



(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 41744 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/00; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **30.08.2019**

-
- (21) N° Dépôt : **41744**
- (22) Date de Dépôt : **29.12.2017**
- (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) : **EL BOURKADI KHADIJA ; MERGHOUB NAWAL ; QAISS ABOU EL KACEM ; BOUHFID RACHID**
- (74) Mandataire : **AMMANI ABDELHAQ**

-
- (54) Titre : **Liquides ioniques dérivés du thiabendazolium et leurs applications dans le domaine médical**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé de synthèse de nouveaux liquides ioniques ayant des activités antiprolifératives des cellules cancéreuses, et leurs applications thérapeutiques, en tant qu'agents anticancéreux. Une nouvelle gamme de liquides ioniques organiques a été préparé en utilisant le thiabendazolium comme précurseur de départ, par alkylation du thiabendazole en présence des agents alkyles ayant des chaînes aliphatiques de longueur de chaîne entre C8 jusqu'à C18, suivi par une réaction de quaternisation en utilisant l'iodométhane, Les produits issus de cette réaction ont été subi une réaction de métathèse en présence de différents contre anion. Les molécules ainsi, obtenues ont été évaluées pour de leurs activités antiprolifératives in vitro vis-à-vis des lignées cellulaires cancéreuses humaines.

Liquides ioniques dérivés du thiabendazolium et leurs applications dans le domaine médical

Abrégé :

[0001] La présente invention concerne un procédé de synthèse de nouveaux liquides ioniques ayant des activités antiprolifératives des cellules cancéreuses, et leurs applications thérapeutiques, en tant qu'agents anticancéreux. Une nouvelle gamme des liquides ioniques organiques a été préparé en utilisant le thiabendazolium comme précurseur de départ, par alkylation du thiabendazole en présence des agents alkyles ayant des chaînes aliphatiques de longueur de chaîne entre C₈ jusqu'à C₁₈, suivi par une réaction de quaternisation en utilisant l'iodométhane, Les produits issus de cette réaction ont été subi une réaction de métathèse en présence de différents contre anion. Les molécules ainsi, obtenues ont été évaluées pour de leurs activités antiprolifératives *in vitro* vis-à-vis des lignées cellulaires cancéreuses humaines.

Liquides ioniques dérivés du thiabendazolium et leurs applications dans le domaine médical

DOMAINE DE L'INVENTION

[0001] La présente invention concerne un procédé de synthèse de nouveaux liquides ioniques ayant des activités antiprolifératives des cellules cancéreuses, et leurs applications thérapeutiques, en tant qu'agents anticancéreux.

ÉTAT D'ART

[0002] L'apparition de tumeurs résistantes limite considérablement l'efficacité des chimiothérapies conventionnelles. L'une des caractéristiques du cancer est la prolifération rapide et anarchique de cellules anormales qui peuvent également se répandre dans d'autres organes formant, ainsi des métastases. C'est pourquoi les chercheurs explorent diverses pistes thérapeutiques, notamment la mise au point de nouveaux médicaments actifs sur les cancers résistants et empêchant la formation de métastases. De ce fait, de nombreux laboratoires investissent dans la recherche et au développement de nouvelles molécules de plus en plus efficaces et surtout plus sélectives, afin de limiter le problème de prolifération des cellules cancéreuses.

[0003] Le cancer est une cause majeure de décès dans le monde (8.8 millions de décès en 2015). Parmi les principaux cancers, il y a le cancer du sein avec 571.000 décès et le cancer colorectal avec 774 000 décès (OMS, Aide-mémoire N°297, 2017).

[0004] Durant les dernières décennies, une croissance considérable dans le développement de nouvelles thérapies anticancéreuses a été constatée. Cependant, l'efficacité de la chimiothérapie est limitée par les phénomènes de résistance. Tous les cancers ne sont pas également sensibles aux médicaments anticancéreux. Les cellules cancéreuses possèdent ou acquièrent la possibilité de contourner les mécanismes d'actions de la chimiothérapie. Certains types de cancers sont naturellement résistants à tous les médicaments. D'autres sont d'abord sensibles, mais développent des capacités de résistance au cours de traitements qui deviennent moins efficaces pendant tout au long du traitement. D'où l'intérêt de développer de nouvelles molécules thérapeutiques contre les différentes formes de cancers.

