

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 47858 A1** (51) Cl. internationale : **C07D 243/00**

(43) Date de publication :  
**31.08.2021**

---

(21) N° Dépôt :  
**47858**

(22) Date de Dépôt :  
**31.12.2019**

(71) Demandeur(s) :  
**Moroccan foundation for Advanced Science Innovation and Research (MAScIR),  
Rabat Design Center, Rue Mohamed Al Jazouli, Madinat Al Irfane, 10100 Rabat (MA)**

(72) Inventeur(s) :  
**BOUHfid RACHID ; QAISS ABOU EL KACEM ; MERGHOUB NAWAL ; Mekhzoum  
Mohamed El Mehdi ; EL BOURAKADI KHADIJA**

(74) Mandataire :  
**AMMANI ABDELHAQ**

---

(54) Titre : **Molécules hétérocycliques à motif benzothiazépine et indolizine et leurs  
activités biologiques**

(57) Abrégé : La présente invention concerne la conception, la synthèse et l'évaluation biologique d'un nouveau système hétérocyclique à motif benzothiazépine et indolizine. Elle concerne en particulier un nouveau système hétérocyclique (7-(pyridin-2-yl)benzo[2,3][1,4]thiazepino[7,6-a]indolizin-6(5H)-one) renfermant deux types d'hétérocycle la benzothiazépine et l'indolizine. Le procédé de préparation est réalisé dans les conditions conventionnelles et par irradiation micro-onde Le composé hybride obtenu contenant principalement des motifs renommés par leurs propriétés biologiques tels que le benzothiazépine et l'indolizine, est susceptible de présenter un fort potentiel d'activités biologiques.

**Molécules hétérocycliques à motif benzothiazépine et indolizine et leurs activités  
biologiques**

Abrégé :

- 5 La présente invention concerne la conception, la synthèse et l'évaluation biologique d'un nouveau système hétérocyclique à motif benzothiazépine et indolizine. Elle concerne en particulier un nouveau système hétérocyclique (7-(pyridin-2-yl)benzo[2,3][1,4]thiazepino[7,6-a]indolizin-6(5H)-one) renfermant deux types d'hétérocycle la benzothiazépine et l'indolizine. Le procédé de préparation est réalisé dans les conditions
- 10 conventionnelles et par irradiation micro-onde Le composé hybride obtenu contenant principalement des motifs renommés par leurs propriétés biologiques tels que le benzothiazépine et l'indolizine, est susceptible de présenter un fort potentiel d'activités biologiques.

## Molécules hétérocycliques à motif benzothiazépine et indolizine et leurs activités biologiques

### DOMAINE DE L'INVENTION

5 La présente invention concerne la conception, la synthèse et l'évaluation biologique d'un nouveau système hétérocyclique à motif benzothiazépine et indolizine. Le procédé de préparation est réalisé dans les conditions conventionnelles et par irradiation micro-onde Le composé hybride obtenu contenant principalement des motifs renommés par leurs propriétés biologiques tels que le benzothiazépine et l'indolizine, est susceptible de présenter un fort  
10 potentiel d'activités biologiques.

