

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
3 juillet 2003 (03.07.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/053979 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 513/04, 279/02, A61K 31/5415, 31/549, A61P
25/00 // (C07D 513/04, 285:00, 209:00)

(74) Représentant commun : **LES LABORATOIRES
SERVIER**; Direction Brevets, 12, place de la Défense,
F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR02/04485

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ,
TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international :

20 décembre 2002 (20.12.2002)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

01/16621 21 décembre 2001 (21.12.2001) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR),
brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : **LES
LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 12, place de la
Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont
reçues

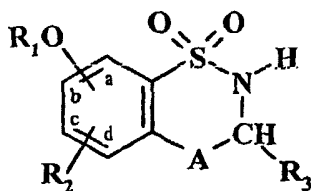
(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **CORDI,
Alex** [FR/FR]; 8 bis, rue Ledru-Rollin, F-92150 Suresnes
(FR). **DESOS, Patrice** [FR/FR]; 49, rue des Bour-
guignons, F-92270 Bois Colombes (FR). **LESTAGE,
Pierre** [FR/FR]; 9, allée de la Grande Terre, F-78170 La
Celle Saint Cloud (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL BENZOTHAZINE AND BENZOTHIADIAZINE DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING SAME
AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE BENZOTHAZINE ET BENZOTHIADIAZINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



(I)

(57) Abstract: The invention concerns compounds of formula (I), wherein: R₁ represents an aryl or heteroaryl; R₂ represents hydrogen, halogen or a hydroxy; A represents CR₄R₅ or NR₄; R₃ represents hydrogen, alkyl or cycloalkyl; R₄ represents hydrogen or an alkyl; or A represents a nitrogen and forms with adjacent -CHR₃- the cycle (a), wherein m represents 1, 2 or 3; R₅ represents hydrogen or halogen; their isomers and addition salts. Said compounds are useful as AMPA modulators.

(57) Abrégé : Composés de Formule (I) dans laquelle : R₁ représente un aryle ou hétéroaryle, R₂ représente un hydrogène, halogène ou un hydroxy, A représente CR₄R₅ ou NR₄, R₃ représente un hydrogène, alkyle ou cycloalkyle, R₄ représente un hydrogène ou un alkyle, ou bien A représente un azote et forme avec -CHR₃- adjacent le cycle dans lequel m représente 1, 2 ou 3, R₅ représente un hydrogène ou halogène, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition. Médicaments comme modulateurs AMPA.

WO 03/053979 A1

- 1 -

**NOUVEAUX DERIVES DE BENZOTHIAZINE ET BENZOTHIADIAZINE,
LEUR PROCEDE DE PREPARATION
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de benzothiazine et benzothiadiazine,
5 leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Il est désormais reconnu que les aminoacides excitateurs et tout particulièrement le glutamate, jouent un rôle crucial dans les processus physiologiques de plasticité neuronale et dans les mécanismes sous-tendant l'apprentissage et la mémoire. Des études pathophysiologiques ont indiqué clairement qu'un déficit de la neurotransmission
10 glutamatergique est associé étroitement avec le développement de la maladie d'Alzheimer (Neuroscience and Biobehavioral reviews, 1992, 16, 13-24 ; Progress in Neurobiology, 1992, 39, 517-545).

Par ailleurs, d'innombrables travaux ont démontré durant les dernières années l'existence de sous-types réceptoriels aux aminoacides excitateurs et de leurs interactions
15 fonctionnelles (Molecular Neuropharmacology, 1992, 2, 15-31).

Parmi ces récepteurs, le récepteur à l'AMPA (" α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid") apparaît être le plus impliqué dans les phénomènes d'excitabilité neuronale physiologique et notamment dans ceux impliqués dans les processus de mémorisation. Pour exemple, l'apprentissage a été montré comme étant associé à
20 l'augmentation de la liaison de l'AMPA à son récepteur dans l'hippocampe, l'une des zones cérébrales essentielles aux processus mnémocognitifs. De même, les agents nootropes tels que l'aniracetam ont été décrits très récemment comme modulant positivement les récepteurs AMPA des cellules neuronales (Journal of Neurochemistry, 1992, 58, 1199-1204).

25 Dans la littérature, des composés de structure benzamide ont été décrits pour posséder ce même mécanisme d'action et pour améliorer les performances mnésiques (Synapse, 1993, 15, 326-329). Le composé BA 74, en particulier, est le plus actif parmi ces nouveaux

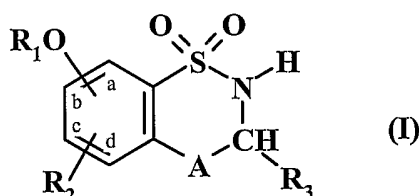
- 2 -

agents pharmacologiques.

