

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

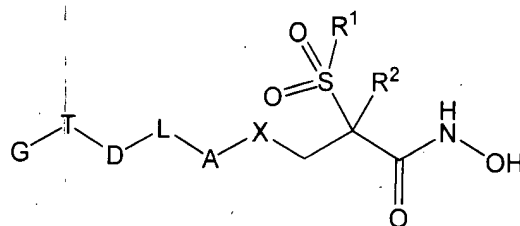
- (11) N° de publication : **MA 38948 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/416; C07D 231/56;
C07D 413/10; C07D 403/06;
C07D 401/06**
- (43) Date de publication : **30.04.2018**
-
- (21) N° Dépôt : **38948**
- (22) Date de Dépôt : **12.09.2014**
- (30) Données de Priorité : **13.09.2013 IB PCT/IB2013/058537**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2014/064458 12.09.2014**
- (71) Demandeur(s) : **Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Hegenheimermattweg 91, CH-4123 Allschwill (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **SURIVET, Jean-Philippe ; GAUVIN, Jean-Christophe ; MIRRE, Azely ; OCHALA, Etienne**
- (74) Mandataire : **SABA&CO**
-
- (54) Titre : **DÉRIVÉS DE 2H-INDAZOLE ANTIBACTÉRIENS**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des composés antibactériens de formule (I) dans laquelle R1 est H ou halogène; R2 est alkynyloxy ou le groupe M; R3 est H ou halogène; M est un parmi les groupes (A, B, C, D) dans lequel A est une liaison, CH₂ CH₂, CH=CH ou C=C et R1A, R2A, R3A, R1B et R1C sont tels que définis dans la revendication 1; et des sels de ceux-ci.

DÉRIVÉS 2H-INDAZOLE ANTIBACTÉRIENS

- La présente invention concerne des dérivés 2H-indazoles antibactériens, des compositions pharmaceutiques les contenant et l'utilisation de ces composés dans la fabrication de médicaments pour le traitement d'infections bactériennes. Ces composés sont des agents antimicrobiens utiles efficaces contre divers agents pathogènes humains et vétérinaires, notamment des bactéries aérobies et anaérobies Gram négatif. Les composés de la présente invention peuvent en option être utilisés en combinaison, que ce soit en succession ou simultanément, avec un ou plusieurs agents thérapeutiques efficaces contre des infections bactériennes.
- 5
- 10 La pression de sélection évolutionniste exercée par l'usage intensif d'antibiotiques a obligé les microorganismes à acquérir des mécanismes de résistance reposant sur la génétique. La médecine moderne et le comportement socio-économique aggravent le problème que représente le développement d'une résistance en créant des situations dans lesquelles une croissance lente de microbes pathogènes peut avoir lieu (p. ex. dans des prothèses articulaires) et en encourageant la persistance d'hôtes réservoirs à long terme (p. ex. chez les patients immunocompromis).
- 15
- En milieu hospitalier, un nombre croissant de souches de *Staphylococcus aureus*, de *Streptococcus pneumoniae*, d'*Enterococcus spp.* et d'*Enterobacteriaceae* comme *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa*, des sources majeures d'infections, sont en voie d'acquérir une pharmacorésistance multiple et il est de ce fait difficile, voire impossible, de les traiter. C'est notamment le cas pour les organismes Gram négatif, pour lesquels la situation devient inquiétante. En effet, aucun nouvel agent n'a été approuvé depuis des décennies et le « pipeline » de recherche et développement semble vide.
- 20
- 25 Par conséquent, un important besoin médical existe pour que soient développés de nouveaux composés antibactériens pour lutter contre les bactéries Gram négatif résistantes, en particulier contre les souches de *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux céphalosporines de troisième génération et aux carbapénèmes et les souches de *Pseudomonas aeruginosa* et d'*Acinetobacter baumannii* qui affichent une pharmacorésistance multiple. Une manière de faire face au problème de résistance croisée à des classes d'antibiotiques établies est
- 30

d'inhiber une nouvelle cible. À cet égard, la LpxC, une enzyme essentielle pour la biosynthèse des lipopolysaccharides (un constituant majeur de la membrane externe des bactéries Gram négatif), a suscité une certaine attention et plusieurs demandes de brevet liées à des inhibiteurs de la LpxC ont été récemment publiées.

- 5 Par exemple, le brevet WO 2011/045703 décrit des composés antibactériens de formule (A1)

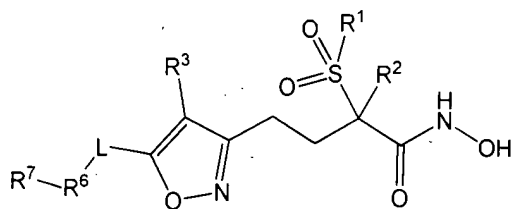


(A1)

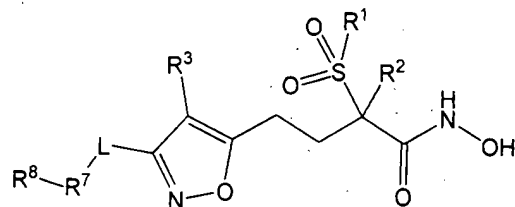
- où R¹ représente un (C₁-C₃)alkyle ; R² représente un H ou un (C₁-C₃)alkyle ; X représente un CH₂, O, NH, S ou SO₂ ; A représente un groupement phényle ou hétéroaryle à 6 chaînons en option substitué ; L est absent ou représente un S, SH, OH, 10 -(CH₂)_p-O-(CH₂)_n-, -(CH₂)_p-O-(CH₂)_z-O-(CH₂)_n-, -S-(CH₂)_z- ou -(CH₂)_z-S- ; D est absent ou représente un groupement en option substitué qui contient un composant carbocyclique ou hétérocyclique auquel une chaîne (C₁-C₃)alkyle est en option attachée ; T est absent ou représente un -(CH₂)_z-, -(CH₂)_z-O- ou -O-(CH₂)_p-C(O)-(CH₂)_n- ; G est absent ou représente un groupement carbocyclique ou hétérocyclique en option substitué ; et n et p sont des 15 nombres entiers qui peuvent chacun prendre une valeur allant de 0 à 3 et z est un nombre entier qui peut prendre une valeur allant de 1 à 3.

- Les brevets WO 2011/073845 et WO 2012/120397 décrivent des composés antibactériens ayant une formule développée similaire à la formule (A1) mais dans laquelle le groupement correspondant au groupement A de la formule (A1) représente un résidu 20 pyridin-2-one ou fluoropyridin-2-one, respectivement.