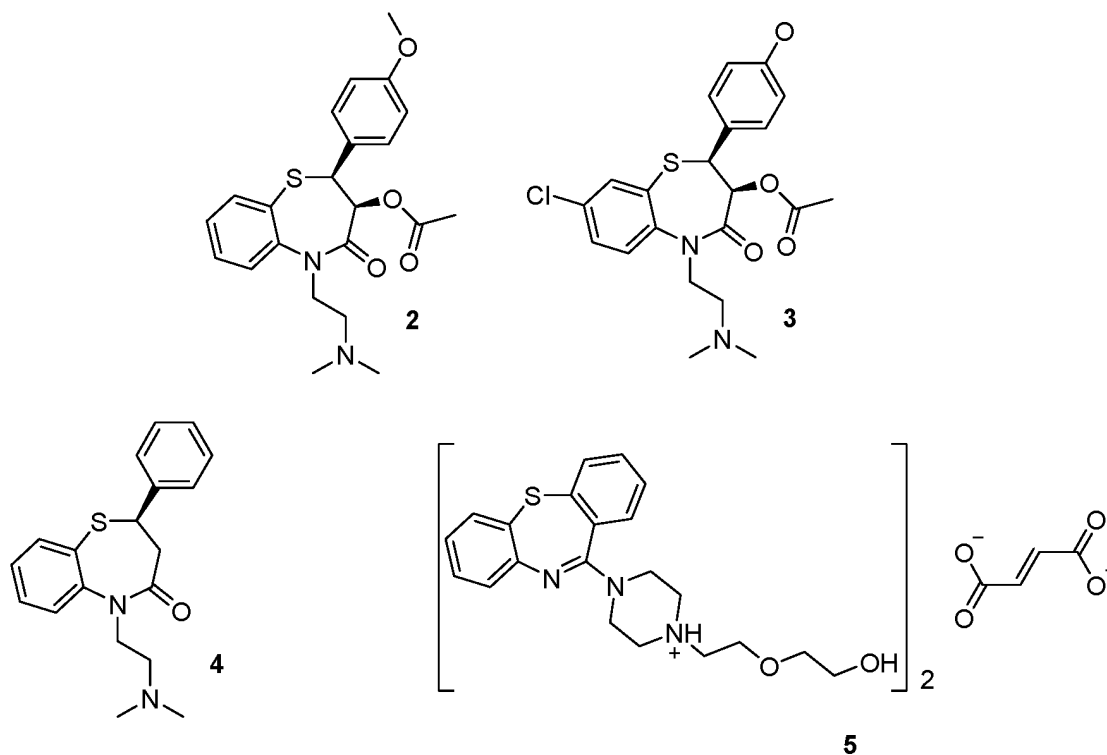
### ÉTAT DE LA TECHNIQUE

Les composés hétérocycliques occupent une place prépondérante parmi diverses classes de composés organiques en raison de leurs diverses activités biologiques. Ainsi, la conception, la synthèse et la production de nouvelles molécules biologiquement actives pour les secteurs  
15 pharmaceutique, agrochimiques et cosmétologiques a connu un essor très important ces dernières années[Nasir Shafakat Ali et al., *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 13.12 (2013), 1792–1800].

Le benzothiazépine est un système hétérocyclique à sept chaîons contenant l'azote et le soufre. Ce noyau hétérocyclique est présent dans un certain nombre de médicaments utilisés  
20 en clinique[Jitender B. Bariwal et al., *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43.11 (2008), 2279–90].En raison de leur potentiel à fournir un pharmacophore actif [Fabrizio Micheli et al.,*Journal of Combinatorial Chemistry*, 3.2 (2001), 224–28].Le motif benzothiazépine possède un large spectre de propriétés pharmacologiques. Cependant, ses dérivés appartiennent aux fragments les plus fréquemment étudiés. Le large éventail  
25 d'importance clinique et le succès commercial associés aux benzothiazépines pharmacologiquement actives ont conduit à leur reconnaissance dans la communauté médicinale en tant que structures d'une importance particulière. La benzothiazépine et ses dérivés présentent diverses activités biologiques tels qu'un vasodilatateur coronarien[T Nagao et al., *Japanese Journal of Pharmacology*, 22 (1972), 467–78]., modulateur cardio-  
30 vasculaire[A Sato, M and Nagao, T and Yamaguchi, I and Nakajima, H and Kiyomoto, *Arzneimittel-Forschung*, 21.9 (1971), 1338—1343]., tranquillisant, antidépresseur[John