[0005] Depuis plusieurs années, les molécules organiques hétérocycliques d'origine synthétique suscitent un intérêt indéniable dans divers secteurs de la chimie médicinale. Parmi ces molécules, les liquides ioniques. Par définition les liquides ioniques sont des sels purs possédant un point de fusion inférieur à 100°C. Les plus courants sont constitués d'un cation organique volumineux et d'un contre-anion, organique ou non. Leurs propriétés physico-chimiques sont très attrayantes, elles dépendent fortement de la nature de la paire anion-cation.

[0006] Les propriétés physico-chimiques des liquides ioniques (grande stabilité thermique, bonne conductivité électrique, viscosité raisonnable, large domaine liquide, faible tension de vapeur, haute conductivité thermique) confèrent à ces molécules un milieu réactionnel très intéressant pour la chimie appliquée permettant notamment de travailler à haute température avec de bonne dispersion de la chaleur, à cause de ces diverses propriétés, cette classe des molécules occupent une place appréciable dans plusieurs domaines, En effet, Les différentes classes des liquides ioniques ont été étudiés de manière intensive pour la synthèse de composés biologiquement actifs allant d'herbicides et de fongicides à des médicaments utilisables en thérapeutique. Ces études ont conduit à la découverte d'une grande variété de composés qui sont d'un grand intérêt du point de vue scientifique.

[0007] Le thiabendazolium et ses dérivés constituent une classe des composés organiques hétérocycliques caractérisés par différentes activités pharmacologiques et biologiques importantes, ils ont été utilisés comme des fongicides pour la conservation des pommes de terre (Katharina Bica et al, Green Chem., 2011, 13, 2344), une très haute activité antibactérienne spécialement contre *Bacillus*, *Coccus* et *Fungi* (Juliusz Pernak et al, Medicinal Sciences, Sieroca., 2002, 10, 61-771), d'autre part, plusieurs liquides ioniques à base de dérivés de thiabendazolium ont été synthétisés et utilisés dans le développement des agents anticancéreux (Sanjay V. et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, 581-585), une autre classe de ces composés à base d'imidazolium ont été utilisés comme des agents antifongiques (V.Z. Bergamo et al, Letters in Applied Microbiology., 2014, 02, 66-8254). L'importance des liquides ioniques dans différents domaines (Olga KUZMINA et al, London, UK., 2016), a incité les chercheurs à développer de nombreuses méthodes de synthèse et à trouver de nouveaux domaines d'application.

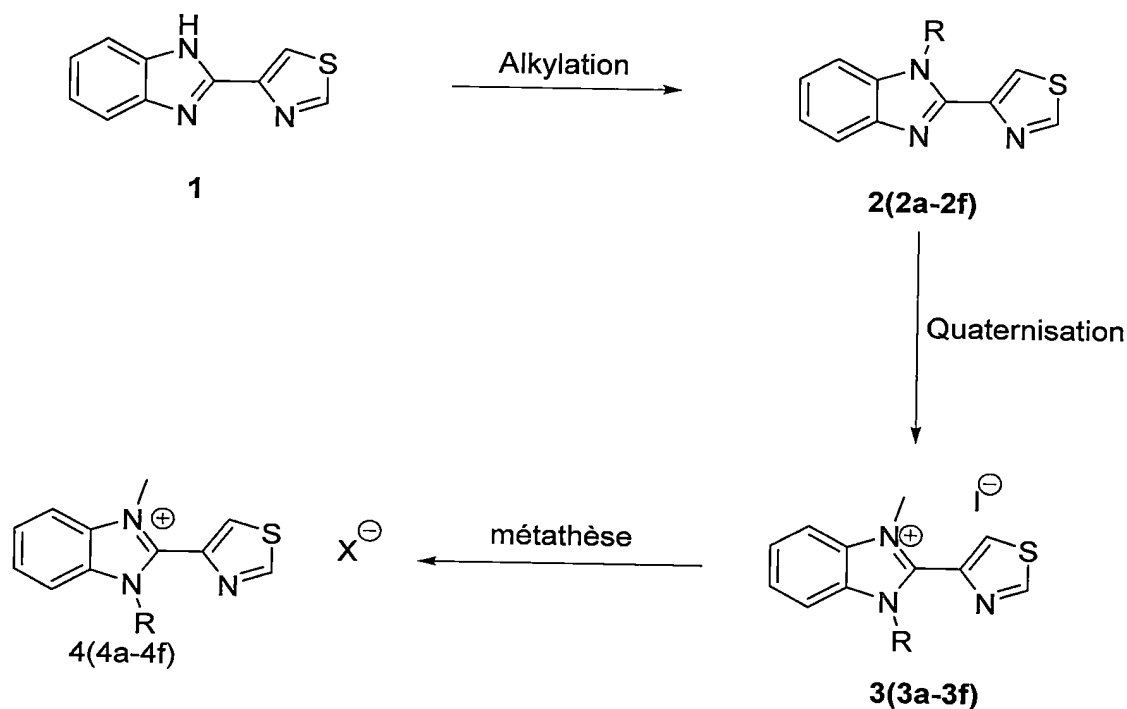
[0008] L'intérêt de ce travail est de synthétiser des nouveaux liquides ioniques dérivés de thiabendazole comme squelette de base avec une série des contre ions organiques et

