

**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 30 novembre 2011**

**N° du recours :** T 2169/09 - 3.3.02

**N° de la demande :** 05739655.8

**N° de la publication :** 1727544

**C.I.B. :** A61K 31/444, A61K 31/4725,  
A61K 31/506, A61K 31/437,  
A61P 33/06

**Langue de la procédure :** FR

**Titre de l'invention :**  
Utilisation de dérivés d'indazolecarboxamides pour la  
préparation d'un médicament destiné au traitement et à la  
prévention du paludisme

**Demandeur :**  
SANOFI

**Référence :**  
Traitement et prévention du paludisme/SANOFI

**Normes juridiques appliquées :**  
CBE Art. 56

**Mot-clé :**  
"Requête principale - Activité inventive - non: alternative  
évidente"  
"La requête subsidiaire soumise en procédure de recours  
satisfait aux dispositions de la CBE"

**Décisions citées :**  
-

**Exergue :**  
-



N° du recours : T 2169/09 - 3.3.02

**D E C I S I O N**  
de la Chambre de recours technique 3.3.02  
du 30 novembre 2011

**Requérant :** SANOFI  
(Demandeur) 174, Avenue de France  
F-75013 Paris (FR)

**Représentant :** Morel-Pécheux, Muriel  
Sanofi-Aventis  
Département Brevets  
174, avenue de France  
F-75635 Paris Cedex 13 (FR)

**Décision attaquée :** Décision de la division d'examen de l'Office  
européen des brevets postée le 3 avril 2009  
par laquelle la demande de brevet européen  
n° 05739655.8 a été rejetée conformément aux  
dispositions de l'article 97(2) CBE.

**Composition de la Chambre :**

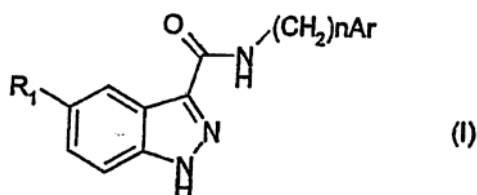
**Président :** A. Lindner  
**Membres :** D. Boulois  
R. Cramer

## Exposé des faits et conclusions

I. La demande de brevet européen n° 05 739 655.8 a été rejetée par une décision de la division d'examen prononcée lors de la procédure orale du 12 mars 2009, pour manque d'activité inventive selon l'Article 56 CBE.

Le libellé de la revendication indépendante de l'unique requête qui fut déposée lors de la procédure orale du 12 mars 2009 s'énonce comme suit :

"1. Utilisation d'un composé répondant à la formule générale (I):



dans laquelle:

R<sub>1</sub> représente un groupe hétéroaromatique éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les atomes d'halogène et les groupes hétéroaromatiques, C<sub>1-6</sub> alkyles, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sub>2</sub>, -NHCOR<sub>2</sub>, -COOR<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sub>2</sub> et -CH<sub>2</sub>XR<sub>2</sub>, où X est choisi parmi O, NH et S;

Ar représente un groupe phényle éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les atomes d'halogène et les groupes C<sub>1-6</sub> alkyles, C<sub>1-6</sub> thioalkyles, C<sub>1-6</sub> alcoxy, -CH<sub>2</sub>OH, phenoxy, morpholinyle,

-CH<sub>2</sub>-morpholinyle, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sub>2</sub>, -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -CN, SO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NHR<sub>2</sub>, -COOH, -COOR<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHNR<sub>2</sub>, -CONHR<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHR<sub>2</sub> et -CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>;

ou bien Ar représente un groupe hétéroaromatique éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les atomes d'halogène et les groupes C<sub>1-6</sub> alkyles, C<sub>1-6</sub> thioalkyles, C<sub>1-6</sub> alcoxy, -CH<sub>2</sub>OH, phénoxy, morpholinyle, -CH<sub>2</sub>-morpholinyle, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sub>2</sub>, -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -CN, -SO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NHR<sub>2</sub>, -COOH, -COOR<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHNR<sub>2</sub>, -CONHR<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHR<sub>2</sub> et -CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents l'un de l'autre, représentent un groupe C<sub>1-6</sub> alkyle éventuellement substitué par un groupe -CONH<sub>2</sub>, par un groupe phényle ou par un groupe hétéroaromatique;

