

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
22 janvier 2004 (22.01.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2004/007522 A3

- (51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : C07J 41/00, A61K 31/565, A61P 15/04, 15/06, 15/12, 9/12
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR2003/002152
- (22) Date de dépôt international : 9 juillet 2003 (09.07.2003)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :  
02/08619 9 juillet 2002 (09.07.2002) FR
- (74) Mandataire : BUREAU D.A. CASALONGA-JOSSE; 8, avenue Percier, F-75008 Paris (FR).

- (81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

- (88) Date de publication du rapport de recherche internationale : 8 avril 2004

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

- (71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : EFFIK [FR/FR]; Batiment 24, Parc Burospace, F-91572 Bievres (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : GRASSET, Etienne, Alfred, Robert [FR/FR]; 54, passage Les enfants du paradis, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR). MENDEZ, Félix [ES/ES]; Fernando Catolico 77, E-28028 Madrid (ES). PAVAN, Carlo [FR/FR]; 26-28, grande rue Charles de Gaulle, F-94130 Nogent sur Marne (FR). TERRACOL, Didier [FR/FR]; 4, allée des Lauriers, F-91370 Verrières le Buisson (FR).



WO 2004/007522 A3

(54) Title: HORMONE-BASED NITROGEN MONOXIDE DONOR COMPOUNDS AND USE THEREOF IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

(54) Titre : COMPOSES A BASE D'HORMONE DONNEURS DE MONOXYDE D'AZOTE ET LEUR UTILISATION EN OBSTETRIQUE ET EN GYNECOLOGIE

(57) Abstract: The invention concerns compounds capable of being fixed on hormone receptors and having a nitrogen monoxide donor group, their use for preventing premature births, increasing cervical dilatation, for use in hormone substitution therapy as anti-hypertensive drug and their therapeutic use for preparing a medicine for use in obstetrics and gynecology.

(57) Abrégé : La présente invention concerne des composés capables de se fixer à des récepteurs d'hormones et possédant un groupement donneur de monoxyde d'azote, leur utilisation pour prévenir des naissances avant terme, augmenter à terme la dilatation du col de l'utérus, être utilisé dans le cadre d'une thérapie substitutive hormonale ou en tant qu'anti-hypertenseur et leur application thérapeutique pour la préparation d'un médicament utilisable en obstétrique et en gynécologie.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 03/02152

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07J41/00 A61K31/565 A61P15/04 A61P15/06 A61P15/12 A61P9/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07J A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 052 675 A (ANTOINE LOCATELLI ET AL) 4 September 1962 (1962-09-04) column 10; example I ---	1,2,4,5, 23-32
X	US 3 494 941 A (LEDIG KURT W ET AL) 10 February 1970 (1970-02-10) column 8, line 35-42 column 7, line 35 - line 55 ---	1-3,5-8
X	US 3 352 891 A (LEDIG KURT W ET AL) 14 November 1967 (1967-11-14) column 1, line 53-56; claims 1-10 ---	1,2,4,5, 23-32
X	DE 16 43 034 A (SCHERING AG) 6 May 1971 (1971-05-06) page 3, paragraph 2; claims 3-17 ---	1-8,12
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
° Special categories of cited documents :		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search  5 December 2003		Date of mailing of the international search report  23/12/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Trifilieff-Riolo, S

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 03/02152

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 446 126 A (RES INST FOR MEDICINE CHEMISTR) 18 August 1976 (1976-08-18) page 8, line 49 page 3, line 24 - line 28 examples 1,2,4-8,10,1,13-16 -----	1-3,5,6, 12
A	WO 98 09948 A (NICOX SA ;DEL SOLDATO PIERO (IT); SANNICOLO FRANCESCO (IT)) 12 March 1998 (1998-03-12) cited in the application page 42, line 14-18 -----	1-33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/FR 03/02152

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
- 2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
See supplementary sheet PCT/ISA/210
  
- 3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- 3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
- 4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**       The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
    No protest accompanied the payment of additional search fees.

## Continuation of Box I.2

Claims 1 to 11 and 22 to 33 of the present application relate to a very wide variety of compounds (and medicines containing same). However, a support basis within the meaning of PCT Article 6 and/or a disclosure within the meaning of PCT Article 5 can be found for only a very limited number of said claimed compounds (and medicines containing same). In the present case, the claims are so lacking in support basis and the disclosure of the invention in the description is so limited that it is not possible to carry out any meaningful search covering the whole claimed spectrum. Consequently, the search was limited to those parts of the claims which are supported and sufficiently disclosed, that is those parts relating to compounds described in Claims 12 to 21 (and medicines containing same).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/02152

