

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 41732 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 417/14; C07D 417/04**

(43) Date de publication :
30.06.2020

(21) N° Dépôt :
41732

(22) Date de Dépôt :
28.12.2017

(71) Demandeur(s) :
MOROCCAN FOUNDATION FOR ADVANCED SCIENCE INNOVATION AND RESEARCH (MAScIR), RABAT DESIGN CENTER, RUE MOHAMED AL JAZOULI, MADINAT AL IRFANE RABAT 10100 (MA)

(72) Inventeur(s) :
BOUHfid RACHID ; QAISS ABOU EL KACEM ; MERGHOUB NAWAL ; EL BOURKADI KHADIJA

(74) Mandataire :
AMMANI ABDELHAQ

(54) Titre : **Molécules dérivées de thiazolylbenzimidazole contenant des triazoles et leurs utilisations pour le traitement du cancer**

(57) Abrégé : La présente invention concerne la synthèse d'une nouvelle classe des molécules poly hétérocycliques dérivés du thiazolylbenzimidazole contenant le motif triazolique via plusieurs étapes de synthèse, ainsi que l'utilisation de ces molécules dans le domaine de la santé pour le traitement du cancer. Premièrement, la synthèse de la 4-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1Hbenzo[d]imidazole-2-yl)thiazole(1) par une réaction d'alkylation de thiazolylbenzimidazole dans les conditions de la catalyse par transfert de phase avec le bromure de propargyle, deuxièmement, préparation des azides avec l'azoture de sodium et le bromure d'alkyle et Troisièmement, la synthèse de 4-(1-((1-alkyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1Hbenzo[d]imidazol-2-yl)thiazole par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire dans les conditions de la chimie clic. Quatrièmement, la quaternisation des cycloadduits avec iodométhane à reflux, à fin d'augmenter la solubilité de ces produits.

Molécules dérivées de thiazolylbenzimidazole contenant des triazoles et leurs utilisations pour le traitement du cancer

5

Abrégé :

La présente invention concerne la synthèse d'une nouvelle classe des molécules poly
hétérocycliques dérivés du thiazolylbenzimidazole contenant le motif triazolique via plusieurs
10 étapes de synthèse, ainsi que l'utilisation de ces molécules dans le domaine de la santé pour le
traitement du cancer. Premièrement, la synthèse de la 4-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1*H*-
benzo[d]imidazole-2-yl)thiazole(1) par une réaction d'alkylation de thiazolylbenzimidazole
dans les conditions de la catalyse par transfert de phase avec le bromure de propargyle,
deuxièmement, préparation des azides avec l'azoture de sodium et le bromure d'alkyle et
15 Troisièmement, la synthèse de 4-(1-((1-alkyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1*H*-
benzo[d]imidazol-2-yl)thiazole par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire dans les
conditions de la chimie clic. Quatrièmement, la quaternisation des cycloadduits avec
iodométhane à reflux, à fin d'augmenter la solubilité de ces produits.

Molécules dérivées de thiazolylbenzimidazole contenant des triazoles et leurs utilisations pour le traitement du cancer

DOMAINE DE L'INVENTION

[0001] La présente invention concerne la synthèse d'une nouvelle classe des molécules polyhétérocycliques dérivés du thiazolylbenzimidazole contenant le motif triazolique via plusieurs étapes de synthèse, ainsi que l'utilisation de ces molécules dans le domaine de la santé pour le traitement du cancer.

ETAT DE L'ART

[0002] Les composés hétérocycliques biologiquement actifs occupent aujourd'hui une place prépondérante dans notre société puisqu'elles sont à la base de nombreux principes actifs utilisés en médecine, biologie, pharmacologie et d'autres points de vue industriels.

[0003] L'origine de ces molécules peut être naturelle, semi-synthétique ou totalement synthétique. Ce sont des unités structurales indispensables pour les pharmaciens et les biochimistes. Ils ont été utilisés depuis longtemps et leur utilisation et qui se poursuit jusqu'à nos jours. Parmi les différentes classes de ces composés, le thiazolylbenzimidazole et ses dérivés jouent un rôle important comme squelette de base pour la synthèse de beaucoup d'autres produits pharmacologiquement et biologiquement actifs.

[0004] La recherche et le développement de nouvelles molécules chimiques contenant le noyau thiabendazole attire l'attention des chimistes organiciens depuis longtemps en raison de leurs propriétés améliorées dans des domaines variés. En effet les dérivés du thiazolylbenzimidazole grâce à leurs structures polyhétérocycliques spécifiques et leur teneur en azote, elles présentent différentes activités biologiques intéressantes. Les complexes de cette molécule avec le cobalt(II) ont relativement montré une haute activité antibactérienne spécialement contre *Escherichia coli* et *Bacillus subtilis* (Mothilal, Karunakaran, Rajendran, & Murugesan, 2004, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 98 (2), 322–332), aussi quelques dérivés du thiazolylbenzimidazole ont une activité antifongique remarquable (López-García,

Veyrat, Pérez-Payá, González-Candelas, & Marcos, 2003, *International Journal of Food Microbiology*, 89(2–3), 163–170).