Enfin, le brevet EP 692 484 décrit un dérivé de benzothiadiazine possédant une activité facilitatrice sur le courant AMPA et la demande de brevet WO 99/42456 décrit entre autres certains dérivés de benzothiadiazine en tant que modulateurs des récepteurs AMPA.

5 Les dérivés de benzothiazine et de benzothiadiazine, objets de la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, présentent, de manière surprenante, des activités pharmacologiques sur le courant AMPA nettement supérieures à celles des composés de structures proches décrits dans l'Art Antérieur. Ils sont utiles en tant que modulateurs AMPA pour le traitement ou la prévention des désordres mnémocognitifs associés à l'âge, aux syndromes anxieux ou dépressifs, aux maladies neurogénératives progressives, à la maladie d'Alzheimer, à la maladie de Pick, à la chorée d'Huntington, à la schizophrénie, aux séquelles des maladies neurodégénératives aiguës, aux séquelles de l'ischémie et aux
10 séquelles de l'épilepsie.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

R₁ représente un groupement aryle ou hétéroaryle,

R₂ représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement hydroxy,

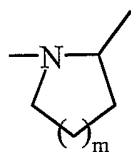
A représente un groupement CR₄R₅ ou un groupement NR₄,

20 **R₃** représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou un groupement cycloalkyle (C₃-C₇),

R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou bien

A représente un atome d'azote et forme avec le groupement -CHR₃- adjacent le cycle

- 3 -



dans lequel m représente 1, 2 ou 3,

R_5 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène,

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

- ♦ par groupement aryle, on comprend groupement aromatique monocyclique ou un groupement bicyclique dans lequel au moins un des cycles est aromatique, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, halogène, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy), alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, perhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy carbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkylthio (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, carboxy, acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, perhalogénoalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, cyano, nitro, amino (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), aminocarbonyle (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), aminosulfonyl (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), mono ou di(alkyl(C_1-C_6)sulfonyl)amino, mono ou di(trifluorométhylsulfonyl)amino, $PO(OR_a)(OR_b)$ (dans lequel R_a , R_b , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), benzyloxy, ou phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, halogène, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, perhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy ou alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),
- ♦ par groupement hétéroaryle, on comprend groupement aromatique monocyclique ou un groupement bicyclique dans lequel au moins un des cycles est aromatique, contenant un, deux ou trois hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi azote, oxygène et soufre, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, halogène, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou

ramifié, perhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié carbonyle, carboxy, acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, perhalogénoalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, cyano, nitro, amino (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), aminosulfonyle (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), ou alkyl (C₁-C₆) sulfonylamino.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

Le groupement R_1O- est préférentiellement en position b du phényle qui le porte.

15 Le groupement R₁ préféré est un groupement aryle notamment phényle éventuellement substitué.

Lorsque le groupement aryle est un groupement phényle substitué, le substituant est préférentiellement en méta.

Le groupement R₂ préféré est l'atome d'hydrogène.

20 Les composés préférés de l'invention sont les composés tels que A représente un atome

d'azote et forme avec le groupement $\text{—CHR}_3\text{—}$ adjacent le cycle  dans lequel m

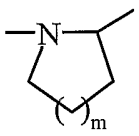
représente 1, 2 ou 3 et préférentiellement 1.

- 5 -

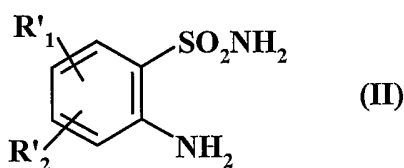
Les composés préférés de l'invention sont :

- le 7-(3-méthylphénoxy)-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazine-5,5-dioxide,
 - l'acide 3-[(5,5-dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzoïque,
 - le 3-(5,5-dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiazin-7-yl)oxy]aniline,
 - le N-[3-(5,5-dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiazin-7-yl)oxy]phényl]-méthanesulfonamide,
 - l'éthyl hydrogen 3-[(5,5-dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]phénylphosphonate,
- ainsi que leurs isomères.

L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I).

