

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 51974 A1**
- (51) Cl. internationale : **A01N 43/52; A01N 43/56; C07D 401/14; A61K 31/415**
- (43) Date de publication : **30.09.2022**
-
- (21) N° Dépôt : **51974**
- (22) Date de Dépôt : **29.12.2020**
- (71) Demandeur(s) : **Moroccan foundation for Advanced Science Innovation and Resaerch (MAScIR), Rabat Design Center, Rue Mohamed Al Jazouli, Madinat Al Irfane, 10100 Rabat (MA)**
- (72) Inventeur(s) : **BOUHfid RACHID ; ESSASSI EL MOKHTAR ; QAISS ABOU EL KACEM ; EL BOURKADI KHADIJA**
- (74) Mandataire : **ABDELHAQ AMMANI**
-
- (54) Titre : **Molécules hétérocycliques à motifs pyrazole et benzimidazole et leurs propriétés biologiques**
- (57) Abrégé : Cette invention concerne la synthèse de nouvelles molécules hétérocycliques contenant une jonction carbonyle attachée au noyau 1-benzyl-1H-benzimidazole et au noyau 1-benzyl-3- methyl-1H-pyrazole via trois étapes de synthèse. Dans un premier temps, la synthèse de (Z)-1- benzyl-4-(2-oxopropylidène)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzo[b][1,4]diazepin-2-one (2a) par une réaction d'alkylation de la molécule de départ 4Z-(2-oxopropylidène)-1,2,4,5-tétrahydro-1H- 1,5-benzodiazépine-2-one (1) avec le bromure de benzyle dans les conditions de la catalyse par transfert de phase (CTP). Dans un deuxième temps, la synthèse du 1-benzyl-2-((5-methyl-1Hpyrazol- 3-yl)méthyl)-1H-benzimidazole (3) par la condensation du composé (2) avec l'hydrazine monohydrate à reflux de méthanol. Puis, la synthèse des molécules (4-5) en utilisant la méthode CTP.

Molécules hétérocycliques à motifs pyrazole et benzimidazole et leurs propriétés biologiques

Abrégé :

5 Cette invention concerne la synthèse de nouvelles molécules hétérocycliques contenant une jonction carbonyle attachée au noyau *1*-benzyl-*1H*-benzimidazole et au noyau *1*-benzyl-*3*-methyl-*1H*-pyrazole via trois étapes de synthèse. Dans un premier temps, la synthèse de (*Z*)-*1*-benzyl-4-(2-oxopropylidène)-1,3,4,5-tetrahydro-*2H*-benzo[b][1,4]diazepin-2-one (2a) par une réaction d'alkylation de la molécule de départ 4*Z*-(2-oxopropylidène)-1,2,4,5-tétrahydro-*1H*-10 1,5-benzodiazépine-2-one (1) avec le bromure de benzyle dans les conditions de la catalyse par transfert de phase (CTP). Dans un deuxième temps, la synthèse du 1-benzyl-2-((5-methyl-*1H*-pyrazol-3-yl)méthyl)-*1H*-benzimidazole (3) par la condensation du composé (2) avec l'hydrazine monohydrate à reflux de méthanol. Puis, la synthèse des molécules (4-5) en utilisant la méthode CTP.

Molécules hétérocycliques à motifs pyrazole et benzimidazole et leurs propriétés biologiques

DOMAINE DE L'INVENTION

5 Cette invention concerne la synthèse de nouvelles molécules hétérocycliques contenant une jonction carbonyle attachée au noyau *1*-benzyl-*1H*-benzimidazole et au noyau *1*-benzyl-*3*-methyl-*1H*-pyrazole via trois étapes de synthèse. Les molécules synthétisées peuvent être utilisées dans le domaine pharmacologique en tant que agents antibactériens vis-à-vis des souches pathogènes.

10 ÉTAT DE LA TECHNIQUE

Les hétérocycles polyfonctionnels sont des structures importantes sur le plan synthétique (Sons, 2009), et les multiples applications de ces composés découverts récemment, montrant l'importance de ces molécules. Les structures hétérocycliques principalement azotées, se retrouvent dans de nombreux composés naturels d'origine végétale, animale ou produites par
15 voie de synthèse. Ces structures sont parfois associées entre elles mais dans la plupart des cas, elles sont liées à des motifs structuraux très diversifiés. Un certain nombre de composés hybrides comportant principalement des hétérocycles contenant les atomes d'azote, de soufre et/ou d'oxygène, ont montré une activité pharmacologique remarquable (Almulla, *Der Pharma Chem.*, 2017, 141–147).