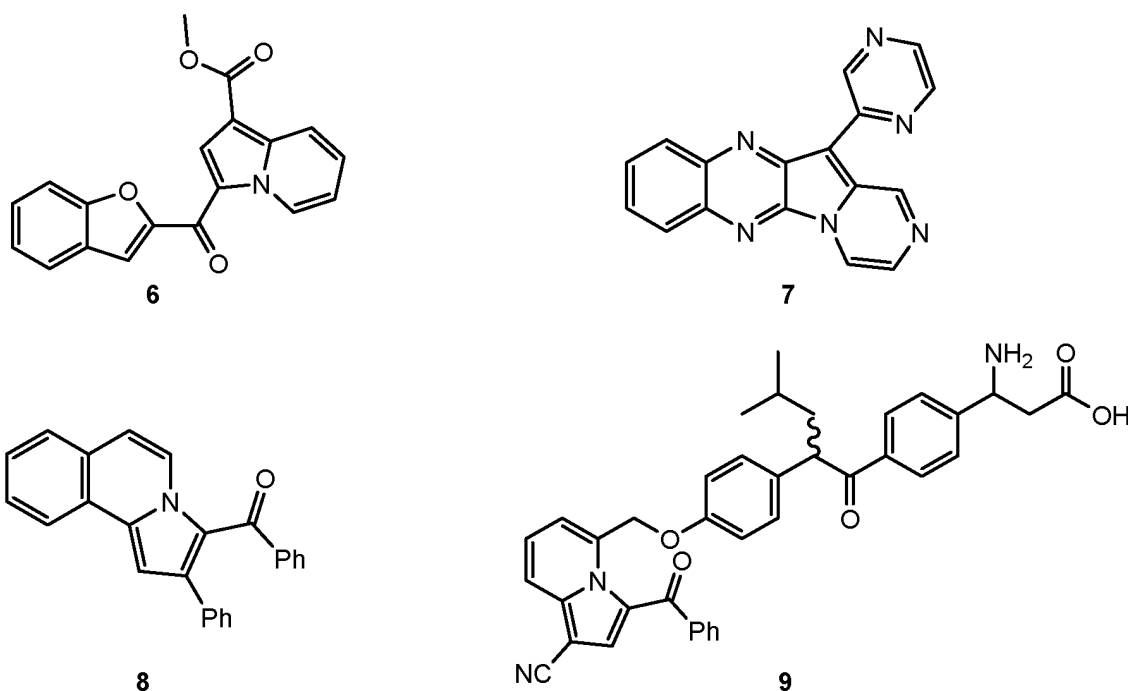
Krapcho, Chester F. Turk, and Joseph J. Piala, *J. Med. Chem.*, 11.2 (1968), 361–364], antihypertenseur [R. Casey, K. Robinson, and J. Castaner, *Drugs Future*, 21 (1996), 894–900], un bloqueur des canaux calciques [Roberta Budriesi et al., *Current Medicinal Chemistry*, 14 (2007), 279–87]. Récemment, l'activité anticancéreuse [Kapil Arya and Anshu Dandia, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 18.1 (2008), 114–19], les effets hémodynamiques [T Kusukawa, R and Kinoshita, M and Shimono, Y and Tomonaga, G and Hoshino, *Arzneimittel-Forschung*, 27.4 (1977), 878–883], l'activité antiulcéreuse [Asano Takeshi et al., *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 34.10 (1986), 4238–43] et les activités spasmolytiques ont également été rapportés [H. Narita et al., *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 38.2 (1990), 407–10]. La première molécule de cette famille utilisée cliniquement était le **Diltiazem 1** [M M Buckley et al., *Drugs*, 39.5 (1990), 757–806], suivi du **Clentiazem 2** [Hirozumi Inoue et al., *Journal of Medicinal Chemistry*, 34.2 (1991), 675–87], pour leur action cardiovasculaire. Certains des dérivés du benzothiazépine ont également été utilisés cliniquement pour les troubles du système nerveux central, y compris le **Thiazesim 3**, et la **Quétiapine fumarate 4** [H. M Geyer, N. Watzman, and J. P. and Buckley, *J. Pharm. Sci.*, 59.7 (1970), 964–68];

Schéma 1 :



