

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 37795 A3**  
(51) Cl. internationale : **A61K 31/403; C07D 209/52;  
A61P 25/00**  
(43) Date de publication : **31.03.2016**

---

(21) N° Dépôt :  
**37795**

(22) Date de Dépôt :  
**20.01.2015**

(30) Données de Priorité :  
**17.07.2012 EP 12176662.0**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :  
**PCT/EP2013/064747 12.07.2013**

(71) Demandeur(s) :  
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basel (CH)**

(72) Inventeur(s) :  
**STADLER, Heinz ; VIEIRA, Eric ; JAESCHKE, Georg ; LINDEMANN, Lothar**

(74) Mandataire :  
**Kettani law firm**

---

(54) Titre : **DÉRIVÉS D'ARYLÉTHYNYLE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des dérivés d'éthynyle de formule (I) dans laquelle R

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE

المملكة المغربية

المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية

**RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE AVEC  
OPINION SUR LA BREVETABILITE**

2015  
1 MARS 2015

<b>Renseignements relatifs à la demande</b>	
N° de la demande : 37795	Date de dépôt : 20/01/2015
Déposant : F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	Date de Priorité : 17/07/2012
Intitulé de l'invention : DÉRIVÉS D'ARYLÉTHYNYLE	
<p>Le présent document est le rapport de recherche préliminaire avec opinion écrite sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément à l'article 43 et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17/97 relative à la protection de la propriété industrielle.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le présent rapport est constitué de 4 pages (la présente page incluse)</li> <li>- Les documents cités par l'examineur dans la partie Rapport de recherche sont joints au présent document</li> </ul>	
<p>Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :</p> <p>Partie 1 : Considérations générales</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport</li> <li><input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité</li> <li><input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés</li> </ul> <p>Partie 2 : Rapport de recherche</p> <p>Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée</li> <li><input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention</li> </ul>	
Examineur: Mouna Bendaoud	Date d'établissement du rapport : 24/03/2015
Téléphone: 0522586400	

**Partie 1 : Considérations générales**

*Cadre 1 : base du présent rapport*

Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Description  
Pages 1-17
- Revendications  
1-12

**Partie 2 : Rapport de recherche**

**Classement de l'objet de la demande :**

CIB : A61K31/403, A61P25/00, C07D209/52

CPC : A61K31/403, A61P25/00, C07D209/52

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :

**EPOQUE, Espacenet, Orbit**

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
A	WO2011128279 ; 20/10/2011 ; HOFFMANN LA ROCHE [CH]	1-12
A	WO2011015343 ; 10/02/2011; MERZ PHARMA GMBH & CO KGAA [DE];	1-12
A	WO0116121 ; 08/03/2001 ; MERCK & CO INC [US];	1-12

**\*Catégories spéciales de documents cités :**

-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément  
-« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier  
-« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent  
-« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs  
-« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté

**Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité***Cadre 4 : Remarques de clarté*

Le terme « quantité efficace » employé dans la revendication 11 est vague et imprécis, et laisse subsister un doute quant à la signification de la caractéristique technique à laquelle il se rapporte, au point que l'objet de ladite revendication n'est pas clairement défini.

*Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle*

Nouveauté (N)	Revendications 1-12 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1-12 Revendications aucune	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-12 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

- D1 : WO2011128279 ; 2011/10/20 ; HOFFMANN LA ROCHE [CH]  
 D2 : WO2011015343 ; 2011/02/10 ; MERZ PHARMA GMBH & CO KGAA [DE];  
 D3 : WO0116121 ; 2001/03/08 ; MERCK & CO INC [US];

**1. Nouveauté (N) :**

La présente invention concerne des dérivés d'éthynyle de formule (I) dans laquelle R1 représente un radical phényle, éventuellement substitué par 1 à 2 atomes d'halogène, choisis parmi le fluor ou le chlore ; ou un sel d'addition acide pharmaceutiquement acceptable se présentant sous une forme énantiomériquement pure. On s'est aperçu que les composés de formule générale (I) sont des modulateurs allostériques du récepteur métabotrope du glutamate de type 5 (mGluR5).

La structure des composés revendiqués diffère en raison des fusions cyclopenta-pyrrole. Il représente une invention de sélection au sein D1.

Aucun des brevets mentionnés ci-dessus ne décrit l'utilisation des dérivés d'éthynyle de formule comme modulateurs allostériques du récepteur métabotrope du glutamate de type 5 (mGluR5), d'où l'objet de la revendication 1 est nouveau. Par la suite toutes les revendications dépendantes le sont.

**2. Activité inventive (AI) :**

Le document D1 qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 décrit des dérivés d'éthynyle de formule I en tant que modulateurs allostériques des

récepteurs métabotropiques de glutamate de sous-type 5 (mGluR5). Les variables dans la formule I sont définies dans la description par conséquent l'objet de la revendication 1-12 diffère de D1.

La demande a montré que les composés de l'invention ont la même puissance par rapport aux composés de référence (composés pyrrole dans D1). En outre, ils montrent des efficacités AL1 bien en dessous de 60% par rapport à des valeurs beaucoup plus élevées des composés de référence. Tous les composés ont été les plus proches D1 rapport (par exemple, même inclus système de spiro-bicycliques: 2-azaspiro [4,4] nonan-3-one) et l'effet est obtenu cadre revendiqué ensemble. Cet effet bénéficie de moins d'effets secondaires liés au système nerveux central (voir p.3).

L'invention D2 porte sur des dérivés hétérocycliques ainsi que sur leurs sels pharmaceutiquement acceptables. L'invention porte en outre sur un procédé pour la préparation de tels composés. Les composés de l'invention sont des modulateurs de mGluR5 et sont par conséquent utiles pour la lutte contre des troubles neurologiques aigus et/ou chroniques et la prévention de ceux-ci.

D3 décrit des procédés de modulation de récepteurs métabotropiques du glutamate. L'invention concerne aussi des méthodes de traitement de maladies à l'aide des composés hétérocycliques.

Le problème technique sous-jacent est considéré comme la fourniture de modulateurs allostériques mGluR5 avec moins d'effets secondaires liés au système nerveux central.

Aucun des documents cités ne fait allusion au choix du système bicyclique spécifique (par rapport aux systèmes similaires déjà essayé en D1) conduirait à une diminution des effets secondaires liés au système nerveux central, par conséquent, les composés revendiqués, leurs utilisations et leurs méthodes de préparation sont inventives. Les revendications 1-12 vérifient l'activité inventive puisqu'elles sont non évidentes à l'égard de l'art antérieur.

### **3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :**

L'objet de la présente invention présente une utilité déterminée probante et crédible au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée la loi 23-13.