inorganiques, ainsi que l'étude de l'activité antiproliférative *in vitro* des molécules synthétisées vis-à-vis des lignées cellulaires cancéreuses issus du cancer du sein et du cancer colorectal.

[0009] A notre connaissance, aucune étude précédente n'a été réalisée pour la synthèse de ces nouveaux liquides ioniques à base du thiabendazole ni pour leur effet anticancéreux notamment contre le cancer du sein et le cancer colorectal.

DESCRIPTION DE L'INVENTION

[0010] L'objectif de ce brevet est de préparer une nouvelle gamme des liquides ioniques organiques (Figure 1) en utilisant le thiabendazolium comme précurseur de départ, par alkylation du thiabendazole en présence des agents alkyles ayant des chaînes aliphatiques de longueur de chaîne entre C₈ jusqu'à C₁₈, suivi par une réaction de quaternisation en utilisant l'iodométhane. Les produits issus de cette réaction ont été subis une réaction de métathèse en présence de différents contre anion. Les molécules ainsi, obtenues ont été évaluées pour de leurs activités antiprolifératives *in vitro* vis-à-vis des lignées cellulaires cancéreuses humaines.



R: -C₆H₁₃, -C₈H₁₇, -C₁₀H₂₁, -C₁₂H₂₅, -C₁₄H₂₉, -C₁₆H₃₃, -C₁₈H₃₇
 X: NO₃⁻, BF₄⁻, CF₃SO₃⁻

Schéma 1

[0011] Synthèse de 4-(1-alkyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thiazole

L'alkylation du thiabendazole a été effectué dans les conditions de la catalyse par transfert de phase. 24.85 mmol de thiabendazole sont dissoutes dans 80 ml de Diméthylformamide (DMF), trois équivalents d'agents alkylants y sont ajoutés avec une quantité catalytique du bromure de tétra-n-butylammonium et 32.30 mmol de carbonate de potassium. Le mélange est agité pendant 12 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, les produits sont recristallisés dans l'éthanol avec des bons rendements entre 80% et 69%.

[0012] Synthèse de iodure de 1-alkyl-3-méthyl-2-(thiazol-4-yl)-1-H-benzo[d]imidazol-3-ium

Dans un ballon de 250 ml, on met 12.76 mmol de 4-(1-alkyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thiazole dans 80 ml de DMF avec 63.80 mmol d'iodométhane à 100°C pendant 24 heures. L'évolution de la réaction est suivie par la chromatographie sur couche mince. Le mélange est concentré sous pression, réduit et le résidu obtenu est recristallisé dans l'éthanol pour donner des produits purs avec des rendements entre 76% et 52%.

[0013] Réaction de métathèse

Les iodures de 1-alkyl-3-méthyl-2-(thiazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-3-ium iodure (**2**) ont été subis à une réaction d'échange par métathèse d'anions dans laquelle un équivalent de (**2**) est dissous dans le méthanol en présence de 1.1 équivalent de contre-anion correspondant à température ambiante pendant trois jours. Le mélange est concentré sous pression, réduit et le résidu obtenu est recristallisé dans l'éther pour donner des liquides ioniques avec des rendements entre 46% et 63%.