Le brevet WO 2012/137094 décrit des composés antibactériens de formules (A2) et (A3)



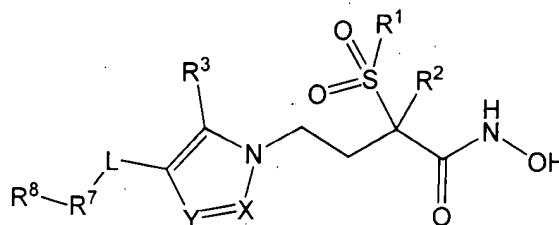
(A2)



(A3)

- où R¹ représente un (C₁-C₃)alkyle ; R² représente un H ou un (C₁-C₃)alkyle ; R³ représente un H, (C₁-C₃)alkoxy, (C₁-C₃)alkyle, cyano, halo(C₁-C₃)alkoxy, halo(C₁-C₃)alkyle, halogène ou hydroxy ; L représente une liaison ou un -(CH₂)_n-, -(CH₂)_nO(CH₂)_p-,
- 5 -(CH₂)_nNR⁴(CH₂)_p-, -(CH₂)_nSO₂NR⁴(CH₂)_p-,
- (CH₂)_nCONR⁴(CH₂)_p- ou -(CH₂)_nNR⁴CO(CH₂)_p- ; R⁴ et R⁵ représentent indépendamment un H, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkylcarbonyle, (C₃-C₈)cycloalkyle, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyle ou formyle ; n prend la valeur 0, 1, 2, 3 ou 4 ; p prend la
- 10 valeur 0, 1, 2, 3 ou 4 ; R⁶ représente un (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxycarbonyle, (C₁-C₆)alkyl-NR⁴-(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkylthio(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkylthiocarbonyle, (C₆-C₁₂)aryle, (C₆-C₁₂)aryloxy, (C₆-C₁₂)arylthio, (C₆-C₁₂)aryl-NR⁴-, (C₃-C₈)cycloalkyle, (C₃-C₈)cycloalkyloxy, (C₃-C₈)cycloalkylthio, (C₅-C₈)cycloalkyl-NR⁴-, (C₅-C₁₂)hétéroaryle, (C₅-C₁₂)hétéroaryloxy, (C₅-C₁₂)hétéroarylthio, (C₅-C₁₂)hétéroaryl-NR⁴-, (C₃-C₁₃)hétérocyclyle,
- 15 (C₃-C₁₃)hétérocyclyloxy, (C₃-C₁₃)hétérocyclylthio, (C₃-C₁₃)hétérocycle-NR⁴-, hydroxy(C₁-C₁₀)alkyle, mercapto(C₁-C₆)alkyle, (NR⁴R⁵)alkyle ou (NR⁴R⁵)carbonyle ; et R⁷ est absent ou représente un (C₆-C₁₂)aryle, (C₆-C₁₂)aryl(C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₈)cycloalkyle, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyle, (C₅-C₁₂)hétéroaryle, (C₅-C₁₂)hétéroaryl(C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₁₃)hétérocyclyle ou
- 20 (C₃-C₁₃)hétérocyclyl(C₁-C₆)alkyle.

Le brevet WO 2012/137099 décrit des composés antibactériens de formule (A4)



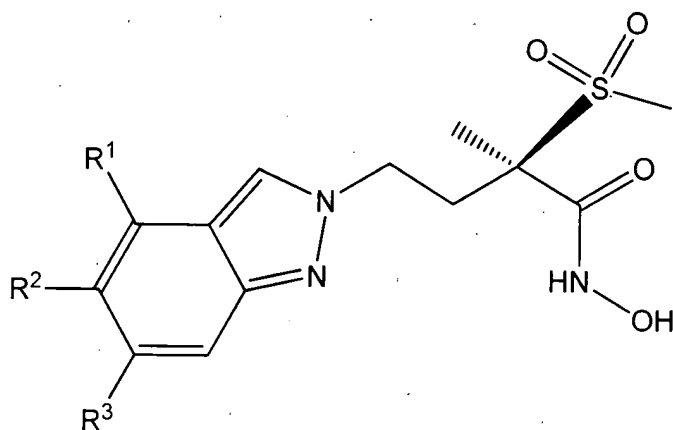
(A4)

- où R¹ représente un (C₁-C₃)alkyle ; R² représente un H ou un (C₁-C₃)alkyle ; R³ représente un H ou un (C₁-C₃)alkyle ; X représente un N ou un CR⁴ ; Y représente un N ou un CR⁴ ; R⁴ représente un H ou un (C₁-C₃)alkyle ; L représente une liaison ou un (C₂-C₆)alkénylène,
- 5 (C₁-C₆)alkylène, (C₂-C₆)alkynylène, -(CH₂)_nO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nS(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR⁵(CH₂)_p-,
- (CH₂)_nSO₂NR⁵(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR⁵SO₂(CH₂)_p-, -(CH₂)_nCONR⁵(CH₂)_p- ou -(CH₂)_nNR⁵CO(CH₂)_p- ; R⁵ et R⁶ représentent indépendamment un H, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkylcarbonyle, (C₃-C₈)cycloalkyle, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyle ou formyle ; n prend la valeur 0, 1, 2, 3 ou 4 ; p prend la valeur 0, 1, 2, 3 ou 4 ; R⁷ représente un
- 10 (C₂-C₆)alkényle, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxycarbonyle, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkylcarbonyle, (C₁-C₆)alkyl-NR⁵-(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylthio(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkylthiocarbonyle, (C₂-C₆)alkynyle, (C₆-C₁₂)aryle, (C₆-C₁₂)aryloxy, (C₆-C₁₂)arylthio, (C₆-C₁₂)aryl-NR⁵-, cyano, cyano(C₁-C₆)alkyle,
- 15 (C₅-C₈)cycloalkényle, (C₃-C₈)cycloalkyle, (C₃-C₈)cycloalkyloxy, (C₃-C₈)cycloalkylthio, (C₅-C₈)cycloalkyl-NR⁵-, (C₅-C₁₂)hétéroaryle, (C₅-C₁₂)hétéroaryloxy, (C₅-C₁₂)hétéroarylthio, (C₅-C₁₂)hétéroaryl-NR⁵-, (C₃-C₁₃)hétérocyclyle, (C₃-C₁₃)hétérocyclyloxy, (C₃-C₁₃)hétérocyclylthio, (C₃-C₁₃)hétérocyclyl-NR⁵-, hydroxy(C₁-C₁₀)alkyle, mercapto(C₁-C₆)alkyle, (NR⁵R⁶)alkyle ou (NR⁵R⁶)carbonyle ; et
- 20 R⁸ est absent ou représente un (C₆-C₁₂)aryle, (C₆-C₁₂)aryl(C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₈)cycloalkyle, (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyle, (C₅-C₁₂)hétéroaryle, (C₅-C₁₂)hétéroaryl(C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₁₃)hétérocyclyle ou (C₃-C₁₃)hétérocyclyl(C₁-C₆)alkyle.