ou bien R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents l'un de l'autre, représentent un groupe phényle ou un groupe hétéroaromatique; et

n est égal à 0, 1, 2 ou 3,

ledit composé de formule générale (I) se trouvant à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ou à l'état d'hydrate ou de solvat, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention du paludisme."

II. Les documents suivants, cités au cours de la procédure d'examen, restent pertinents pour la présente décision :

(1) WO 2004/014864

(2) N.C. Waters; J. Geyer, Expert Opin. Ther. Targets, 2003, 7(1), pages 7-17

(3) WO2004/031158

(4) P.M. Fischer, Celltransmissions Newsletter for Cell Signaling & Neuroscience, 2003, 19(1), pages 3-9

(5) M. Knockaert et al., Trends in Pharmacological Sciences, 2002, 23(9), pages 417-425.

III. Selon la décision faisant l'objet d'un recours, la division d'examen était d'avis que les revendications telles que déposées pendant la procédure orale du 12 mars 2009 ne remplissaient pas les conditions d'activité inventive sous l'article 56 CBE.

La division d'examen a considéré le document (2) comme état de l'art le plus proche, puisque traitant du traitement du paludisme par des inhibiteurs de CDK ( Cyclin-dependent protein kinases ).

Le problème à résoudre consistait en la mise à disposition d'un nouveau médicament pour le traitement du paludisme.

La solution proposée dans la présente demande consiste en l'utilisation des composés connus du document (1). Ce document (1) décrit l'utilisation de composés de formule (I) pour le traitement de troubles liés aux CDK. Quoique l'utilisation pour le traitement du paludisme ne fût pas décrite par le document (1), la combinaison de l'enseignement des documents (1) et (2) aurait inévitablement amené l'homme du métier à utiliser ces composés pour le traitement du paludisme. L'utilisation revendiquée est donc évidente au vu des documents (1) et (2).

La division d'examen avait considéré qu'il ressortait clairement du par. 6, page 13 du document (2) que le développement d'inhibiteurs de CDK plasmodiales n'était pas limité aux composés décrits dans le document (2), mais présentait une démarche normale pour l'homme du

métier lui permettant d'identifier de nouveaux composés utiles dans le traitement du paludisme par les deux voies de recherche décrites dans le passage mentionné. Selon la division d'examen, les documents (4) et (5) révèlent un enseignement similaire à celui de la demande et diffère de celui du document (2) en la nature des composés choisis pour traiter le paludisme. Les documents (4) et (5) n'apparaissent ni plus, ni moins pertinents que le document (2) comme point de départ pour évaluer l'activité inventive et leur combinaison avec le document (1) aurait aboutie au même résultat.

Le document (2) incite l'homme du métier à tester les inhibiteurs de CDK pour le traitement du paludisme. L'activité antipaludique est liée au mécanisme d'action via les CDK. L'homme du métier partirait donc du principe qu'un composé actif via ce mécanisme serait utile dans le traitement du paludisme. Le choix spécifique de composés connus pour leur activité apparaît comme une simple alternative que l'homme du métier envisagerait sans qu'une activité inventive soit impliquée.

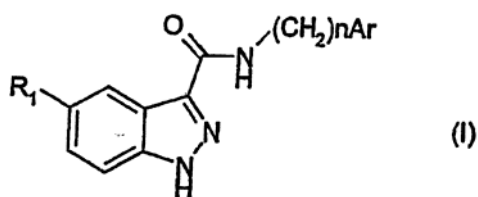
En conclusion, il ressort clairement des documents (2), (4) et (5), que l'utilisation antérieure d'inhibiteurs de CDK pour le traitement du paludisme était connue, et que l'homme du métier aurait considéré que les composés du document (1) présenteraient également des propriétés inhibitrices vis-à-vis du CDK et aurait supposé leur activité antipaludique.