BREVE DESCRIPTION DES FIGURES :

[0014] **Figure 1** : Les étapes de synthèse des différentes molécules synthétisées

[0015] **Figure 2** : Etude de l'activité antiproliférative *in-vitro* des liquides ioniques synthétisés (P1, P2, P30, P4, P5, P6, P7 et P13) vis-à-vis des cellules cancéreuses issues du cancer du sein (lignée cellulaire MDA-MB-231).

[0016] **Figure 3** : Etude de l'activité antiproliférative *in-vitro* des liquides ioniques synthétisés (P8, P9, P10, P11, P12, P14, P15, P16, P17 et P18) vis-à-vis des cellules cancéreuses issues du cancer du sein (lignée cellulaire MDA-MB-231).

[0017] **Figure 4** : Etude de l'activité antiproliférative *in-vitro* des liquides ioniques synthétisés les plus actifs (P8, P9, P10, P11, P12) vis-à-vis des cellules cancéreuses issues du cancer colorectal (lignée cellulaire HT29).

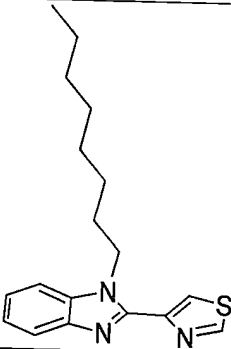
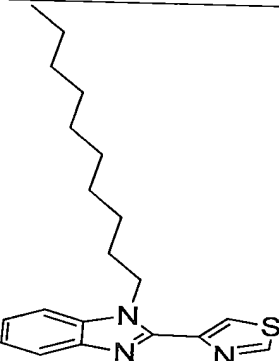
[0018] **Figure 5** : Activité antiproliférative *in-vitro* des liquides ioniques synthétisés les plus actifs (P14, P15, P16, P17 et P18) vis-à-vis des cellules cancéreuses issues du cancer colorectal (lignée cellulaire HT29).

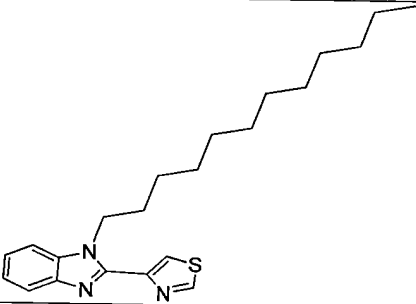
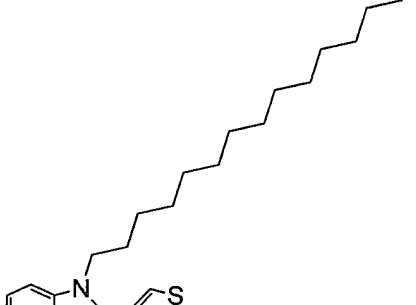
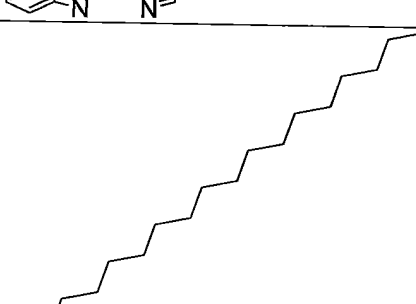
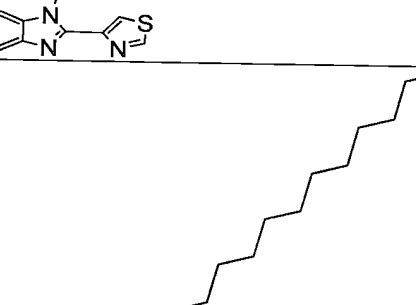
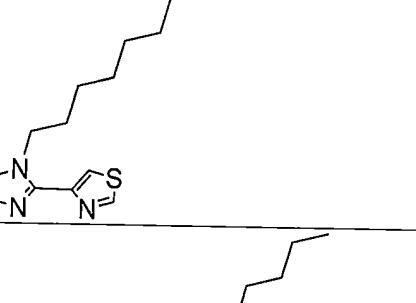
Exemple : Etude de l'activité antiproliférative *in-vitro* des molécules synthétisées.