La présente invention fournit de nouveaux dérivés 2H-indazoles antibactériens, à savoir les composés de formule I décrits ici.

Divers modes de réalisation de l'invention sont présentés ci-après :

1) L'invention se rapporte à des composés de formule I



I

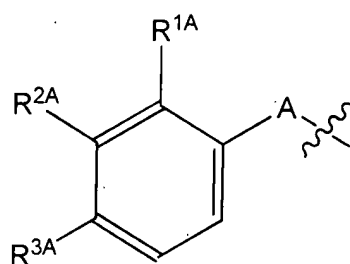
où

R^1 représente un H ou un halogène ;

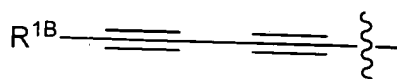
5 R^2 représente un (C_3-C_4) alkynyloxy ou le groupement M ;

R^3 représente un H ou un halogène ;

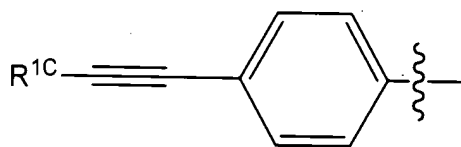
M représente l'un des groupements M^A , M^B , M^C et M^D illustrés ci-après



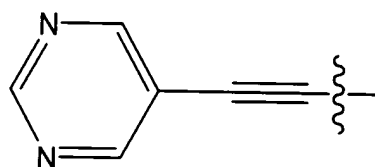
M^A



M^B



M^C



M^D

où A représente une liaison, un CH_2CH_2 , un $CH=CH$ ou un $C≡C$;

R^{1A} représente un H ou un halogène ;

R^{2A} représente un H, un (C₁-C₃)alkoxy ou un halogène ;

R^{3A} représente un H, (C₁-C₃)alkoxy, hydroxy(C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₃)alkoxy(C₂-C₃)alkoxy, dihydroxy(C₃-C₄)alkoxy, thio(C₁-C₃)alkoxy, trifluorométhoxy, amino, di(C₁-C₃)alkylamino, 2-hydroxyacétamido, hydroxy(C₁-C₄)alkyle, 1-aminocyclopropyle,

5 1-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle, *trans*-2-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle, 1,2-dihydroxyéthyle, 3-hydroxyoxétan-3-yle, 3-(hydroxy(C₁-C₃)alkyl)oxétan-3-yle, 3-aminooxétan-3-yle, 3-(di(C₁-C₃)alkylamino)oxétan-3-yle, 3-hydroxythiétan-3-yle, morpholin-4-yl(C₂-C₃)alkoxy, morpholin-4-yl-(C₁-C₂)alkyle, oxazol-2-yle ou [1,2,3]triazol-2-yle ;

10 R^{1B} représente un 3-hydroxyoxétan-3-yle, 3-aminooxétan-3-yle, 3-hydroxythiétan-3-yle, hydroxy(C₁-C₃)alkyle, dihydroxy(C₂-C₄)alkyle, amino(C₁-C₄)alkyle, (diméthylamino)méthyle, 1-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle,

trans-2-(1,2-dihydroxyéthyl)cycloprop-1-yle, 1-((phosphonooxy)méthyl)cyclopropyle, 1-(((diméthylglycyl)oxy)méthyl)cyclopropyle, 1-méthyl-2-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle,

15 2-(hydroxyméthyl)-2-méthylcyclopropyle, 1-aminocyclopropyle, *trans*-2-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle, *trans*-2-aminométhyl-cycloprop-1-yle, 1-fluoro-2-(hydroxyméthyl)cyclopropyle, 2-fluoro-2-(hydroxyméthyl)cyclopropyle, 1-(hydroxyméthyl)cyclobutyle, 3-hydroxy-oxétan-3-yle, 3-hydroxyméthyl-oxétan-3-yle, 1-(2-hydroxyacétyl)azétidin-3-yle, 1-(2-aminoacétyl)azétidin-3-yle, 1-glycylazétidin-3-yle,

20 1-(2-amino-2-méthylpropanoyl)azétidin-3-yle, 3-(2-aminoacétamido)cyclopentyle, *trans*-(*cis*-3,4-dihydroxy)-cyclopent-1-yle, 3-hydroxyméthylbicyclo[1,1,1]pentan-1-yle, pipéridin-4-yle, 1-(2-hydroxyacétyl)pipéridin-4-yle, 1-(2-aminoacétyl)pipéridin-4-yle, 4-hydroxytétrahydro-2*H*-pyran-4-yle, 5-aminotétrahydro-2*H*-pyran-2-yle, (1*s*,3*r*)-(1-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)cyclobutyl)méthyle ou 3-hydroxyoxétan-

25 3-ylméthyle ; et

R^{1C} représente un 1-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle, *trans*-2-(1,2-dihydroxyéthyl)cycloprop-1-yle, 1-méthyl-2-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle, 2-(hydroxyméthyl)-2-méthylcyclopropyle, 1-aminocyclopropyle, *trans*-2-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle, 1-fluoro-2-(hydroxyméthyl)cyclopropyle ou 2-fluoro-

30 2-(hydroxyméthyl)cyclopropyle ;

et aux sels (en particulier aux sels pharmaceutiquement acceptables) de composés de formule I.

Les définitions fournies aux sections suivantes pour diverses fractions chimiques des composés selon l'invention sont conçues pour être uniformément applicables dans l'ensemble de la spécification et des revendications, à moins qu'une définition autrement exposée de façon explicite n'élargisse ou ne resserre leur signification :