20 Les benzimidazoles représentent une famille de substances qui compte aujourd'hui une centaine de molécules actives différentes. Historiquement, le noyau benzimidazole fait partie dans la composition de médicaments à large spectre pharmacologique à savoir: antifongiques (Maxwell and Brody, *Appl. Microbiol.*, 1991, 944–945), antibactériens (Podunavac-Kuzmanović and Cvetković, *J. Serbian Chem. Soc.*, 2007, 459–466), anti-inflammatoires (Sondhi *et al.*,
25 *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, 2010, 2306–2310) et bien d'autres. Cette variété d'activités

biologiques démontrées a incité les chercheurs à orienter leurs efforts vers le développement de nouvelles méthodologies de synthèse plus efficaces, plus économiques et plus soucieuses de l'environnement dirigées non seulement vers la synthèse de composés bioactifs à activité bien connue, mais aussi vers la conception de composés nouveaux analogues et/ou apparentés à des composés bioactifs d'origine naturelle ou synthétique susceptibles de présenter une activité biologique. En fait, notre organisme connaît et utilise déjà un dérivé du benzimidazole, il s'agit du cyanocobalamine (vitamine B12). La richesse des molécules de la famille du benzimidazole explique bien leur utilisation abondante dans de nombreuses pathologies.

L'association benzimidazole-hétérocycle hautement fonctionnalisé peut donner lieu à des composés nouveaux à activité biologique potentielle, lesquels peuvent s'avérer également utiles comme intermédiaires-clé dans la synthèse de nouveaux composés d'importance médicinale, analogues et/ou apparentés à des composés bioactifs. Dans ce sens, il nous a paru important d'apporter notre contribution à la recherche de solutions relatives à certains problèmes de santé, ainsi qu'à la recherche de nouvelles médications. La recherche et le développement de nouvelles molécules chimiques, comme agents thérapeutiques naturels ou synthétiques, pourraient être une solution.

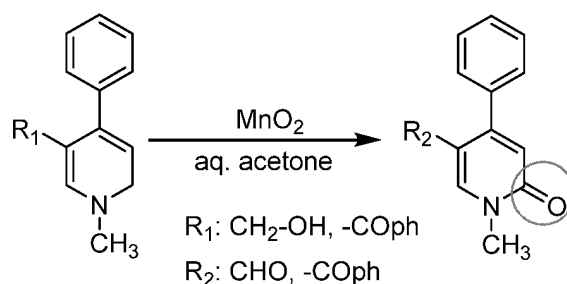
L'oxydation du groupe méthylène est une autre façon de générer du groupement carbonyle sur les systèmes hétérocycliques. La réaction se fait souvent le plus en présence du catalyseur métallique dans des conditions bien définies. Dans ce sens, plusieurs travaux de recherche ont été rapportées dont divers réactifs d'oxydation tels que l'oxygène, le nitrite de sodium, le nitrate ferrique, le nitrate de cuivre, le trioxyde de chrome, le soufre, le permanganate de potassium, le chloranil, le DDQ, et autre DBU ont été utilisés. Par exemple, D.X. West et al. (West, D. X., Szczepura, L. F., Giesen, J. M., Kaminsky, W., Kelley, J., & Goldberg, *J. Mol. Struct.*, 2003, 95–102) ont utilisé l'action du cuivre (II) avec *N*-(2-pyridyl)-*N*-benzoylthiourée dans laquelle le soufre se lie à l'azote pyridinique. Ainsi, l'utilisation d'un agent oxydant faiblement

coordonnant devrait permettre la formation de complexes métalliques d'un certain nombre de ligands hétérocycliques formés à partir de thiourées substituées et composés soufrés apparentés.

La demande de brevet US2436660A traite l'oxydation catalytique en acides pyridine carboxyliques de composés azotés aromatiques hétérocycliques ayant un groupement organique oxydable attaché au noyau aromatique contenant de l'azote par une ou plusieurs liaisons carbone-carbone; plus particulièrement, elle concerne la production d'acide nicotinique à partir de composés de ce type.

