREFFIER,

LE PRÉSIDENT,