- 5 ❖ Le terme « alkyle », utilisé isolément ou en combinaison, fait référence à un groupement alkyle à chaîne linéaire ou ramifiée qui contient de un à quatre atomes de carbone. Le terme « alkyle en (C_x-C_y) » (où x et y représentent chacun un nombre entier) fait référence à un groupement alkyle à chaîne linéaire ou ramifiée qui contient de x à y atomes de carbone. Par exemple, un groupement (C₁-C₃)alkyle contient de un à trois atomes de carbone. Les exemples représentatifs de groupements alkyles comprennent les suivants : méthyle, éthyle, propyle, *iso*-propyle, *n*-butyle, *iso*-butyle, *sec*-butyle et *tert*-butyle. Les préférés sont un méthyle et un éthyle. Le plus préféré est un méthyle.
- 10
- 15 ❖ Le terme « dialkylamino », utilisé isolément ou en combinaison, fait référence à un groupement amino dans lequel chacun des atomes d'hydrogène a été remplacé par un groupement alkyle tel que défini précédemment, les groupements alkyles pouvant être identiques ou différents. Le terme « di(C_x-C_y)alkylamino » (où x et y représentent chacun un nombre entier) fait référence à un groupement dialkylamino tel que défini précédemment dans lequel chaque groupement alkyle contient indépendamment de x à y atomes de carbone. Par exemple, un groupement di(C₁-C₃)alkylamino est un groupement dialkylamino tel que défini précédemment dans lequel chaque groupement alkyle contient indépendamment de un à trois atomes de carbone. Les exemples représentatifs de groupements dialkylaminos comprennent les suivants : diméthylamino, diéthylamino, *N*-éthyl-*N*-méthylamino et *N*-*iso*-propyl-*N*-méthylamino. Les préférés sont un diméthylamino et un diéthylamino. Le plus préféré est un diméthylamino.
- 20
- 25
- 30 ❖ Le terme « hydroxyalkyle », utilisé isolément ou en combinaison, fait référence à un groupement alkyle tel que défini précédemment dans lequel un atome d'hydrogène a été remplacé par un groupement hydroxy. Le terme « hydroxy(C_x-C_y)alkyle » (où x et y représentent chacun un nombre entier) fait référence à un groupement hydroxyalkyle tel que défini précédemment qui contient de x à y atomes de carbone. Par exemple, un groupement hydroxy(C₁-C₄)alkyle est un groupement hydroxyalkyle tel que défini

A

- précédemment qui contient de un à quatre atomes de carbone. Les exemples représentatifs de groupements dialkylaminos comprennent les suivants : hydroxyméthyle, 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle et 3-hydroxypropyle. Les préférés sont un hydroxyméthyle et un 2-hydroxyéthyle. Le plus préféré est un hydroxyméthyle.
- 5
- ❖ Le terme « dihydroxyalkyle », utilisé isolément ou en combinaison, fait référence à un groupement alkyle qui contient de deux à quatre atomes de carbone dans lequel deux atomes d'hydrogène portés sur deux atomes de carbone différents ont chacun été remplacés par un groupement hydroxy. Par exemple, un groupement
10 « dihydroxy(C₂-C₄)alkyle » fait référence à un groupement alkyle qui contient de deux à quatre atomes de carbone dans lequel deux atomes d'hydrogène portés sur deux atomes de carbone différents ont chacun été remplacés par un groupement hydroxy. Les groupements dihydroxy(C₂-C₄)alkyles préférés sont un 1,2-dihydroxyéthyle et un 1,2-dihydroxy-2-méthyléthyle.
 - 15 ❖ Le terme « aminoalkyle », utilisé isolément ou en combinaison, fait référence à un groupement alkyle tel que défini précédemment dans lequel un atome d'hydrogène a été remplacé par un groupement amino. Le terme « amino(C_x-C_y)alkyle » (où x et y représentent chacun un nombre entier) fait référence à un groupement aminoalkyle tel que défini précédemment qui contient de x à y atomes de carbone. Par exemple, un
20 groupement amino(C₁-C₄)alkyle est un groupement aminoalkyle tel que défini précédemment qui contient de un à quatre atomes de carbone. Les exemples représentatifs de groupements amino(C₁-C₄)alkyles comprennent les suivants : aminométhyle, 2-aminoéthyle, 2-aminopropyle et 3-aminopropyle. Les préférés sont un 2-aminopropyle et un 2-amino-2-méthylpropyle. Le plus préféré est un 2-
25 aminopropyle.
 - ❖ Le terme « alkoxy », utilisé isolément ou en combinaison, fait référence à un groupement alkoxy à chaîne linéaire ou ramifiée qui contient de un à quatre atomes de carbone. Le terme « (C_x-C_y)alkoxy » (où x et y représentent chacun un nombre entier) fait référence à un groupement alkoxy tel que défini précédemment qui contient de x à
30 y atomes de carbone. Par exemple, un groupement (C₁-C₃)alkoxy contient de un à trois atomes de carbone. Les exemples représentatifs de groupements alkoxy comprennent

les suivants : méthoxy, éthoxy, *n*-propoxy et *iso*-propoxy. Les préférés sont un méthoxy et un éthoxy. Le plus préféré est un méthoxy.

- ❖ Le terme « hydroxyalkoxy », utilisé isolément ou en combinaison, fait référence à un groupement alkoxy tel que défini précédemment dans lequel un atome d'hydrogène a été remplacé par un groupement hydroxy. Par exemple, « hydroxy(C₁-C₄)alkoxy » fait référence à un groupement alkoxy contenant de un à quatre atomes de carbone dans lequel un atome d'hydrogène a été remplacé par un groupement hydroxy. Un groupement hydroxy(C₁-C₄)alkoxy préféré est un 2-hydroxyéthoxy.
- ❖ Le terme « dihydroxyalkoxy », utilisé isolément ou en combinaison, fait référence à un groupement alkoxy qui contient de trois à quatre atomes de carbone dans lequel deux atomes d'hydrogène portés sur deux atomes de carbone différents ont chacun été remplacés par un groupement hydroxy. Par exemple, un groupement « dihydroxy(C₃-C₄)alkoxy » fait référence à un groupement alkoxy qui contient de trois à quatre atomes de carbone dans lequel deux atomes d'hydrogène portés sur deux atomes de carbone différents ont chacun été remplacés par un groupement hydroxy. Un groupement dihydroxy(C₃-C₄)alkoxy préféré est un 2,3-dihydroxypropoxy.
- ❖ Le terme « alkoxyalkoxy », utilisé isolément ou en combinaison, fait référence à un groupement alkoxy qui contient de deux à quatre atomes de carbone dans lequel un atome d'hydrogène a été remplacé par un groupement alkoxy qui contient de un à quatre atomes de carbone. Par exemple « (C₁-C₃)alkoxy(C₂-C₃)alkoxy » fait référence à un groupement alkoxy à chaîne linéaire ou ramifiée qui contient de deux à trois atomes de carbone sur un desquels un atome d'hydrogène a été remplacé par un groupement alkoxy à chaîne linéaire ou ramifiée qui contient de un à trois atomes de carbone. Un groupement (C₁-C₃)alkoxy(C₂-C₃)alkoxy préféré est un 2-méthoxyéthoxy.
- ❖ Le terme « thioalkoxy », utilisé isolément ou en combinaison, fait référence à un groupement alkoxy à chaîne linéaire ou ramifiée qui contient de un à quatre atomes de carbone et dans lequel l'atome d'oxygène a été remplacé par un atome de soufre. Le terme « thio(C_x-C_y)alkoxy » (où x et y représentent chacun un nombre entier) fait référence à un groupement thioalkoxy tel que défini précédemment qui contient de x à y atomes de carbone. Par exemple, un groupement thio(C₁-C₃)alkoxy contient de un à trois atomes de carbone. Les exemples représentatifs de groupements thioalkoxys

k

comprennent les suivants : méthylthio, éthylthio, *n*-propylthio et *iso*-propylthio. Les préférés sont un méthylthio et un éthylthio. Le plus préféré est un méthylthio.