Dans un autre travail de recherche, il a été établi que seuls les groupes méthylène actifs aux positions α - et γ - des cycles pyridine et quinoléine peuvent être oxydés avec MnO_2 en un groupe $-COOH$ en faisant bouillir les réactifs dans le benzène. La possibilité d'oxydation de tels substituants avec une acidité $-CH$ accrue est probablement due à leur capacité à être transformés *in-situ* en groupements exo-méthylène, qui sont ensuite oxydés par la forme hydratée $O=Mn(OH)_2$ (Soldatenkov *et al.*, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2009, 633–657).

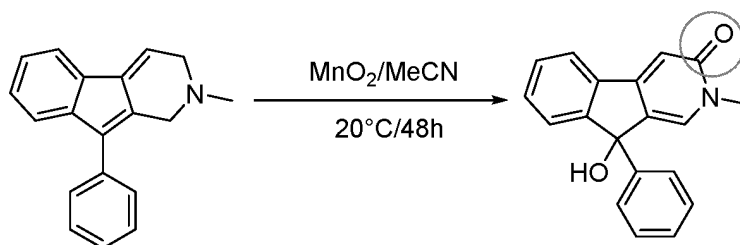
Dans le même contexte, la déshydrogénation a également lieu lors de l'oxydation du groupe CH_2 du cycle en un fragment $C=O$. Ainsi, l'ébullition des tétrahydropyridines substituées avec du MnO_2 dans de l'acétone aqueuse conduit à la formation des α -pyridones avec des bons rendements 21-57% (Formule 1) (Soldatenkov *et al.*, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2009, 633–657)



20

(1) : Oxydation de tétrahydropyridine.

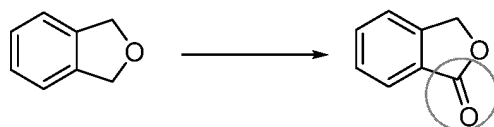
Lors de l'action du MnO_2 sur le 2,3-dihydro-1H-2-azafluorène son fragment hétérocyclique est oxydé en un fragment lactame, qui est stabilisé à la suite de la migration de la double liaison avec la formation du dérivé azafluorène avec un rendement de 20% (Formule 2) (Volkov *et al.*, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2006, 636–641)



(2) : Oxydation de 2,3-dihydro-1H-2-azafluorène

Dans un certain nombre de cas, le permanganate de potassium déposé sur de l'oxyde d'aluminium assure une grande sélectivité de l'oxydation et simplifie l'isolement des produits avec des bons rendement 91%. Le 1,3-dihydrobenzofurane est facilement oxydé en lactone par ce réactif (Formule 3) (Soldatenkov, Temesgen and Kolyadina, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2004, 537–560).

10



(3) : Oxydation de 1,3-dihydrobenzofurane.

15

En même temps, son isomère 2,3-dihydrobenzofurane s'est avéré stable dans ces conditions, même pendant une oxydation prolongée (jusqu'à 9 jours).

Dans un système analogue, les dérivés du benzopyrane et du dibenzopyrane sont convertis avec des rendements élevés en lactone et en cétone respectivement (Soldatenkov, Temesgen and Kolyadina, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2004, 537–560)

20

Récemment, une stratégie très efficace pour l'oxydation énantiosélective du méthylène CH des oxindoles spirocycliques et des dihydroquinolinones a été établie, dans laquelle un catalyseur à

base de manganèse et du peroxyde d'hydrogène sont utilisés. Il convient de noter que le catalyseur au manganèse peut être appliqué à l'hydroxylation asymétrique de 2,3-dihydroquinolin-4-ones spirocycliques à 94-99% (Qiu *et al.*, *Org. Letters*, 2018, 618–622)

L'oxydation sélective et la fonctionnalisation efficaces des liaisons C-H avec de l'oxygène moléculaire et un catalyseur au cuivre pour préparer les cétones correspondantes ont été
5 obtenues avec du chloroacétate d'éthyle comme promoteur (Liu *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, 1–6)

Cependant, notre approche dans cette invention est de fournir un procédé efficace pour l'oxydation de composés aromatiques hétérocycliques ayant un groupement méthylène attaché
10 au noyau 1-benzyl-1*H*-benzimidazole et au noyau 1-benzyl-3-méthyl-1*H*-pyrazole par une seule étape de synthèse. Un objet plus spécifique de cette invention est de fournir un procédé simple et pratique pour la préparation d'une molécule bioactive à partir de composés aromatiques hétérocycliques bon marché tels que le benzimidazole ou la benzodiazépine. Cette
15 spécificité structurale se traduit par des propriétés biologiques et pharmacologiques remarquables et d'une large application dans plusieurs domaines, notamment, le domaine pharmaceutique, les molécules synthétisées peuvent jouer deux rôles principaux. Le premier est celui de matière active, c'est-à-dire de remplir les fonctions principales recherchées ou agir sur une ou plusieurs pathologies dans le cas d'un principe actif de médicament. Le second rôle qui peut leur être attribué est de servir d'auxiliaires de formulation c'est-à-dire d'assurer les
20 fonctions secondaires qui seraient souhaitables pour un certain produit. En raison de ses structures uniques, les produits obtenues dans cette invention sont susceptibles de présenter des propriétés pharmacologiques : Antibactérienne, antiproliférative et antifongique