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3052675	A	04-09-1962	NONE	
US 3494941	A	10-02-1970	NONE	
US 3352891	A	14-11-1967	US 3394150 A FR 6446 M FR 1510799 A GB 1156422 A US 3452061 A	23-07-1968 12-11-1968 19-01-1968 25-06-1969 24-06-1969
DE 1643034	A	06-05-1971	DE 1643034 A1	06-05-1971
GB 1446126	A	18-08-1976	AU 490361 B2 US 3930970 A AU 6903074 A DE 2424211 A1	20-11-1975 06-01-1976 20-11-1975 27-11-1975
WO 9809948	A	12-03-1998	IT MI961821 A1 AU 729533 B2 AU 4301097 A BR 9712008 A CN 1234792 A WO 9809948 A2 EP 0931065 A2 JP 2000517332 T RU 2210563 C2	04-03-1998 01-02-2001 26-03-1998 24-08-1999 10-11-1999 12-03-1998 28-07-1999 26-12-2000 20-08-2003

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 03/02152

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**

 CIB 7 C07J41/00 A61K31/565 A61P15/04 A61P15/06 A61P15/12  
 A61P9/12

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07J A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 3 052 675 A (ANTOINE LOCATELLI ET AL) 4 septembre 1962 (1962-09-04) colonne 10; exemple I ---	1,2,4,5, 23-32
X	US 3 494 941 A (LEDIG KURT W ET AL) 10 février 1970 (1970-02-10) colonne 8, ligne 35-42 colonne 7, ligne 35 - ligne 55 ---	1-3,5-8
X	US 3 352 891 A (LEDIG KURT W ET AL) 14 novembre 1967 (1967-11-14) colonne 1, ligne 53-56; revendications 1-10 ---	1,2,4,5, 23-32
X	DE 16 43 034 A (SCHERING AG) 6 mai 1971 (1971-05-06) page 3, alinéa 2; revendications 3-17 --- -/--	1-8,12

 Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

 Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*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
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

5 décembre 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23/12/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Trifilieff-Riolo, S

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Demande internationale No  
PCT/FR 03/02152

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>GB 1 446 126 A (RES INST FOR MEDICINE CHEMISTR) 18 août 1976 (1976-08-18) page 8, ligne 49 page 3, ligne 24 - ligne 28 exemples 1,2,4-8,10,1,13-16</p>	1-3,5,6, 12
A	<p>WO 98 09948 A (NICOX SA ;DEL SOLDATO PIERO (IT); SANNICOLA FRANCESCO (IT)) 12 mars 1998 (1998-03-12) cité dans la demande page 42, ligne 14-18</p>	1-33

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De internationale n°  
PCT/FR 03/02152

**Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)**

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1.  Les revendications n<sup>os</sup> se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
  
2.  Les revendications n<sup>os</sup> se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:  
**voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210**
  
3.  Les revendications n<sup>os</sup> sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

**Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)**

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1.  Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
  
2.  Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
  
3.  Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n<sup>os</sup>.
  
4.  Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n<sup>os</sup>.

**Remarque quant à la réserve**

- Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

## SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Les revendications 1-11 et 22-33 présentes ont trait à une très grande variété de composés (et de médicaments les contenant). Un fondement au sens de L'Article 6 PCT et/ou un exposé au sens de l'Article 5 PCT ne peut cependant être trouvé que pour un nombre très restreint de ces composés (et des médicaments les contenant) revendiqués. Dans le cas présent, les revendications manquent à un tel point de fondement et l'exposé de l'invention dans la description est si limité qu'une recherche significative couvrant tout le spectre revendiqué est impossible. Par conséquent, la recherche a été limitée aux parties des revendications qui présentent un fondement et un exposé, c'est à dire les parties ayant trait aux composés décrits dans les revendications 12 à 21 (et médicaments les contenant).

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/FR 03/02152

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 3052675	A	04-09-1962	AUCUN	
US 3494941	A	10-02-1970	AUCUN	
US 3352891	A	14-11-1967	US 3394150 A FR 6446 M FR 1510799 A GB 1156422 A US 3452061 A	23-07-1968 12-11-1968 19-01-1968 25-06-1969 24-06-1969
DE 1643034	A	06-05-1971	DE 1643034 A1	06-05-1971
GB 1446126	A	18-08-1976	AU 490361 B2 US 3930970 A AU 6903074 A DE 2424211 A1	20-11-1975 06-01-1976 20-11-1975 27-11-1975
WO 9809948	A	12-03-1998	IT MI961821 A1 AU 729533 B2 AU 4301097 A BR 9712008 A CN 1234792 A WO 9809948 A2 EP 0931065 A2 JP 2000517332 T RU 2210563 C2	04-03-1998 01-02-2001 26-03-1998 24-08-1999 10-11-1999 12-03-1998 28-07-1999 26-12-2000 20-08-2003