

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



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

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :  
**MA 37940 A3**

(51) Cl. internationale :  
**A61K 31/407; A61P 1/16;  
C07D 487/04; A61P 25/00;  
A61P 37/06; A61P 13/12**

(43) Date de publication :  
**28.02.2018**

---

(21) N° Dépôt :  
**37940**

(22) Date de Dépôt :  
**23.09.2013**

(30) Données de Priorité :  
**25.09.2012 EP 12185941.7**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/EP2013/069679 23.09.2013**

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

(72) Inventeur(s) :  
**HUNZIKER, Daniel ; MATTEI, Patrizio ; MAUSER, Harald ; HERT, Jérôme ; TANG, Guozhi ; WANG, Lisha**

(74) Mandataire :  
**SABA&CO**

---

(54) Titre : **DERIVES D'OCTAHYDRO-CYCLOPENTA(C)PYRROLE SUBSTITUES INHIBITEURS DE L'AUTOTAXINE, UTILES POUR TRAITER LES AFFECTIONS RENALES, HEPATIQUES ET INFLAMMATOIRES, LES AFFECTIONS DU SYSTEME NERVEUX, LES MALADIES FIBREUSES.**

(57) Abrégé : L'invention concerne de nouveaux composés ayant la formule générale (I) qui sont utiles pour traiter des maladies rénales, troubles hépatiques, inflammatoires, du système nerveux, fibrotiques, le rejet de greffe d'organe aiguë et chronique, système respiratoire, vasculaire et les maladies cardiovasculaires, le cancer, les affections oculaires, troubles métaboliques , prurit cholestatique et chronique



**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)

<b>Renseignements relatifs à la demande</b>	
N° de la demande : 37940	Date de dépôt : 23/09/2013 Date d'entrée en phase nationale : 20/03/2015
Déposant : F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	Date de priorité: 25/09/2012
Intitulé de l'invention : DERIVES D'OCTAHYDRO-CYCLOPENTA(C)PYRROLE SUBSTITUES INHIBITEURS DE L'AUTOTAXINE, UTILES POUR TRAITER LES AFFECTIONS RENALES, HEPATIKUES ET INFLAMMATOIRES, LES AFFECTIONS DU SYSTEME NERVEUX, LES MALADIES FIBREUSES.	
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 <a href="http://worldwide.espacenet.com">http://worldwide.espacenet.com</a> , 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 checked="" 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 checked="" 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: REDOUANE TELLAA	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 - 279
- Revendications  
57

Cadre 3 : Titre et Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés

Le Titre arrêté tel qu'il a été modifié par l'examineur

- Le titre tel qu'il a été déposé «NOUVEAUX DÉRIVÉS BICYCLIQUES» a été modifié et arrêté par l'examineur (voir intitulé de l'invention).

**Partie 2 : Rapport de recherche**

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

CIB : A61K31/407, A61P1/16, A61P13/12, A61P25/00, A61P37/06, C07D487/04

CPC : C07D403/12; C07D413/12; C07D471/04; C07D487/04; C07D519/00

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :

**EPOQUE, ORBIT, PUBCHEM**

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
A	WO2011006569; MERCK PATENT GMBH [DE] ; 20/01/2011	1-51, 53, 56-57

**\*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*

- a. La revendication 56 est une revendication de produits par processus des composés qui sont définis structurellement dans les revendications 1 à 48, de ce fait, La revendication 56 doit supprimée.
- b. La revendication 57 ne répond pas aux exigences de l'article 10 du décret relatif à la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, car elle repose sur des références à la description en ce qui concerne toutes les caractéristiques techniques (revendications omnibus). Cependant, une revendication ne doit pas, en ce qui concerne les caractéristiques techniques de l'invention se fonder sur des références à la description ou aux dessins.

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

Nouveauté (N)	Revendications 1-51, 53, 56-57	Oui
	Revendications aucune	Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1-51, 53, 56-57	Oui
	Revendications aucune	Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-51, 53, 56-57	Oui
	Revendications aucune	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 : WO2011006569

**1. Nouveauté (N) :**

Aucun document de l'art antérieur ne décrit des composés tels que décrits dans les revendications de la présente demande.

Par conséquent, l'objet des 1-51, 53, 56-57 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) :**

D1 décrit des dérivés pipérazine tricyclique qui sont des modulateurs de l'autotaxin phosphodiesterase et de l'autotaxin lysophospholipase pour une utilisation dans le traitement des tumeurs, des maladies oculaires et de l'arthrite par exemple.

L'objet de la revendication 1 de la présente demande diffère de D1 par le N-hétérocycliques fusionnés saturés (par exemple pyrrolopyrrole) ainsi que dans le substituant R2.

Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture de nouveaux modulateurs d'autotaxine (ATX) qui sont des inhibiteurs de production de

l'acide lysophosphatidique (LPA) pour le traitement des maladies rénales, troubles hépatiques, affections inflammatoires et les troubles du système nerveux, les maladies respiratoire, troubles vasculaires et cardiovasculaires, les maladies fibrotiques, le cancer, les affections oculaires, les maladies métaboliques, cholestatiques et autres formes de prurit chronique et le rejet de greffe d'organe aiguë et chronique.

La solution proposée dans la présente demande implique une activité inventive pour les raisons suivantes :

En vue des données expérimentales et des tests pharmacologiques fournis dans la description, il peut être considéré que les composés revendiqués dans la revendication 1 représentent 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, l'objet des revendications 1-51, 53, 56-57 est inventif 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 revendications 1-51, 53, 56-57 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 52, 54 et 55 concerne une méthode de traitement thérapeutique qui n'est pas brevetable au sens de l'article 24 de la loi N° 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.