



(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 38346 A3**
- (43) Date de publication : **29.03.2019**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/551; C07D 491/048;
A61P 31/12; A61P 35/00;
A61P 37/00; A61P 7/00;
C07D 401/10; C07D 403/10;
C07D 405/10; C07D 451/06;
C07D 471/10; C07D 487/04;
C07D 487/08; C07D 487/10;
A61P 25/28**

-
- (21) N° Dépôt :
38346
- (22) Date de Dépôt :
17.02.2014
- (30) Données de Priorité :
19.02.2013 DE 10 2013 202 678.1
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP2014/052984 17.02.2014
- (71) Demandeur(s) :
BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, Müllerstr. 178 13353 Berlin (DE)
- (72) Inventeur(s) :
BUSEMANN, Matthias ; BÄURLE, Stefan ; SIEGEL, Stephan ; CLEVE, Arwed ; HAENDLER, Bernard ; MÖNNING, Ursula ; KRAUSE, Sabine ; LEJEUNE, Pascale ; KUHNKE, Joachim ; FERNÁNDEZ-MONTALVÁN, Amaury Ernesto
- (74) Mandataire :
CABINET GHARS

(54) Titre : **2,3-BENZODIAZÉPINES BICYCLO- ET SPIROCYCLOSUBSTITUÉES**

(57) Abrégé : L'invention concerne des 2,3-benzodiazépines bicyclo- et spirocyclosubstituées à effet inhibiteur de protéine BET, en particulier à effet inhibiteur de BRD4 de la formule générale (I), des principes pharmaceutiques contenant les composés selon l'invention, ainsi que leur utilisation prophylactique et thérapeutique contre les affections hyperprolifératives, en particulier contre les affections tumorales. En outre, l'invention concerne l'utilisation d'inhibiteurs de protéine BET en cas d'hyperplasie bénigne, d'affections athérosclérotiques, de septicémie, d'affections auto-immunes, d'affections vasculaires, d'infections virales, dans des affections neurodégénératives, dans des

affections inflammatoires, dans des affections athérosclérotiques et dans le contrôle de fertilité 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 : 38346 | Date de dépôt : 17/02/2014 Date d'entrée en phase nationale : 18/08/2015 |
| Déposant : BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT | Date de priorité: 19/02/2013 |
| Intitulé de l'invention : 2,3-BENZODIAZÉPINES BICYCLO- ET SPIROCYCLOSUBSTITUÉES | |
| 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 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: TELLAA REDOUANE | |
| Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00 | Date d'établissement du rapport : 12/02/2018 |

| Partie 1 : Considérations générales | | |
|--|--|------------------------------|
| <p><i>Cadre 1 : base du présent rapport</i></p> <p>Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Description</u> 1 - 164 • <u>Revendications</u> 20 | | |
| Partie 2 : Rapport de recherche | | |
| <p>Classement de l'objet de la demande :</p> <p>CIB : A61K31/551, A61P25/28, A61P31/12, A61P35/00, A61P37/00, A61P7/00, C07D401/10, C07D403/10, C07D405/10, C07D451/06, C07D471/10, C07D487/04, C07D487/08, C07D487/10, C07D491/048</p> <p>CPC : C07D401/10; C07D403/10; C07D405/10; C07D451/06; C07D471/10; C07D487/04; C07D487/08; C07D487/10; C07D491/048; C07D491/107; C07D495/10; C07D498/08; C07D498/10.</p> <p>Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :</p> <p>EPOQUE, ORBIT, PUBCHEM, PUBMED.</p> | | |
| Catégorie* | Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | N° des revendications visées |
| A X | WO0198280; ANNOVIS INC [US]; 27/12/2001. | 1-12, 14-17, 20 13, 19 |
| A X | WO2012075456; CONSTELLATION PHARMACEUTICALS [US] ; 07/06/2012. | 1-12, 14-17, 20 13, 19 |
| A X | WO2012075383 ; CONSTELLATION PHARMACEUTICALS INC [US]; 07/06/2012. | 1-12, 14-17, 20 13, 19 |
| <p>*Catégories spéciales de documents cités :</p> <p>-« 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</p> <p>-« 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</p> <p>-« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>-« 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</p> <p>-« 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.</p> | | |

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

- a- Les caractéristiques techniques des revendications 13 et 19 ne sont pas mentionnées dans la description. De ce fait, l'objet de ces revendications ne répond aux exigences de l'article 35 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.
- a- Certains termes utilisés dans la revendication 15 ne sont pas clair au sens de l'article 35 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

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

| | | |
|--|--------------------------------|-----|
| Nouveauté (N) | Revendications 1-17, 19, 20 | Oui |
| | Revendications aucune | Non |
| Activité inventive (AI) | Revendications 1-12, 14-17, 20 | Oui |
| | Revendications 13, 19 | Non |
| Possibilité d'application Industrielle (PAI) | Revendications 1-17, 19, 20 | 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 : WO0198280; ANNOVIS INC [US]; 27/12/2001.

D2 : WO2012075456; CONSTELLATION PHARMACEUTICALS [US] ; 07/06/2012.

D3 : WO2012075383 ; CONSTELLATION PHARMACEUTICALS INC [US]; 07/06/2012.

1. Nouveauté (N) :

Aucun document de l'art antérieur ne décrit des composés tels que décrits dans la revendication 1 de la présente demande.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-17, 19-20 est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13

2. Activité inventive (AI) :

Le document D2 est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la présente demande, il a pour objet des composés pour leurs utilisations dans: trouble prolifératif, maladie inflammatoire, sepsie, maladie auto-immune ou une infection virale.

L'objet de la revendication 1 diffère de D2 par le noyau diazépine bicyclique, le groupe substituant C(=X) R3, d'autre part, les composés de la présente demande présentent le substituant R1a spécifique.

Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture de composés alternatifs ayant une action inhibitrice BRD4 et qui peuvent être utilisé pour traiter, par exemple, les maladies hyperprolifératives, les maladies auto-immunes, des maladies inflammatoires ou des maladies neurodégénératives

La solution semble non évidente pour l'homme de métier à l'égard de l'art antérieur pour les raisons suivantes :

Compte tenu des différences dans la structure des composés dans la revendication 1 de la présente demande par rapport à ceux décrits dans l'art antérieur. L'homme de métier ne pouvait pas s'attendre à ce que les composés revendiqués gardent une activité pharmacologique malgré les modifications structurales apportées.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-12, 14-17, 20 implique une activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

Les caractéristiques techniques des revendications 13 et 19 ne sont pas mentionnées dans la description. De ce fait, l'objet de ces revendications n'est pas inventif au sens de l'article 28 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

L'objet des revendications 1-12, 14-17, 20 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 18 concerne une méthode de traitement thérapeutique qui n'est pas brevetable au sens de l'article 24 de la loi N° 17-97 tel que modifiée et complétée par la loi 23-13.