

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 59017 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/00; A61K 31/33**

(43) Date de publication :
31.10.2024

(21) N° Dépôt :
59017

(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 Souzi

(74) Mandataire :
BELHARCHA FATIMA EZZAHRA

(54) Titre : **NOUVEAUX DERIVES DE PYRIMIDO [2,1-c][1,2,4]TRIAZEPINE UTILES EN TANT QU' AGENT ANTIDIABETIQUE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne une nouvelle famille des composés hétérocycliques, il s'agit des dérivés de pyrimido[2,1-c] [1,2,4] triazépine-8-carbonitrile 3 a-g utiles pour le traitement du diabète de type 2. Ces composés ont été synthétisés et caractérisés par diverses techniques spectroscopiques. Les pyrimido[2,1-c] [1,2,4]triazépine-8-carbonitriles 3 a-g, présentent une forte activité inhibitrice en particulier vis-à-vis de l'a-amylase pancréatique. Cette activité est supérieure à celle de la molécule de référence (Acarbose).

**NOUVEAUX DERIVES DE PYRIMIDO[2,1-c][1,2,4]TRIAZEPINE
UTILES EN TANT QU'AGENT ANTIDIABETIQUE**

Abrégé

La présente invention concerne une nouvelle famille des composés hétérocycliques, il s'agit des dérivés de pyrimido[2,1-c][1,2,4] triazépine-8-carbonitrile 3 a-g utiles pour le traitement du diabète de type 2. Ces composés ont été synthétisés et caractérisés par diverses techniques spectroscopiques. Les pyrimido[2,1-c][1,2,4]triazépine-8-carbonitriles 3 a-g, présentent une forte activité inhibitrice en particulier vis-à-vis de l' α -amylase pancréatique. Cette activité est supérieure à celle de la molécule de référence (Acarbose).

Mots clés : pyrimido[2,1-c][1,2,4]triazépine-8-carbonitriles, antidiabétique, Inhibition de l' α -amylase, Inhibition de l' α -glucosidase, diabète type 2.

Domaine d'invention

La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et plus particulièrement à de nouveaux composés hétérocycliques de type Pyrimidotriazépine pour le traitement du diabète.

Etat de la technique antérieure

Le diabète est une maladie considérée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme une épidémie. Selon le premier rapport mondial sur le diabète de l'OMS, le nombre de personnes atteintes de diabète est passé de 108 millions (soit 4.7% de la population) en 1980 à 422 millions (8.5%) en 2014. En plus Le diabète représente 10,7 % de la mortalité mondiale toutes causes confondues pour ce groupe d'âge. Ce chiffre est plus élevé que le nombre combiné de décès dus à des maladies infectieuses (1,1 million de décès du VIH/SIDA, 1,8 million de la tuberculose et 0,4 million du paludisme en 2015).

Le diabète de type II, également connu sous le nom de diabète sucré non insulino-dépendant, est le diabète le plus courant et touche 80 % des patients dans le monde.

Le traitement de diabète constitue une des plus grandes préoccupations scientifiques à travers le monde. L'inhibition de l' α -amylase et de l' α -glycosidase empêche l'augmentation de la glycémie après la consommation de glucides et peut être une approche centrale dans le traitement du diabète non insulino-dépendant. Parmi ces antidiabétiques, on peut citer l'acarbose : GlucorR, GlucobayR, DiastabolR (US4062950), le miglitol: GlysetR (US4639436), le voglibose (EP56194), le camiglibose (EP344383). Mais lorsque ces médicaments sont pris régulièrement, ils peuvent causer des effets secondaires gastro-intestinaux désagréables comme la diarrhée, des ballonnements abdominaux, des douleurs et des flatulences.

La présente invention répond aux besoins ci-dessus en fournissant de nouveaux composés hétérocycliques (les pyrimido[2,1-c] [1,2,4] triazépines), en utilisant comme matériau de départ les époxydes, qui présentent une activité anti- α -glucosidase et anti- α -amylase pour une nouvelle utilisation antidiabétique.