[0005] Les recherches ont montré, aussi que les dérivés du thiazolylbenzimidazole possèdent des applications importantes dans le domaine de l'agriculture comme des fongicides contre les maladies des tubercules de la pomme de terre (Bica et al., 2011, *Green Chemistry*, 13(9), 2344), et certains de ses dérivés ont des applications dans le domaine de la santé pour le traitement du cancer (Wisniewski, Glowiak, Opolski, & Wietrzyk, 2001, *Metalbased Drugs*, 8(4), 189–194).

[0006] Les motifs 1,2,3-triazole sont des hétérocycles à cinq chaînons comprenant trois atomes d'azotes. Dans ces dernières années, la chimie des 1,2,3-triazoles, a connu un regain considérable et un intérêt plus prononcé, à cause de diverses propriétés biologiques et pharmacologiques intéressantes enregistrées. Les propriétés biologiques des 1,2,3-triazoles comprennent un large spectre. Elles sont antimicrobiennes (Vijai Kumar Reddy et al., 2016, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 118, 98–106), anti-malariques (Kumar, Pradines, Madamet, & Kumar, 2014, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 86, 113–121), cytotoxiques contre plusieurs tumeurs (Petrova et al., 2015, *Carbohydrate Research*, 417, 66–71), antibactérien (Reddy, Kamala Prasad, Manjunath, & Venkata Ramana, 2016, *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 74(5), 350–357). Ce motif a été préparé via l'approche de click chemistry par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire en présence d'un couple azide-alcyne (Lal, Kumar, Pavan, & Kaushik, 2012, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 22(13), 4353–4357). Cependant, la condensation du 1,2,3-triazole avec le thiazolylbenzimidazole en utilisant 4-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazole-2-yl)thiazole avec l'azide correspondant dans les conditions de la chimie clic, permet l'obtention de composés bioactifs puissants pour des applications pharmacologiques et biologiques. En effet ces molécules d'après leurs propriétés remarquables dans le domaine biologique sont conçues à être exploitées dans le domaine médical comme des anticancéreux.

[0007] Le cancer demeure un problème de santé publique, puisqu'il constitue la deuxième cause de décès dans le monde avec plus de 8.8 millions de morts en 2015. Près d'un décès sur 6 dans le monde est dû au cancer. En 2012, on comptait approximativement 14 millions de nouveaux cas (OMS, Aide-mémoire N°297, 2017). Le nombre de nouveaux cas devrait augmenter de 70% environ au cours des 2 prochaines décennies.

[0008] Le cancer se caractérise principalement par la prolifération anarchique et incontrôlée avec un échappement à la mort cellulaire programmée ou l'apoptose des cellules malignes. Actuellement, le traitement de cette pathologie vise à éradiquer les cellules cancéreuses par différentes stratégies thérapeutiques utilisées seules ou combinées : la chirurgie d'exérèse, la radiothérapie externe ou interne et les traitements médicamenteux. Parmi ces derniers nous trouvons la chimiothérapie cytotoxique, l'immunothérapie, l'hormonothérapie et les thérapies ciblées.

[0009] Malgré le développement de nouvelles molécules anticancéreuses et ayant fait preuve d'efficacité. L'apparition de certaines formes de résistance de quelques cancers comme la résistance multi-drogue (Multi Drug Resistance, MDR) par surexpression d'une glycoprotéine P conférant une résistance croisée vis-à-vis de plusieurs types de médicaments par un mécanisme d'expulsion de la molécule anticancéreuse en dehors de la cellule, ou par la production d'enzymes réparant des lésions spécifiques de la cellule tumorale.

[0010] Le but de ce travail est la préparation et la caractérisation de nouvelles molécules dérivées de thiazolylbenzimidazole contenant le motif triazole via plusieurs étapes, ainsi que l'évaluation de l'activité cytotoxique *in-vitro* de ces molécules contre deux lignées cellulaires cancéreuses.

[0011] A notre connaissance, aucune étude précédente n'a été réalisée pour la synthèse de ces nouvelles molécules polyhétérocycliques à base du thiazolylbenzimidazole pour leur effet anticancéreux notamment contre le cancer du sein et le cancer colorectal.

DESCRIPTION DE L'INVENTION

[0012] L'objectif de cette invention est de préparer de nouvelles molécules polyhétérocycliques à base de thiazolylbenzimidazole comme précurseur de départ. Cette préparation a été divisée en quatre étapes de synthèse, puis une dernière étape concernant l'application de ces molécules dans le domaine de la santé comme des agents anticancéreux contre un panel de cellules cancéreuses humaines.

[0013] Le développement des nouvelles molécules anticancéreuses selon la présente invention.