- ❖ Le terme « alkynyloxy », utilisé isolément ou en combinaison, fait référence à un groupement alkynyloxy à chaîne linéaire ou ramifiée qui contient de deux à cinq atomes de carbone. Le terme « (C_x-C_y)alkynyloxy » (où x et y représentent chacun un nombre entier) fait référence à un groupement alkynyloxy tel que défini précédemment qui contient de x à y atomes de carbone. Par exemple, un groupement (C₃-C₄)alkynyloxy contient de trois à quatre atomes de carbone. Les exemples représentatifs de groupements alkynyloxy comprennent les suivants :
5 prop-2-yn-1-yloxy, but-2-yn-1-yloxy et but-3-yn-1-yloxy. Les préférés sont un
10 but-2-yn-1-yloxy et un but-3-yn-1-yloxy.
- ❖ Le terme « 3-[hydroxy(C₁-C₃)alkyl]oxétan-3-yle » fait référence à un groupement oxétan-3-yle dans lequel l'hydrogène porté par le carbone en position 3 du noyau oxétane a été remplacé par un groupement hydroxy(C₁-C₃)alkyle tel que défini
15 précédemment. Les exemples de groupements 3-[hydroxy(C₁-C₃)alkyl]oxétan-3-yles comprennent un 3-hydroxyméthyl-oxétan-3-yle et un 3-(2-hydroxyéthyl)-oxétan-3-yle. Le groupement 3-[hydroxy(C₁-C₃)alkyl]oxétan-3-yle le plus préféré est un 3-hydroxyméthyl-oxétan-3-yle.
- ❖ Le terme « 3-[di(C₁-C₃)alkylamino]oxétan-3-yle » fait référence à un groupement
20 oxétan-3-yle dans lequel l'hydrogène porté par le carbone en position 3 du noyau oxétane a été remplacé par un groupement di(C₁-C₃)alkylamino tel que défini précédemment. Les exemples de groupements 3-[di(C₁-C₃)alkylamino]oxétan-3-yles comprennent un 3-diméthylamino-oxétan-3-yle et un 3-diéthylamino-oxétan-3-yle. Le groupement 3-[di(C₁-C₃)alkylamino]oxétan-3-yle le plus préféré est un
25 3-diméthylamino-oxétan-3-yle.
- ❖ Le terme « morpholin-4-yl-(C₂-C₃)alkoxy » fait référence à un groupement (C₂-C₃)alkoxy tel que défini précédemment dans lequel un des atomes d'hydrogène a été remplacé par un groupement morpholin-4-yle. Les exemples de groupements morpholin-4-yl-(C₂-C₃)alkoxys comprennent un 2-morpholin-4-yl-éthoxy et un
30 3-morpholin-4-yl-propoxy.
- ❖ Le terme « morpholin-4-yl-(C₁-C₂)alkyle » fait référence à un groupement (C₁-C₂)alkyle tel que défini précédemment dans lequel un des atomes d'hydrogène a été

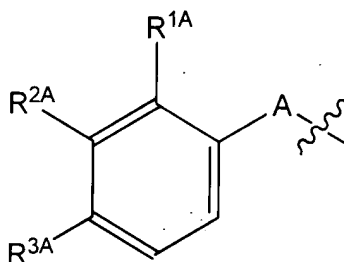
remplacé par un groupement morpholin-4-yle. Les exemples de groupements morpholin-4-yl-(C₁-C₂)alkyles comprennent un morpholin-4-ylméthyle et un 2-morpholin-4-yl-éthyle. Le groupement morpholino(C₁-C₂)alkyle le plus préféré est un morpholin-4-ylméthyle.

- 5 ❖ Le terme « halogène » fait référence à un fluor, chlore, brome ou iode, préférablement à un fluor ou un chlore et plus préférablement à un fluor.
- ❖ Tel qu'utilisé dans ce document, le terme « résistante aux quinolones » fait référence à une souche bactérienne envers laquelle la concentration minimale inhibitrice de la ciprofloxacine est d'au moins de 16 mg/l [ladite concentration minimale inhibitrice étant mesurée par la méthode conventionnelle décrite dans « *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically* », norme 10 approuvée, 7^e Éd., Document M7-A7 du *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), Wayne, PA, États-Unis (2006)].
- ❖ Tel qu'utilisé dans ce document, l'expression « qui affiche une pharmacorésistance 15 multiple » fait référence à une souche bactérienne envers laquelle au moins trois composés antibiotiques sélectionnés dans trois catégories d'antibiotiques distinctes ont une concentration minimale inhibitrice (CMI) qui dépasse leur concentration clinique critique respective, lesdites trois catégories d'antibiotiques distinctes étant 20 sélectionnées parmi les suivantes : pénicillines, combinaisons de pénicillines et d'inhibiteurs de bêta-lactamase, céphalosporines, carbapénèmes, monobactames, fluoroquinolones, aminosides, acides phosphoniques, tétracyclines et polymixines. Les concentrations cliniques critiques sont définies conformément à la liste disponible la plus récente publiée par le *Clinical and Laboratory Standards Institute* (Wayne, PA, États-Unis). En conséquence, les concentrations cliniques critiques sont les niveaux de 25 CMI auxquels, à un moment donné, une bactérie est considérée comme étant susceptible ou résistante à un traitement par l'antibiotique ou la combinaison antibiotique en question.

Le terme « sels pharmaceutiquement acceptables » fait référence à des sels qui conservent l'activité biologique désirée du composé correspondant et induisent des effets 30 toxicologiques indésirables minimaux. Selon que des groupements basiques et/ou acides sont présents dans le composé correspondant, ces sels incluent des sels d'addition d'acides et/ou de bases inorganiques ou organiques. À titre de référence, se reporter par exemple à

« *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use* », P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Éds.), Wiley-VCH (2008) et à « *Pharmaceutical Salts and Co-crystals* », Johan Wouters et Luc Quéré (Éds.), RSC Publishing (2012).