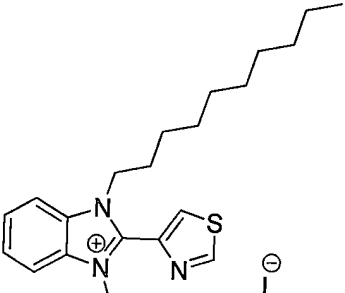
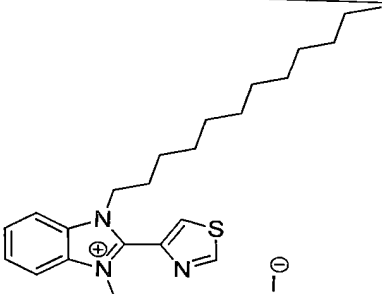
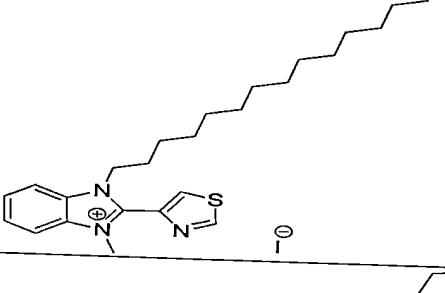
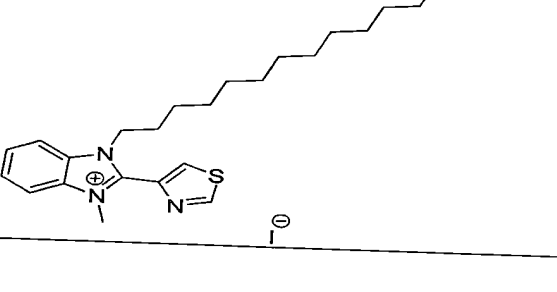
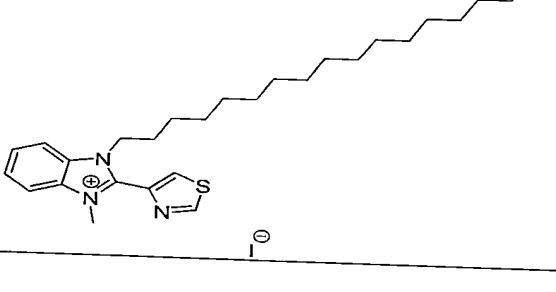
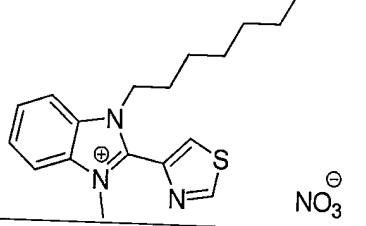
[0019] Après la description détaillée de l'invention, un exemple spécifique cité ci-dessous est donné pour illustrer certains aspects non limitatifs de l'invention.

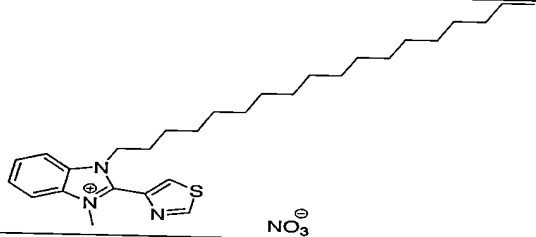
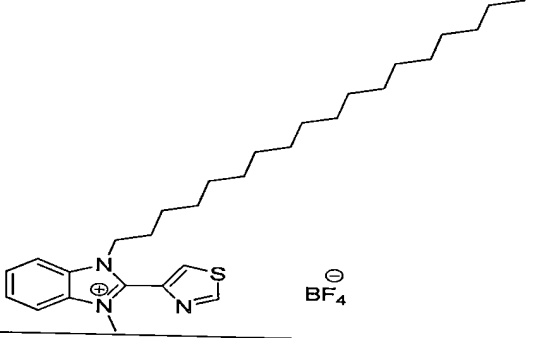
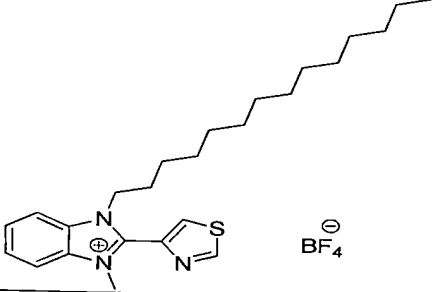
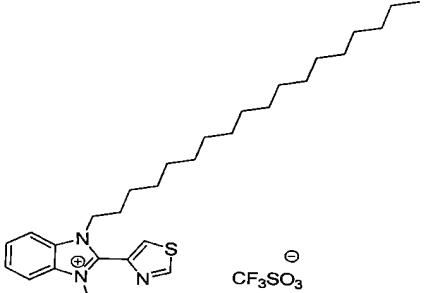
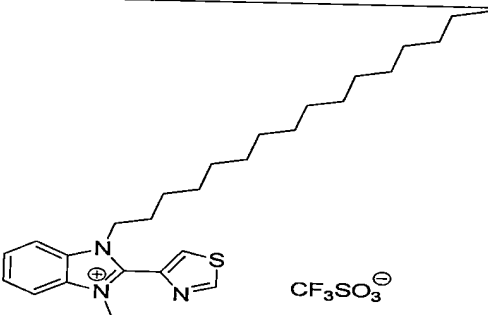
[0020] Afin d'évaluer l'activité antiproliférative *in vitro* des molécules synthétisées (Tableau 1), nous avons testé ces molécules à différentes concentrations vis-à-vis de deux lignées cellulaires cancéreuses humaines issues d'un cancer du sein MDA-MB-231 (ATCC® HTB-26™) et d'un adénocarcinome colorectal (HT-29 ATCC® HTB-38™).