Les dérivés du thiazolylbenzimidazole ont été synthétisés en plusieurs étapes selon le schéma 1 suivant :

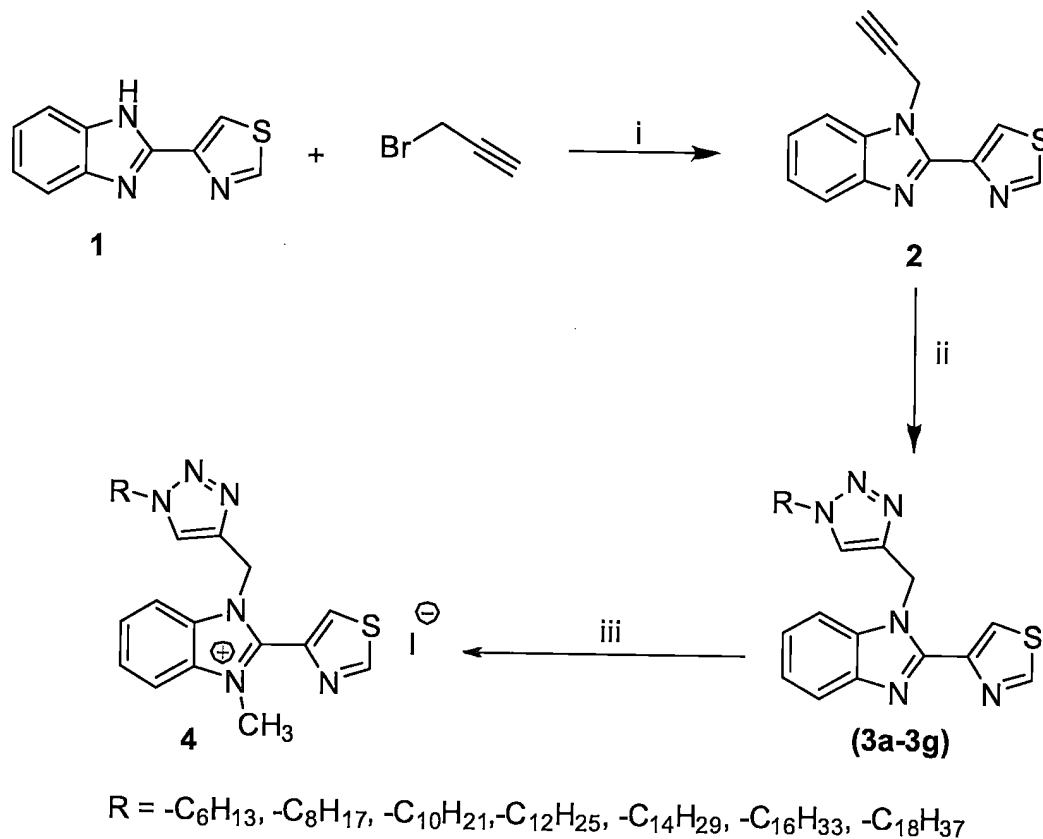


Schéma I

Premièrement, la synthèse de la 4-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-benzo[d]imidazole-2-yl)thiazole (1) par une réaction d'alkylation de thiazolylbenzimidazole dans les conditions de la catalyse par transfert de phase avec le bromure de propargyle. Deuxièmement, préparation des azides avec l'azoture de sodium et le bromure d'alkyle. Troisièmement, la synthèse de 4-(1-((1-alkyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thiazole par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire dans les conditions de la chimie clic. Quatrièmement, la quaternisation des cycloadduits avec l'iodométhane à reflux, à fin d'augmenter la solubilité de ces produits.

[0014] Synthèse de la 4-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1*H*-benzo[d]imidazole-2-yl)thiazole

24.85 mmoles de la thiazolylbenzimidazole sont dissoutes dans 100 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF), 74.54 mmoles de bromure de propargyle y sont ajoutées avec une quantité catalytique du bromure de tétra-*n*-butylammonium et 32.30 mmoles de carbonate de potassium. Le mélange est agité pendant 24 heures à température ambiante. Après filtration des sels, le solvant est éliminé sous pression réduite, et le résidu est repris par le dichlorométhane pour faire précipiter les sels restants. Après une deuxième filtration et évaporation du solvant, le produit est recristallisé dans l'éthanol et récupéré avec un bon rendement de 84%.

[0015] Préparation des azides

A une solution du bromoalcane correspondant (1 éq) dans l'éthanol, on a ajouté de l'azoture de sodium NaN_3 (1 éq). Le mélange réactionnel a été chauffé à 80 ° C pendant 24 heures. Après transformation complète, le mélange réactionnel a été filtré et le résidu a été lavé avec du dichlorométhane. Après élimination du solvant le résidu organique a été extrait avec de l'eau et de l'éther éthylique, la phase organique est séchée sur le sulfate de sodium, puis concentrée sous pression réduite pour donner l'azide avec un rendement de 65%.