Le procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle A représente un groupement NR₄ ou A représente un atome d'azote et forme avec le groupement CHR₃ adjacent le cycle , dans lequel m représente 1, 2 ou 3, est caractérisé en ce que

l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



dans laquelle :

R₁ représente un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

R₂ représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

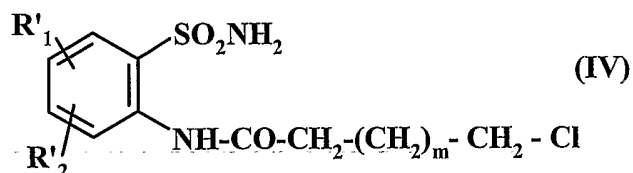
qui est :

(a) **soit mis en réaction** avec le chlorure d'acide de formule (III) en présence d'une base, en milieu tétrahydrofurane ou acétonitrile :



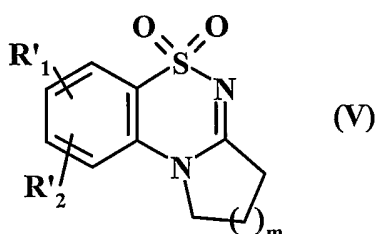
- 6 -

dans laquelle m a la même signification que dans la formule (I),
pour conduire au composé de formule (IV) :



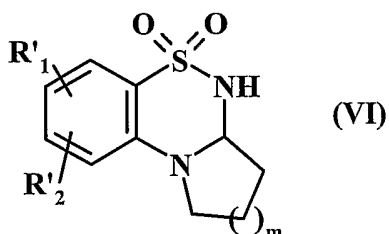
dans laquelle R'₁ et R'₂ sont tels que définis précédemment,

5 qui est alors cyclisé en milieu basique, pour conduire au composé de formule (V) :



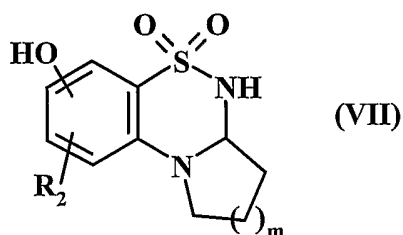
dans laquelle R'₁, R'₂ et m sont tels que définis précédemment,

qui subit une réduction, en milieu alcoolique ou diméthylformamide, en présence de borohydrure de sodium, pour conduire au composé de formule (VI) :



10

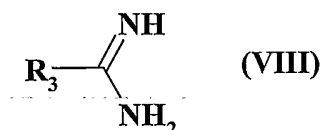
dans laquelle R'₁, R'₂ et m sont tels que définis précédemment,
qui subit l'action du tribromure de bore,
pour conduire au composé de formule (VII) :



15

dans laquelle R₂ et m sont tels que définis précédemment,

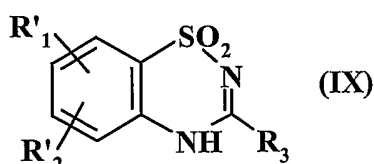
- 7 -

(b) soit cyclisé :➤ en présence d'une amidine de formule (VIII) :

dans laquelle :

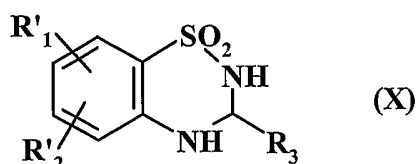
5 R_3 est tel un défini dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (IX) :

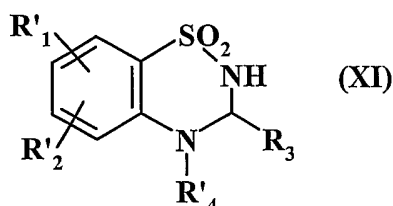
dans laquelle R'_1 , R'_2 , et R'_3 ont la même signification que précédemment,

qui est :

10 ♦ ou bien réduit par un hydrure métallique,
pour conduire au composé de formule (X) :

dans laquelle R'_1 , R'_2 , et R'_3 ont la même signification que précédemment,

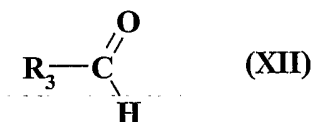
15 ♦ ou bien alkylé par action d'une base forte en présence d'un agent d'alkylation R'_4X
dans lequel R'_4 représente un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié et X un
atome d'halogène, puis réduit,
pour conduire au composé de formule (XI) :



- 8 -

dans laquelle R'₁, R'₂, R₃ et R'₄ ont la même signification que précédemment,

➤ en présence d'un aldéhyde de formule (XII) :



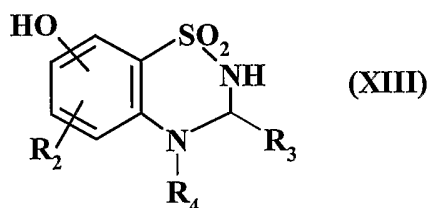
dans laquelle R₃ est tel que défini dans la formule (I),