Tableau 1 : listes des molécules synthétisées et évaluées pour leur activité antiproliférative *in vitro*

Référence	Structure	Masse molaire
P1		313.249g/mol
P2		341.51g/mol

P3		369.57g/mol
P4		397.62g/mol
P5		425.67g/mol
P6		453.73g/mol
P7		455.40g/mol

P8		483.45g/mol
P9		511.51g/mol
P10		539.56g/mol
P11		567.21g/mol
P12		595.67g/mol
P13		390.50g/mol

P14	 <chem>CN1C(=N2C(=CN=C2S)C1)CCCCCCCCCCCCCCCCCCCC</chem> NO_3^-	530.77g/mol
P15	 <chem>CN1C(=N2C(=CN=C2S)C1)CCCCCCCCCCCCCCCCCCCC</chem> BF_4^-	555.57g/mol
P16	 <chem>CN1C(=N2C(=CN=C2S)C1)CCCCCCCCCCCCCCCCCCCC</chem> BF_4^-	499.28g/mol
P17	 <chem>CN1C(=N2C(=CN=C2S)C1)CCCCCCCCCCCCCCCCCCCC</chem> CF_3SO_3^-	617.83g/mol
P18	 <chem>CN1C(=N2C(=CN=C2S)C1)CCCCCCCCCCCCCCCCCCCC</chem> CF_3SO_3^-	589.78g/mol

[0021] Les lignées cellulaires utilisées sont cultivées dans le milieu de culture MEM, supplémenté par 10% de sérum de veau foetal et un mélange d'antibiotiques Pénicilline/Streptomycine/Néomycine, à 37°C dans une atmosphère saturée en humidité et contenant 5% de CO₂. Les molécules à tester sont solubilisées dans le diméthylsulfoxyde

(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 sont 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.

[0022] 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 est réalisé par spectrophotomètre à 550 nm. Les valeurs de densité optique (DO) du MTT métabolisé viables sont proportionnelles au nombre de cellules vivantes.

[0023] Les cellules des deux lignées cellulaires sont traitées par différentes concentrations pendant 72h à 37°C. La viabilité des cellulues est estimée par le test MTT. Après 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.

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

[0024] L'évaluation de l'activité antiproliférative *in vitro* des liquides ioniques synthétisés dérivés duthiabendazolium (Figure 1), a montré que les produits alkylés (P1, P2, P3) dans lesquels la chaîne carbonée variant de (C8, C10, C12), présentent une faible activité inhibitrice de la croissance des cellules cancéreuses de la lignée MDA-MB-231 avec des valeurs d'IC₅₀ de comprises entre (41 et 66 µM) (Tableau 2). Cependant, les produits P4, P5, et P6 dans lesquels la chaîne carbonée variant de (C14, C16, C18) ne présentent aucune activité antiproliférative *in vitro* vis-à-vis de la même lignée (Figure 2).