Exposé de l'invention :**Procédure générale pour la synthèse des pyrimido[2,1-c] [1,2,4] triazépine-8-carbonitriles (3 a-g) :**

Dans un ballon de 100 mL, on introduit 1.2 mmole des 4-aryl-2-hydrazino-5-cyanopyrimidine-6-(1H)-ones **1** et 1 mmole des époxydes **2** dans 20 mL du DMF. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 40h. Après refroidissement, l'eau glacée a été ajoutée au mélange afin de faire précipiter les dérivés de pyrimido[2,1-c][1,2,4]triazépine-8-carbonitrile **3 a-g** (Figure 1). Ces derniers sont filtrés et recristallisés dans l'EtOH.

Les caractéristiques spectroscopiques (IR, RMN ¹H, RMN ¹³C et GC-MS) et physiques des pyrimidotriazépines **3 a-g** sont présentées comme suit :

3,9-bis(4-chlorophényl)-4-hydroxy-5,7-dioxo-1,2,5,7-tétrahydropyrimido[2,1-c][1,2,4]triazépine-8-carbonitrile (3a) : Rd%=72, PF >260 °C. IR (KBr) : ν (cm⁻¹): ν (OH)=3390, ν (NH)=3124, ν (CO)=1675, ν (CO)=1632. RMN 1H (DMSO-d₆, 300 Hz): δ en ppm. 2.05 (s, 1H, NH), 7.19-8.21 (m, 8HAr), 8.21 (s, 1H, NH), 12.43 (s, 1H, OH). RMN 13C (DMSO-d₆, 75 Hz) δ en ppm: 117.8 (CN), 86.5, 127.3, 127.7, 128.3, 128.6, 130.3, 131.2, 133.2, 136.6, 140.7, 153.3, 167.5 (C sp² et CAr), 160.7 (CO), 161.2 (CO). Masse (m/z) 440.

9-(4-chlorophényl)-4-hydroxy-5,7-dioxo-3-(p-tolyl)-1,2,5,7-tétrahydropyrimido[2,1-c][1,2,4]triazépine-8-carbonitrile (3b) : Rd%=44, PF > 260 °C. IR (KBr) : ν (cm⁻¹): ν (OH)=3451, ν (NH)=3214, ν (CN)=2210, ν (CO)=1754, ν (CO)=1659. RMN 1H (DMSO-d₆, 300 Hz): δ en ppm. 2.04 (s, 1H, NH), 2.32 (s, 3H, CH₃-Ar), 7.21-8.12 (m, 8HAr), 8.14 (s, 1H, NH), 12.44 (s, 1H, OH). RMN 13C (DMSO-d₆, 75 Hz) δ en ppm: 21.5 (CH₃-Ar), 117.4 (CN), 86.8, 128.5, 128.9, 129.6, 130.6, 131.4, 135.4, 136.3, 140.8, 147.8, 153.9, 169.7 (C sp² et CAr), 162.0 (CO), 162.7 (CO). Masse (m/z) 421.

3-(4-chlorophényl)-9-(4-(diméthylamino)phényl)-4-hydroxy-5,7-dioxo-1,2,5,7-tétrahydropyrimido[2,1-c][1,2,4]triazépine-8-carbonitrile (3c) : Rd%=60, PF >260 °C. IR (KBr) : ν (cm⁻¹): ν (OH)=3454, ν (NH)=3250, ν (CN)=2214, ν (CO)=1729, ν (CO)=1653. RMN 1H (DMSO-d₆, 300 Hz): δ en ppm. 2.05 (s, 1H, NH), 3.06 (s, 6H, (CH₃)₂N), 7.22-7.56 (m, 8HAr), 7.84 (s, 1H, NH), 12.73 (s, 1H, OH). RMN 13C (DMSO-d₆, 75 Hz) δ en ppm: 40.3 ((CH₃)₂-N), 119.6 (CN), 103.0, 115.5, 119.4, 123.0, 124.1, 126.3, 127.4, 128.1, 131.1, 140.7, 150.3, 152.5, 167.6 (C sp² et CAr), 161.4 (CO), 164.4 (CO). Masse (m/z): 450.

