

**Code de distribution interne :**

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

**Liste des données pour la décision  
du 26 janvier 2016**

**N° du recours :** T 0925/15 - 3.3.01  
**N° de la demande :** 08869353.6  
**N° de la publication :** 2238139  
**C.I.B. :** C07D473/04, A61K51/00,  
C07B59/00  
**Langue de la procédure :** FR

**Titre de l'invention :**

PROCÉDÉ DE PRÉPARATION D'UN DÉRIVÉ DE PURINE MARQUÉ, LEDIT  
DÉRIVÉ ET SES UTILISATIONS

**Demandeur :**

Commissariat à l'Énergie Atomique  
et aux Énergies Alternatives

**Référence :**

2-[<sup>18</sup>F]-fludarabine/CEA

**Normes juridiques appliquées :**

CBE Art. 123(2), 84, 54, 53c), 56

**Mot-clé :**

Modifications des revendications admissibles (oui)  
Activité inventive (oui) -  
solution technique ne découlant pas à l'évidence de l'état de  
la technique



**Beschwerdekammern**  
**Boards of Appeal**  
**Chambres de recours**

European Patent Office  
D-80298 MUNICH  
GERMANY  
Tel. +49 (0) 89 2399-0  
Fax +49 (0) 89 2399-4465

N° du recours : T 0925/15 - 3.3.01

**D E C I S I O N**  
**de la Chambre de recours technique 3.3.01**  
**du 26 janvier 2016**

**Requérant :** Commissariat à l'Énergie Atomique  
(Demandeur) et aux Énergies Alternatives  
Bâtiment "Le Ponant D"  
25, rue Leblanc  
75015 Paris (FR)

**Mandataire :** Ilgart, Jean-Christophe  
BREVALEX  
95, rue d'Amsterdam  
75378 Paris Cedex 8 (FR)

**Décision attaquée :** **Décision de la division d'examen de l'Office européen des brevets postée le 5 juin 2014 par laquelle la demande de brevet européen n° 08869353.6 a été rejetée conformément aux dispositions de l'article 97(2) CBE.**

**Composition de la Chambre :**

**Président** A. Lindner  
**Membres :** L. Seymour  
M. Blasi

## **Exposé des faits et conclusions**

- I. La requérante a formé un recours contre la décision de la division d'examen rejetant sa demande de brevet européen n° 08 869 353.6, déposée comme demande internationale et publiée sous le numéro de publication internationale WO 2009/087066.
- II. Les documents pertinents pour la présente décision sont les suivants:
- (3) A.G. Horti et al., J. Label Compd Radiopharm, 2006, 49(9), 811-815
  - (4) M. Braendvang et al., Synthesis, 2006, (18), 2993-2995
  - (7) M.R. Kilbourn, "Nuclear Science Series: Fluorine-18 Labeling of Radiopharmaceuticals", 1990, National Academy Press, Washington, D.C., 55-63
  - (12) P. Marchand et al., ACS Med. Chem. Lett. 2010, 1, 240-243
  - (14) M. Dhilly et al., Mol. Imaging Biol., 2014, 16(1), 118-126
  - (16) P. Seam et al., Blood, 2007, 110(10), 3507-3516
- III. La décision attaquée est basée sur la requête principale déposée avec la lettre datée du 21 février 2014 et une requête auxiliaire déposée avec la lettre datée du 18 mars 2014. La division d'examen a considéré que l'objet de la requête principale et de la requête auxiliaire manquait d'activité inventive et de clarté. En ce qui concerne les revendications 1 à 12 de la