DESCRIPTION DE L'INVENTION

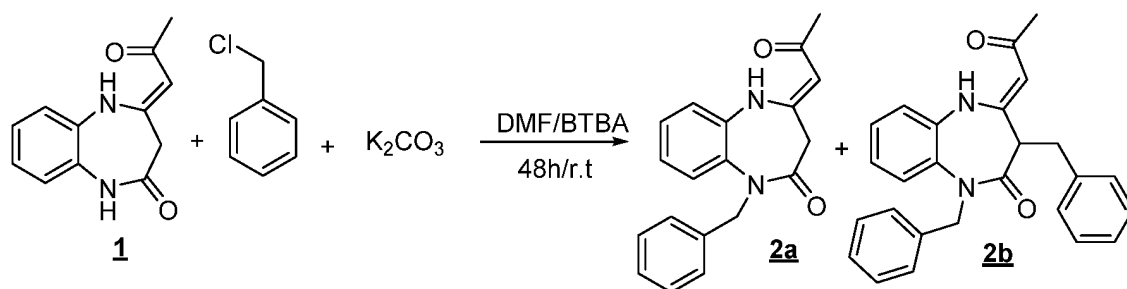
L'objectif de cette invention est de préparer des nouvelles biomolécules dérivés de 1-benzyl-2-((5-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl)méthyl)-1*H*-benzimidazole via trois étapes. Afin de préparer des agents antibactériens contenant un groupement carbonyle. Ces nouvelles molécules ainsi
5 obtenues ont été évaluées pour leurs activités antibactériennes *in-vitro* vis-à-vis de différentes souches pathogènes à savoir, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis*.

Les molécules ont été préparées en trois étapes : Dans un premier temps, la synthèse de (*Z*)-1-benzyl-4-(2-oxopropylidène)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]diazépin-2-one (2a) par une
10 réaction d'alkylation de la molécule de départ 4*Z*-(2-oxopropylidène)-1,2,4,5-tétrahydro-1*H*-1,5-benzodiazépine-2-one (1) avec le bromure de benzyle dans les conditions de la catalyse par transfert de phase (CTP). Dans un deuxième temps, la synthèse du 1-benzyl-2-((5-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl)méthyl)-1*H*-benzimidazole (3) par la condensation du composé (2) avec l'hydrazine monohydrate à reflux de méthanol. Puis, la synthèse des molécules (4-5) en utilisant
15 la méthode CTP.

Préparation de (1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)(1-benzyl-5-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl)méthanone

- Réaction d'alkylation

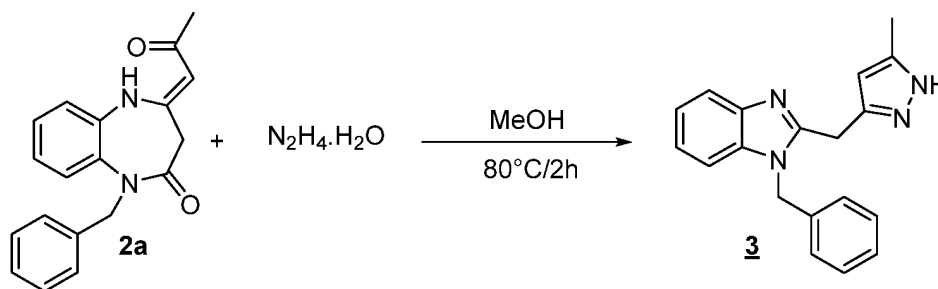
20 La 4*Z*-(2-oxopropylidène)-1,5-benzodiazépin-2-one (13.87 mmol, 3g) est dissoute dans le N,N-diméthylformamide (60 ml), ensuite (34.68 mmol) de K₂CO₃, (34.68 mmol) de chlorure de benzyle et (0.005 mol) du bromure de tétra-*n*-butylammonium (BTBA) ont été ajoutés à la solution. La réaction est agitée à température ambiante pendant 48h. Après filtration et élimination du solvant, le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice en utilisant
25 comme éluant cyclohexane/acétate d'éthyle (8:2) pour aboutir aux composés (2a-2b).