IV. La requérante (demanderesse) a introduit un recours contre cette décision. Le mémoire exposant les motifs du

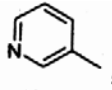
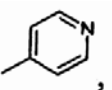
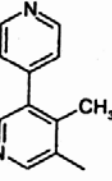
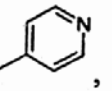
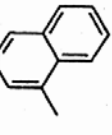
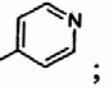
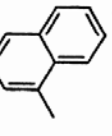
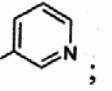
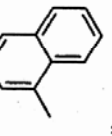
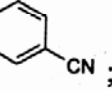
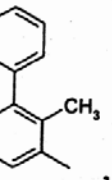
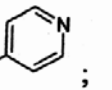
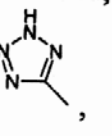
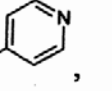
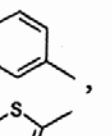
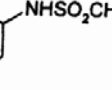

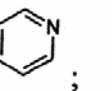
recours était accompagné de tests comparatifs et d'une requête subsidiaire comportant une seule revendication.

Le libellé de l'unique revendication de la requête subsidiaire s'énonce comme suit :

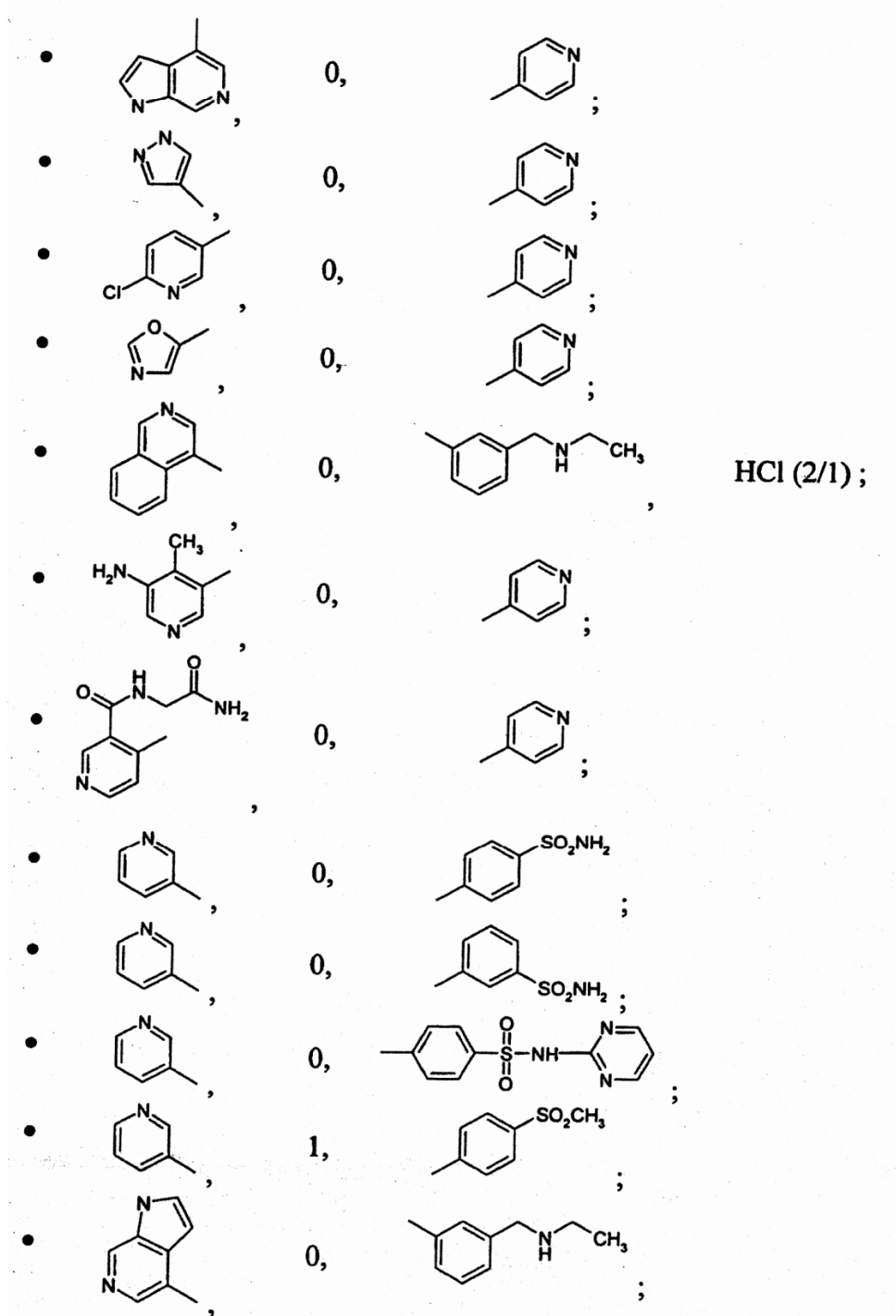
"Utilisation d'un composé répondant a la formule générale (I), sous forme de sel lorsqu'indiqué :



