

**Code de distribution interne :**

- (A) [ ] Publication au JO  
(B) [ ] Aux Présidents et Membres  
(C) [X] Aux Présidents  
(D) [ ] Pas de distribution

**Liste des données pour la décision  
du 5 mars 2010**

**N° du recours :** T 0300/07 - 3.3.01

**N° de la demande :** 02293256.0

**N° de la publication :** 1308447

**C.I.B. :** C07D 473/16

**Langue de la procédure :** FR

**Titre de l'invention :**

Nouveaux dérivés de purine possédant notamment des propriétés anti-prolifératives et leurs applications biologiques

**Demandeur :**

Centre National de la Recherche Scientifique

**Opposant :**

-

**Référence :**

Roscovitine/C.N.R.S.

**Normes juridiques appliquées :**

CBE Art. 56

**Normes juridiques appliquées (CBE 1973) :**

-

**Mot-clé :**

"Seule requête : activité inventive (oui) - solution non évidente d'une combinaison de trois substituants spécifiques afin de résoudre le problème technique à la base de l'invention"

**Décisions citées :**

-

**Exergue :**

-



N° du recours : T 0300/07 - 3.3.01

**D E C I S I O N**  
de la Chambre de recours technique 3.3.01  
du 5 mars 2010

**Requérant :** Centre National de la Recherche Scientifique  
(C.N.R.S.)  
3, rue Michel-Ange  
F-75796 Paris Cedex 15 (FR)

Institut Botanique Expérimentale  
Académie des Sciences de la République  
Tchèque  
Rozvojova 135  
CZ-16502 Praha (CZ)

**Mandataire :** Peaucelle, Chantal  
Cabinet Armengaud Aîné  
3, Avenue Bugeaud  
F-75116 Paris (FR)

**Décision attaquée :** Décision de la division d'examen de l'Office  
européen des brevets postée le  
26 septembre 2006 par laquelle la demande de  
brevet européen n° 02293256.0 a été rejetée  
conformément aux dispositions de l'article  
97(1) CBE 1973.

**Composition de la Chambre :**

**Président :** P. Ranguis  
**Membres :** G. Seufert  
C.-P. Brandt

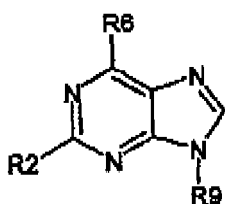
## **Exposé des faits et conclusions**

- I. La requérante (le demandeur) a formé un recours le 22 novembre 2006 contre la décision de la division d'examen, signifiée par voie postale le 26 septembre 2006, relative au rejet de la demande de brevet n° 02293256.0, qui constitue une demande divisionnaire de la demande initiale n° 96941088.5 publiée comme WO 97/20842. Le mémoire exposant les motifs du recours a été reçu le 5 février 2007.
- II. La décision contestée se fonde sur le jeu de revendications soumis avec la lettre du 5 août 2006 qui est en fait identique au jeu tel que déposé. Dans sa décision la division d'examen était parvenue à la conclusion que la demande ne satisfait pas aux conditions prévues par les articles 82 et 84 CBE et n'implique pas une activité inventive au sens de l'article 56 CBE, eu égard au document suivant :
- (1) Eur. J. Biochem., vol. 224, 1984, pages 771-786
- En outre la division d'examen a estimé que l'objet de la revendication 10 va à l'encontre des recommandations des Directives C-VI, 9.1.6 (double protection).
- III. Avec le mémoire exposant les motifs de recours la requérante a déposé trois jeux de revendications à titre de requêtes subsidiaires 1 à 3.
- IV. En réponse à une notification de la Chambre accompagnant la citation à une procédure orale la requérante a déposé par lettre du 18 février 2010 une nouvelle première requête subsidiaire et a confirmé par lettre du

25 février 2010 que cette requête est la seule requête sur laquelle la demande est poursuivie. Les autres requêtes ont été abandonnées.

La requête comprend deux revendications. La revendication 1 de la seule requête s'énonce comme suit :

1. Composé de formule I,



dans laquelle :

R<sup>2</sup> représente un groupe 1-D,L-hydroxyméthylpropylamino

R<sup>6</sup> représente un groupe benzylamino ; et

R<sup>9</sup> représente un groupe isopropyle

et les isomères optiques ou le mélange racémique de ceux-ci;

pour utilisation pour le traitement d'un trouble prolifératif.

