

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 59016 A1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/00; A61K 31/33; A61P 3/00**
- (43) Date de publication : **28.06.2024**
-
- (21) N° Dépôt : **59016**
- (22) Date de Dépôt : **30.12.2022**
- (71) Demandeur(s) : **Université Ibn Tofail, Campus Universitaire B.P 242 Kénitra (MA)**
- (72) Inventeur(s) : **SERRAR Houda ; Ilias Marmouzi ; Meryem El Jemli ; Said Boukhris ; My El Abbes Faouzi ; Amina Hassikou ; Abdelaziz Souizi**
- (74) Mandataire : **BELHARCHA FATIMA EZZAHRA**
-
- (54) Titre : **Nouveaux composés hétérocycliques de type 1,3,4-thiadiazines pour le traitement du diabète de type 2**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux composés hétérocycles de type 1,3,4-thiadiazines susceptibles d'être utilisés comme inhibiteurs des enzymes (α -amylase pancréatique et α -glucosidase) impliqués dans l'élévation de la glycémie postprandiale. Les 1,3,4-thiadiazines présentent une forte activité inhibitrice vis-à-vis de l' α -amylase pancréatique et l' α -glucosidase. Cette activité est supérieure à celle de la molécule de référence (Acarbose). Les 1,3,4- thiadiazines, en particulier les 1,3,4-thiadiazin-5(6H)-ones peuvent aider à réduire le taux de glucose postprandiale en retardant l'adsorption de glucose.

Nouveaux composés hétérocycliques de type 1,3,4-thiadiazines pour le traitement du diabète de type 2

Abrégé

La présente invention concerne de nouveaux composés hétérocycles de type 1,3,4-thiadiazines susceptibles d'être utilisés comme inhibiteurs des enzymes (α -amylase pancréatique et α -glucosidase) impliqués dans l'élévation de la glycémie postprandiale. Les 1,3,4-thiadiazines présentent une forte activité inhibitrice vis-à-vis de l' α -amylase pancréatique et l' α -glucosidase. Cette activité est supérieure à celle de la molécule de référence (Acarbose). Les 1,3,4-thiadiazines, en particulier les 1,3,4-thiadiazin-5(6H)-ones peuvent aider à réduire le taux de glucose postprandiale en retardant l'adsorption de glucose.

Mots clés : Synthèse des 1,3,4-thiadiazines, antidiabétique, Inhibition de l' α -amylase, Inhibition de l' α -glucosidase, diabète type 2.

Description

Domaine technique

La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et plus particulièrement à de nouveaux composés hétérocycliques de type 1,3,4-thiadiazines pour le traitement du diabète.

Etats de la technique antérieure

L'intérêt des thiadiazines a augmenté au cours de ces dernières années, en raison de leur forte activité biologique. En effet, une variété d'activités biologiques a été découverte dans de nombreux dérivés de thiadiazines. Ils sont utilisés comme des agents antimicrobiens, analgésiques, antiagrégants, tuberculostatiques. Il a été prouvé expérimentalement que certains d'entre eux sont capables d'inhiber la glycosylation non enzymatique des protéines. D'autres ont montré dans des études in vivo des effets thérapeutiques significatifs dans diverses maladies tels que l'infarctus du myocarde et la pancréatite aiguë.

Cependant, dans le brevet portant le numéro AU541083B2, les inventeurs ont utilisé les 1,3,4-thiadiazines comme relaxants musculaires. Alors que dans l'invention RU2152943C1, ils ont utilisé ces dérivés comme agents anesthésiques, cardiovasculaires et hypométaboliques qui peuvent être appliqués en médecine et en médecine vétérinaire. En plus les 1,3,4-thiadiazines présente une activité fongicide (WO9322311). Ces composés hétérocycliques peuvent être utilisés comme agents antibactériens (DE2251684A), comme sédatifs (US4272532A). En effet, dans le brevet sous le numéro RU2014151103A, les inventeurs ont utilisé une variété de la classe des 1,3,4-thiadiazines et leur composition pharmaceutique avec de l'acide ascorbique comme moyen de correction du diabète sucré diabète expérimental.