L'indolizine, isomère de l'indole constitue une classe de composé hétérocyclique azoté à deux cycles condensés de 5 et 6 chaînons. Divers noms ont été utilisés pour les indolizines dans la littérature, tels que le pyrindole, la pyrrolo [1,2-a]pyridine et la pyrrocoline [F. J. Swinbourne, J. H. Hunt, and G. Klinkert, in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 1979, XXIII, 103–7] D'un point de vue structurel, le noyau indolizine s'intègre bien dans la classe des composés hétérocycliques riches en électrons  $\pi$  qui présentent une architecture très dense et petite avec de nombreuses propriétés intéressantes, y compris l'aromaticité, la planarité, site de protonation et la fluorescence [Yasuhiro Shigemitsu et al., *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 855.1–3 (2008), 92–101]. L'indolizine aromatique ne semble pas se produire dans la nature, tandis que ces dérivés sont couramment rencontrés dans la nature. Certains dérivés de l'indolizine ont été isolés à partir de plantes, d'insectes, d'animaux, de vies marines et de microbes [Chi Wi Ong et al., *Heterocycles*, 57.7 (2007), 1303–11]. De nombreuses nouvelles méthodologies de synthèse des indolizines ont été inventées et la synthèse d'une large gamme de composés ayant une activité biologique potentielle a été accomplie [Shyh Shiann Juang et al., *Tetrahedron*, 61.7 (2005), 1693–97]; [Franco Zunino et al., *Molecules*, 7 (2002), 628–40]; [Stephen P. Marsden and Alison D. McElhinney, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 4.8 (2008), 6–11]. De plus, l'indolizine présente un large spectre de potentiel activités pharmacologiques et sont présents dans un certain nombre de molécules pharmacologiquement actives. En conséquence, divers dérivés de l'indolizine présentent différentes activités biologiques telles que: des activités anti-inflammatoires **6**, anticancéreux **7**, antimicrobiens **8**, et des actions inhibitrices de la phosphatase **9** [Witold M. Bloch et al., *Tetrahedron*, 67.48 (2011), 9368–75]; [Abhijit Hazra et al., *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46.6 (2011), 2132–40]; [Timo Weide et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 16.1 (2006), 59–63]; [Kamal M. Dawood et al., *Archiv Der Pharmazie*, 339.3 (2006), 133–40].

Schéma 2 :



5 Ces dernières années, la fusion de deux ou plusieurs pharmacophores actifs au sein d'une seule molécule est devenue l'une des approches réussies et prometteuses de la découverte de médicaments[E. Breen and J. Walsh, *Current Medicinal Chemistry*, 17.7 (2010), 609–39]; [M. Decker, *Current Medicinal Chemistry*, 18.10 (2011), 1464–75], cet approche peut également être utilisé pour optimiser les effets biologiques, y compris l'efficacité et la

10 spécificité. Une variété de molécules dérivées de benzothiazépine a été conçue et développée au cours des dernières années montrant ainsi des propriétés pharmaceutiques profondes et améliorées, y compris des profils d'efficacité par effet additif ou synergique. A cet égard, de nombreux brevets ayant trait à ce sujet ont été déposés :

Le brevet US4739066, décrit la synthèse d'une variété de dérivés de benzothiazépine et leurs

15 utilisations comme agent thérapeutique pour les maladies circulatoires telles que l'hypertension, la cardiopathie et l'apoplexie cérébrale.

Le brevet EP06776212B1 présente une invention concernant un nouveau dérivé de benzothiazépine présentant des propriétés améliorées. Le composé selon l'invention peut être

utilisé comme étant un hypolipémiant dont l'action thérapeutique vise à diminuer les lipides circulant dans le sang.

Le brevet WO201022259 décrit une invention concerne de nouveaux composés dérivés de benzothiazépine comme étant des bloqueurs de canal calcique à action courte et leurs utilisations pour traiter plusieurs maladies notamment des cardiopathies ischémiques, des arythmies cardiaques et une crise d'hypertension.

Autre brevet pertinent CN106543102 illustre l'utilisation de nouveaux dérivés de benzothiazépine comme étant des agents thérapeutiques dans le traitement de différentes maladies.