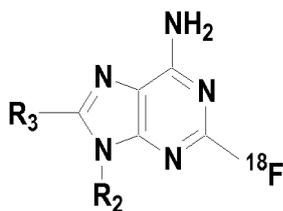
requête principale, portant sur la préparation des dérivés de 2-fluoro-purines marqués avec le radioisotope  $^{18}\text{F}$ , le document (3) était identifié en tant qu'état de la technique le plus proche et le problème à résoudre concernait la mise à disposition d'un procédé de préparation alternative. La solution dudit problème, qui consistait dans le remplacement de  $^{-19}\text{F}$  ou  $^{-\text{I}}$  en tant que groupe partant par  $^{-\text{NO}_2}$  et l'ajout des groupes protecteurs aux composés de départ, était considérée comme évidente vu l'enseignement dudit document (3) combiné avec les connaissances générales de l'homme du métier telles que résumées dans le document (7). Les revendications 13 à 17 qui avaient trait aux dérivés de fludarabine et leur utilisation en imagerie PET étaient aussi dépourvues d'activité inventive par rapport au document (3). À ce propos, la mise à disposition de nouveaux dérivés de 2- $^{18}\text{F}$ -fluoroadénine utiles en imagerie PET était identifiée en tant que problème technique dont la solution consistait dans une simple modification de la configuration d'un atome de carbone du sucre. Vu que l'homme du métier testerait tout d'abord les diastéréoisomères analogues au composé du document (3), l'objet des revendications 13 à 17 manquait d'activité inventive. Il en était de même des revendications de la requête subsidiaire. Les objections concernant l'absence de clarté concernaient quelques expressions telles que "de préférence" ou "avantageusement", figurant dans des revendications dépendantes, et le fait qu'une description adaptée n'avait pas été fournie.

- IV. Dans sa notification datée du 20 novembre 2015, la Chambre, dans son avis préliminaire, a confirmé le raisonnement de la décision contestée. De plus, elle a considéré que le procédé défini dans la revendication 1 de la requête principale, soumise avec le mémoire de

recours, manquait d'activité inventive au vu du document (4). En outre, la Chambre a soulevé des objections de manque de clarté par rapport à la revendication 13 dudit jeu de revendications.

V. Au cours de la procédure orale du 26 janvier 2016, la requérante a soumis une nouvelle requête principale. Les revendications 1, 4 et 5 s'énoncent comme suit:

"1. Procédé de préparation d'un dérivé de 2-fluoro-purine marqué avec le radioisotope  $^{18}\text{F}$  de formule



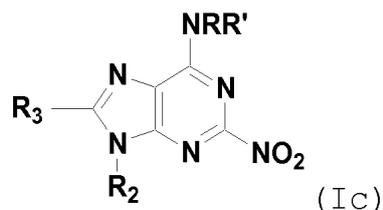
dans laquelle

$R_2$  représente H, un groupe alkyle éventuellement substitué, un groupe aryle éventuellement substitué, un groupe furanose éventuellement substitué ou un groupe pyranose éventuellement substitué,

$R_3$  représente H, un groupe alkyle éventuellement substitué, un groupe aryle éventuellement substitué, un halogène, un groupe  $-\text{OR}_8$  ou un groupe  $-\text{SR}_8$ , avec  $R_8$  représentant H, un groupe alkyle éventuellement substitué ou un groupe aryle éventuellement substitué,

ledit procédé comprenant les étapes successives suivantes consistant à:

a) faire réagir un dérivé de 2-nitro-purine protégé de formule (Ic)

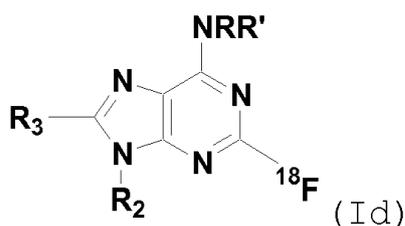


dans laquelle

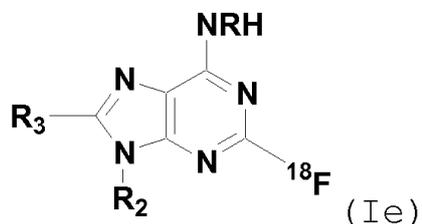
R et R' sont des groupes protecteurs, identiques ou différents, choisis parmi un groupe alkyle éventuellement substitué, un groupe acyle éventuellement substitué, un groupe aryle éventuellement substitué, un groupe benzyle éventuellement substitué, un groupe benzoyle éventuellement substitué, un groupe électroattracteur, un groupe sulfinyle éventuellement substitué, un groupe sulfonyle éventuellement substitué, un groupe trityle, un groupe silyle, un groupe tertibutoxycarbonyle (BOC), un groupe fluorénylméthoxy carbonyle (Fmoc) et un dérivé d'imide ou un dérivé d'imine, et