9-(4-(diméthylamino)phényl)-4-hydroxy-5,7-dioxo-3-(p-tolyl)-1,2,5,7-tétrahydropyrimido[2,1-c][1,2,4]triazépine-8-carbonitrile (3d) : Rd%=66, PF >260 °C. IR (KBr) : ν (cm⁻¹): ν (OH)=3424, ν (NH)=3137, ν (CN)=2212, ν (CO)=1725, ν (CO)=1650. RMN 1H (DMSO-d₆, 300 Hz): δ en ppm. 2.03 (s, 1H, NH), 2.34 (s, 3H, CH₃Ar), 2.97 (s, 6H, (CH₃)₂N), 6.73-7.64 (m, 8HAr), 7.89 (s, 1H, NH), 12.77 (s, 1H, OH). RMN 13C (DMSO-d₆, 75 Hz) δ en ppm: 21.3 (CH₃-Ar), 40.3 ((CH₃)-N), 119.0 (CN), 102.1, 110.0, 115.6, 122.0, 129.9, 123.2, 124.0, 131.3, 137.6, 144.5, 152.3, 154.2, 166.8 (C sp² et CAr), 160.3 (CO), 164.1 (CO). Masse (m/z) : 429.

4-hydroxy-5,7-dioxo-9-phényl-3-(p-tolyl)-1,2,5,7-tétrahydropyrimido[2,1-

c][1,2,4]triazépine-8-carbonitrile (3e) : Rd%= 80, PF >260 °C. IR (KBr) : ν (cm⁻¹): ν (OH)=3448, ν (NH)=3230, ν (CN)=2212, ν (CO)=1732, ν (CO)=1648. RMN 1H (DMSO-d₆, 300 Hz): δ en ppm. 2.02 (s, 1H, NH), 2.33 (s, 3H, CH₃Ar), 7.20-7.85 (m, 9HAr), 8.11 (s, 1H, NH), 12.37 (s, 1H, OH). RMN 13C (DMSO-d₆, 75 Hz) δ en ppm: 21.5 (CH₃-Ar), 117.7 (CN), 86.5, 126.4, 127.8, 128.4, 128.7, 128.8, 129.6, 131.4, 131.6, 137.6, 140.9, 147.7, 154.0, 171.2 (C sp² et CAr), 161.7 (CO), 162.5 (CO). Masse (m/z) : 385.

3-(4-chlorophényl)-4-hydroxy-9-(2-hydroxyphényl)-5,7-dioxo-1,2,5,7-

tétrahydropyrimido[2,1-c][1,2,4]triazépine -8-carbonitrile (3f) : Rd%= 60, PF >260 °C. IR (KBr) : ν (cm⁻¹): ν (OH)=3452, ν (NH)=3218, ν (CN)=2203, ν (CO)=1726, ν (CO)=1620. RMN 1H (DMSO-d₆, 300 Hz): δ en ppm. 2.05 (s, 1H, NH), 6.29-7.69 (m, 8HAr), 8.98 (s, 1H, NH), 10.35 (s, 1H, OH), 11.11 (s, 1H, OH).). RMN 13C (DMSO-d₆, 75 Hz) δ en ppm: 118.6 (CN), 86.4, 117.0, 120.1, 127.3, 128.7, 131.1, 133.5, 144.5, 133.7, 153.3, 159.1, 170.5 (C sp² et CAr), 162.6 (CO), 163.5 (CO). Masse (m/z) : 403.

3-(4-chlorophényl)-4-hydroxy-5,7-dioxo-9-(p-tolyl)-1,2,5,7-tétrahydropyrimido[2,1-

c][1,2,4]triazépine -8-carbonitrile (3g) : Rd%= 50, PF >260 °C. IR (KBr) : ν (cm⁻¹): ν (OH)=3419, ν (NH)=3206, ν (CN)=2210, ν (CO)=1757, ν (CO)=1660. RMN 1H (DMSO-d₆, 300 Hz): δ en ppm. 2.05 (s, 1H, NH), 2.34 (s, 3H, CH₃-Ar), 7.28-8.12 (m, 8HAr), 8.63 (s, 1H, NH), 12.42 (s, 1H, OH). RMN 13C (DMSO-d₆, 75 Hz) δ en ppm: 21.6 (CH₃-Ar), 117.3 (CN), 86.8, 128.7, 128.8, 129.5, 130.0, 131.6, 135.4, 136.3, 141.8, 147.9, 153.9, 169.8 (C sp² et CAr), 161.7 (CO), 162.0 (CO). Masse (m/z) : Masse (m/z) 440.