dans laquelle  $R_1$ ,  $n$  et  $Ar$  ont respectivement les significations suivantes :

• 	0,		HCl (1/1);
• 	0,		HCl (1/1);
• 	0,		;
• 	1,		;
• 	0,		;
• 	0,		;
• 	0,		HCl (1/1);
• 	0,		HCl (1/1);
• 	0,		;





pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention du paludisme."

V. La procédure orale s'est tenue le 30 novembre 2011.

VI. Les arguments suivants ont été avancés par la requérante :

La requérante voit trois raisons d'annuler la décision de la division d'examen :

- l'approche "could-would" utilisée par la division d'examen est erronée, en particulier eu égard à la combinaison des documents (2) et (1)
- la division d'examen a fait une analyse a posteriori
- la division d'examen a requis des tests comparatifs qui n'étaient pas nécessaires

En ce qui concerne l'approche "could-would" et la combinaison des documents (2) et (1), la requérante estime que l'homme du métier n'a pas d'incitation pour associer les deux documents. A la question de potentielles modifications des molécules inhibitrices de CDK décrites dans le document (2), rien n'inciterait l'homme du métier à se diriger vers les molécules décrites dans le document (1).

Selon la requérante, si l'on suivait ce raisonnement, il ne serait plus possible de protéger une famille thérapeutique à partir du moment où une cible thérapeutique est liée à un mécanisme d'action.

En prenant le document (2) comme point de départ, les options de recherche se présentant à l'homme du métier sont les suivantes :

- une modification des substances identifiées par le document (2) pour arriver à une activité anti-paludique
- la recherche autour d'autres molécules inhibitrices de CDK ayant un lien avéré avec le paludisme, comme par exemple les molécules du document (5)
- la recherche autour de familles de molécules ayant une bonne activité inhibitrice de CDK, c'est à dire ayant

des  $CI_{50}$  de l'ordre du nanomètre. A ce propos, les molécules du document (1) ne sont pas exploitables, car les valeurs de  $CI_{50}$  données pour lesdites molécules sont mauvaises, et il n'est pas possible d'en déduire une activité thérapeutique.

Le document (2) donne deux approches pour trouver de nouveaux inhibiteurs de CDK, notamment par modification des inhibiteurs de CDK connus et par modifications mineures sur des inhibiteurs de CDK connus mais non actifs sur le parasite du paludisme les permettant de les rendre actives.