R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont tels que précédemment définis,

avec une source d'ions fluorure F<sup>-</sup> marqués au [<sup>18</sup>F] dans un solvant qu'est l'acétonitrile, à une température de 55 à 60 °C et pendant une durée comprise entre 1 et 30 min, pour obtenir un dérivé de 2-<sup>18</sup>F-fluoro-purine protégé et éventuellement un dérivé de 2-<sup>18</sup>F-fluoro-purine partiellement déprotégé, ledit dérivé de 2-<sup>18</sup>F-fluoro-purine protégé étant de formule (Id)



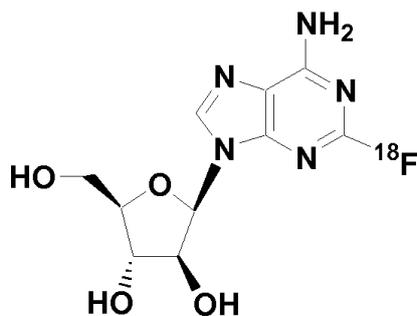
avec  $R_2$ ,  $R_3$ , R et R' tels que précédemment définis, ledit dérivé de 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-purine partiellement déprotégé étant de formule (Ie)



avec  $R_2$ ,  $R_3$ , R et R' tels que précédemment définis

- b) déprotéger ledit dérivé de 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-purine protégé et ledit dérivé de 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-purine partiellement déprotégé éventuellement obtenu pour obtenir le dérivé de 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-purine en faisant réagir ledit dérivé de 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-purine protégé et ledit dérivé de 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-purine partiellement déprotégé éventuellement obtenu avec alcool, suivi d'ammoniac aqueux puis en chauffant à une température comprise entre 50 et 90 °C pendant une durée comprise entre 5 et 45 min.

4. Utilisation d'un composé de formule (C)



ou d'un sel de celui-ci

ou d'une composition pharmaceutique ou de diagnostic, comprenant au moins un composé de formule (A) dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable

pour des études d'imageries PET appliquées au domaine de la leucémie lymphoïde chronique.

5. Composé ou composition tel(le) que défini(e) à la revendication 4 pour utilisation dans l'évaluation du traitement de la leucémie lymphoïde chronique et la cartographie *in vivo* de cellules hématopoïétiques malignes."

VII. La requérante a principalement argumenté comme suit:

En ce qui concerne l'objet de la revendication 1, une activité inventive devrait être reconnue grâce aux rendements radiochimiques obtenus par le procédé revendiqué, qui étaient bien supérieurs à ceux divulgués dans le document (3).

Le document (3) ne mentionnait pas l'imagerie PET des lymphomes et, par conséquent, ne le qualifiait pas en tant qu'état de la technique le plus proche pour les revendications 4 et 5. C'était plutôt le [ $^{18}\text{F}$ ]-déoxyglucose, qui constituait un point de départ raisonnable pour l'évaluation de l'activité inventive desdites revendications. L'objet des revendications 4 et 5 impliquait une activité inventive grâce aux tests comparatifs figurant dans le document (14), qui montraient une performance supérieure de la 2- [ $^{18}\text{F}$ ]-fludarabine par rapport au [ $^{18}\text{F}$ ]-déoxyglucose.

VIII. La requérante a requis l'annulation de la décision contestée et la délivrance d'un brevet sur la base du jeu de revendications selon la requête principale produite à la procédure orale du 26 janvier 2016.

## **Motifs de la décision**

1. Le recours est recevable.
2. *Éléments ajoutés*
  - 2.1 *Revendication 1*

Par rapport au jeu de revendications sur laquelle la décision contestée se fonde, la revendication 1 a été modifiée par l'ajout de caractéristiques aux étapes a) et b) ainsi que par l'addition des formules (Ic) et (Id).