5 Dans ce document, une liaison interrompue par une ligne ondulée indique le point d'attache du radical illustré au restant de la molécule. Par exemple, le radical illustré ci-dessous

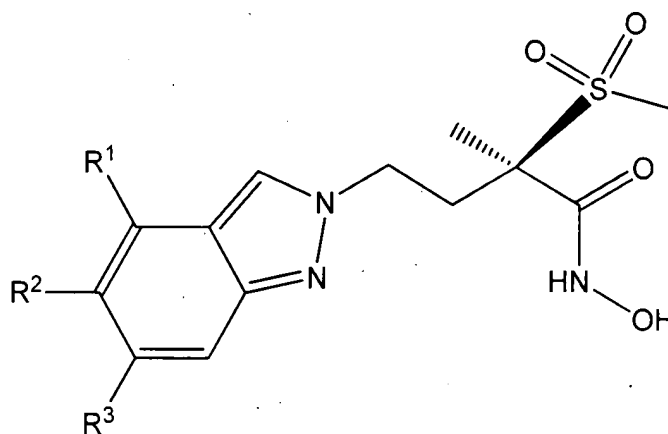


où A représente une liaison et où chacun des radicaux R^{1A} , R^{2A} et R^{3A} représente un H est le groupement phényle.

10 Par ailleurs, le terme « température ambiante » tel qu'utilisé ici fait référence à une température de 25 °C.

Dans la présente demande et à moins qu'il ne soit utilisé pour des températures, le terme « environ » placé avant une valeur numérique « X » fait référence à un intervalle allant de X moins 10 % de X à X plus 10 % de X, et préféablement à un intervalle allant de X moins 5 % de X à X plus 5 % de X. Dans le cas particulier des températures, le terme
15 « environ » placé avant une température « Y » fait référence à un intervalle allant de la température Y moins 10 °C à Y plus 10 °C, et préféablement à un intervalle allant de Y moins 5 °C à Y plus 5 °C.

2) L'invention se rapporte notamment à des composés de formule I qui sont également des composés de formule I_p

I_p

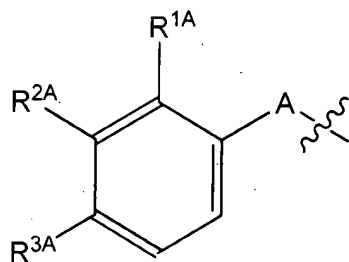
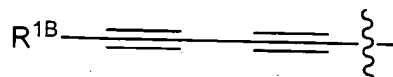
où

R¹ représente un H ou un halogène ;

5 R² représente un (C₃-C₄)alkynyloxy ou le groupement M ;

R³ représente un H ou un halogène ;

M représente l'un des groupements M^A et M^B illustrés ci-après

M^AM^B

où A représente une liaison, un CH₂CH₂, un CH=CH ou un C≡C ;

R^{1A} représente un H ou un halogène ;

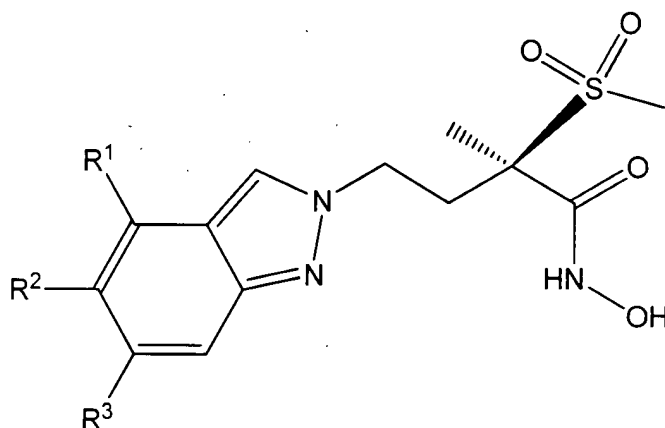
10 R^{2A} représente un H, un (C₁-C₃)alkoxy ou un halogène ;

R^{3A} représente un H, (C₁-C₃)alkoxy, hydroxy(C₁-C₄)alkoxy, thio(C₁-C₃)alkoxy, trifluorométhoxy, amino, di(C₁-C₃)alkylamino, hydroxy(C₁-C₄)alkyle, 1-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle, *trans*-2-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle, 1,2-dihydroxyéthyle, 3-hydroxyoxétan-3-yle, 3-(hydroxy(C₁-C₃)alkyl)oxétan-3-yle, 3-aminooxétan-3-yle,

3-(di(C₁-C₃)alkylamino)oxétan-3-yle, 3-hydroxythiétan-3-yle, morpholin-4-yl(C₂-C₃)alkoxy, morpholin-4-yl-(C₁-C₂)alkyle, oxazol-2-yle ou [1,2,3]triazol-2-yle ; et R^{1B} représente un 3-hydroxyoxétan-3-yle, 3-hydroxythiétan-3-yle, hydroxy(C₁-C₃)alkyle, amino(C₁-C₃)alkyle, *trans*-2-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle ou 4-hydroxytétrahydro-
5 2H-pyran-4-yle ;

et aux sels (en particulier aux sels pharmaceutiquement acceptables) de composés de formule I_p.

3) L'invention se rapporte en particulier à des composés de formule I selon le mode de réalisation 1) qui sont également des composés de formule I_{CE}

I_{CE}

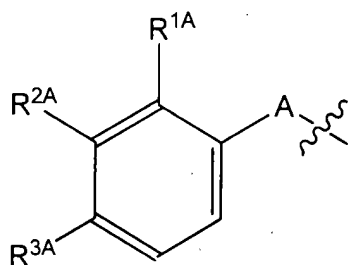
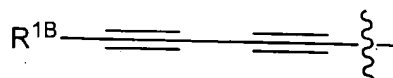
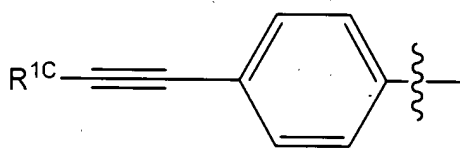
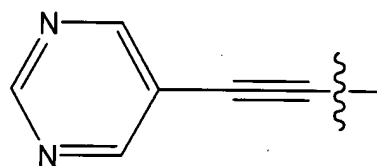
10 où

R¹ représente un H ou un halogène ;

R² représente le groupement M ;

R³ représente un H ou un halogène ;

M représente l'un des groupements M^A , M^B , M^C et M^D illustrés ci-après

 M^A  M^B  M^C  M^D

où A représente une liaison, un $\text{CH}=\text{CH}$ ou un $\text{C}\equiv\text{C}$;

R^{1A} représente un H ou un halogène ;

R^{2A} représente un H ou un halogène ;

- 5 R^{3A} représente un H, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkoxy, hydroxy $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkoxy, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkoxy $(\text{C}_2\text{-C}_3)$ alkoxy, thio $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkoxy, trifluorométhoxy, amino, di $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkylamino, 2-hydroxyacétamido, hydroxy $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle, 1-aminocyclopropyle, 1-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle, *trans*-2-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle, 1,2-dihydroxyéthyle, 3-hydroxyoxétan-3-yle, 3-(hydroxy $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyl)oxétan-3-yle, 3-aminooxétan-3-yle, 10 3-(di $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkylamino)oxétan-3-yle, morpholin-4-yl- $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ alkyle ou [1,2,3]triazol-2-yle ;