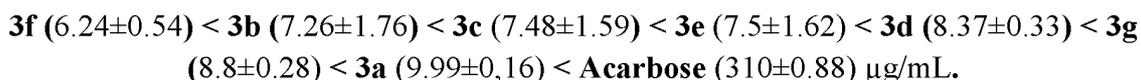
Inhibition des enzymes digestives (α -amylase et α -glucosidase)

Les pyrimidotriazépines **3 a-g** 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 pyrimidotriazépines :

Les résultats de l'évaluation de l'activité inhibitrice des pyrimidotriazépines sur l' α -amylase sont présentés dans la figure 2.

En tenant compte des résultats présentés dans la figure 2, nous pouvons établir le classement de la valeur d'IC₅₀ exprimée en μ g/mL la plus faible vers la plus forte :



En se basant sur ce classement, on remarque que tous les pyrimidotriazépines testés affichent une forte inhibition de l' α -amylase. Cette dernière reste supérieure à celle de la molécule de référence Acarbose. L'activité inhibitrice la plus élevée est notée chez le composé **3f**. On remarque aussi que l'effet inhibiteur des pyrimidotriazépines sur l' α -amylase est variable d'un

composé à un autre. A partir de ces observations on peut dire qu'il existe une relation entre la structure des composés et l'activité biologique. La comparaison entre la structure des pyrimidotriazépines testés révèle que les substituants **R** et **R'** sur les groupements aromatiques des noyaux pyrimidine et triazépine affectent le potentiel inhibiteur de l' α -amylase de ces composés hétérocycliques.

L'analyse des résultats montre que la nature électronique des groupements **R** et **R'** en position para des noyaux aromatiques joue un rôle dans l'activité inhibitrice des pyrimidotriazépines testés. En effet, la comparaison des composés substitués par l'halogène **R'=Cl** dans leur anneau triazépine montre que le substituant **R=N(CH₃)₂** contribue à l'augmentation de l'activité inhibitrice des pyrimidotriazépines testés. Alors que, cette contribution reste équitable quand **R=H** puisque les deux pyrimidotriazépines **3c** et **3e** affiche presque la même activité. Tandis que, lorsque le groupement **R=CH₃** affiche une activité supérieure à celle du groupement **R=Cl**. D'autre part, l'effet donneur du groupement **R'** du noyau triazépine, notamment l'effet inductif donneur **+I** contribue d'une manière très remarquable à l'amélioration du pouvoir inhibiteur des pyrimidotriazépines étudiés.

Outre l'influence de la nature électronique des substituants **R** et **R'** en position para du noyau aromatique, on remarque aussi que la position du groupement **R** dans le noyau aromatique du cycle pyrimidine a aussi un effet sur l'activité des pyrimidotriazépines. En effet le dérivé **3f** porteur du groupement hydroxyle en position ortho par rapport au noyau pyrimidine a été trouvé le plus efficace de cette famille.

Test d'inhibition de l' α -glucosidase des pyrimidotriazépines :

L'évaluation de l'activité inhibitrice des pyrimidotriazépines 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 3.

Les valeurs de l' IC_{50} exprimées en $\mu\text{g/mL}$ listées dans la figure 3 suivent l'ordre ci-après :

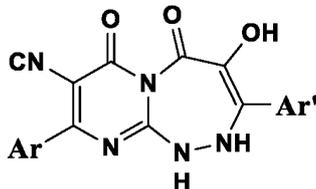
3e (16.6 \pm 4,36) < **Acarbose** (18 \pm 1.29) < **3d** (18.46 \pm 0,65) < **3a** (18.48 \pm 1.74) < **3f** (19.22 \pm 1,50)
< **3c** (19.63 \pm 0,03) < **3g** (24.05 \pm 1.28) < **3b** (24.49 \pm 0.90).