5 pour conduire au composé de formule (X) décrit précédemment,

composé de formule (X) ou (XI),

dont on transforme, le groupement R'₁ et le groupement R'₂ lorsque celui-ci représente un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, en groupements hydroxy,

pour conduire au composé de formule (XIII) :



10

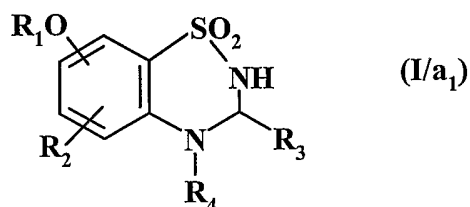
dans laquelle R₂, R₃ et R₄ ont la même signification que dans la formule (I),

composé de formule (VII) ou (XIII) que l'on fait réagir avec un dérivé d'acide boronique de formule (XIV) :



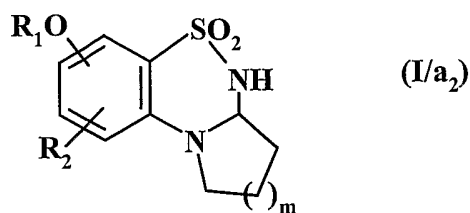
15 dans laquelle R₁ a la même signification que dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (I/a₁) ou (I/a₂), cas particuliers des composés de formule (I) :



dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ ont la même signification que dans la formule (I),

- 9 -



dans laquelle R₁, R₂ et m ont la même signification que dans la formule (I),

composés de formule (I/a₁) ou (I/a₂) :

qui subit, si nécessaire, les transformations classiques au niveau des substituants du
 5 groupement R₁,

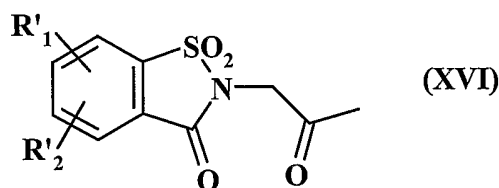
que l'on purifie le cas échéant selon une technique classique de purification, dont on sépare
 éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation et que l'on
 transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base
 pharmaceutiquement acceptable.

- 10 Le procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle A représente un
 groupement CR₄R₅ est caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ, un
 composé de formule (XV) :



dans laquelle :

- 15 R'₁ représente un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
 R'₂ représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire
 ou ramifié,
 qui subit l'action de la chloroacétone en présence de diméthylformamide, pour conduire au
 composé de formule (XVI) :

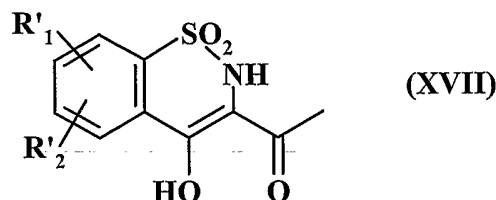


20

dans laquelle R'₁ et R'₂ ont la même signification que précédemment,

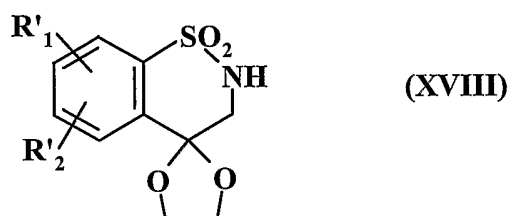
- 10 -

qui subit un réarrangement en milieu basique, pour conduire au composé de formule (XVII) :



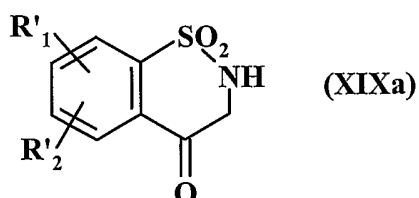
dans laquelle R'₁ et R'₂ ont la même signification que précédemment,

5 qui est déacétylé par chauffage au reflux en milieu benzénique en présence d'un excès d'éthylèneglycol et d'une quantité catalytique d'acide *p*-toluène sulfonique, pour conduire au composé de formule (XVIII) :



dans laquelle R'₁ et R'₂ ont la même signification que précédemment,

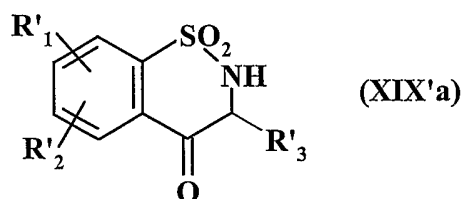
10 qui subit une hydrolyse en milieu acide, pour conduire au composé de formule (XIXa) :



dans laquelle R'₁ et R'₂ ont la même signification que précédemment,

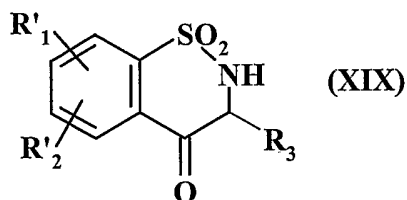
dont, éventuellement, selon la nature du groupement R₃ que l'on souhaite obtenir, on protège l'atome d'azote par un groupement protecteur, puis, après traitement par une base forte, que l'on traite par un composé de formule R'₃-P,