[0016] Préparation des cycloadduits

Une solution de 4-(1-(prop-2-yn-1-yl)-1*H*-benzo[d]imidazole-2-yl)thiazole (4.18 mmol) a été ajoutée à une solution de l'azidoalcane en présence de l'ascorbate de sodium avec de sulfate de cuivre, dans l'eau et le *t*-butanol (1:1) comme solvant à température ambiante pendant 48 heures. On évapore le solvant sous pression réduite puis on effectue un lavage du résidu avec le dichlorométhane et l'eau. On récupère le produit après évaporation du dichlorométhane et le résidu est cristallisé dans l'éthanol absolu, les cycloadduits sont récupérés avec un rendement entre 52-88%.

[0017] Quaternisation des cycloadduits

La quaternisation a été effectuée par la condensation de cycloadduits correspondant avec l'iodométhane dans le *N,N*-diéthylformamide (DMF), le mélange réactionnel porte à reflux pendant 24h. L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Le

mélange est concentré sous pression réduite et le résidu obtenu est recristallisé dans l'éthanol pour donner le produit désiré avec un bon rendement entre 53 et 65%.

BREVE DESCRIPTION DES FIGURES :

[0019] **Figure 1** : Etude de l'activité antiproliférative *in-vitro* des molécules synthétisées vis-à-vis des cellules cancéreuses issues du cancer colorectal (lignée cellulaire HT29).

[0020] **Figure 2** : Etude de l'activité antiproliférative *in-vitro* des molécules synthétisées vis-à-vis des cellules cancéreuses issues du cancer du sein (lignée cellulaires MDA-MB-231)

[0021] **Figure 3** : Activité antiproliférative *in-vitro* de la molécule P3', la plus active vis-à-vis de cellules cancéreuses issues du cancer du colorectal (lignée cellulaire HT29).

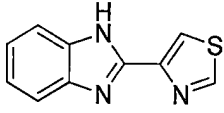
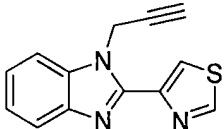
[0022] **Figure 4** : Activité antiproliférative *in-vitro* de la molécule P3', la plus active vis-à-vis de cellules cancéreuses issues du cancer du sein (lignée cellulaires MDA-MB-231).

Exemple : Etude de l'activité antiproliférative *in-vitro* des molécules synthétisées.

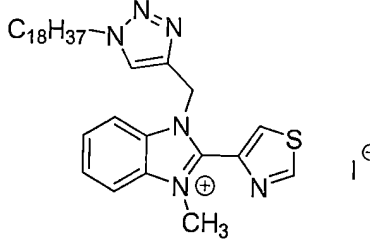
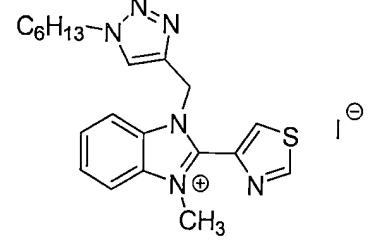
[0023] Après la description détaillée de l'invention, un exemple spécifique cité ci-dessous est donné pour illustrer certains aspects non limitatifs de l'invention.

[0024] Afin d'évaluer l'activité antiproliférative *in vitro* des molécules synthétisées (Tableau 1), nous avons testé ces molécules à différentes concentrations vis-à-vis de deux lignées cellulaires cancéreuses humaines issues d'un cancer du sein MDA-MB-231 (ATCC® HTB-26™) et d'un adénocarcinome colorectal (HT-29 ATCC® HTB-38™).

Tableau 1 : Listes des molécules synthétisées et évaluées pour leurs activités antiprolifératives *in-vitro*.

Référence	Structure	Masse molaire
P1		201.24g/mol
P2		239.30g/mol

P3	 <chem>C18H37N1=NN=C1CN2C=NC3=CC=CC=C3N2C4=CN=CS4</chem>	534.80g/mol
P4	 <chem>C16H33N1=NN=C1CN2C=NC3=CC=CC=C3N2C4=CN=CS4</chem>	506.75g/mol
P5	 <chem>C14H29N1=NN=C1CN2C=NC3=CC=CC=C3N2C4=CN=CS4</chem>	478.70g/mol
P6	 <chem>C12H25N1=NN=C1CN2C=NC3=CC=CC=C3N2C4=CN=CS4</chem>	450.64g/mol
P7	 <chem>C10H21N1=NN=C1CN2C=NC3=CC=CC=C3N2C4=CN=CS4</chem>	422.59g/mol
P8	 <chem>C8H17N1=NN=C1CN2C=NC3=CC=CC=C3N2C4=CN=CS4</chem>	394.54g/mol
P9	 <chem>C6H13N1=NN=C1CN2C=NC3=CC=CC=C3N2C4=CN=CS4</chem>	366.48g/mol

P3'		676.74g/mol
P8'		536.48 g/mol

[0025] Le milieu de culture utilisé pour la croissance des cellules est le milieu MEM, supplémenté par 10% de sérum de veau foetal et un mélange d'antibiotiques Pénicilline/Streptomycine/Néomycine. Les lignées cellulaires sont maintenues à 37°C dans une atmosphère saturée en humidité et contenant 5% de CO₂. Les molécules à tester sont solubilisés dans le diméthylsulfonide (DMSO) avant d'être incorporés dans le milieu complet. La concentration finale du DMSO dans les différentes solutions est inférieure à 0.01%. Ces molécules ont été testées à des concentrations variant de 100 à 12.5 µg/ml et pour les molécules ayant présentées des activités importantes des concentrations de 25 à 0.2 µg/ml ont été réalisées.