Compte tenu de l'ensemble des résultats rapportés par la littérature et l'intérêt que présente ce genre de composés surtout dans le domaine biologique et pharmacologique. Cette présente invention concerne une méthode de synthèse des nouvelles molécules de types thiadiazines à visée thérapeutique. Et aussi l'action antidiabétique de ces composés via l'inhibition des enzymes (α -amylase pancréatique et α -glucosidase) impliquées dans l'élévation de la glycémie postprandiale.

Notre invention porte sur la synthèse des 1,3,4-thiadiazines à partir des époxydes gem-bifonctionnalisés. Les molécules synthétiques ont été considérées pour leur inhibition de l' α -amylase et de l' α -glucosidase. Les résultats ont montré que ces composés ont une capacité de

réduire l'hyperglycémie postprandiale, donc peuvent servir de molécules principales dans la découverte et le développement de médicaments antidiabétiques.

Exposé de l'invention

Procédure générale pour la synthèse des dérivés de 1,3,4-thiadiazine

a) Synthèse des 2-amino-6-aryl-4H-1,3,4-thiadiazine-5(6H)-ones 3a-c

On introduit un mélange de 1,25 mmole d'époxydes **1** et 1 mmole de thiosemicarbohydrazide **2**, dans un ballon de 100 mL. En suite 15 mL du MeOH est ajouté. Le mélange est ensuite porté à reflux, le suivi de la réaction se fait par CCM, la réaction est terminée après 18h. Après refroidissement les 2-amino-6-aryl-4H-1,3,4-thiadiazin-5(6H)-ones **3 a-c**, sont précipités et en suite filtrés puis recristallisés dans l'éthanol (figure 1).

Les caractéristiques physiques et spectroscopiques (IR, RMN¹H, RMN¹³C, GC-MS) des 2-amino-6-aryl-4H-1,3,4-thiadiazine-5(6H)-ones **3 a-c** sont présentés comme suit :

2-amino-6-(p-tolyl)-4H-1,3,4-thiadiazine-5(6H)-one (3a): Rd⁰%= 54%, PF=230°C. IR (KBr) : ν (cm⁻¹): ν (C=O)=1708, ν (NH)=3223, ν (NH₂)= 3380 et 3396. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 Hz): δ en ppm. 2,30 (s, 3H, CH₃), 5,34 (s, 1H, CH), 7,21-8,01 (m, 4HAr), 8,49 (s, 1H, NH), 9,90 (s, 2H, NH₂). RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75 Hz) δ en ppm: 21,4 (CH₃Ar), 79,9 (CH), 128,2, 129,3, 130,1, 130,6, 134,1, 137,5, 145,6, 151,6, 161,3 (Csp² et CAr), 178,3 (CO). Masse (m/z) 221 (M⁺).

2-amino-6-(4-chlorophényl)-4H-1,3,4-thiadiazin-5(6H)-one (3b): Rd⁰%= 58%, PF= 170 °C. IR (KBr) : ν (cm⁻¹): ν (C=O)=1708, ν (NH)=3233, ν (NH₂)= 3380 et 3341. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 Hz): δ en ppm. 5,46 (s, 1H, CH), 7,19- 7,86 (m, 4HAr), 8,41 (s, 1H, NH), 8,71 (s, 2H, NH₂). RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75 Hz) δ en ppm: 77,7 (CH), 127,0, 128,1, 128,6, 129,3, 131,8, 132,9, 136,3, 154,2, 155,2, 162,4 (C sp² et CAr), 179,0 (CO). Masse (m/z) 241 (M⁺).