15 dans laquelle R'₃ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou un groupement cycloalkyle (C₃-C₇) et P représente un groupe partant, pour conduire après déprotection de l'atome d'azote, au composé de formule (XIX'a) :



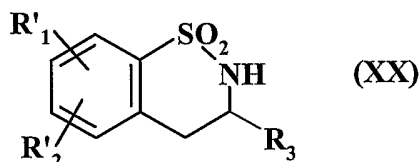
- 11 -

dans laquelle R'_1 , R'_2 et R'_3 ont la même signification que précédemment,
composé de formule (XIXa) et (XIX'a) représentés par la formule (XIX) :



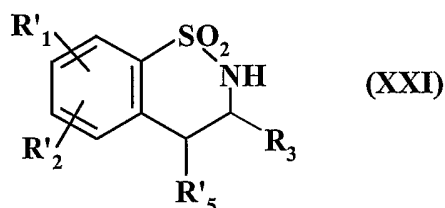
dans laquelle R'_1 et R'_2 ont la même signification et R_3 est tel que défini dans la formule (I),
qui :

- soit subit une réduction catalytique, pour conduire au composé de formule (XX) :



dans laquelle R'_1 et R'_2 ont la même signification que précédemment,

- soit est transformé en alcool par l'action d'une hydruure dont on transforme le
groupement hydroxy en atome d'halogène par l'action d'un réactif approprié,
pour conduire au composé de formule (XXI) :

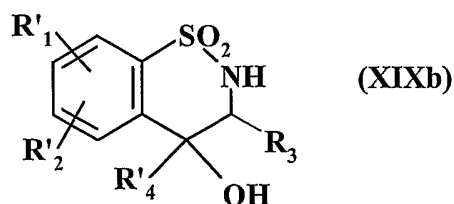


dans laquelle R'_1 et R'_2 ont la même signification que précédemment, R'_5 représente un
atome d'halogène ,

- soit subit l'action d'un organomagnésien R'_4 MgBr dans lequel R'_4 représente un
groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,

pour conduire au composé de formule (XIXb) :

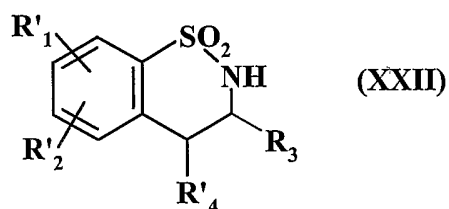
- 12 -



dans laquelle R'₁, R'₂ et R'₄ ont la même signification que précédemment,

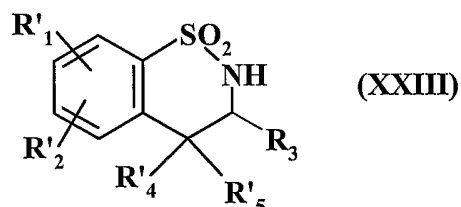
composé de formule (XIXb) :

- ou bien qui subit une réduction catalytique, pour conduire au composé de formule (XXII) :



dans laquelle R'₁, R'₂ et R'₄ ont la même signification que précédemment,

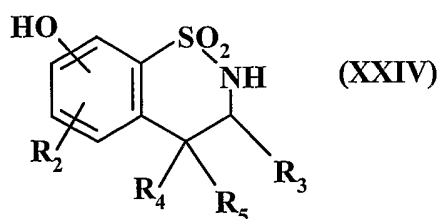
- ou bien dont on transforme le groupement hydroxy en atome d'halogène par l'action d'un réactif approprié,
pour conduire au composé de formule (XXIII) :



dans laquelle R'₁, R'₂ et R'₄ ont la même signification que précédemment et R'₅ représente un atome d'halogène,

composé de formule (XX) à (XXIII) dont on transforme le groupement R'₁ et le groupement R'₂ lorsque celui-ci représente un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, en groupements hydroxy,
pour conduire au composé de formule (XXIV) :