[0026] La viabilité cellulaire est déterminée par la technique du MTT (3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl tétrazolium bromide). L'absorbance de la solution sera alors quantifiée au spectrophotomètre à 550 nm. Les valeurs de densité optique (DO) sont directement corrélées aux concentrations de MTT intracellulaire métabolisé et sont donc proportionnelles au nombre de cellules vivantes.

[0027] Les cellules sontensemencées dans des plaques de 96 puits pendant 24 h à 37°C. Après incubation pendant 72h à 37°C. Un test de 4 heures avant la fin de l'incubation, 10 µl d'une solution de MTT (5 mg/ml) sont ajoutés dans les puits. Les plaques sont mises à incuber pendant 4 heures à 37°C, 5% de CO₂. Le milieu de culture est ensuite éliminé et un même volume de DMSO est ajouté dans chaque puits. L'absorbance est déterminée à 570nm dans un lecteur de microplaques et les résultats sont exprimés en pourcentage de viabilité des

cellules traitées par rapport à celles non traitées. L'indice de cytotoxicité (IC) est calculé à l'aide de la formule suivante, avec T et C : moyenne des densités optiques des fractions testées et des contrôle.

$$\%IC = (1 - (T/C)) \times 100.$$

[0028] L'évaluation de l'activité antiproliférative *in-vitro* des molécules dérivées de thiazolylbenzimidazole synthétisées a montré que la molécule de base, thiazolylbenzimidazole seul (P1) ne présente aucune activité inhibitrice de la croissance des cellules cancéreuses des deux lignées HT29 et MDA-MB-231. De même, le produit P2 issu de la substitution par alkylation du thiazolylbenzimidazole (P1) par le groupement propargylique, n'a pas montré d'activité antiproliférative des cellules des deux lignées.

[0029] La formation du cycle triazolique liée à différentes chaînes alkylées par réaction de cycloaddition du 1,3-dipolaire affecte l'activité antiproliférative des cellules cancéreuses par rapport à la molécule de départ P2. Les molécules P4, P5, et P6 dans lesquelles le groupement triazole contenant une chaîne carbonée qui varie de ($C_{16}H_{33}$, $C_{14}H_{29}$, $C_{12}H_{25}$ et C_6H_{13}) n'ont pas montré une activité inhibitrice de la croissance cellulaire des deux lignées cellulaires HT29 et MDA-MB-231. Cependant, le produit P3 dans lequel le groupement triazole contient une chaîne carbonée de ($C_{18}H_{37}$) n'est pas soluble dans le DMSO (solvant utilisé pour la solubilisation des molécules à tester).

[0030] Les molécules P7, P8 dans lesquelles le groupement triazole contenant des chaînes carbonées de ($C_{10}H_{21}$) et (C_8H_{17}) présentent un effet inhibiteur modéré de la croissance des cellules cancéreuses des deux lignées avec des valeurs d'IC₅₀ comprises entre (44 et 94 μ M) (Tableau 2).

[0031] Afin d'améliorer la solubilité du cycloadduit P3 dont la chaîne carbonée liée au groupement triazole est de ($C_{18}H_{37}$), une réaction de quaternisation en utilisant de l'iodométhane a été réalisée. De plus, la même réaction a été réalisée avec le produit P8 qui avait montré une activité antiproliférative modérée vis-à-vis des deux lignées. Le traitement des cellules cancéreuses des deux lignées cellulaires cancéreuses par ces dernières molécules a montré que le produit thiazolylbenzimidazole P3' dont la chaîne carbonée liée au groupement triazole est de ($C_{18}H_{37}$) sous forme cationique, montre une activité inhibitrice importante de la croissance des deux lignées cellulaires comparable à celle des médicaments anticancéreux de référence à savoir la Doxorubicine et l'Etoposide utilisés comme contrôle positif. Les valeurs

d'IC₅₀ de 1.28±0.32 μM et 3.45±0.25μM, respectivement pour les lignées HT29 et MDA-MB-231 (Tableau 2). Cependant, le produit thiazolylbenzimidazole P8' dont la chaîne C₆H₁₃ n'a pas montré d'effet inhibiteur de la croissance des deux lignées cellulaires cancéreuses. De ce fait, la molécule thiazolylbenzimidazole P3' dont la chaîne carboné lié au groupement triazole est C₁₈H₃₇ sous forme cationique, présente une activité anticancéreuse intéressante notamment contre le cancer du sein et le cancer colorectal.