Concernant l'analyse à posteriori, la requérante est de l'opinion que la division d'examen a utilisé l'invention protégée dans la demande de brevet en instance comme point de départ pour combiner des documents entre eux. La division d'examen n'a pas appréhendé l'ensemble de la technique à la disposition de l'homme du métier, qui n'était pas limitée aux molécules du document (1), mais comprenait d'autres molécules inhibitrices de CDK ayant une meilleure activité. Selon la requérante, la division d'examen a en outre réécrit l'état de la technique a posteriori en spécifiant que les molécules du document (1) ne pouvaient évidemment être suggérées par les documents (2), (4) ou (5) en raison d'une publication ultérieure à ces trois documents.

Finalement, l'exigence de tests comparatifs par la division d'examen n'est portée par aucune exigence légale. La division d'examen a appliqué des critères d'activité inventive propres ne reposant sur aucune base légale. La situation présente n'offre pas un cas où les molécules chimiques sont voisines et les tests ont été

réalisés sur la base du document (1) qui n'était pas considéré comme l'état de l'art le plus proche.

A l'égard de l'approche problème-solution, la requérante voit également dans le document (2) l'état de la technique le plus proche, puisque décrivant des inhibiteurs de CDK plasmodiales et humains. L'invention de la présente demande s'en démarque par l'utilisation de composés indazole-carboxamides.

Le problème est la mise à disposition de nouveaux inhibiteurs de CDK plasmodiques actives sur les souches de Plasmodium résistantes, ayant de bonnes valeurs de  $CI_{50}$  de l'ordre du nanomètre.

Les exemples de la demande résolvent le problème.

L'homme du métier n'aurait pas cherché une structure du type de celle décrite par le document (1); il en aurait été même dissuadé, car seules des maladies humaines sont citées dans le document (1), et rien ne laisse présager que ces inhibiteurs de CDK puissent être utilisés pour le Plasmodium. Les tests réalisés par la demanderesse montrent que le composé de l'exemple 26 du document (1) n'inhibe pas la CDK du Plasmodium.

L'homme du métier chercherait la solution plutôt dans les documents (4) ou (5).

Si l'homme du métier avait quand même envisagé le document (1), il n'y aurait pas vu de preuve d'action inhibitrice de CDK et aurait constaté que les molécules ne sont pas identiques à celles de la demande.

En ce qui concerne la requête subsidiaire, il n'y a plus aucune similitude entre les molécules revendiquées et celles du document (1). Il y aurait plus de choix particulier à faire pour l'homme du métier, qui n'aurait pas été incité à faire ce choix.

- VII. La requérante requiert la réformation de la décision de rejet et la délivrance d'un brevet dans les versions suivantes :
- revendications No 1 à 7 produites à la procédure orale devant la division d'examen du 12 mars 2009 ( requête principale )
  - revendication No 1 produite avec le mémoire de recours du 3 août 2009 ( requête subsidiaire ).

### **Motifs de la décision**

1. Le recours est recevable.
2. Requête principale - Activité inventive
  - 2.1 L'invention définie par l'objet revendiqué dans la requête principale concerne l'utilisation d'un composé de formule générale (I) pour le traitement ou la prévention du paludisme. Le composé indazole-carboxamide de formule (I) revendiqué est défini principalement par la présence d'un radical  $R_1$  de type hétéaromatique éventuellement substitué et d'un radical Ar de type phényle ou hétéroaromatique également éventuellement substitué. Cette famille de composé agit par l'inhibition de l'enzyme CDK (Cyclin-dependent protein kinase) du parasite Plasmodium.
  - 2.2 Le document (2) traite du ciblage des CDK ( Cyclin-dependent protein kinases ) pour le développement d'agents actifs anti-malaria. Le document montre l'analogie entre les kinases plasmodiales et humaines, en particulier entre le PfPK5 plasmodial et la CDK1

humaine et le PfPK6 plasmodial et la CDK2 humaine. Partant de ces constatations, le document (2) propose plusieurs voies de recherche pour le traitement du paludisme ( paragraphe 6 ) :

- se baser avantagement sur des inhibiteurs de CDK connus et en faire des dérivés par modifications chimiques permettant une bonne spécificité tout en maintenant la puissance d'action. Cette approche est utile en particulier pour les PfPK5 et PfPK6
- identifier de nouvelles classes d'inhibiteurs de CDK par du screening suivi d'une sélection.