Les micro-organismes font partie intégrante des écosystèmes. Leur présence est parfois indispensable au renouvellement ou à l'entretien de l'environnement. En revanche, l'homme est en lutte permanente contre de nombreux virus et bactéries pathogènes, susceptibles de provoquer des maladies, voire des épidémies, au sein des populations. Les agents antimicrobiens sont essentiels pour le traitement d'un certain nombre de maladies d'origine bactérienne ou fongique. Les bactéries ont acquis une résistance aux médicaments, et ainsi, le développement de nouveaux agents antimicrobiens est nécessaire. L'utilisation abusive des antibiotiques a entraîné une certaine résistance chez ces microorganismes responsables de toxi-infections alimentaires. Il était donc fort intéressant de chercher des alternatives pour ces produits. Notre intérêt dans le cadre de ce brevet s'est porté sur la synthèse et caractérisation d'un nouveau système hétérocyclique regroupant les motifs benzothiazépine et l'indolizine par réarrangement, puis l'étude *in vitro* de leur sensibilité antimicrobienne sur des souches bactériennes pathogènes.

A notre connaissance, aucune étude précédente n'a été réalisée pour la synthèse par réarrangement de ce système polyhétérocyclique contenant principalement les motifs benzothiazépine et l'indolizine ni pour leur effet antimicrobien notamment contre les souches bactériennes pathogènes à savoir *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis*.

#### DESCRIPTION DE L'INVENTION

La présente invention concerne la préparation d'un nouveau système hétérocyclique (7-(pyridin-2-yl)benzo[2,3][1,4]thiazepino[7,6-a]indolizin-6(5H)-one) renfermant deux types d'hétérocycle la benzothiazépine et l'indolizine. Ce système est issu d'un réarrangement du

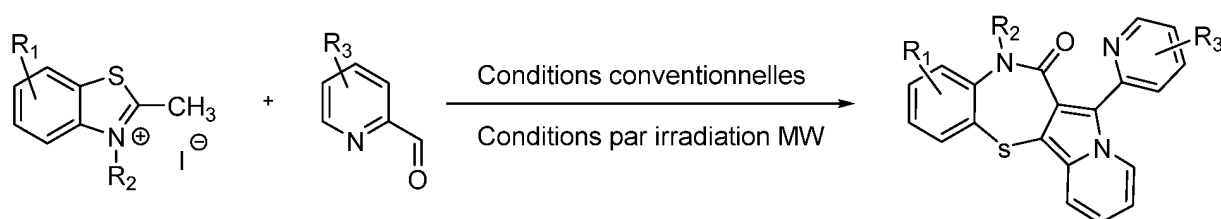
styryl benzothiazolium, via deux approches de synthèse : par la méthode conventionnelle et assistées par micro-ondes, afin de préparer un agent antimicrobien contenant le benzothiazépine et l'indolizine comme molécules active. Cette nouvelle molécule ainsi obtenue a été évaluée pour leur activité antibactérienne *in-vitro* vis-à-vis de différentes souches bactériennes pathogènes.

### Exemple 1. Préparation de la molécule bioactive

La préparation de la molécule a été réalisée selon deux méthodes, la méthode conventionnelle dont laquelle nous avons utilisé un équivalent de l'iodure de 3-éthyl-2-méthylbenzothiazolium avec trois équivalents de 2-formylpyridine dans le méthanol en présence de 0.1ml de la pyridine à 80°C pendant 24 heures. Cette technique présente un certain nombre d'inconvénients : elle est lente et le produit formé est difficile à purifier, le rendement est faible. Face à toutes ces difficultés, nous avons utilisé une autre voie de synthèse très efficace : Irradiation par micro-onde. Sur le plan synthétique, cette dernière présente plusieurs avantages : Gain du temps (réaction très rapide), gain de solvant (minimum de solvant), bon rendement, le produit formé est pur. Face à ces avantages, nous avons adopté cette approche pour synthétiser cette molécule selon le mode opératoire suivant :

1.40 mmoles de l'iodure 3-éthyl-2-méthylbenzothiazol-3-ium sont dissoutes dans 5 ml de méthanol en présence de trois équivalents de 2-formylpyridine. Le mélange a été mis sous irradiation micro-ondes, le produit formé est laissé ainsi refroidir puis filtré sur un Büchner. La réaction se fait en 2 heures avec un bon rendement.