[0025] Afin d'améliorer l'activité antiprolifératif de ces molécules, une réaction de quaternisation en utilisant l'iodométhane a été réalisée. Le traitement des cellules cancéreuses des deux lignées cellulaires cancéreuses par ces dernières molécules, a montré que les liquides ioniques de l'iodure 1-alkyl-3-méthyl-2-(thiazol-4-yl)-1*H*-benzo[d]imidazol-3-ium (P8, P9, P10, P11, P12) sous forme cationique, montre une activité inhibitrice de la croissance

cellulaire cancéreuse plus élevée, vis-à-vis de la lignée MDA-MB-231, avec des valeurs d'IC₅₀ comprises entre (4.37 et 15.07 μM) (Tableau 2). De même, ces dernières molécules (P8, P9, P10, P11, P12) testées vis-à-vis de la lignée cellulaire issue du cancer colorectal HT29, ont montré une activité antiproliférative relativement plus importante par rapport à la lignée MDA-MB-231 avec des valeurs d'IC₅₀ compris entre (1.55 et 6.03 μM) (Figure 3 et 4).

[0026] Notons que la réaction d'échange cationique (Métathèse) avec les iodure de 1-alkyl-3-méthyl-2-(thiazol-4-yl)-1*H*-benzo[d]imidazol-3-ium (P14, P15, P16, P17, P18), en utilisant les contre anions à savoir NO₃⁻, BF₄⁻, CF₃SO₃⁻, améliore l'activité antiproliférative in vitro des liquides ioniques synthétisés vis-à-vis des deux lignées cellulaires testées (Figure 3 et 5) avec des valeurs d'IC₅₀ comprises entre (0.94 - 6.14 μM) et (3.25 - 9.49 μM), respectivement pour les lignées HT29 et MDA-MB-231 (Tableau 2). Ces activités sont comparables à celles des médicaments anticancéreux de référence la Doxorubicine et l'Etoposide qui sont utilisés comme contrôle positif.

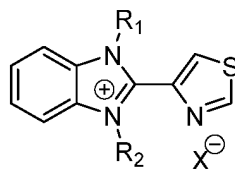
[0027] De ce fait, les liquides ioniques synthétisés issus, soit de la réaction de quaternisation ou de métathèse avec les différents contre anions, présente une activité anticancéreuse potentielle notamment contre le cancer du sein et le cancer colorectal.

Tableau 2 : Valeurs des IC₅₀ des molécules synthétisées vis-à-vis des lignées cellulaires testées

Molécule testée	IC ₅₀ en μM	
	MDA-MB 231	HT29
P1	43.16±3.90	ND
P2	66.28±0.70	ND
P3	41.18±1.66	ND
P4	>100	>100
P5	>100	>100
P6	>100	>100
P7	12.20±0.12	ND
P8	8.25±0.35	5.72±0.83
P9	15.07±1.6	6.03±1.6
P10	9.03±0.68	3.25±0.15

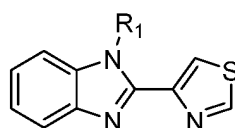
Revendications :

1. Liquides ioniques ayant des activités antiprolifératives des cellules cancéreuses **caractérisé en ce qu'il** est à base de 2-thiazolylbenzimidazole



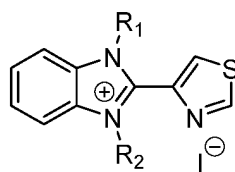
(1)

2. Utilisation du liquide ionique de la revendication 1 pour le traitement de différents cancers notamment le cancer du sein et le cancer colorectal.
3. Procédé de préparation de liquide ionique ayant des activités antiprolifératives des cellules cancéreuses **caractérisé en ce que** la préparation de 4-(1-alkyl-1H-benzimidazol-2-yl)thiazole est effectuée dans les conditions de la catalyse par transfert de phase en utilisant le *N,N*-diméthylformamide (DMF) comme solvant, une quantité catalytique du bromure de tétra-*n*-butylammonium (BTBA) et de carbonate de potassium (K_2CO_3) et des agents alkylants avec différent alkyl (R), de structure (1) :



(2)

4. Procédé de préparation de liquide ionique ayant des activités antiprolifératives des cellules cancéreuses selon la revendication 3, **caractérisé en ce que** R_1 représente un groupement alkyl de formule chimique C_nH_{2n+1} avec n varie entre 1 et 24.
5. Procédé de préparation de liquide ionique ayant des activités antiprolifératives des cellules cancéreuses selon les revendications 3 et 4, **caractérisé en ce qu'une** réaction de quaternisation de la molécule de structure (1) a été effectuée à reflux à $80^\circ C$ dans le *N,N*-diméthylformamide en présence d'iodoalkane pendant 24 heures, pour aboutir à la structure (2).