Ce document propose un enseignement pharmacologique sur l'inhibition des CDK, montre leur analogie avec les CDK humaines et les voies de recherche potentielles. Il identifie également un certain nombre de familles de composés ayant une activité anti CDK plasmodiale.

Par conséquent, le document (2) représente l'état de la technique plus proche. Ce choix n'a pas été contesté par la demanderesse.

2.3 Le problème technique concerne donc l'utilisation d'autres inhibiteurs de CDK plasmodiales pour le traitement ou la prévention du paludisme.

La solution proposée à ce problème est une utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les principes actifs répondent à la formule générale (I).

Selon la jurisprudence constante des chambres de recours, l'approche problème-solution comprend l'étape consistant à examiner si le problème défini par rapport à l'état de la technique le plus proche a bien été résolu par l'objet revendiqué. Si tel n'est pas le cas, le problème doit être reformulé.

Dans le cas d'espèce, il est à noter que la revendication 1 de la requête principale propose une formule générale avec les variables  $R_1$  et Ar.  $R_1$  représente un groupement hétéroaromatique éventuellement substitué et Ar représente un groupe phényle ou hétéroaromatique éventuellement substitué.

Les exemples de la demande de brevets montrent des composés préférentiels comportant des substituants en position  $R_1$  et Ar de taille et composition variable. Les valeurs de  $CI_{50}$  ont été mesurées pour six composés exemplifiés présentant également une grande variété de substitution.

Au vu des exemples figurant dans le brevet attaqué, il est donc crédible que le problème ait bien été résolu par le choix des composés de formule générale (I) de la revendication 1 de la requête principale.

- 2.4 La question qui se pose à présent est donc de savoir si cette solution découlait à l'évidence de l'état de la technique disponible pour l'homme du métier.

L'enseignement pharmacologique du document (2) démontre l'analogie entre les CDK humaines et plasmodiales, en particulier entre les PfPK5, PfPK6 et respectivement les CDK-1 et CDK-2 humaines. Selon le document (2), l'identification et le développement d'inhibiteurs de CDK humaines, ont éveillé un intérêt à considérer les CDK plasmodiales comme cibles de principes actifs anti-malariaux ( paragraphe 3; table 1 ). Les résultats présentés par le document (2) montrent ainsi que nombre d'inhibiteurs de CDK humaines ont également une activité sur les CDK plasmodiales, et, comme pour les CDK humaines, présentent des sensibilités variées selon les CDK du parasite.

Dans ce contexte, l'homme du métier testerait d'autres inhibiteurs de CDK connus tels que ceux du document (1).

Le document (1) divulgue des composés indazole-carboxamides inhibiteurs de CDK-2 humaines utilisables pour des affections de type cancéreuses ou tumorales. Une utilisation antifongique est également décrite. Les composés décrits dans le document (1) sont représentés par une formule générale qui recoupe partiellement la formule générale (I) de la présente demande. Les exemples 21, 22, 23, 24 et 29 du document (1) représentent des composés qui tombent sous la formule générale (I) de la présente demande. Les composés de la formule générale (I) de la présente demande sont donc au moins partiellement connus du document (1) à la date de priorité de la présente demande. L'exemple 88 est un test d'inhibition de CDK2 in vitro qui produit des résultats de  $CI_{50}$  de moins de 100  $\mu\text{m}$ .

Le lien pharmacologique établi par le document (2) entre les inhibiteurs de CDK humains et du Plasmodium, conduit donc logiquement aux inhibiteurs de CDK-1 ou CDK-2 humains connus à la date de priorité de la présente demande, en l'occurrence, entre autres, aux composés du document (1). En effet, la Chambre ne voit pas l'homme du métier se limiter à des inhibiteurs de CDK déjà connus pour une action sur le Plasmodium, comme les composés décrits dans les documents (4) et (5).