- 13 -



dans laquelle R_2 , R_4 et R_5 ont la même signification que dans la formule (I),

composé de formule (XXIV),

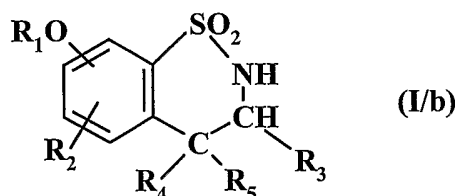
que l'on fait réagir avec un dérivé d'acide boronique de formule (XIV) :

5



dans laquelle R_1 a la même signification que dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 ont la même signification que dans la formule (I),

10

composé de formule (I/b), qui subit, si nécessaire, les transformations classiques au niveau des substituants du groupement R_1 ,

que l'on purifie le cas échéant selon une technique classique de purification, dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

15

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif un composé de formule (I) avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale

20 (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables, etc...

La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient. Cette posologie varie de 1 à 500 mg par jour en une ou plusieurs prises.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

- 5 Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

Les structures des composés décrits dans les exemples ont été déterminées selon les techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, RMN, spectrométrie de masse ...).

EXEMPLE 1 : 7-Phénoxy-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]
10 **benzothiadiazine-5,5-dioxide**

Stade A : N-[2-(Aminosulfonyl)-4-méthoxyphényl]-4-chlorobutanamide

- A une solution contenant 96,4 mmoles de 2-amino-5-méthoxybenzènesulfonamide dans 200 ml de tétrahydrofurane (THF), on ajoute 144 mmoles de triéthylamine puis goutte à goutte une solution contenant 135 mmoles du chlorure de l'acide 4-chlorobutanoïque dans 15 30 ml de THF. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le THF est évaporé et le résidu est repris par de l'eau. Après extraction à l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée, séchée. Après évaporation, on obtient le produit attendu sous forme d'huile.

Stade B : 5,5-Dioxo-7-méthoxy-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,1-c]
[1,2,4]benzothiadiazine

- 20 Le produit obtenu au stade précédent est agité une nuit, à température ambiante, dans 320 ml d'une solution aqueuse de soude 1N. Après addition de 50 ml d'acétate d'éthyle et agitation vigoureuse, le produit attendu qui précipite est filtré, rincé et séché.

- 15 -

Stade C : 5,5-Dioxido-7-méthoxy-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazine

A une suspension contenant 35,5 mmoles du produit obtenu au stade précédent dans 40 ml de diméthylformamide (DMF) sont ajoutés 106,5 mmoles de borohydrure de sodium.

5 Après une nuit d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est refroidi puis 150 ml d'une solution glacée d'acide chlorhydrique 1N sont ajoutés au mélange précédent. Le produit attendu précipite et est filtré.

Point de fusion : 193-198°C

Stade D : 5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazin-7-ol

10

A une suspension contenant 26,7 mmoles du produit obtenu au stade précédent dans 350 ml de dichlorométhane maintenue à -60°C sous azote sont ajoutés goutte à goutte 79,3 mmoles de tribromure de bore. La température est maintenue une heure puis l'ensemble revient à température ambiante et est agité une nuit. Après refroidissement du milieu réactionnel dans un bain de glace, 100 ml d'eau sont ajoutés et le système biphasique qui se forme est agité vigoureusement. La suspension ainsi formée est filtrée. Le solide blanc obtenu est lavé à l'eau, à l'éther, séché et conduit au produit attendu.

15

Point de fusion : 237-242°C

Stade E : 7-Phénoxy-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazine -5,5-dioxide

20

Dans 20 ml de chlorure de méthylène (CH₂Cl₂) sont agités pendant 5 heures, une suspension contenant 0,832 mmoles du composé obtenu au stade précédent, 1,66 mmoles d'acide phényl boronique, 1,25 mmoles d'acétate de cuivre, 2,5 mmoles de pyridine et 100 mg de tamis moléculaire. Après addition de 20 ml de CH₂Cl₂, la suspension est filtrée. Après évaporation du filtrat, le résidu est purifié sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange chlorure de méthylène/acétate d'éthyle (95/5) et conduit au produit attendu.

25

- 16 -

Point de fusion : 239-243°C*Microanalyse élémentaire* :

	C %	H %	N %	S %
<i>calculé</i>	60,74	5,10	8,85	10,13
5 <i>trouvé</i>	60,67	5,06	8,65	10,22

**EXEMPLE 2 : 7-Phénoxy-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]
benzothiadiazine-5,5-dioxide, isomère α**

**EXEMPLE 3 : 7-Phénoxy-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]
benzothiadiazine-5,5-dioxide, isomère β**

10 Les composés des exemples 2 et 3 sont obtenus par séparation des isomères de l'exemple 1, sur colonne chirale, Chiralcel OC[®] en utilisant comme solvant d'élution un mélange isopropanol/diéthylamine 1000/0,5. Après séparation, chaque isomère est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (20/10).