2-amino-6-(4-nitrophényl)-4H-1,3,4-thiadiazin-5(6H)-one (3c): Rd⁰%= 30%, PF >260°C. IR (KBr) : ν (cm⁻¹): ν (C=O)=1700, ν (NH)=3210, ν (NH₂)= 3383 et 3419. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 Hz): δ en ppm. 5,88 (s, 1H, CH), 7,41-8,19 (m, 4HAr), 8,21 (s, 1H, NH), 11,58 (s, 2H, NH₂). RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75 Hz) δ en ppm: 71,7 (CH), 124,2, 125,5, 130,5, 131,1, 135,4, 136,8, 140,9, 146,8, 150,3, 160,7 (C sp² et CAr), 174,5 (CO). Masse (m/z) 252 (M⁺).

b) Synthèse des 6-aryl-2-amino-4H-1,3,4-thiadiazine-5-carboxylate d'alkyles

On introduit un mélange de 1,25 mmoles des époxydes **2** et 1 mmole de thiosemicarbohydrazide, dans un ballon de 100 mL. En suite 15 mL du MeOH est ajouté. Le mélange est ensuite porté à reflux, le suivi de la réaction se fait par CCM, la réaction est terminée après 18h. Les 2-amino-6-aryl-4H-1,3,4-thiadiazin-5-carboxylate d'alkyles **4 a-d**, précipitent dans le ballon et en suite filtrés à chaud puis recristallisés dans l'éthanol (figure 2). Les caractéristiques physiques et spectroscopiques (IR, RMN¹H, RMN¹³C, GC-MS) des 2-amino-6-aryl-4H-1,3,4-thiadiazin-5-carboxylate d'alkyles **4 a-d** sont présentés comme suit :

2-amino-6-(p-tolyl)-4H-1,3,4-thiadiazine-5-carboxylate de méthyle (4a) : Rd%= 40%, PF 246-48°C. IR (KBr) : ν (cm⁻¹): ν (C=O)=1710, ν (NH)=3220, ν (NH₂)= 3336 et 3417. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 Hz): δ en ppm. 2,31 (s, 3H, CH₃), 3,70 (s, 3H,CH₃- O), 7,16-7,53 (m, 4HAr), 7,96 (s, 2H, NH₂), 12,16 (s,1H, NH). RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75 Hz) δ en ppm: 21,3 (CH₃Ar), 52,0 (CH₃-O), 126,8, 128,2, 129,3, 129,7, 120,6, 131,8, 135,3, 139,7, 142,7, 162,9 (C sp² et CAr), 165,7 (CO). Masse (m/z) 263(M⁺).

2-amino-6-(4-chlorophényl)-4H-1,3,4-thiadiazine-5-carboxylate de méthyle (4b) : Rd%= 53%, PF 260-62°C. IR (KBr) : ν (cm⁻¹): ν (C=O)=1726 ν (NH)=3269 ν (NH₂)= 3315 et 3411. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 Hz): δ en ppm. 3,66 (s, 3H, CH₃- O), 7,44- 7,67 (m, 4HAr), 7,99 (s, 2H, NH₂), 12,43 (s, 1H, NH). RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75 Hz) δ en ppm: 52,1 (CH₃-O), 128,5, 128,7, 129,4, 130,1, 131,7, 133,4 133,6, 134,3, 141,5, 162,6 (C sp² et CAr), 166,1 (CO). Masse (m/z) 283 (M⁺).

2-amino-6-(p-tolyl)-4H-1,3,4-thiadiazine-5-carboxylate d'éthyle (4c) : Rd%= 54%, PF >260. IR (KBr) : ν (cm⁻¹): ν (C=O)=1715, ν (NH)=3223, ν (NH₂)= 3339 et 3414. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 Hz): δ en ppm. 1,12 (t, 3H, CH₃-CH₂-O), 2,30 (s, 3H, CH₃), 4,10 (q, 2H, CH₃-CH₂-O), 7,18-7,53 (m, 4HAr), 7,94 (s, 2H, NH₂), 12,23 (s, 1H, NH). RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75 Hz) δ en ppm: 14,3 (CH₃-CH₂-O), 21,3 (CH₃Ar), 60,7 (CH₃-CH₂-O), 126,8, 128,3, 129,2, 129,8, 129,9, 131,8, 138,3, 139,7, 142,5, 162,4 (C sp² et CAr),165,7 (CO). Masse (m/z) 277 (M⁺).