Par ailleurs, l'homme du métier ne se limiterait pas à une recherche autour de molécules ayant une bonne activité inhibitrice de CDK, comme affirmé par la requérante, c'est à dire des molécules ayant des  $CI_{50}$  de l'ordre du nanomètre, puisque l'homme du métier



testerait les molécules dans un premier temps et sélectionnerait dans un deuxième temps les molécules les plus actives. Le document (2) incite l'homme du métier à sélectionner des composés ayant une sélectivité pour l'inhibition des CDK de Plasmodium ( voir le document (2), paragraphe 4 ). Il ne se limiterait donc pas à des inhibiteurs de CDK humaines avec une  $CI_{50}$  très basse, de l'ordre du nanomètre, mais ce critère le porterait aussi à tester des inhibiteurs de CDK humaines moins performants. Ceci conduirait encore inévitablement l'homme du métier à tester les molécules du document (1).

Dans ces circonstances, la Chambre est convaincue que l'homme du métier à la recherche d'une solution au problème tel que défini ci-dessus aurait été conduit par l'enseignement technique du document (2) à tester les molécules du document (1) et aurait abouti aux composées de formule générale (I) selon la revendication 1 de la requête principale.

2.5 Par conséquent, les conditions de l'article 56 CBE ne sont pas remplies pour la requête principale.

3. Requête subsidiaire

3.1 La revendication 1 de la requête subsidiaire se distingue de la revendication 1 telle que déposée par le choix des composés préférentiels qui sont définis par le tableau en pages 32-33. Par conséquent, les conditions de l'article 123(2) CBE sont remplies.

3.2 Les composés de la revendication 1 de la requête subsidiaire ne sont connus d'aucun document de l'état de l'art disponible. L'objet de la revendication 1 de la

requête subsidiaire remplit donc les conditions de l'Article 54 CBE.

- 3.3 Vu les modifications effectuées dans la revendication 1 de la requête subsidiaire 1, le problème à résoudre à partir du document (2), qui constitue l'état de la technique le plus proche, peut être défini comme l'utilisation d'autres inhibiteurs de CDK plasmodiales pour la prévention ou le traitement du paludisme. La solution proposée à ce problème est constituée par l'utilisation des composés de la revendication 1 pour la prévention ou le traitement du paludisme.

Les composés de la revendication subsidiaire correspondent aux composés des exemples de la demande pour une partie desquelles il a été démontré qu'ils possédaient des valeurs de  $CI_{50}$  de l'ordre du nanomètre, ce qui en fait des composés très efficaces sur les CDK plasmodiales.

Il est à noter que les tests comparatifs produits par la demanderesse montrent une sélectivité pour les CDK de Plasmodium par rapport aux CDK2 humaine, ce qui en fait des produits de choix pour traiter le paludisme. Dans ces circonstances, la Chambre est convaincue que le problème susmentionné a bien été résolu par l'objet de la requête subsidiaire.

Il n'existe plus aucune similitude entre les composés divulgués spécifiquement par le document (1) et les composés de la revendication 1, et le nombre de choix à faire à partir de la formule générale du document (1) doit se faire dans une multiplicité de listes. Rien n'aurait donc incité l'homme du métier à combiner les

enseignements des documents (2) et (1) pour arriver aux composés spécifiques définis dans la requête subsidiaire.

Par conséquent, l'objet de la revendication 1 de la requête subsidiaire implique une activité inventive. Les conditions de l'article 56 CBE sont donc remplies.

### **Dispositif**

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

1. La décision attaquée est annulée.
  
2. L'affaire est renvoyée à l'instance du premier degré afin de délivrer un brevet avec la revendication No 1 produite avec le mémoire de recours du 3 août 2009 ( requête subsidiaire ) et la description adaptée à la requête subsidiaire produite à la procédure orale.

Le greffier :

Le Président :

N. Maslin

A. Lindner