### Schéma 3 :



25

### Exemple 2. Evaluation de l'activité antimicrobienne de la molécule synthétisée

Les activités antibactériennes du composé synthétisé ont été évaluées contre quatre micro-organismes, dont deux bactéries à Gram-négatif : *Escherichia coli* (ATCC-8739), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC-9027), deux bactéries à Gram-positif, *Staphylococcus*

30



*aureus* (ATCC-6538) et *Staphylococcus epidermidis* (ATCC-9027). Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) du composé ont été déterminées en utilisant la méthode de micro-dilution en bouillon. Des souches bactériennes ont été cultivées avec du bouillon Muller Hinton comme milieu de croissance pour obtenir des inocula à  $10^5$  unités de formation de colonies (UFC) par ml de culture. L'échantillon a été dissous dans du DMSO et testé à une concentration finale allant de 25 µg/ml à 200 µg/ml. Le DMSO final était inférieur à 2%. Le volume de 180 µL de culture microbienne et de 20 µL d'échantillon à différentes concentrations a été dispersé dans des plaques de micro-titrage à 96 puits. Les plaques ont été incubées à 37 ° C, 24 h. Le chloramphénicol a été utilisé comme témoin positif. Les analyses ont été effectuées en triple et répétées deux fois.

Les résultats des concentrations minimales inhibitrices sont présentés dans le tableau ci-dessous. D'après ces résultats les valeurs de la CMI varient entre 25-50 µg /mL dont les plus importantes sont celles exercées par la molécule vis-à-vis *S. aureus* et *S. epidermidis*.

L'évaluation de l'activité antimicrobienne de la molécule dérivée de benzothiazépine synthétisée, a montré que la molécule testée ne présente aucune activité inhibitrice de la croissance bactérienne de la souche *E.coli*. Par contre cette molécule a montré une activité antimicrobienne très intéressante et comparable à celle du médicament antibactérien de référence le Chloromphenicol utilisé comme contrôle positif, avec des valeurs de CMI de 25 µg /mL pour la molécule et le contrôle positif, vis-à-vis les souches bactériennes *S. aureus* et *S. epidermidis* (Tableau 1). Tandis que, cette nouvelle molécule présente une activité modérée notamment contre la souche *P. aeruginosa* dont la valeur de la CMI de 50 µg/mL, cette valeur est comparable avec celle du médicament de référence.

Résultats de la CMI de la molécule synthétisée contre les quatre souches testées.

**Tableaux 1.** Résultats de la CMI de la molécule synthétisée contre les quatre souches testées.

<i>Souches bactériennes</i>	CIM (µg /mL)	
	<i>Composé synthétisé</i>	<i>Chloromphenicol</i>
<i>E.coli</i>	NA	25
<i>P. aeruginosa</i>	50	50
<i>S. aureus</i>	25	25
<i>S. epidermidis</i>	25	25

NA: Pas d'inhibition de la croissance des Souches bactériennes.

**Revendications**

1. Composés hétérocycliques à motif benzothiazépine et indolizine **caractérisé par sa formule** :  
(7-(pyridin-2-yl)benzo[2,3][1,4]thiazepino[7,6-a]indolizin-6(5*H*)-one)  
renfermant deux motifs d'hétérocycle, la benzothiazépine et l'indolizine issu d'un réarrangement du styrylbenzothiazolium, via deux approches de synthèse soit par la méthode conventionnelle et ou par micro-ondes, afin de préparer un agent antimicrobien contenant le benzothiazépine et l'indolizine comme molécules actives.
2. Procédé de synthèse de composés hétérocycliques à motif benzothiazépine et indolizine ayant la formule de (7-(pyridin-2-yl)benzo[2,3][1,4]thiazepino[7,6-a]indolizin-6(5*H*)-one) **caractérisé en ce que** la réaction de synthèse comprend les réactifs suivants:
  - Halogénure de 3-alkyl-2-methylbenzothiazol-3-ium
  - 2-carboxaldehyde {pyridine, pyrrole, imidazole, pyrimidine, pyrazine}
3. Procédé de synthèse de composés hétérocycliques à motif benzothiazépine et indolizine caractérisé par sa formule: (7-(pyridin-2-yl)benzo[2,3][1,4]thiazepino[7,6-a]indolizin-6(5*H*)-one) **caractérisé en ce qu'il** comprend une étape de chauffage soit dans les conditions conventionnelles, ou par irradiation micro-onde.
4. Procédé de synthèse de composés hétérocycliques à motif benzothiazépine et indolizine caractérisé par sa formule: (7-(pyridin-2-yl)benzo[2,3][1,4]thiazepino[7,6-a]indolizin-6(5*H*)-one) **caractérisé à ce que** le temps de réaction est moins de 2heures.
5. Utilisation de composés hétérocycliques à motif benzothiazépine et indolizine de formule (7-(pyridin-2-yl)benzo[2,3][1,4]thiazepino[7,6-a]indolizin-6(5*H*)-one) **comme agent antibactérien.**