Les caractéristiques ajoutées à l'étape a), à savoir le passage "*dans un solvant qu'est l'acétonitrile, à une température de 55 à 60 °C et pendant une durée comprise entre 1 et 30 min*" sont divulguées à la page 13, lignes 20 à 30 de la demande de brevet initiale. Il est à noter que la combinaison de la fourchette de température (55 à 60°C) avec le solvant (acétonitrile) ne constitue pas une sélection à partir de deux listes indépendantes. Le passage à la page 13, lignes 25-27 indique plutôt que ces deux caractéristiques forment une unité qui est combinée avec la fourchette de temps de réaction la plus générale.

Les caractéristiques ajoutées à l'étape b), à savoir le passage "*en faisant réagir le dérivé de 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-purine protégé et le dérivé de 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-purine partiellement déprotégé éventuellement obtenu avec alcool, suivi d'ammoniac aqueux puis en chauffant à une température comprise entre 50 et 90 °C pendant une durée comprise entre 5 et 45 min*" sont divulguées à la page 19, lignes 3-12 de la demande de brevet initiale.

L'ajout des formules (Id) et (Ie), qui sont divulguées à la page 17 de la demande de brevet initiale, ne constitue qu'une clarification, vu que les dérivés de 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-purine protégé et les dérivés de 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-purine partiellement protégé, qui sont formés à l'étape a) à partir des composés de départ définis par la formule (Ic), ne peuvent être que des dérivés correspondant auxdites formules (Id) et (Ie).

## 2.2 *Revendication 4*

L'objet de la revendication 4 est divulgué aux pages 25 à 27 de la demande de brevet initiale, notamment au passage de la page 25, lignes 3-7, à la page 26, lignes 27-31, et à la page 27, lignes 7-13 ainsi qu'aux revendications 17 à 21 initiales.

## 2.3 *Revendication 5*

La revendication 5 correspond à la revendication 22 de la demande de brevet initiale (voir aussi page 27, lignes 14-18).

2.4 Il s'en suit que les exigences de l'article 123(2) CBE sont remplies.

## 3. *Clarté*

Les objections concernant le manque de clarté, formulées dans la notification datée du 20 novembre 2015, ont été surmontées dans la revendication 4 qui remplace l'ancienne revendication 13, contre laquelle lesdites objections étaient dirigées. De plus, la Chambre constate que la divergence dans la présente revendication 4 entre la structure chimique, qui y est

dénommée formule (C), et le texte suivant, dans lequel ladite structure chimique est dénommée formule (A), ne mène pas à un manque de clarté, mais constitue une erreur évidente (Règle 139 CBE). Il s'en suit que les exigences de l'article 84 CBE sont remplies.

#### 4. *Nouveauté*

La nouveauté n'était pas contestée dans la décision faisant l'objet du recours et la Chambre ne voit aucune raison de s'écarter des conclusions de la division d'examen.

#### 5. *Activité inventive*

##### 5.1 *Revendication 1*

###### 5.1.1 *État de la technique le plus proche*

L'objet de la revendication 1 est dirigé vers un procédé pour marquer au fluor-18 des dérivés de purine. Au regard des modifications effectuées, qui concernent notamment la précision des durées de réaction aux étapes a) et b), le document (4), qui était défini en tant qu'état de la technique le plus proche dans la notification datée du 20 novembre 2015, n'est plus pertinent. C'est plutôt le document (3), qui constitue l'état de la technique le plus proche pour la présente revendication 1. Ce document décrit un procédé pour préparer la 2-[<sup>18</sup>F]fluoroadénosine à partir de la 2-iodoadénosine ou de la 2-fluoroadénosine par substitution nucléophile en position 2 (voir le résumé à la page 811).