A l'exception du composé **3e**, ces résultats montrent que la majorité des pyrimidotriazépines criblés présentent des faibles activités inhibitrices de l' α -glucosidase. Cette activité étant inférieure à celle obtenue par le témoin positif Acarbose. Par contre, le dérivé **3e** s'est avéré le plus actif de la série, il présente une excellente activité inhibitrice supérieure à celle de la référence. Par ailleurs, la structure chimique de l'ensemble de ces composés reste toujours un facteur déterminant de l'activité inhibitrice.

Il est clair d'après l'analyse des résultats que les effets électroniques des substituants **R** et **R'** ont un effet très remarquable sur l'activité inhibitrice des pyridotriazépines. Pour les composés porteurs d'un atome de chlore dans leur cycle triazépines, on note que les substituants **R** suivent l'ordre **H>Cl>N(Me)₂>Me**. D'après ce classement, on note que le noyau aromatique non substitué du noyau pyrimidine renforce l'activité inhibitrice des pyrimidotriazépines vis-à-vis de l' α -glucosidase. L'influence du groupement **R** est étroitement liée à la nature du substituant **R'**, l'effet **+I** ou bien **+M** de ce dernier modifie l'activité inhibitrice de ces hétérocycles. En effet, l'effet inductif donneur **+I (R'=Me)** améliore l'activité de ces produits lorsqu'ils sont substitués par un groupement (**R =N(Me)₂**) alors que l'effet mésomère donneur **+M (R'=Cl)** favorise l'activité des pyrimidotriazépines substitués par un atome de chlore dans leur noyau pyrimidines. A l'inverse de ce qui a été obtenu dans le cas du test d'inhibition de l' α -amylase. De plus, la position du substituant **R** dans le noyau aromatique du cycle pyrimidine n'a presque pas d'impact sur l'activité inhibitrice des pyrimidotriazépines vis-à-vis de l' α -glucosidase.

Revendications :

1-Nouveaux composés hétérocycliques de type Pyrimidotriazépine pour le traitement du diabète caractérisé par la formule chimique ci-dessus ou un sel pharmaceutique acceptable de celui-ci,



Dans lequel Ar est choisi dans le groupe constitué de

- (1) phényle
- (2) p-tolye
- (3) p-chlorophényle
- (4) p-(diméthyleamino)phényle
- (5) 2-hydroxyphényle

Et Ar' est choisi dans le groupe constitué de :

- (1) p-tolye
- (2) p-chlorophényle

2- Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que la concentration inhibitrice est comprise entre 8 μM et 40 μM ;

3. Composés selon les revendications 1 et 2, caractérisés en ce que le diabète est de type 2 ;

4. Composés selon les revendications 1 à 3, caractérisés en ce qu'ils présentent une activité inhibitrice de l' α -amylase et l' α -glucosidase ;

5. Utilisation des composés revendiqués dans les revendications 1 à 4, pour la préparation de médicaments à action hypoglycémiant.

6. Procédé de synthèse des composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend :

- a. Mélange de 1.2 mmole des 4-aryl-2-hydrazino-5-cyanopyrimidine-6-(1H) -ones et de 1 mmole des époxydes dans du DMF ;
- b. Chauffage à reflux du mélange réactionnel pendant 40h ;
- c. Ajout de l'eau glacée au mélange réactionnel
- d. Filtration puis purification du solide par recristallisation dans l'éthanol.

Liste des Figures

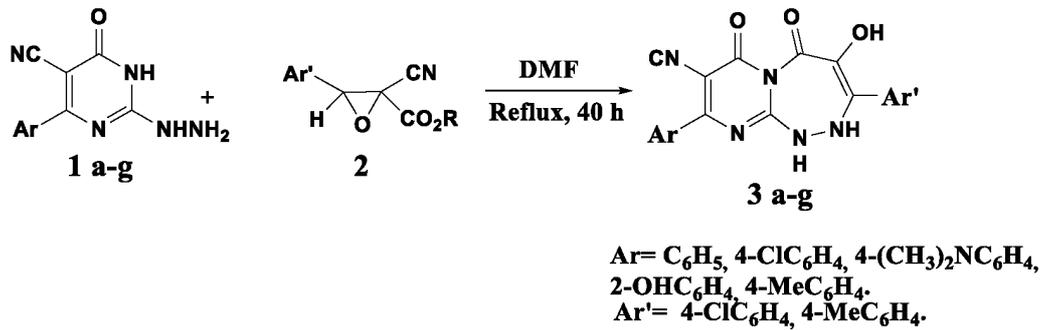


Figure 1. Réaction de synthèse des pyrimido[2,1-c][1,2,4]triazépine-8-carbonitriles (3 a-g)