2-amino-6-(4-chlorophényl)-4H-1,3,4-thiadiazine-5-carboxylate d'éthyle (4d) : Rd%= 62%, PF >260. IR (KBr) : ν (cm⁻¹): ν (C=O)=1706, ν (NH)=3221, ν (NH₂)= 3330 et 3403. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 Hz): δ en ppm. 1,14 (t, 3H, CH₃-CH₂-O), 4,10 (q, 2H, CH₃-CH₂-O), 6,52-7,67 (m, 4HAr), 7,98 (s, 2H, NH₂), 12,48 (s, 1H, NH). RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75 Hz) δ en ppm: 14,2 (CH₃-CH₂-O), 60,9 (CH₃-CH₂-O), 128,4, 128,6, 129,4,130,1, 131,9, 133,4, 134,4, 137,2,141,4, 162,1 (Csp² et CAr), 166,0 (CO). Masse (m/z) 297 (M⁺).

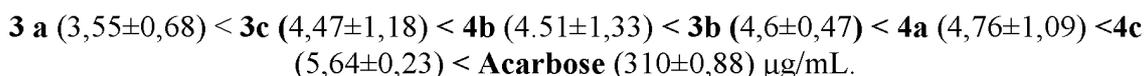
Inhibition des enzymes digestives (α -amylase et α -glucosidase)

Les 1,3,4-thiadiazines (**3 a-d** et **4 a-d**) ont été testés pour leur propriétés inhibitrices des enzymes α -amylase et α -glucosidase. Les effets ont été comparés avec l'Acarbose autant qu'inhibiteur synthétique commercial et a été utilisé comme référence. Les résultats sont exprimés en IC₅₀ (μ g/mL). Plus la valeur de cette dernière est faible plus le composé présente une forte inhibition.

Test d'inhibition de l' α -amylase par les 1,3,4-thiadiazines

L'activité inhibitrice des 1,3,4-thiadiazines a été aussi réalisée contre l' α -amylase. Les résultats de cette étude sont illustrés dans la figure 3.

D'après la figure 3 nous pouvons classer les 1,3,4-thiadiazines par ordre croissant des valeurs d'IC₅₀ exprimée en μ g/mL comme suit :



D'après cette classification nous remarquons que l'ensemble des 1,3,4-thiadiazines testés sont de puissants inhibiteurs de l' α -amylase. Ils ont montré une efficacité plus importante que celle

du témoin positif (Acarbose). Le composé **3 a** est le plus efficace de la série, il affiche une meilleure inhibition de l' α -amylase. Par analogie aux dérivés pyrimidotriazépines, l'activité inhibitrice de l' α -amylase dépend la aussi de la structure des 1,3,4-thiadiazines. Cette activité est influencée par la nature électronique du groupement R ainsi de la nature de la fonction liée au carbone adjacent au noyau aromatique.

Les 1,3,4-thiadiazines-5(6H)-ones, on note que l'insertion d'un groupement **CH₃** améliore l'activité inhibitrice plus que les groupements **NO₂** et **Cl**. On peut constater d'une part que, l'effet donneur des électrons a un effet positif sur le pouvoir inhibiteur plus que l'effet attracteur et d'autre part on remarque également que l'effet inductif donneur **+I** du groupement **R** s'est avéré plus important que l'effet donneur mésomère **+M**.

Dans le cas des 1,3,4-thiadiazine-5-carboxylates Il a été noté que l'effet donneur mésomère **+M** renforce l'activité plus que l'effet donneur inductif **+I**. Alors que, le type de l'ester **X** joue un rôle important dans l'activité inhibitrice des 1,3,4-thiadiazine-5- carboxylates. En effet, on remarque que le groupement ester **CO₂Me** accroît le pouvoir inhibiteur de l'enzyme α -amylase plus que l'ester **CO₂Et**.

Test d'inhibition de l' α -glucosidase des 1,3,4-thiadiazines

L'évaluation de l'activité inhibitrice des **1,3,4-thiadiazines (3 a-c et 4 a-c)** a été aussi étudiée vis-à-vis de l' α -glucosidase, en utilisant l'Acarbose comme molécule de référence. Les résultats de ce test sont représentés dans la figure 4.

