



## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 38694 A3** (51) Cl. internationale : **A61K 31/58; C07J 71/00; C07J 43/00; A61P 5/32**
- (43) Date de publication : **28.02.2018**

- 
- (21) N° Dépôt : **38694**
- (22) Date de Dépôt : **25.06.2014**
- (30) Données de Priorité : **25.06.2013 FI 20135694**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/FI2014/050518 25.06.2014**
- (71) Demandeur(s) : **FORENDO PHARMA LTD, Itäinen Pitkäkatu 4 B FI-20520 Turku (FI)**
- (72) Inventeur(s) : **ELORANTA, Maire ; HIRVELÄ, Leena ; KANGAS, Lauri ; KOSKIMIES, Pasi ; LAMMINTAUSTA, Risto ; UNKILA, Mikko**
- (74) Mandataire : **ADM INTELLECTUAL PROPERTY**

- 
- (54) Titre : **DÉRIVÉS THÉRAPEUTIQUEMENT ACTIFS D'ESTRATRIÈNE-THIAZOLE À SUBSTITUTION AZOTE EN POSITION 17 EN TANT QU'INHIBITEURS DE LA 17BÉTA.-HYDROXYSTÉROÏDE DÉSHYDROGÉNASE**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des composés de formule (I) et des sel pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci, dans laquelle R2 à R7 sont tels que définis dans les revendications. L'invention concerne en outre leur utilisation en tant qu'inhibiteurs de la 17β-HSD et pour le traitement ou la prévention de maladies ou troubles dépendant des hormones stéroïdes, tels que des maladies ou troubles dépendant des hormones stéroïdiennes exigeant l'inhibition de l'enzyme 17β-HSD1 et/ou exigeant la réduction de la concentration en estradiol endogène. La présente invention concerne également la préparation des composés susmentionnés et de compositions pharmaceutiques comprenant en tant que principe(s) actif(s) un ou plusieurs des composés susmentionnés ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.



**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 : 38694	Date de dépôt : 25/06/2014 Date d'entrée en phase nationale : 18/12/2015
Déposant : FORENDO PHARMA LTD	Date de priorité: 25/06/2013
Intitulé de l'invention : DÉRIVÉS THÉRAPEUTIQUEMENT ACTIFS D'ESTRATRIÈNE-THIAZOLE À SUBSTITUTION AZOTE EN POSITION 17 EN TANT QU'INHIBITEURS DE LA 17BÊTA.-HYDROXYSTÉROÏDE DÉSHYDROGÉNASE	
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 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: S.BENCHEKROUN	Date d'établissement du rapport : 23/01/2018
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 :		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Description</u> 125 Pages</li> <li>• <u>Revendications</u> 29</li> </ul>		
Partie 2 : Rapport de recherche		
Classement de l'objet de la demande :		
CIB : A 61K 31/58, A 61P 5/32, C 07J 43/00, C 07J 71/00		
Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :		
EPOQUE, Orbit		
Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
A	WO 2005/047303 A2; SOLVAY PHARM GMBH [DE]; 26/05/2005 Page 1, paragraphe 1 Page 110; exemple 329 Page 113; exemple 329A Page 158; exemple 329; tableau 42	1-25,28-29
A	WO 2004/085457 A2; STERIX LTD [GB]; VICKER NIGEL [GB]; LAWRENCE HARSHANI RITHMA RUCHI [GB]; 07/10/2004 Page 256; composé 338, 454 Page 257; composé 515 Page 261; composé 737	1-25,28-29
A	US 2006/281710 A1; MESSINGER JOSEF [DE] ET AL; 14/12/2006 page 96; exemple 161 page 105; exemple 161 page 6 page 1, paragraphes [0002], [0008]	1-25,28-29
*Catégories spéciales de documents cités :		
<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****4. Cadre 4 : Remarques de clarté**

Les revendications 28-29 (type suisse) devraient être reformulées dans une forme correcte "composé pour une utilisation médicale", selon l'article 26 (alinéas 4 et 5) de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

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

Nouveauté (N)	Revendications 1-25,28-29 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1-25,28-29 Revendications aucune	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-25,28-29 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 : WO 2005/047303 A2

**1. Nouveauté (N) :**

Aucun des documents ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques des revendications 1-25,28-29, d'où l'objet desdites 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 qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 décrit de nouveaux 3, 15 dérivés de l'estrone substitués qui représentent des composés inhibiteurs de la déshydrogénase de type 17 bêta-hydroxystéroïde I (17 $\beta$ -HSD-1). En outre, le document D1 décrit l'utilisation thérapeutique dans le traitement ou la prévention des maladies stéroïdes hormonaux dépendants ou des troubles tels que des maladies ou des troubles dépendant de l'hormone stéroïde exigeant l'inhibition de la 17 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de l'enzymes type 1 et / ou exigeant l'abaissement de la concentration en 17 $\beta$ -estradiol endogène.

Par conséquent l'objet de la revendication 1 diffère de D1 par le substituant 17.

Le problème que la présente invention se propose de résoudre peut donc être considéré comme la fourniture d'inhibiteurs de la 17 $\beta$  hydroxy stéroïde déshydrogénase de type 1 (17  $\beta$  -HSD1), avec une bonne spécificité pour l'enzyme de type 1 sur l'enzyme de type 2 (17  $\beta$  -HSD2).

La solution proposée par le déposant est considérée inventive puisqu'il n'y a aucune incitation dans l'art antérieur qui décrit l'introduction du cycle pyrazole ou isoxazole 16, 17 ou du substituant=N conduirait à des composés capables d'inhiber 17  $\beta$  -HSD1 et ayant une stabilité métabolique améliorée par rapport à la chaîne correspondante de 17 cétone.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-25,28-29 implique une activité inventive conformément à 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 1-25,28-29 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 26-27 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.