Tableau 2 : Valeurs des IC₅₀ de molécules synthétisées vis-à-vis des différentes lignées cellulaires cancéreuses.

Molécule testée	IC ₅₀ (μM)	
	Lignée HT29	Lignée MDA-MB 231
P1	>100	>100
P2	>100	>100
P3	Non soluble	Non soluble
P4	>100	>100
P5	>100	>100
P6	94.84±0.10	>100
P7	49.24±0.36	94±4.24
P8	44±1.41	70.66±14.97
P9	>100	>100
P3'	1.28±0.32	3.45±0.25
P8'	>100	>100
Etoposide	36.59±1.50	>100
Doxorubicine	4.94±1.34	0.09±0.03

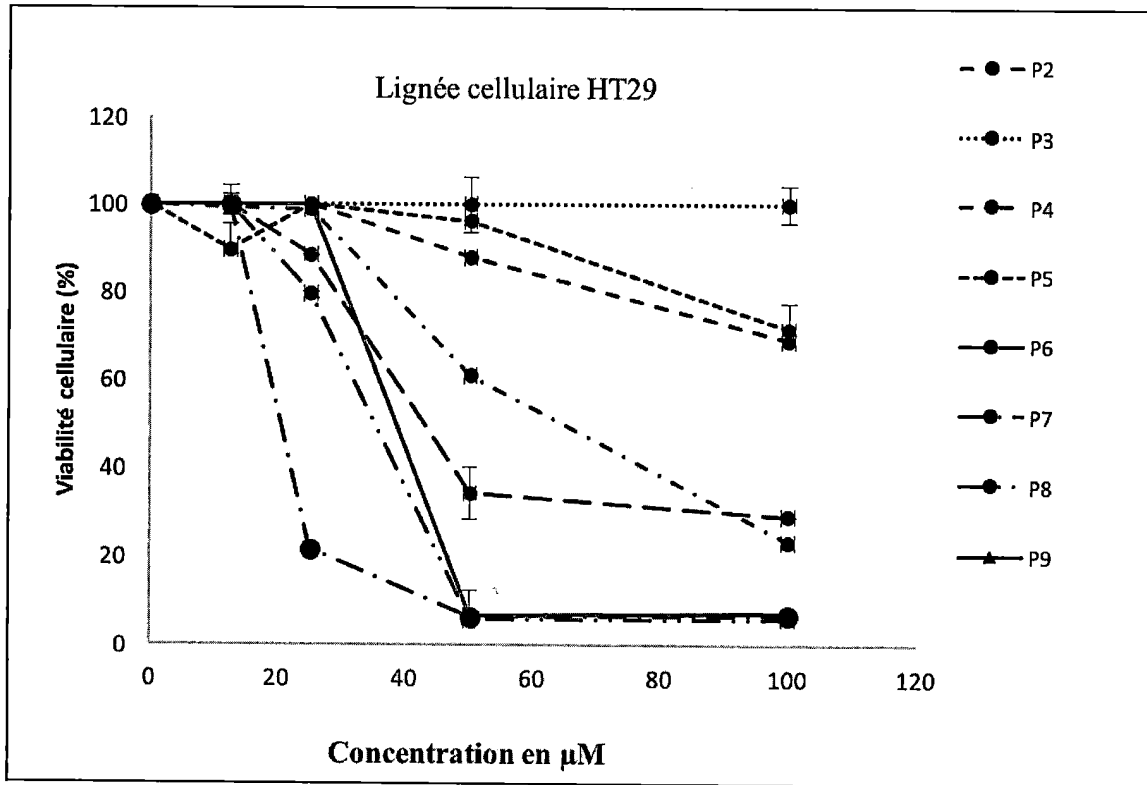


Fig. 1

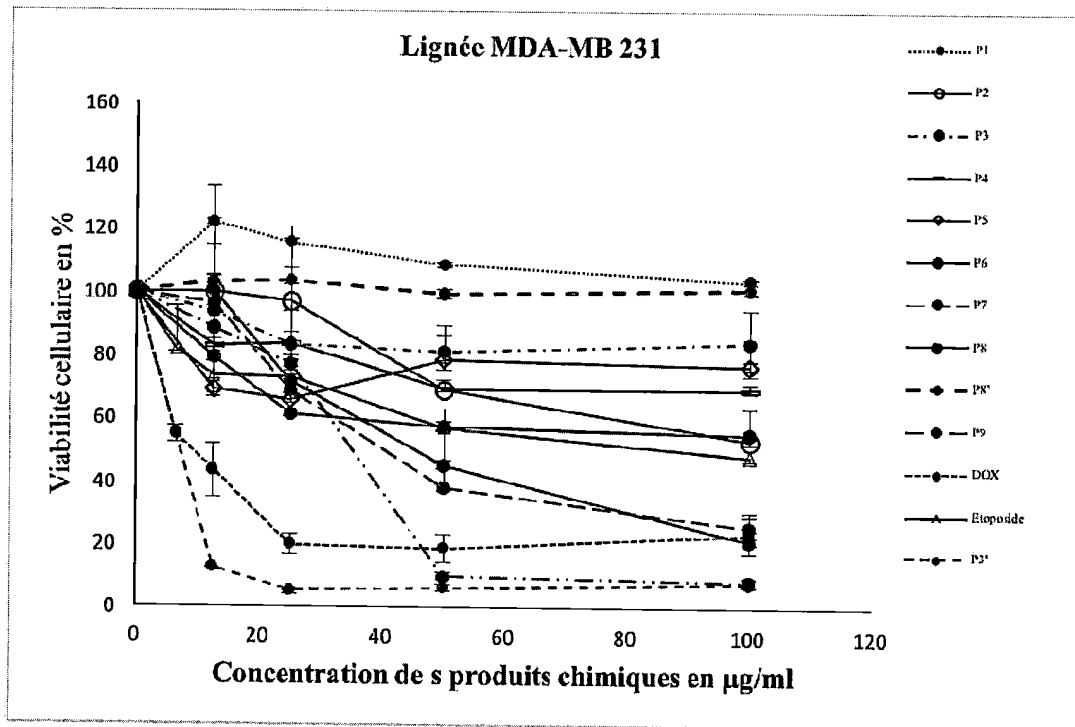


Fig. 2

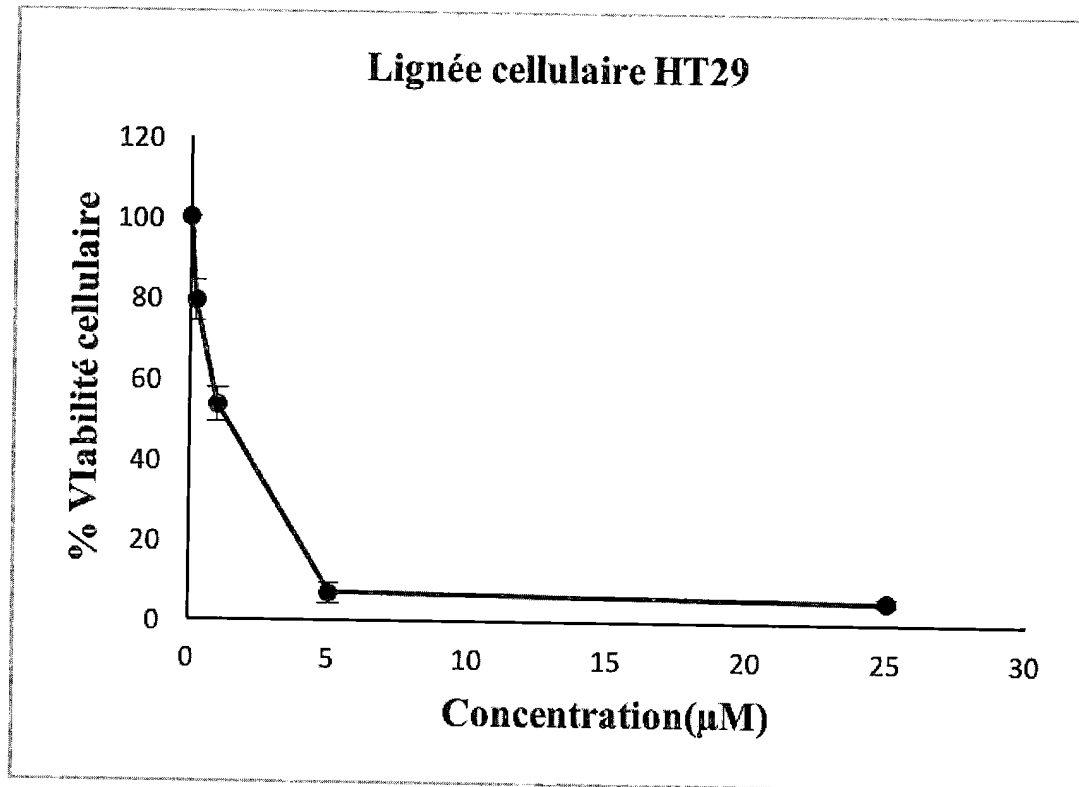


Fig.3

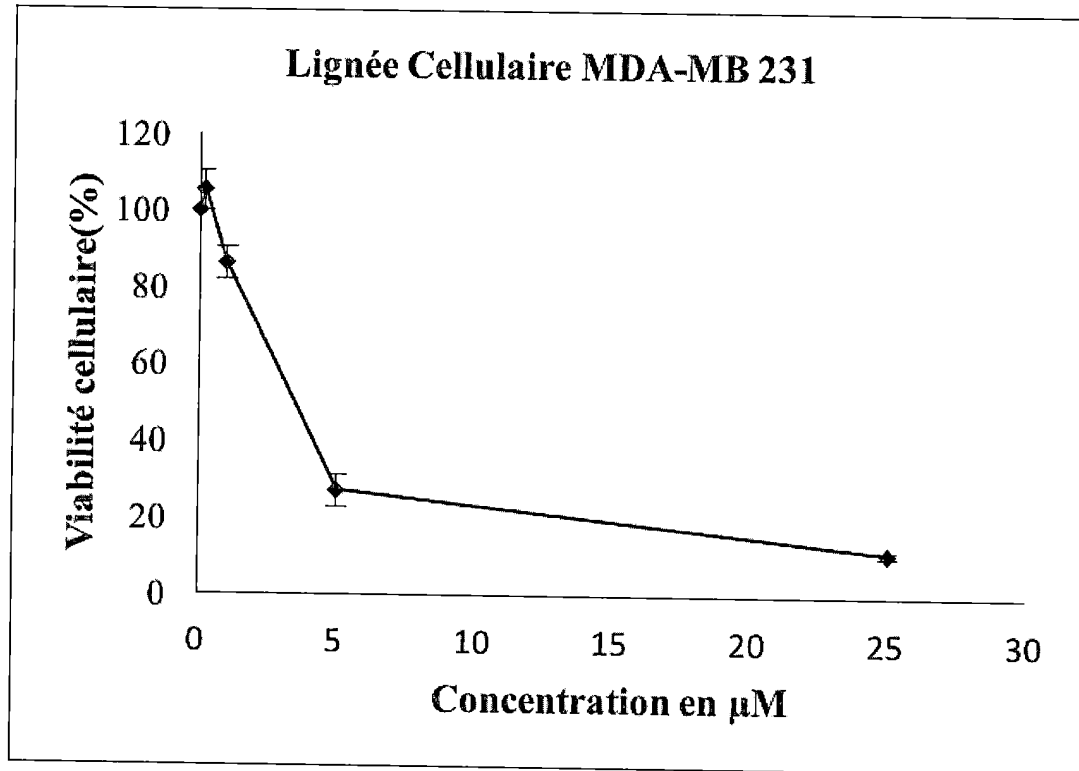
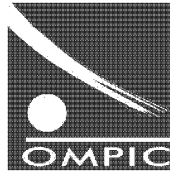


Fig. 4



**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 : 41732	Date de dépôt : 28/12/2017
Déposant : MOROCCAN FOUNDATION FOR ADVANCED SCIENCE INNOVATION (MAScIR)	
Intitulé de l'invention : Molécules dérivées de thiazolylbenzimidazole contenant des triazoles et leurs utilisations pour le traitement du cancer	
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: A.MESLOHI	Date d'établissement du rapport : 01/05/2018
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	

Partie 1 : Considérations générales		
<i>Cadre 1 : base du présent rapport</i>		
Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :		
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Description</u> 10 Pages • <u>Revendications</u> 9 • <u>Planches de dessin</u> 4 		