###### 5.1.2 *Le problème à résoudre*

Le problème que se propose de résoudre l'invention définie à la revendication 1 consiste en la mise au point d'un procédé de préparation d'un dérivé de 2-fluoro-purine marqué avec le radioisotope  $^{18}\text{F}$  plus amélioré, conduisant à un rendement élevé qui permet son application dans le domaine de l'imagerie PET (voir page 6, ligne 22 à page 7, ligne 2; page 23, lignes 12-19 de la demande de brevet initiale).

#### 5.1.3 *Solution proposée*

La solution proposée pour résoudre le problème mentionné ci-dessus comprend le remplacement du iodure ou fluorure par le groupe nitro en tant que groupe partant lors de la réaction de substitution nucléophile, l'introduction des groupes protecteurs et notamment une précision des conditions de réaction lors de la déprotection.

#### 5.1.4 *Succès de la solution proposée*

Les exemples figurant aux pages 33-40 de la demande de brevet initiale démontrent bien que le problème susmentionné a en effet été résolu par l'invention telle que définie dans la revendication 1. Des rendements radiochimiques entre 50 et 63% (voir page 34, lignes 20-22; page 35, ligne 12; et page 38, ligne 30 à page 39, ligne 1) permettent une utilisation des composés y obtenus dans l'imagerie PET, contrairement aux composés préparés par le procédé tel que décrit dans le document (3), dont le rendement radiochimique est égal à 5% pour la 2-fluoroadénosine non protégée en tant que composé de départ et 0,1-0,5% pour la 2-iodoadénosine non protégée en tant que composé de départ (voir la page 812 du document (3)). Des tests supplémentaires figurant dans le document (12) indiquent une radioactivité spécifique de 148 GBq/ $\mu\text{mol}$  pour la 2-

[<sup>18</sup>F]fluoroadénosine préparée avec le procédé tel que revendiqué (voir "abstract"), qui est bien supérieure à celles mentionnées dans le document (3), à savoir 22-30 mCi/ $\mu$ mol (= 0,81-1,11 GBq/ $\mu$ mol) pour la 2-fluoroadénosine non protégée en tant que composé de départ et 1200-1700 mCi/ $\mu$ mol (= 44,4-62,9 GBq/ $\mu$ mol) pour la 2-iodoadénosine non protégée en tant que composé de départ (voir la page 812 du document (3)).

#### 5.1.5 *Non-évidence de la solution*

Comparé au procédé analysé par la division d'examen dans la décision contestée, le procédé maintenant revendiqué est beaucoup plus concret en ce qui concerne les solvants, les températures et les durées de réaction lors de la substitution nucléophile et la déprotection qui suit. Quant à l'étape de déprotection, la Chambre constate que le document (3) ne comprend que la déclaration très générale que la radiofluoration de la 2-iodoadénosine O- et N-protégée, suivie de l'enlèvement des groupes protecteurs, devrait améliorer le rendement radiochimique. L'homme du métier n'y trouve aucune motivation de choisir les conditions définies dans les étapes a) et b) de la revendication 1, essentielles pour arriver aux rendements élevés. Dans ce contexte, il est fait référence au document (12) (voir page 241, colonne de gauche et le premier paragraphe de la colonne de droite). Cet enseignement ne découle pas de manière évidente du document (3), ni des autres documents cités. Par conséquent, l'objet de la revendication 1 implique une activité inventive.

### 5.2 *Revendication 5*

#### 5.2.1 *Considérations générales*

Les utilisations comprises dans la revendication 5 ne se réfèrent pas aux méthodes exclues de la brevetabilité par l'article 53c) CBE. Par conséquent, ladite revendication 5 ne tombe pas sous les dispositions des articles 54(4) et 54(5) CBE, mais porte sur un composé ou une composition conventionnel(le).