(4) : Alkylation par le chlorure de benzyle.

- Réaction de condensation : Action de l'hydrazine

La condensation de l'hydrazine monohydrate sur (*Z*)-1-benzyl-4-(2-oxopropylidène)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]diazepin-2-one, conduit à un nouveau système hétérocyclique: 1-benzyl-2-((5-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl)méthyl)-1*H*-benzimidazole. Un mélange de (3.26 mmol, 1g) du composé (2a) avec (13.06 mmol, 0.97ml) d'hydrazine monohydraté est porté à reflux pendant deux heures dans le méthanol. Ensuite le solvant est évaporé à pression réduite et le résidu obtenu est recristallisé dans éther diéthylique.

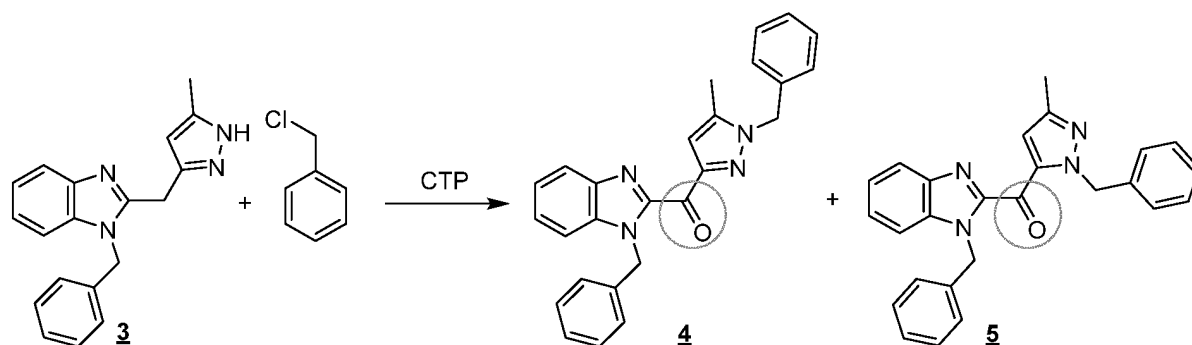


(5) : Hydrazinolysé dans le méthanol.

- Réaction d'alkylation : Oxydation

Afin de préparer les molécules (4-5), nous avons procédé par alkylation de la molécule (3) dans les conditions catalytiques de transfert de phase solide-liquide qui ont conduit, avec du chlorure de benzyle, du carbonate de potassium, et en présence du bromure de tétra-*n*-butylammonium (BTBA) comme catalyseur, aux benzimidazoles (4) et (5). Pour ce faire, le 1-benzyl-2-((5-méthyl-1*H*-pyrazol-3-yl)méthyl)-1*H*-benzimidazole (3) a été subi une réaction d'alkylation dans laquelle un équivalent de (3) est dessous dans le DMF (30ml) en présence de 1.5 équivalent de chlorure de benzyle avec une quantité catalytique du bromure de tétra-*n*-butylammonium et

1.5 équivalent de carbonate de potassium à température ambiante pendant 48h. 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 filtration et élimination du solvant, le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice en utilisant comme éluant 5 cyclohexane/acétate d'éthyle (9:1) pour aboutir aux composés (4-5).

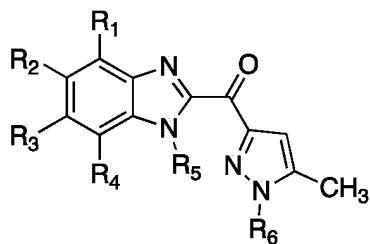


(6) : Oxydation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, **caractérisé en ce que** les molécules obtenues comprennent un noyau benzimidazole et pyrazole lié par une jonction carbonyle.
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé en ce que** les molécules obtenues ont des propriétés biologiques potentielles.

Revendications

1. Procédé de synthèse de composés de structure :



Avec:

R₁: H, -NH₂, -NHR, -NRR', -OH, -O⁻, -OR, -NHCOR, -Ph, -Alkyl, -NO₂, -CN, -CHO, -COR, -CO₂H, -F, -Cl, -Br, -I (R= alkyl, C_nH_{2n+1}, n= 1 jusqu'à 24).