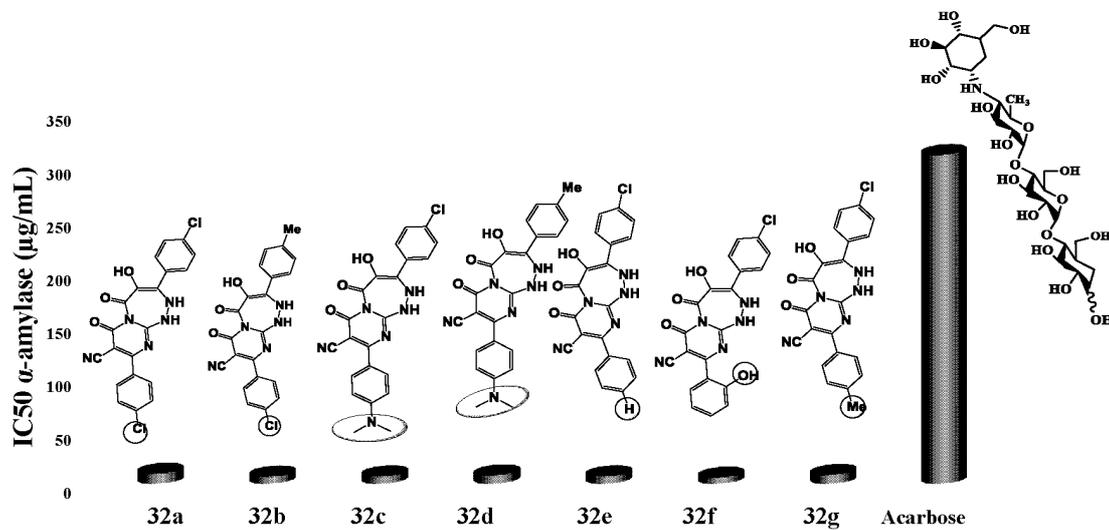


Figure 2. IC₅₀ (µg/mL) des pyrimidotriazépinés sur l'inhibition de l'α-amylase

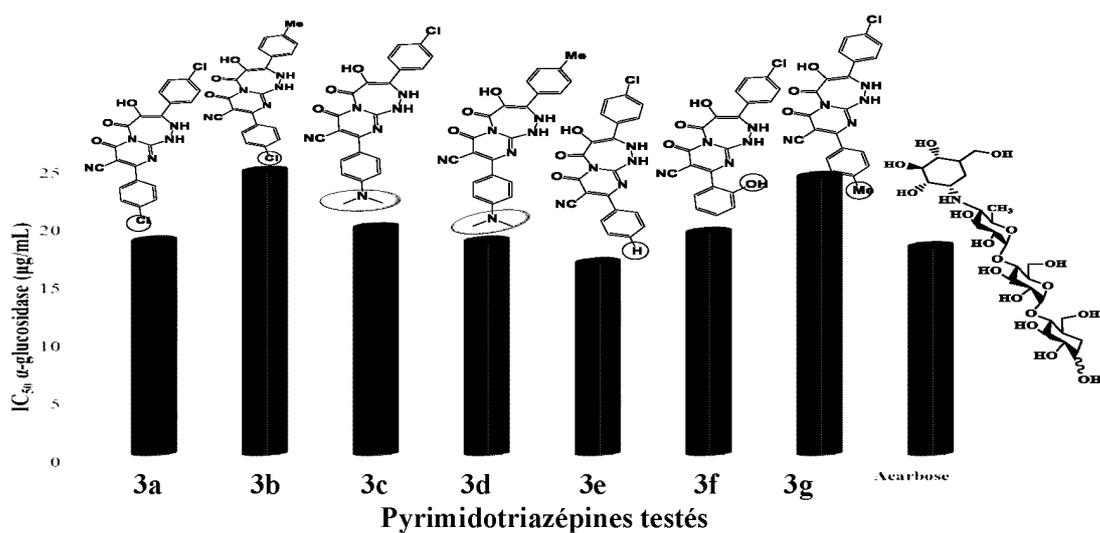


Figure 3. IC₅₀ (µg/mL) des pyrimidotriazépinés sur l'inhibition de l'α-amylase

**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 : 59017	Date de dépôt : 30/12/2022
Déposant : Université Ibn Tofail	
Intitulé de l'invention : NOUVEAUX DERIVES DE PYRIMIDO [2,1-c][1,2,4]TRIAZEPINE UTILES EN TANT QU' AGENT ANTIDIABETIQUE	
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: LAHCHIMI Fatima Zahra	Date d'établissement du rapport : 26/05/2023
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
6 Pages
- Revendications
6
- Planches de dessin
1 Pages

Partie 2 : Rapport de recherche

Classement de l'objet de la demande :

CIB: A61K 31/00; A61K 31/33

CPC : A61K 31/00 ; A61K 31/33

Plateformes et bases de données électroniques de recherche :

EPOQUENET, WPI, ScienceDirect, ORBIT

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
A	Synthèse et évaluation des nouveaux pyrido[1,2-b] [1,2,4] triazine-2,6-dione et pyrido[1,2-b] [1,2,4] triazépine-2,7-dione Dérivés comme agents antioxydants ; Houda Serrar et al ; Volume 14, Numéro 4, 2017 Page : [267 - 277] DOI : 10.2174/1570178614666170227124523	1-6
A	Procédé à trois composants pour la synthèse de dérivés de pyrimido[2,1-c] [1,2,4] triazine par condensation de Knoevenagel en conditions aqueuses thermiques https://www.eurekaselect.com/article/63965?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=Current_Organic_SynthesisTrendMD_0	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 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle**

Nouveauté	Revendications 1-6 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive	Revendications 1-6 Revendications aucune	Oui Non
Application Industrielle	Revendications 1-6 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 : Synthèse et évaluation des nouveaux pyrido[1,2-b][1,2,4]triazine-2,6-dione et pyrido[1,2-b][1,2,4]triazépine-2,7-dione Dérivés comme agents antioxydants