15 **EXEMPLE 4 : 8-Phénoxy-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]
benzothiadiazine-5,5-dioxide**

Le composé de l'exemple suivant a été obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en utilisant le produit de départ correspondant.

Point de fusion : 184-187°C20 *Microanalyse élémentaire* :

	C %	H %	N %	S %
<i>calculé</i>	60,74	5,10	8,85	10,14
<i>trouvé</i>	60,24	5,04	8,69	10,09

25 Les composés des exemples suivants ont été obtenus selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en utilisant au stade E, les acides boroniques correspondants.

EXEMPLE 5 : 4-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzonitrile

Point de fusion : 242-245°C

Microanalyse élémentaire :

5		C %	H %	N %	S %
	<i>calculé</i>	59,81	4,43	12,31	9,39
	<i>trouvé</i>	59,72	4,53	11,95	9,61

EXEMPLE 6 : 3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzonitrile

10 *Point de fusion* : 227-230°C

Microanalyse élémentaire :

		C %	H %	N %	S %
	<i>calculé</i>	59,81	4,43	12,31	9,39
	<i>trouvé</i>	59,87	4,50	11,79	9,12

15 **EXEMPLE 7 : 7-(4-Méthylphénoxy)-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazine-5,5-dioxide**

Point de fusion : 222-226°C

Microanalyse élémentaire :

		C %	H %	N %	S %
20	<i>calculé</i>	61,80	5,49	8,48	9,70
	<i>trouvé</i>	61,77	5,54	8,29	9,38

EXEMPLE 8 : 7-(3-Méthylphénoxy)-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazine-5,5-dioxide

Point de fusion : 190-195°C

- 18 -

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	61,80	5,49	8,48	9,70
trouvé	62,16	5,55	8,22	9,56

5 **EXEMPLE 9 : 7-(4-Méthoxyphénoxy)-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazine-5,5-dioxide**

Point de fusion : 188-191°CMicroanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
10 calculé	58,94	5,24	8,09	9,26
trouvé	59,11	5,35	7,90	9,43

EXEMPLE 10 : 7-(3-Méthoxyphénoxy)-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazine-5,5-dioxide

Point de fusion : 152-155°C

15 Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	58,94	5,24	8,09	9,26
trouvé	59,06	5,37	7,75	9,12

20 **EXEMPLE 11 : 7-(3-Méthoxyphénoxy)-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazine-5,5-dioxide, isomère α**

EXEMPLE 12 : 7-(3-Méthoxyphénoxy)-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazine-5,5-dioxide, isomère β

Les composés des exemples 11 et 12 ont été obtenus par séparation du composé de l'exemple 10, sur colonne chirale dans les mêmes conditions que celles décrites pour les exemples 2 et 3.

25

- 19 -

**EXEMPLE 13 : 7-(2-Méthoxyphénoxy)-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c]
[1,2,4]benzothiadiazine-5,5-dioxide**

Point de fusion : 175-176°C

Microanalyse élémentaire :

5		C %	H %	N %	S %
	<i>calculé</i>	58,94	5,24	8,09	9,26
	<i>trouvé</i>	58,91	5,34	7,93	9,26

**EXEMPLE 14 : 7-(3-Trifluorométhylphénoxy)-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo
[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazine-5,5-dioxide**

10 *Point de fusion* : 195-197°C

Microanalyse élémentaire :

		C %	H %	N %	S %
	<i>calculé</i>	53,12	3,93	7,29	8,34
	<i>trouvé</i>	53,31	4,05	7,20	8,22

15 Les composés des exemples 14a et 14b sont obtenus par séparation des énantiomères de l'exemple 14 sur colonne chirale, Chiralcel OC® dans les mêmes conditions que celles décrites pour les exemples 2 et 3.