V. En réponse à une communication de la chambre, la requérante a soumis par lettre du 2 mars 2010 une description adaptée aux revendications de la seule requête.

VI. Par fax transmis le 5 mars 2010 la procédure orale fixée au 10 mars 2010 a été annulée.

VII. Les arguments de la requérante autant qu'ils sont pertinents pour la présente décision peuvent être résumés comme suit :

- *Modification*

La revendication 1 de la seule requête est supportée par le paragraphe [0037] et le tableau 1 (le composé), par le paragraphe [0012] (propriétés anti-prolifératives) et par le paragraphe [0028] (les isomères optiques et racémates) de la demande telle qu'elle a été publiée (EP 1 308 447 A).

- *Clarté*

Etant donné que les revendications de la seule requête visent une combinaison spécifique de substituants la limite  $CI_{50}$  "inférieur à 5  $\mu$ M" devient superflue. En conséquence, les objections soulevées par l'examinateur ont été surmontées.

- *Double protection*

Les revendications 1 à 5 de la demande initiale délivrée se réfèrent aux dérivés de purine per se, et les revendications 6 à 16 se réfèrent aux compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles comprennent une quantité efficace d'au moins un dérivé de purine selon l'une de revendication 1 à 5 en combinaisons avec une véhicule pharmaceutique. Au contraire, les revendications de la seule requête sont sous forme de deuxième application thérapeutique. Leur portée n'est donc pas essentiellement identique à celles de la demande initiale.

- *Activité inventive*

Les objections soulevées par l'examineur au vu du document (1) ne sont plus pertinentes eu égard au fait que la revendication a été limitée à la roscovitrine, qui montre une activité étonnamment bonne par rapport aux composés de la technique antérieure.

VIII. La requérante a demandé l'annulation de la décision contestée et la délivrance d'un brevet sur la base de la première requête subsidiaire (seule requête) soumise par lettre du 18 février 2010, accompagnée d'une description adaptée soumise par lettre du 2 mars 2010.

### **Motifs de la décision**

1. Le recours est recevable.

#### *Première requête subsidiaire (seule requête)*

2. *Modification*

2.1 L'objet de la revendication 1 modifiée est supporté par les revendications 10 et 12 de la demande divisionnaire telle que déposée qui décrivent le composé ainsi que les isomères optiques et le mélange racémique de celui-ci, ainsi que par la page 3, lignes 17-19 de la description de la demande divisionnaire telle que déposée qui mentionne les propriétés anti-prolifératives des dérivés de purine. L'objet de la revendication dépendante 2 est, en particulier, supporté par l'exemple 3 de la description de la demande divisionnaire déposée à

l'origine qui décrit l'activité du composé défini dans la revendication 1 contre des lignées cellulaires tumorales humaines.

2.2 Les mêmes revendications, passages de la description et l'exemple se retrouvent dans la demande parente, qui est identique dans sa version déposée à l'origine avec le texte de la demande divisionnaire déposé à l'origine.

2.3 Les exigences des articles 123(2) et 76 CBE sont de ce fait satisfaites.

### 3. *Clarté, unité, double-protection*

3.1 La division d'examen a considéré dans la décision attaquée que le jeu de revendications présent devant cette instance ne présentait pas la clarté exigée par l'article 84 CBE, étant donné que la revendication indépendante 1 qui définissait un groupe de composés contenait des notions vagues telles que "environ", et un résultat à atteindre en tant que caractéristique et étant donné que les revendications dépendantes 4 et 5 contenaient des définitions vagues pour le substituant R2.

En outre, la division d'examen a considéré que l'exigence d'unité d'invention n'était pas remplie, du fait que les composés de la revendication 1 devant cette instance ne sont liés par aucun élément structurel commun nouveau.

Enfin, la division d'examen a également considéré que le jeu de revendications n'était pas en accord avec les Directives, Partie C, Chapitre VI, Point 9.1.6 (double

protection), car quelques uns des composés individuels revendiqués *per se* dans la revendication 10 de ce jeu de revendications étaient également revendiqués dans la forme délivrée de la demande parente.

3.2 Du fait de la limitation à un seul composé, clairement défini, pour l'utilisation dans le traitement des troubles prolifératifs, en particulier le cancer, les motifs avancés par la division d'examen dans la décision attaquée en ce qui concerne la clarté, le manque d'unité ou la double-protection sont devenus sans objet. La chambre n'a pour sa part pas d'autres objections à ce sujet.