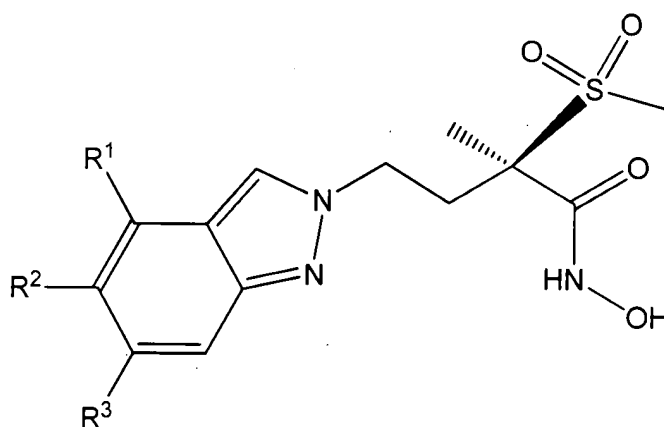
- R^{1B} représente un 3-hydroxyoxétan-3-yle, 3-aminooxétan-3-yle, 3-hydroxythiétan-3-yle, hydroxy $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyle, 1,2-dihydroxyéthyle, 1,2-dihydroxy-2-méthyléthyle, amino $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle, (diméthylamino)méthyle, 1-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle, 15 *trans*-2-(1,2-dihydroxyéthyl)cycloprop-1-yle, 1-((phosphonoxy)méthyl)cyclopropyle, 1-(((diméthylglycyl)oxy)méthyl)cyclopropyle, 1-méthyl-2-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle, 2-(hydroxyméthyl)-2-méthylcyclopropyle, 1-aminocyclopropyle, *trans*-2-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle, *trans*-2-aminométhyl-cycloprop-1-yle, 1-fluoro-2-(hydroxyméthyl)cyclopropyle, 2-fluoro-2-(hydroxyméthyl)cyclopropyle, 20 1-(hydroxyméthyl)cyclobutyle, 3-hydroxyméthyl-oxétan-3-yle,

1-(2-hydroxyacétyl)azétidin-3-yle, 1-(2-aminoacétyl)azétidin-3-yle, 1-glycylazétidin-3-yle,
 1-(2-amino-2-méthylpropanoyl)azétidin-3-yle, 3-(2-aminoacétamido)cyclopentyle,
trans-(*cis*-3,4-dihydroxy)-cyclopent-1-yle, 3-hydroxyméthylbicyclo[1,1,1]pentan-1-yle,
 pipéridin-4-yle, 1-(2-hydroxyacétyl)pipéridin-4-yle, 1-(2-aminoacétyl)pipéridin-4-yle,
 5 4-hydroxytétrahydro-2*H*-pyran-4-yle, 5-aminotétrahydro-2*H*-pyran-2-yle,
 (*1s,3r*)-(1-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)cyclobutyl)méthyle ou 3-hydroxyoxétan-
 3-ylméthyle ; et

R^{1C} représente un *trans*-2-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle ;

et aux sels (en particulier aux sels pharmaceutiquement acceptables) de composés de
 10 formule I_{CE}.

4) L'invention se rapporte notamment à des composés de formule I_{CE} selon le mode de
 réalisation 3) qui sont également des composés de formule I_{CEP}



I_{CEP}

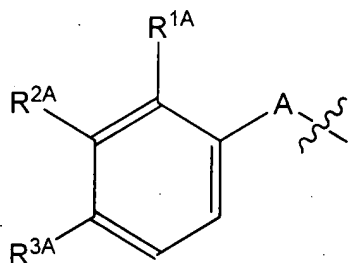
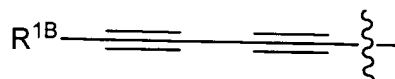
où

R¹ représente un H ou un halogène ;

15 R² représente le groupement M ;

R³ représente un H ou un halogène ;

M représente l'un des groupements M^A et M^B illustrés ci-après

 M^A  M^B

où A représente une liaison, un CH=CH ou un C≡C ;

R^{1A} représente un H ou un halogène ;

R^{2A} représente un H ou un halogène ;

- 5 R^{3A} représente un H, (C₁-C₃)alkoxy, hydroxy(C₁-C₄)alkoxy, thio(C₁-C₃)alkoxy, trifluorométhoxy, amino, di(C₁-C₃)alkylamino, hydroxy(C₁-C₄)alkyle, 1-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle, *trans*-2-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle, 1,2-dihydroxyéthyle, 3-hydroxyoxétan-3-yle, 3-(hydroxy(C₁-C₃)alkyl)oxétan-3-yle, 3-aminooxétan-3-yle, 3-(di(C₁-C₃)alkylamino)oxétan-3-yle, morpholin-4-yl-(C₁-C₂)alkyle ou [1,2,3]triazol-2-yle ;

10

R^{1B} représente un 3-hydroxyoxétan-3-yle, 3-hydroxythiétan-3-yle, hydroxy(C₁-C₃)alkyle, amino(C₁-C₃)alkyle, *trans*-2-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle ou 4-hydroxytétrahydro-2H-pyran-4-yle ;

15

et aux sels (en particulier aux sels pharmaceutiquement acceptables) de composés de formule I_{CEP}.

5) En particulier, les composés de formule I selon l'un des modes de réalisation 1) à 4) seront tels que R^1 représente un H ou un fluor, R^3 représente un H ou un fluor, R^{1A} , quand présent, représente un H ou un fluor et R^{2A} , quand présent, représente un H ou un fluor.

- 6) Selon un mode de réalisation principal de l'invention, les composés de formule I tels que définis à l'un des modes de réalisation 1) à 5) seront tels que R^2 représente le groupement M^A .

20

7) Un mode de réalisation secondaire du mode de réalisation 6) se rapporte aux composés de formule I tels que définis au mode de réalisation 6) dans lesquels A représente une liaison.