### 5.2.2 *État de la technique le plus proche*

L'objet de la revendication 5 concerne un composé ou une composition susceptible d'être utilisé(e) dans l'imagerie PET de la leucémie lymphoïde chronique (voir page 1, lignes 17-21 et page 27, lignes 7-18 de la demande de brevet initiale). Dans la décision contestée (voir le point 2.1.1), le document (3) a été défini en tant qu'état de la technique le plus proche. Comme mentionné au point 5.1.1 ci-dessus, ce document décrit un procédé pour préparer la 2-[<sup>18</sup>F]fluoroadénosine. Le paragraphe à cheval sur les pages 811 et 812 contient la déclaration très vague que la 2-[<sup>18</sup>F]fluoroadénosine pourrait être un candidat intéressant pour évaluer le métabolisme de l'adénylate *via* PET. Les maladies liées à un métabolisme de l'adénylate anormal comprennent le cancer (en général), la fibrose kystique, le diabète et les maladies cardiaques. La leucémie lymphoïde chronique n'y est nulle part mentionnée. Le caractère spéculatif de cette déclaration est renforcé par la conclusion à la page 814, qui indique que la synthèse de la 2-[<sup>18</sup>F]fluoroadénosine devrait être optimisée pour le cas où ce composé se révélerait utile dans des expérimentations animales. Par conséquent, l'homme du métier ne consulterait pas le document (3) dans le contexte de l'imagerie PET appliquée au domaine de la leucémie lymphoïde chronique. C'est plutôt le document (16) qui représente l'état de la technique le plus proche et qui divulgue l'utilisation du [<sup>18</sup>F]-déoxyglucose (FDG) pour

des études d'imageries PET appliquées au domaine des lymphomes (voir l'abrégé à la page 3507).

### 5.2.3 *Le problème à résoudre*

La requérante définit le problème à résoudre comme la mise au point d'un composé plus efficace pour l'imagerie PET appliquée au domaine de la leucémie lymphoïde chronique et pour la cartographie *in vivo* de cellules hématopoïétiques malignes. La Chambre approuve cette définition.

### 5.2.4 *Solution proposée*

La solution proposée par l'invention telle que définie à la revendication 5 consiste dans le remplacement du FDG par la 2-[<sup>18</sup>F]-fludarabine.

### 5.2.5 *Succès de la solution*

Au vu des données présentées dans le document (14) qui montrent que la 2-[<sup>18</sup>F]-fludarabine, lorsque administrée à des souris SCID porteuses d'un lymphome rénal humain, s'accumule rapidement dans la tumeur de façon à atteindre un plateau, alors qu'aucun plateau n'est obtenu avec le [<sup>18</sup>F]-FDG même 60 minutes après l'administration, ce qui est indicatif d'une meilleure spécificité à l'égard des lymphomes, la Chambre est convaincue que le problème sus-mentionné a été résolu (voir le dernier paragraphe de la colonne gauche à la page 125 et la figure 4c). Dans ce contexte, il y a lieu de noter que la leucémie lymphoïde chronique est étroitement liée à l'hématopathie maligne, ce qui a pour conséquence qu'une amélioration de l'imagerie des lymphomes a également un effet bénéficiaire sur la

cartographie *in vivo* de cellules hématopoïétiques malignes.

#### 5.2.6 *Non-évidence de la solution*

Vu le fait que 2-[<sup>18</sup>F]-fludarabine et le [<sup>18</sup>F]-déoxyglucose sont éloignés par leur structure chimique et vu les effets surprenants décrits ci-dessus, l'invention telle que décrite dans la revendication 5 ne découle pas de façon évidente de l'état de la technique. Par conséquent, les exigences de l'article 56 CBE sont remplies.

#### 5.3 *Revendication 4*

Pour les mêmes raisons, la revendication 4, qui porte sur l'utilisation de la 2-[<sup>18</sup>F]-fludarabine ou une composition pharmaceutique la comprenant pour des études d'imagerie PET appliquées au domaine de la leucémie lymphoïde chronique, implique elle aussi une activité inventive.

## Dispositif

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

1. La décision attaquée est annulée.
2. L'affaire est renvoyée à la division d'examen afin de délivrer un brevet avec les revendications 1 à 5 produites à la procédure orale et une description qui y doit être adaptée.

La Greffière :

Le Président :



M. Schalow

A. Lindner

Décision authentifiée électroniquement