3.3 La chambre parvient donc à la conclusion que l'unique requête satisfait aux conditions des articles 84 et 82 CBE et qu'aucun problème de double-brevetabilité n'est présent.

#### 4. *Nouveauté*

Le composé défini dans la revendication indépendante 1 de l'unique requête, le 2-(1-D,L-hydroxyméthylpropylamino-)-6-benzylamino-9-isopropylpurine, et, en conséquence, également son utilisation ne sont pas divulgués dans l'état de la technique. L'objet revendiqué est de ce fait nouveau au sens de l'article 54 CBE. La nouveauté des purines de formule (I) revendiquées devant la division d'examen qui englobe également le composé spécifique défini maintenant dans la revendication 1 ne fut pas du reste contestée dans la décision attaquée.



5. *Activité inventive*

5.1 La revendication 1 de l'unique requête concerne le 2-(1-D,L-hydroxyméthylpropylamino)-6-benzylamino-9-isopropylpurine, ci-après dénommé selon la demande roscovitine, pour l'utilisation dans le traitement de troubles prolifératifs. L'activité anti-proliférative est la conséquence de la capacité des purines d'inhiber les protéines kinases cycline dépendantes, en particulier cdc2 et cdk5.

5.2 L'inhibition des kinases cycline-dépendantes, dont la dérégulation joue un rôle important dans le développement des tumeurs, par des analogues de purine est déjà connue par le document (1), (tableau 2, en particulier les composés 45-60 substitués en C2, N6 et N9). Le composé 2-(2-hydroxyéthylamino)-6-benzylamino-9-méthylpurine ou olomoucine s'est avéré particulièrement efficace et en même temps sélectif pour les kinases cdc2 et cdk5 (cf. composé 51, tableau 2 et tableau 1 du document (1)).

La chambre en accord avec la division d'examen et la requérante considère en conséquence le document (1) comme l'art antérieur le plus proche et comme le point de départ pour l'examen de l'activité inventive.

5.3 Au vu de cet état de la technique le problème à la base de la demande réside dans la mise à disposition de composés efficaces pour le traitement des troubles prolifératifs, en particulier le cancer, sans affecter la sélectivité vis-à-vis des kinases cdc2 et cdk5 par rapport aux autres kinases déjà observée par

l'olomoucine (page 3, lignes 12-16 de la demande déposée à l'origine).

- 5.4 Comme solution à ce problème, la demande de brevet propose le composé roscovitine pour l'utilisation dans le traitement des troubles prolifératifs.
- 5.5 Au vu des résultats expérimentaux du tableau 2 de la demande qui comparent la roscovitine et l'olomoucine dans leur activité vis-à-vis de différentes kinases, ainsi que les résultats obtenus dans l'exemple 3 par la roscovitine et l'olomoucine contre des lignées cellulaires tumorales humaines, la chambre considère que ce problème a été résolu.
- 5.6 Il reste en conséquence à examiner si l'état de la technique donnait à l'homme du métier des raisons de résoudre le problème mentionné ci-dessus par l'utilisation de roscovitine dans le traitement des troubles prolifératifs.
- 5.6.1 Le document (1) décrit une série d'analogues de purine avec des modèles de substitution différents et leur activité et sélectivité vis-à-vis des kinases cdc2, cdk5 et cdk4. Des purines substituées en C2, N6 et N9 forment un sous-groupe (composés 45-60 du tableau 2), parmi lesquels l'olomoucine s'est révélée un inhibiteur très efficace et dans le même temps sélectif. Le document (1) contient, en outre, des indications au sujet de l'influence que l'échange de différents substituants individuels sur le système purine a sur l'efficacité et la sélectivité.

L'échange des substituants individuels sur l'olomoucine conduit fréquemment à la réduction ou à la disparition de l'efficacité. Ainsi le remplacement par exemple du groupe 2-hydroxyéthylamino par un groupe chloro-, amino- ou diméthylaminoéthylamino diminue l'efficacité de l'inhibition (cf. les valeurs  $CI_{50}$  pour cdc2 et, dans la mesure où elle est mesurée, pour cdk5 des composés 45, 46 et 60 avec le composé 51). L'élimination du groupe benzyle en N6 ou son remplacement par un groupe isopentényle réduit l'efficacité de la même façon (cf. les valeurs  $CI_{50}$  pour cdc2 du composé 50 et 54 avec le composé 51).