- 8) Les composés de formule I selon le mode de réalisation 7) seront préférablement tels que R^{1A} représente un H ou un halogène, R^{2A} représente un H ou un (C_1-C_3) alkoxy et R^{3A} représente un (C_1-C_3) alkoxy, hydroxy (C_2-C_4) alkoxy, (C_1-C_3) alkoxy (C_1-C_3) alkoxy, dihydroxy (C_3-C_4) alkoxy, thio (C_1-C_3) alkoxy ou [1,2,3]triazol-2-yle.
- 5 9) Les composés de formule I selon le mode de réalisation 8) seront notamment tels que R^{1A} représente un H ou un halogène, R^{2A} représente un H et R^{3A} représente un (C_1-C_3) alkoxy, un thio (C_1-C_3) alkoxy ou un [1,2,3]triazol-2-yle.
- 10) Les composés de formule I selon le mode de réalisation 7) seront plus préférablement tels que R^{1A} représente un H ou un fluor, R^{2A} représente un H ou un méthoxy et R^{3A}
10 représente un méthoxy, 2-hydroxyéthoxy, 2-méthoxyéthoxy, 2,3-dihydroxypropoxy, méthylthio ou [1,2,3]triazol-2-yle.
- 11) Les composés de formule I selon le mode de réalisation 10) seront notamment tels que R^{1A} représente un H ou un fluor, R^{2A} représente un H et R^{3A} représente un méthoxy, un méthylthio ou un [1,2,3]triazol-2-yle.
- 15 12) Un autre mode de réalisation secondaire du mode de réalisation 6) se rapporte aux composés de formule I tels que définis au mode de réalisation 6) dans lesquels A représente un CH=CH.
- 13) Les composés de formule I selon le mode de réalisation 12) seront préférablement tels que R^{1A} représente un H, R^{2A} représente un H et R^{3A} représente un H,
20 hydroxy (C_1-C_4) alkyle, *trans*-2-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle ou 3-hydroxyoxétan-3-yle.
- 14) Les composés de formule I selon le mode de réalisation 12) seront en particulier tels que R^{1A} représente un H, R^{2A} représente un H et R^{3A} représente un H.
- 15) Un autre encore mode de réalisation secondaire du mode de réalisation 6) se rapporte aux composés de formule I tels que définis au mode de réalisation 4) dans lesquels A
25 représente un C≡C.
- 16) Les composés de formule I selon le mode de réalisation 15) seront préférablement tels que R^{1A} représente un H ou un halogène, R^{2A} représente un H ou un halogène et R^{3A} représente un (C_1-C_3) alkoxy, hydroxy (C_1-C_4) alkoxy, thio (C_1-C_3) alkoxy, amino,

2-hydroxyacétamido, hydroxy(C₁-C₄)alkyle, 1-aminocyclopropyle, 1-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle, *trans*-2-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle, 1,2-dihydroxyéthyle, 3-hydroxyoxétan-3-yle, 3-(hydroxy(C₁-C₃)alkyl)oxétan-3-yle, 3-aminooxétan-3-yle, morpholin-4-yl-(C₁-C₂)alkyle ou [1,2,3]triazol-2-yle.

- 5 17) Les composés de formule I selon le mode de réalisation 16) seront en particulier tels que R^{1A} représente un H ou un halogène, R^{2A} représente un H ou un halogène et R^{3A} représente un (C₁-C₃)alkoxy, hydroxy(C₁-C₄)alkoxy, thio(C₁-C₃)alkoxy, amino, hydroxy(C₁-C₄)alkyle, 1-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle, *trans*-2-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle, 1,2-dihydroxyéthyle, 3-hydroxyoxétan-3-yle, 10 3-(hydroxy(C₁-C₃)alkyl)oxétan-3-yle, 3-aminooxétan-3-yle, morpholin-4-yl-(C₁-C₂)alkyle ou [1,2,3]triazol-2-yle.

- 18) Les composés de formule I selon le mode de réalisation 15) seront plus préférablement tels que R^{1A} représente un H ou un fluor, R^{2A} représente un H et R^{3A} représente un hydroxy(C₁-C₄)alkoxy, 2-hydroxyacétamido, hydroxy(C₁-C₄)alkyle, 1-aminocyclopropyle, 15 1-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle, *trans*-2-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle, 1,2-dihydroxyéthyle ou 3-hydroxyoxétan-3-yle.

- 19) Les composés de formule I selon le mode de réalisation 18) seront en particulier tels que R^{1A} représente un H ou un fluor, R^{2A} représente un H et R^{3A} représente un hydroxy(C₁-C₄)alkoxy, hydroxy(C₁-C₄)alkyle, 1-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle, 20 *trans*-2-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle, 1,2-dihydroxyéthyle ou 3-hydroxyoxétan-3-yle.

- 20) Les composés de formule I selon le mode de réalisation 15) seront encore plus préférablement tels que R^{1A} représente un H, R^{2A} représente un H et R^{3A} représente un hydroxy(C₁-C₄)alkyle, *trans*-2-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle, 1,2-dihydroxyéthyle ou 3-hydroxyoxétan-3-yle (et en particulier tels que R^{1A} représente un H, R^{2A} représente un H 25 et R^{3A} représente un 1-hydroxyéthyle, 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropan-2-yle, 1,2-dihydroxyéthyle, *trans*-2-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle ou 3-hydroxyoxétan-3-yle).

- 21) Les composés de formule I selon le mode de réalisation 20) seront en particulier tels que R^{1A} représente un H, R^{2A} représente un H et R^{3A} représente un hydroxy(C₁-C₄)alkyle, un *trans*-2-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yle ou un 3-hydroxyoxétan-3-yle.



**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 : 38948	Date de dépôt : 12/09/2014 Date d'entrée en phase nationale : 05/04/2016
Déposant : ACTELION PHARMACEUTICALS LTD	Date de priorité: 13/09/2013
Intitulé de l'invention : DÉRIVÉS DE 2H-INDAZOLE ANTIBACTÉRIENS	
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 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 : 27/04/2017
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
12 Pages
- Revendications
17

Partie 2 : Rapport de recherche

Classement de l'objet de la demande :

CIB : A 61K 31/416, C 07D 231/56, C 07D 401/06, C 07D 403/06, C 07D 413/10

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
A	WO2012137099 ; PFIZER [US]; BROWN MATTHEWF [US];11/10/2012 Revendications, exemples	1-17
A	WO 2011/045703 A2; PFIZER MATTHEW FRANK [US] ; MARFA [US] ; BROWN ANTHONY [US] ; MELNICK MI; 02/04/2011 Revendications, exemples	1-17
A	US 2012/232083 A1; REILLY USA [US] ET AL; 13/09/2012 Revendications; Tableau 3; Composé 51	1-17

***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 1-17 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1-17 Revendications aucune	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-17 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 : **WO2012137099**

1. Nouveauté (N) :

Aucun des documents ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques des revendications 1-17, 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 dérivés d'acide hydroxamique, ainsi que son procédé d'utilisation pour le traitement d'infection bactérienne en particulier des infections à gram négatif.

Par conséquent l'objet de la revendication 1 diffère de D1 par le groupe N-amides de butane indazole. Le problème que la présente invention se propose de résoudre peut donc être considéré comme la fourniture d'antibiotique alternatif à base de butane amide.

La solution proposée dans la présente demande n'est pas évidente pour l'homme de métier, aucun document de l'art antérieur ne suggère un composé ayant (n-hydroxy-2-méthyl-2-)butane amine lié à diverses structures cycliques.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-17 implique une activité inventive conformément à 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 de la présente invention 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