



(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 37854 A3**
- (43) Date de publication : **28.02.2018**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/55; C07D 417/10;
A61P 35/00; C07D 243/02;
C07D 401/04; C07D 401/10;
C07D 401/12; C07D 401/14;
C07D 403/10; C07D 403/14;
C07D 409/10; C07D 413/04;
C07D 413/10; C07D 413/14;
A61P 31/12**

-
- (21) N° Dépôt :
37854
- (22) Date de Dépôt :
12.08.2013
- (30) Données de Priorité :
15.08.2012 DE 10 2012 214 602.4
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP2013/066931 12.08.2013
- (71) Demandeur(s) :
BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, Müllerstr. 178 13353 Berlin (DE)
- (72) Inventeur(s) :
BUSEMANN, Matthias ; FERNANDEZ-MONTALVAN, Amaury Ernesto ; HOLTON, Simon ; BÄURLE, Stefan ; SCHMEES, Norbert ; SIEGEL, Stephan ; CLEVE, Arwed ; HAENDLER, Bernard ; MÖNNING, Ursula ; KRAUSE, Sabine ; LEJEUNE, Pascale ; KUHNKE, Joachim
- (74) Mandataire :
CABINET GHARS

(54) Titre : **2,3-BENZODIAZÉPINES INHIBITRICES DES PROTEINES BET**

(57) Abrégé : L'invention concerne des 2,3-benzodiazépines inhibitrices de protéines BET, notamment inhibitrices de la BRD4, répondant à la formule générale (I) dans laquelle R1a, R1b, R1c, R2, R3, R4, R5, A et X ont les significations indiquées dans la description, des produits intermédiaires destinés à préparer les composés de l'invention, des agents pharmaceutiques contenant les composés selon l'invention ainsi que leur utilisation prophylactique et thérapeutique dans le cas de maladies hyperprolifératives, s'agissant notamment de maladies tumorales. En outre, l'invention concerne l'utilisation d'inhibiteurs de protéines BET dans le cas d'hyperplasies bénignes, d'affections athérosclérotiques, de

sepsis, de maladies auto-immunes, d'affections vasculaires, d'infections virales, dans le cas d'affections neurodégénératives, dans le cas d'affections inflammatoires, dans le cas d'affections athérosclérotiques et dans la contraception masculine.



**RAPPORT DE RECHERCHE
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la
protection de la propriété industrielle telle que modifiée et
complétée par la loi 23-13)

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 37854	Date de dépôt : 12/08/2013 Date d'entrée en phase nationale : 12/02/2015
Déposant : BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT	Date de priorité: 15/08/2012
Intitulé de l'invention : 2,3-BENZODIAZÉPINES INHIBITRICES DES PROTEINES BET	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site http://worldwide.espacenet.com , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité <input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée <input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: TELLAA REDOUANE	Date d'établissement du rapport : 04/01/2018
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	

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
1-446
- Revendications
26

Partie 2 : Rapport de recherche**Classement de l'objet de la demande :**

CIB: A61K31/55, A61P31/12, A61P35/00, C07D243/02, A61P401/04, A61P401/10, A61P401/12, A61P401/14, A61P403/10, A61P403/14, A61P409/10, A61P413/04, A61P413/10, A61P413/14, A61P417/10.

CPC: C07D413/10, C07D401/12, C07D417/10, C07D403/10, C07D401/04, C07D243/02, C07D403/14, C07D409/10, C07D413/14, C07D413/04, C07D401/14, C07D401/10.

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :

EPOQUE, ORBIT, PUBCHEM, SCIENCEDIRECT

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
A	WO2011143669; DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC. [US]; 17/11/2011.	1-19, 22-26
A X	WO2002050044; EGIS GYÓGYSZERGYÁR et al; 27/06/2002.	1-19, 22, 23, 26 24-25
A X	WO2008124075 ; TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD. [IL] ; 16/10/2008.	1-19, 22, 23, 26 24-25
A	WO2007077469; EGIS GYÓGYSZERGYÁR [HU] et al; 12/07/2007.	1-19, 22-26

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

Nouveauté (N)	Revendications 1-19, 22,23, 26 Revendications 24, 25	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1-19, 22,23, 26 Revendications 24, 25	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-19, 22-26 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 : WO2011143669
D2 : WO2002050044
D3 : WO2008124075

1. Nouveauté (N) :

Les documents D2 et D3 ont pour objet des composés dérivés de 2,3-benzodiazépine et qui ne sont pas compris dans la portée de la revendication 1 de la présente demande, mais qui sont couverts par la portée des revendications 24 et 25. De ce fait, ils ne sont pas nouvelles au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

Aucun document de l'art antérieur ne décrit des composés tels que décrits dans les revendications 1-19, 22, 23 et 26. Par conséquent, l'objet de ces revendications est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive (AI) :

Le document D1 est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 de la présente demande, il a pour objet des composés dérivés de 1, 4-diazepines comme inhibiteurs de la BRD4 pour une utilisation médicale dans le traitement des maladies cancéreuses.

L'objet de la revendication 1 de la présente demande diffère de D1 en ce que les composés revendiqués sont substitués par des atomes d'azotes dans les positions 2, 3 aux lieux des positions 1, 4 dans D1, et en l'absence d'un cycle supplémentaire.

Le problème technique que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture d'autres inhibiteurs de BRD4 pour une utilisation médicale dans le traitement des maladies cancéreuses.

La solution proposée dans la revendication 1 de la présente demande peut être considérée comme inventive pour les raisons suivantes :

En vue des données expérimentales de la description (tableau 2, 3), il peut être considéré que les composés revendiqués dans la revendication 1 représente une solution au problème ci-dessus. En effet, l'homme de métier aurait effectué des modifications structurelles importantes sur les

composés de D1 pour arriver aux composés de la revendication 1 de la présente demande. En plus de cela, l'homme de métier ne pouvait pas s'attendre à ce que les composés revendiqués gardent leurs activités pharmacologiques malgré les modifications structurelles apportées.

Par conséquent, les revendications 1-19, 22,23 et 26 impliquent une activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

L'objet des revendications 1-19, 22-26 est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.

Cadre 6: Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée

L'objet des revendications 20 et 21 concerne une méthode de traitement thérapeutique qui n'est pas brevetable au sens de l'article 24 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.