R₂: H, -NH₂, -NHR, -NRR, -OH, -O⁻, -OR, -NHCOR, -Ph, -Alkyl, -NO₂, -CN, -CHO, -COR, -CO₂H, -F, -Cl, -Br, -I (R= alkyl, C_nH_{2n+1}, n= 1 jusqu'à 24).

R₃: H, -NH₂, -NHR, -NRR, -OH, -O⁻, -OR, -NHCOR, -Ph, -Alkyl, -NO₂, -CN, -CHO, -COR, -CO₂H, -F, -Cl, -Br, -I (R= alkyl, C_nH_{2n+1}, n= 1 jusqu'à 24).

R₄: H, -NH₂, -NHR, -NRR, -OH, -O⁻, -OR, -NHCOR, -Ph, -Alkyl, -NO₂, -CN, -CHO, -COR, -CO₂H, -F, -Cl, -Br, -I (R= alkyl = C_nH_{2n+1}, n= 1 jusqu'à 24).

R₅: H, alkyl = C_nH_{2n+1}, n= 1 jusqu'à 24, Ph, allyl, propargyl, benzyl, aryl.

R₆: H, alkyl = C_nH_{2n+1}, n= 1 jusqu'à 24, Ph, allyl, propargyl, benzyl, aryl.

Caractérisé en ce que la préparation se fait en trois étapes :

- une réaction d'alkylation du 4Z-(2-oxopropylidène)-1,5-benzodiazépin-2-one par des agents alkylants dans les condition de la catalyse par transfert de phase en présence de carbonate de potassium, *N,N*-diméthylformamide à température ambiante et d'un catalyseur.
- une réaction d'hydrazinolysé dans l'éthanol/méthanol à reflux.
- une réaction d'oxydation de produit obtenu dans le *N,N*-diméthylformamide et le carbonate de potassium et d'un catalyseur.

2. Procédé selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** le catalyseur lors la réaction d'oxydation est un catalyseur à base d'ammonium quaternaire avec des chaines alkyles.

**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 : 51974	Date de dépôt : 29/12/2020
Déposant : Moroccan foundation for Advanced Science Innovation and Resaerch (MASclR)	
Intitulé de l'invention : Molécules hétérocycliques à motifs pyrazole et benzimidazole et leurs propriétés biologiques	
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 forme et de clarté <input type="checkbox"/> Cadre 5 : Défaut d'unité d'invention <input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications exclues de la brevetabilité <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle	
Examineur: BASMA SADIKI	Date d'établissement du rapport : 26/05/2021
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
8 Pages
- Revendications
4

Partie 2 : Rapport de recherche

Classement de l'objet de la demande :

CIB : A01N43/52; A01N43/56; A61K31/415

CPC : C07D401/14, A61P35/00, A61K31/5377

Plateformes et bases de données électroniques de recherche :

EPOQUENET, WPI, ScienceDirect, IEEE, ORBIT

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
X	EP3001903 B1 ; SAMUMED LLC [US] ; 2017/10/25	1-4
X	WO2020150545 A1 ; BOLLU VENKATAIAH [US] ET AL ; 2020/07/23	1-4

***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 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle

Nouveauté	Revendications 1-4	Oui
	Revendications aucune	Non
Activité inventive	Revendications aucune	Oui
	Revendications 1-4	Non
Application Industrielle	Revendications 1-4 aucune	Oui
	Revendications aucune	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 : EP3001903 B1

1. Nouveauté

Aucun des documents cités ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques faisant l'objet des revendications 1-4. Par conséquent, l'objet de celles-ci 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

Le document D1 est considéré comme étant l'état de la technique le plus proche à l'objet de la présente demande. Il divulgue des composés pyrazolbenzimidazols pour leur utilisation thérapeutique dans des maladies telles que la prolifération cellulaire et les maladies fongiques.

L'objet de la première revendication diffère de D1 par la structure des composés revendiqués.

Le problème est considéré comme la fourniture des composés pyrazoloimidazoles alternatifs.

La solution proposée n'est pas considérée inventive. En fait, le déposant n'a pas fourni les tests expérimentaux qui prouvent l'activité thérapeutique des composés revendiqués. Alors, il serait évident pour l'homme du métier de chercher des composés alternatifs sans aucune activité inventive.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-4 n'implique pas d'activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Application industrielle

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.