**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)

<b>Renseignements relatifs à la demande</b>	
N° de la demande : 47858	Date de dépôt : 31/12/2019
Déposant : Moroccan foundation for Advanced Science Innovation and Research (MAScIR)	
Intitulé de l'invention : Molécules hétérocycliques à motif benzothiazépine et indolizine et leurs activités 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 <a href="http://worldwide.espacenet.com">http://worldwide.espacenet.com</a> , 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: S.BENCHEKROUN	Date d'établissement du rapport : 17/05/2020
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  
7 Pages
- Revendications  
5

**Partie 2 : Rapport de recherche**

Classement de l'objet de la demande :

CIB : C 07D 243/00 ; C07D281/10, C07D401/06, Y02A50/473

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
A	Synthesis, antimicrobial, anticancer and QSAR studies of 1-[4-(substituted phenyl)-2-(substituted phenyl azomethyl)-benzo[b]-[1,4]diazepin-1-yl]-2- substituted phenylaminoethanones Deepak Verma , Pradeep Kumar , Balasubramanian Narasimhan , Kalavathy Ramasamy , Vasudevan Mani , Rakesh Kumar Mishra , Abu Bakar Abdul Majeed ; 17/06/2015 ;	1-5
A	US8153625 ; ONO PHARMACEUTICAL CO [JP]; HABASHITA HIROMU [JP]; KOKUBO MASAYA [JP]; ; 10/04/2012	1-5
A	Synthesis of tetramic acids with a benzo[f]indolizine skeleton. Transannular rearrangements in pyrazino[1,2-b]isoquinolin-4-ones Irene OrtínJuan Francisco,González, Elenade la CuestaCarmenAvendaño	1-5

**\*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 1-5 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive	Revendications 1-5 Revendications aucune	Oui Non
Application Industrielle	Revendications 1-5 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 : Synthesis, antimicrobial, anticancer and QSAR studies of 1-[4-(substituted phenyl)-2-(substituted phenyl azomethyl)-benzo[b]-[1,4]diazepin-1-yl]-2- substituted phenylaminoethanones .

**1. Nouveauté**

Aucun des documents susmentionnés ne divulgue les mêmes caractéristiques techniques telle que décrites dans les revendications 1-5, d'où celle-ci sont nouvelles conformément à l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

**2. Activité inventive**

Le document D1 qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 décrit un composé phénylaminoéthanones 1- [4- (phényl substitué) -2- (phényl azométhyl substitué) -benzo [b] - [1,4] diazépín-1-yl] -2-substitué et leur synthèse in vitro ainsi que leurs activités antimicrobiennes et anticancéreuses.

L'objet de la revendication 1 diffère du document D1 dans la synthèse des composés benzothiazépine et l'indolizine.

Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture d'un système hétérocyclique regroupant le motif benzothiazépine et l'indolizine par réarrangement.

La solution à ce problème est considérée comme impliquant une activité inventive pour la raison suivante : aucun document ne décrit la synthèse de composé benzothiazépine et l'indolizine par réarrangement du styryl benzothiazolium via deux approches de synthèse, ni pour leur effet antimicrobien notamment contre les souches bactériennes pathogènes.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-5 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. 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.