Partie 2 : Rapport de recherche		
Classement de l'objet de la demande :		
CIB : C07D417/04 ; C07D417/14		
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	WO2010108187; BRANDEIS UNIVERSITY et al; 23/09/2010 Figure 5 (Composé 34)	1-4,6-9
*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		
<i>Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle</i>		
Nouveauté (N)	Revendications 1-4,6-9 Revendications Aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1-4,6-9 Revendications Aucune	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-4,6-9 Revendications Aucune	Oui Non
<p>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</p> <p>D1 : WO2010108187</p> <p>1. Nouveauté (N) :</p> <p>Aucun des documents cités ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques de la revendication 1, d'où l'objet de ladite revendication est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13. Par la suite, les revendications 2-4,6-9 dépendantes sont aussi nouvelles.</p> <p>2. Activité inventive (AI) :</p> <p>Le document D1 qui est considéré comme étant l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 décrit un composé (Figure 5 – Composé 34) structurellement proche des composés revendiqués, qui est un inhibiteur de l'IMPDH pouvant être utilisé contre le cancer</p> <p>La différence entre la revendication 1 et le document D1 réside dans les radicaux (R1, R2 et R3)</p> <p>Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture de composés dérivés de la thiazolylbenzimidazole efficaces pour le traitement du Cancer.</p> <p>La solution proposée par la présente demande implique une activité inventive pour les raisons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les composés de la présente demande ne peuvent pas être déduits de manière évidente en prenant en compte simplement les composés du document D1. - Les tests expérimentaux fournis par le déposant prouvent que les composés revendiqués résolvent le problème posé - Aucun des documents de l'art antérieur ne suggère d'introduire de telles modifications structurelles sur les composés de l'art antérieur afin de résoudre le problème posé. <p>Par conséquent, l'objet de la revendication 1 implique une activité inventive conformément à l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.</p> <p>Les revendications 2-4,6-9 dépendent de la première revendication dont l'objet est considéré inventif pour les raisons énoncées ci-dessus, ainsi elles satisfont également, en tant que telles, aux exigences de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13 concernant l'activité inventive.</p>		

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

L'objet des revendications 1-4,6-9 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

La revendication 5 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.