D2 : Procédé à trois composants pour la synthèse de dérivés de pyrimido[2,1-c] [1,2,4] triazine par condensation de Knoevenagel en conditions aqueuses thermiques

1. Nouveauté

Aucun des documents de l'art antérieur cité ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques des revendications 1-6 de la présente invention. Par conséquent, 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

Le document D1 est considéré comme l'art antérieur le plus proche de l'objet de la revendication 1. Il divulgue des nouveaux systèmes hétérocycliques azotés condensés tels que **pyrido[1,2-b][1,2,4] triazine-2,6-diones et pyrido[1,2b] [1,2, 4] triazépine-2,7-diones** ainsi que le procédé de leur synthèse. Les composés synthétisés présentent une activité antioxydante significative et semblent présenter un intérêt pour des utilisations industrielles et médicales ainsi que dans le domaine des études toxicologiques et pharmacologiques.

La différence entre l'objet de la revendication 1 et le document D1 réside en ce que les composés revendiqués présentent un noyau de base pyrimidotriazépine et qui sont utilisés pour le traitement du diabète.

Le problème que la présente invention se propose de résoudre est considéré comme la fourniture de composés hétérocycliques de type pyrimidotriazépine pour le traitement du diabète.

La solution proposée et considérée comme inventive étant donné qu'il n'y a aucune incitation dans l'art antérieur qui aurait incité l'homme de métier à partir des composés pyridotriazépine du D1 d'arriver aux composés ayant la structure de base revendiquée pour leur utilisation dans le traitement de diabète sans faire preuve d'esprit inventif.

Par conséquent, l'objet de la revendication 1 présente une activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

Les revendications 2-6 dépendent de la revendication 1 dont l'objet est considéré inventif, comme indiqué auparavant, et elles satisfont donc également, en tant que telles, aux exigences de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13 concernant l'activité inventive.

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.