Les valeurs des IC₅₀ exprimée en $\mu\text{g/mL}$ présentées dans la figure 4, nous a permis de classer les 1,3,4-thiadiazines de la manière suivante :

3c ($8,5 \pm 2,88$) < **4a** ($9,67 \pm 3,59$) < **4c** ($10,05 \pm 4,14$) < **3a** ($11,19 \pm 0,70$) < **3b** ($12,43 \pm 4,97$) < **4b** ($13,97 \pm 1,03$) < Acarbose ($18 \pm 1,29$) $\mu\text{g/mL}$.

Les 1,3,4-thiadiazines révèlent un excellent pouvoir inhibiteur contre l'enzyme l' α -glucosidase, supérieur à celui de l'Acarbose. A partir de ce classement, on note que l'activité inhibitrice des composés de cette famille est variable d'un composé à un autre. La meilleure inhibition a été notée pour le composé **3c**. L'étude de la relation reliant la structure chimique avec l'activité inhibitrice de l' α -glucosidase a été aussi réalisée pour les composés de cette série. On constate que l'activité inhibitrice des 1,3,4-thiadiazin-5(6H)-ones sur l' α -glucosidase est influencée par la nature du groupement **R** lié à l'aromatique. En effet, l'activité de ces composés est diminuée dans le sens **NO₂** > **Me** > **Cl**. Nous pouvons ainsi conclure que l'effet attracteur favorise l'activité inhibitrice des 1,3,4- thiadiazin-5(6H)-ones plus que l'effet donneur des

électrons. On observe aussi que l'effet donneur par effet inductif **+I (Me)** influe sur l'activité de ces composés plus que l'effet donneur par effet mésomère **+M (Cl)**.

Toutefois pour les 1,3,4-thiadiazine-5-carboxylates, on note que l'activité est affectée par la nature du groupement **R** lié au noyau aromatique ainsi que le substituant **X** fixé sur le carbone adjacent au noyau. Concernant l'influence du groupement **R**, on note la même observation que celle trouvée pour les 1,3,4-thiadiazin-5(6H)-ones. L'effet donneur inductif **+I (R=CH₃)** est toujours le plus dominant. Une meilleure activité antidiabétique des 1,3,4-thiadiazine-5-carboxylates vis à vis de l' α -glucosidase a été enregistré pour le groupement **CO₂Et**.

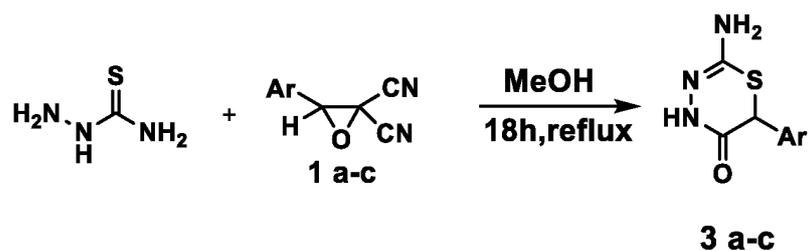
Liste des Figures

Figure 1. Réaction de synthèse des 2-amino-6-aryl-4H-1,3,4-thiadiazine-5(6H)-ones 3a-c

