

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 39115 A3** (51) Cl. internationale : **C07D 417/10**

(43) Date de publication :  
**30.04.2019**

---

(21) N° Dépôt :  
**39115**

(22) Date de Dépôt :  
**17.12.2014**

(30) Données de Priorité :  
**18.12.2013 US 61/917,466**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/IB2014/067027 17.12.2014**

(71) Demandeur(s) :  
• **GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED, 980 Great West Road Brentford Middlesex TW89GS (GB)**  
• **ASTEX THERAPEUTICS LIMITED, 436 Cambridge Science Park Milton Road Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB)**

(72) Inventeur(s) :  
**BOEHM, Jeffrey Charles ; DAVIES, Thomas Glanmor ; WOOLFORD, Alison Jo-anne ; GRIFFITHS-JONES, Charlotte Mary ; WILLEMS, Hendrika Maria Gerarda ; NORTON, David ; SAXTY, Gordon ; HEIGHTMAN, Thomas Daniel ; LI, Tindy ; KERNS, Jeffrey K. ; DAVIS, Roderick S. ; YAN, Hongxing**

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

---

(54) Titre : **RÉGULATEURS DE NRF2**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des analogues de bisaryle, des compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation en tant que régulateurs de Nrf2.



**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 : 39115	Date de dépôt : 17/12/2014 ; Date d'entrée en phase nationale : 16/06/2016
Déposant : GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED and ASTEX THERAPEUTICS LIMITED	Date de priorité: 18/12/2013
Intitulé de l'invention : RÉGULATEURS DE NRF2	
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 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 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: A EL KADIRI	Date d'établissement du rapport :
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  
779 Pages
- Revendications  
20

**Partie 2 : Rapport de recherche**

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

CIB : C 07D 417/10

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
X	WO20131067036 A1 (UNIV. RUTGERS [US]) 10 Mai 2013	1-8, 14
A	WO201311 22028 A1 (TAKEDA PHARM. [JP]) 22 Août 2013	1-13, 20

**\*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 1-14 & 20 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 9-13 & 20 Revendications 1-8 & 14	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-14 & 20 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 : WO20131067036 A1 (UNIV. RUTGERS [US]) 10 Mai 2013

D2 : WO201311 22028 A1 (TAKEDA PHARM. [JP]) 22 Août 2013

**1. Nouveauté (N) :**

Aucun document de l'état de l'art cité ne divulgue les mêmes caractéristiques techniques contenues dans les revendications 1-14 & 20, par conséquent, l'objet des revendications 1-14 & 20 est nouveau conformément à 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 modulateurs NRF2 (par exemple Hit 2, voir page 12-13, figure 3A et ci-dessus) Qui diffèrent de ceux de la présente demande (voir la revendication 20 et ci-dessus) au moins en ce que les fragments CH2 (a) entre R3 et le noyau phényle et (b) entre les groupements CHR2 et les groupes CO2R1 sont manquants.

Aucune donnée comparative non ambiguë entre les composés de D1 et ceux Actuellement revendiquée a été donnée dans la présente demande. La différence de structure ne peut donc être liée à aucun effet ou propriété supplémentaire. Le problème à résoudre par la présente invention peut donc être considéré comme la fourniture des modulateurs NRF2 alternatifs.

Compte tenu des données d'activité biologique de la présente page 49-55, ledit problème est considéré résolu pour les composés spécifiques qui y sont décrits. Cependant, la portée Les revendications doit être telle qu'elle représente une généralisation raisonnable des exemples divulgués et être spécialement telle que chaque composé entrant dans le champ d'application des revendications fournit réellement une solution au problème sous-jacent à l'invention.

En supposant que les composés 1 à 270 de la présente demande résolvent ce problème, il apparaît clairement qu'ils sont tous de formule Ia (i.a. A n'est jamais tétrazoyle. R12 Est H, etc.). Si ces caractéristiques sont essentielles au profil d'activité spécifique sur lequel la reconnaissance d'une activité inventive est fondée, les revendications doivent être limitées en conséquence. Ainsi, le demandeur doit justifier l'étendue des revendications et, en particulier, s'assurer qu'il ne couvre que les composés qui présentent réellement l'activité physiologique revendiquée. Au stade actuel, la portée des revendications 9-13 et 20 est considérée comme raisonnable.

Dans le domaine de la conception de médicaments, toute modification structurelle d'un composé pharmacologiquement actif est, en l'absence d'une corrélation établie entre les caractéristiques structurales et l'activité, attendue a priori pour perturber le profil d'activité pharmacologique de la structure. Le changement effectué ici (ajoutant CH<sub>2</sub>, espaceurs) entre les composés de D1 et ceux actuellement revendiqués sont a priori censés avoir un grand impact imprévisible sur le comportement biologique. Par conséquent, les présents composés spécifiques peuvent être considérés comme non évidents. Par conséquent, une activité inventive peut être reconnue pour des revendications dont la portée est une généralisation raisonnable de celles-ci. A ce stade une activité inventive peut être reconnue pour l'objet des revendications 9-13 et 20.

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

L'objet des revendications 1-14 & 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 15-19 concerne une méthode 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.