Le remplacement du groupe N9-méthyle de l'olomoucine par un groupe isopropyle, améliore l'efficacité pour cd2c (cf.  $CI_{50} = 2$  pour le composé (53) et  $CI_{50} = 7$  pour le composé 51). L'efficacité pour le cdk5 reste cependant identique. Le remplacement du groupe 2-hydroxyéthylamino par un groupe 2-hydroxyisobutylamino (c.à.d. le groupe 2-hydroxy-2,2-diméthyléthylamino) n'influence pas de manière significative l'activité inhibitrice de l'olomoucine pour cdc2, mais réduit cependant l'efficacité pour cdk5 (cf. le composé 58 avec le composé 51).

5.6.2 La roscovitine se différencie de l'olomoucine par le remplacement du groupe méthyle en N9 par un groupe isopropyle et la substitution du groupe 2-hydroxyéthylamino par un groupe 1-hydroxyméthylpropylamino, c.à.d. par un groupe 2-hydroxyéthylamino avec un reste éthyle en position 1. L'activité vis-à-vis des kinases cdc2 et cdk5 est augmentée de 10- respectivement 20 fois (cf.  $CI_{50} = 0.7$  (cdc2) respectivement 0.16 (cdk5) pour la roscovitine,

et  $CI_{50} = 7$  (cdc2) respectivement 3 (cdk5) pour l'olomoucine), alors que la sélectivité souhaitée comparée à l'olomoucine reste pour l'essentiel identique (cf. tableau 2 de la demande de brevet). La valeur moyenne  $CI_{50}$  pour les 60 lignées cellulaires de tumeurs humaines testées est de 16  $\mu\text{M}$  pour la roscovitine à comparer à 60,3  $\mu\text{M}$  pour l'olomoucine (cf. page 31, lignes 4-7 de la demande de brevet).

5.6.3 L'homme du métier à la recherche d'un composé qui soit plus efficace et en même temps aussi sélectif que l'olomoucine, n'obtient du document (1) aucune indication pour résoudre ce problème. Il peut certes déduire du document (1) une information que par les modifications du groupe alkyle en position N9, l'activité inhibitrice de l'olomoucine pour cdk2 peut être améliorée (cf. exemple 53 du tableau 2), mais ce document ne lui donne cependant pas d'indication que cette activité pour cdc2 et cdk5 par le remplacement du groupe hydroxyalkylamino en position C2 par un groupe hydroxyalkylamino structurellement similaire pourrait être encore améliorée. En outre, pour l'olomoucine, un tel remplacement ne conduit à aucune modification significative de l'activité pour cdc2, l'activité pour cdk5 est même réduite.

Donc, le document (1) ne rend pas évidente la solution revendiquée.

5.6.4 La chambre est également satisfaite qu'aucun des autres documents présents devant la division d'examen, seuls ou en combinaison avec le document (1) ne rendent évident l'objet revendiqué. Ces documents concernent soit l'utilisation d'olomoucine soit des purines substituées

différemment. Ils ne peuvent de ce fait donner à l'homme du métier aucune indication pour résoudre le problème technique comme défini au point 5.3.

- 5.7 En conséquence, la chambre parvient à la conclusion que l'objet de la revendication 1 de l'unique requête n'est pas évident au vu de l'état de la technique et de ce fait implique une activité inventive au sens de l'article 56 CBE. Cette conclusion s'applique également à la revendication dépendante 2 concernant le même composé pour le traitement du cancer.

6. *Adaptation de la description*

La chambre a vérifié que la description remise par lettre du 2 mars 2010 constitue une adaptation appropriée au jeu de revendications objet de l'unique requête. Cette description ne soulève donc aucune objection.

## **Dispositif**

**Par ces motifs, il est statué comme suit :**

1. La décision attaquée est annulée.
  
2. L'affaire est renvoyée à la première instance afin de délivrer un brevet sur la base des documents suivants :

Revendications :

Jeu de revendications soumis le 18 février 2010 comme première requête subsidiaire

Description :

Pages 1 - 32 soumises par lettre du 2 mars 2010

Dessins :

Feuilles 1/7 - 7/7 version initiale

La Greffière

Le Président

B. Atienza-Vivancos

P. Ranguis