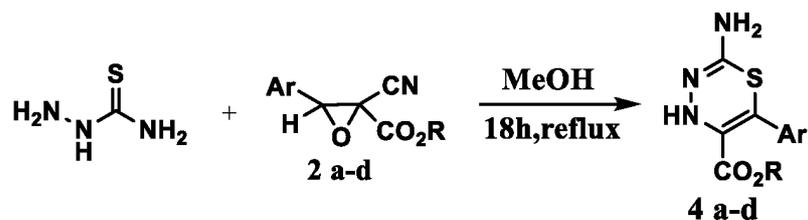


Figure 2. 2-amino-6-aryl-4H-1,3,4-thiadiazine-5-carboxylate d'alkyles 4 a-d

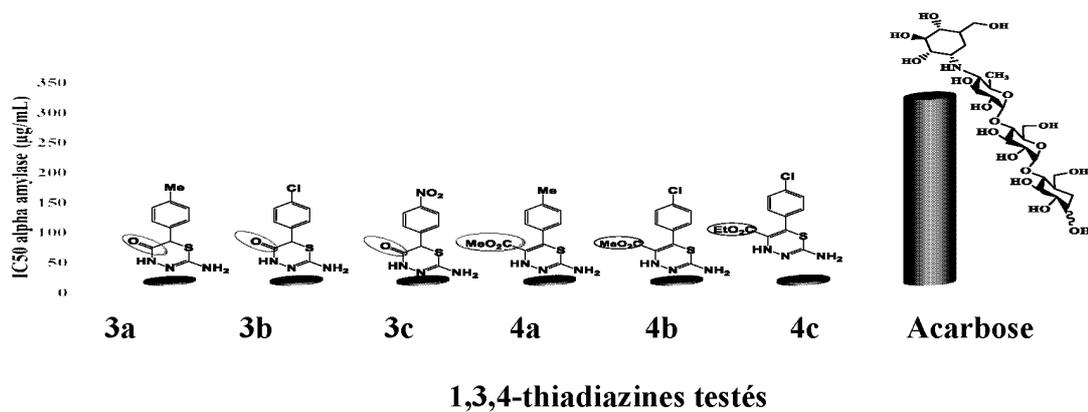


Figure 3. IC₅₀ (μg/mL) des 1,3,4-thiadiazines sur l'inhibition de l'α-amylase

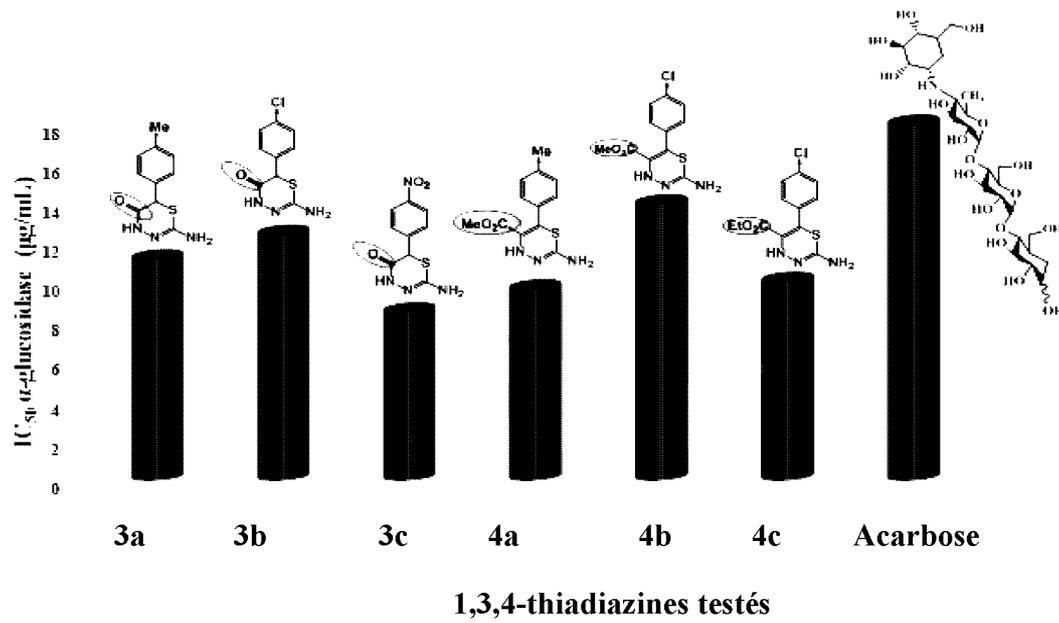
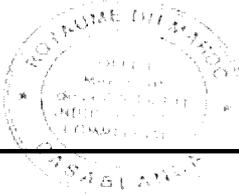


Figure 4. IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$) des 1,3,4-thiadiazines sur l'inhibition de l' α -glucosidase