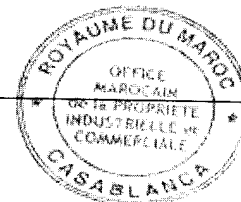
(3)

6. Procédé de préparation de liquide ionique ayant des activités antiprolifératives des cellules cancéreuses selon les revendications 3,4 et 5 **caractérisé en ce que** R₂ dans la molécule de structure (2) représente un groupe C_nH_{2n+1} avec 1 ≤ n ≤ 24.
7. Procédé de préparation de liquide ionique ayant des activités antiprolifératives des cellules cancéreuses selon les revendications 3 à 6 **caractérisé en ce qu'**une réaction de métathèse d'anion a été réalisée entre le cation de structure (2) et les anions choisis à température ambiante dans le méthanol.
8. Procédé de préparation de liquide ionique ayant des activités antiprolifératives des cellules cancéreuses selon les revendications 3 à 7 **caractérisé en ce que** le contre anion (X⁻) est choisi parmi {tétrafluoroborate, trifluorométhanesulfonate, nitrate, hexafluorophosphate, ethanoate, trifluoroethanoate, sulfate, hydrogensulfate, alkylsulfate, biscyanamide, bis{(trifluorométhyl)-sulfonyl}amide et tris{(trifluorométhyl) sulfonyl}methanide}.



**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 : 41744	Date de dépôt : 29/12/2017
Déposant : MOROCCAN FOUNDATION FOR ADVANCED SCIENCE, INNOVATION AND RESEARCH (MAScIR)	
Intitulé de l'invention : Liquides ioniques dérivés du thiabendazolium et leurs applications dans le domaine médical	
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: F.LAHCHIMI	Date d'établissement du rapport : 11/07/2018
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> 11 Pages • <u>Revendications</u> 8 • <u>Planches de dessin</u> 2 Pages 		
Partie 2 : Rapport de recherche		
Classement de l'objet de la demande :		
CIB : A61K 31/00, A61P 35/00		
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	Thiabendazole, a well-known antifungal drug, exhibits anti-metastatic melanoma B16F10 activity via inhibiting VEGF expression and inducing apoptosis; Zhang J et al; 01/12/2013 https://doi.org/10.1691/ph.2013.3041	1,3-8
*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

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

Nouveauté (N)	Revendications 1,3-8 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1,3-8 Revendications aucune	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1,3-8 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 : Thiabendazole, a well-known antifungal drug, exhibits anti-metastatic melanoma B16F10 activity via inhibiting VEGF expression and inducing apoptosis

1. Nouveauté (N) :

Aucun des documents cités ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques de la revendication 1,3-8, 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 est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet des revendications 1,3-8 de la présente demande. Il décrit le thiabendazole avec une activité anti-métastatique pour le traitement du mélanome malin, cette molécule qui est connue comme antifongique a significativement supprimé la croissance tumorale avec des taux inhibiteurs de 16,5%, 35,4% et 48,7% à des doses de 20, 40 et 80 mg / kg du thiabendazole.

L'objet de la revendication 1 diffère du document D1 par l'utilisation des liquides ioniques dérivés de thiabendazole comme squelette de base pour le traitement du cancer.

Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture de liquides ioniques à base de thiabendazole pour leur activité antiproliférative notamment contre le cancer du sein et colorectal, ainsi que son procédé de préparation.

La solution proposée pour résoudre le problème technique cité ci-dessus implique une activité inventive pour les raisons suivantes :

- Il n'y a aucune incitation dans les documents de l'art antérieur pour que l'homme de métier procède à la synthèse des liquides ioniques à base de thiobendazole pour le traitement du cancer sans faire preuve d'esprit inventif.
- Les tests expérimentaux fournis par le demandeur sur l'activité antiproliférative des molécules revendiqués vis-à-vis des cellules cancéreuses prouvent que le problème cité ci dessus est résolu.

Par conséquent, l'objet des revendications 1,3-8 implique une activité inventive 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 des revendications 1,3-8 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 2 concerne une méthode du 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.