**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 : 59016	Date de dépôt : 30/12/2022
Déposant : Université Ibn Tofail	
Intitulé de l'invention : NOUVEAUX COMPOSES HETEROCYCLIQUES DE TYPE 1,3,4-THIADIAZINES POUR LE TRAITEMENT DU DIABETE DE TYPE 2	
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 checked="" type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de forme et de clarté	
<input type="checkbox"/> Cadre 5 : Défaut d'unité d'invention	
<input checked="" 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 : Redouane TELLAA	Date d'établissement du rapport : 29/05/2023
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
5
- Revendications
6
- Planches de dessin
2

Partie 2 : Rapport de recherche

Classement de l'objet de la demande :

CIB: A61K 31/00; A61K 31/33; A61P3/00

CPC : A61K 31/00; A61K 31/33

Plateformes et bases de données électroniques de recherche :

EPOQUENET, WPI, SCIENCE DIRECT, IEEE, ORBIT

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
A	E. L. GERASIMOVA ET AL; ANTIOXIDANT PROPERTIES OF 2,5-SUBSTITUTED 6H-1,3,4-THIADIAZINES PROMISING FOR EXPERIMENTAL THERAPY OF DIABETES MELLITUS; 27/02/2023	1 - 6
A	V V EMELIANOV ET AL; 2-MORPHOLINO-5-PHENYL-6H-1,3,4-THIADIAZINE CORRECTS METABOLIC DISORDERS DURING THE DEVELOPMENT OF ALLOXAN DIABETES MELLITUS IN RATS; 01/10/2016	1 - 6
A	WO03032993 (A1); MERCK PATENT GMBH [DE] ET AL; 24/04/2003	1 - 6
A	RU2597764C2 ; FEDERAL STATE AUTONOMOUS EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER PROFESSIONAL EDUCATION; 10/07/2016	1 - 6
A	DE2251684 (A1); BAYER AG; 25/04/1974	1 - 6

***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 4 : Remarques de forme et de clarté**

La revendication 5 (type suisse) doit être reformulée dans une forme correcte "composé pour une utilisation médicale", selon l'article 26 (alinéas 4 et 5) de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

Cadre 6: Observations à propos de certaines revendications exclues de la brevetabilité

La revendication 4 telle que rédigée concerne une méthode de traitement thérapeutique, et a été interprétée durant cette recherche comme une revendication de produit pour une utilisation médicale. Toutefois, le déposant est invité à modifier ladite revendication dans une forme correcte "composé pour une utilisation médicale", selon l'article 26 (alinéas 4 et 5) de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, sous peine de rejet au sens de l'article 24 de ladite loi.

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

Nouveauté	Revendications 1 - 6	Oui
	Revendications aucune	Non
Activité inventive	Revendications 1 - 6	Oui
	Revendications aucune	Non
Application Industrielle	Revendications 1 - 6	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 : ANTIOXIDANT PROPERTIES OF 2,5-SUBSTITUTED 6H-1,3,4-THIADIAZINES PROMISING FOR EXPERIMENTAL THERAPY OF DIABETES MELLITUS

1. Nouveauté

Aucun document de l'état de la technique ne décrit des composés pour une utilisation dans le traitement du diabète tels que décrits dans la revendication 1 de la présente demande.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-6 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 l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 de la présente demande. Il a pour objet une étude menée chez les souris

pour évaluer l'évolution de la sévérité des troubles métaboliques associés au diabète sucré en utilisant le 2-morpholino-5-phényl-6H-1,3,4-thiadiazine.

La revendication 1 de la présente demande diffère de D1 par la structure des composés revendiqués

Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut-être considéré comme la fourniture d'autres dérivés de 1,3,4-thiadiazine pour le traitement du diabète de type 2.

La solution proposée dans la revendication 1 de la présente demande implique une activité inventive pour les raisons suivantes :

Aucun document de l'art antérieur n'incite l'homme de métier à arriver aux composés ayant la structure de base de la revendication 1 de la présente demande pour leur utilisation dans le traitement de diabète sans faire preuve d'esprit inventif. Les essais expérimentaux (figure 3) prouvent que le problème ci-dessous a été résolu sur toute la portée revendiquée.

Par conséquent, l'objet des revendication 1-6 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.