**EXEMPLE 14a : 7-(3-Trifluorométhylphénoxy)-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-
pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazine-5,5-dioxide, isomère α**

20 *Microanalyse élémentaire* :

		C %	H %	N %	S %
	<i>calculé</i>	53,12	3,93	7,29	8,34
	<i>trouvé</i>	53,05	4,29	7,21	8,08

**EXEMPLE 14b : 7-(3-Trifluorométhylphénoxy)-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-
pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazine-5,5-dioxide, isomère β**

25

- 20 -

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	53,12	3,93	7,29	8,34
5 trouvé	53,24	4,19	7,28	8,12

**EXEMPLE 15 : 7-(3-Nitrophénoxy)-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c]
[1,2,4]benzothiadiazine-5,5-dioxide**

Point de fusion : 201-204°CMicroanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	53,18	4,18	11,63	8,87
10 trouvé	53,53	4,23	11,36	8,80

**EXEMPLE 16 : 7-[3-5-Di(trifluorométhyl)phénoxy]-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-
pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazine-5,5-dioxide**

Point de fusion : 201-203°CMicroanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	47,79	3,12	6,19	7,09
15 trouvé	47,90	3,24	6,10	7,07

**EXEMPLE 17 : 7-(3-Chlorophénoxy)-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c]
[1,2,4]benzothiadiazine-5,5-dioxide**

Point de fusion : 194-198°CMicroanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %	Cl %
calculé	54,78	4,31	7,99	9,14	10,11
25 trouvé	54,92	4,36	7,91	9,15	10,95

**EXEMPLE 18 : 7-(3-Ethoxyphénoxy)-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c]
[1,2,4]benzothiadiazine-5,5-dioxide**

Point de fusion : 150°C

Microanalyse élémentaire :

5		C %	H %	N %	S %
	<i>calculé</i>	59,98	5,59	7,77	8,90
	<i>trouvé</i>	60,11	5,64	7,56	8,61

**EXEMPLE 19 : 7-(3-Trifluorométhoxyphénoxy)-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo
[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazine-5,5-dioxide**

10 *Point de fusion* : 175°C

Microanalyse élémentaire :

		C %	H %	N %	S %
	<i>calculé</i>	51,00	3,78	7,00	8,01
	<i>trouvé</i>	51,10	3,82	6,93	8,10

15 **EXEMPLE 20 : 7-(1-Naphtyloxy)-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c]
[1,2,4]benzothiadiazine-5,5-dioxide**

Point de fusion : 227-229°C

Microanalyse élémentaire :

		C %	H %	N %	S %
20	<i>calculé</i>	65,56	4,95	7,64	8,75
	<i>trouvé</i>	65,29	5,11	7,37	8,42

**EXEMPLE 21 : 7-(2-Naphtyloxy)-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c]
[1,2,4]benzothiadiazine-5,5-dioxide**

Point de fusion : 234-236°C

- 22 -

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
<i>calculé</i>	65,56	4,95	7,64	8,75
<i>trouvé</i>	65,31	4,95	7,44	8,66

5 **EXEMPLE 22 : 7-(3-Benzoyloxyphénoxy)-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c]
[1,2,4]benzothiadiazine-5,5-dioxide**

Point de fusion : 179-182°CMicroanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
10 <i>calculé</i>	65,38	5,25	6,63	7,59
<i>trouvé</i>	65,55	5,24	6,52	7,25

**EXEMPLE 23 : 4-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c]
[1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]phénol**

15 Le produit attendu est obtenu à partir du composé décrit dans l'exemple 9. A celui-ci, après dissolution dans du chlorure de méthylène, refroidissement dans un bain de glace, est ajoutée une solution de tribromure de bore (1M) dans du CH₂Cl₂. Après retour à température ambiante, agitation pendant une nuit, le milieu est refroidi dans un bain de glace. Après addition d'eau, extraction par du CH₂Cl₂, séchage et évaporation, le produit attendu est obtenu après filtration du résidu et reprise par de l'éther et filtration.

20 Point de fusion : 175-178°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
<i>calculé</i>	57,82	4,85	8,43	9,65
<i>trouvé</i>	57,66	4,83	8,18	9,63

25 **EXEMPLE 24 : 3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c]
[1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]phénol**

- 23 -

Le produit attendu est obtenu par hydrogénation à pression atmosphérique, à température ambiante, pendant 5 heures de 100 mg du produit de l'exemple 22, en présence de 20 mg de Palladium/C dans 20 ml d'éthanol et 10 µl d'acide chlorhydrique concentré. Après filtration et évaporation, le résidu est repris par de l'éther et conduit au produit attendu après filtration.

Point de fusion : 205-208°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	57,82	4,85	8,43	9,65
10 trouvé	57,80	4,89	8,27	9,31

**EXEMPLE 25 : {3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c]
[1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]phényl}éthanone**

Point de fusion : 170-172°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	60,32	5,06	7,82	8,95
15 trouvé	60,52	5,24	7,71	8,91

**EXEMPLE 26 : 3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c]
[1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzoate de méthyle**

20 Point de fusion : 223-227°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	57,74	4,85	7,48	8,56
trouvé	57,49	5,02	7,31	8,37

25 **EXEMPLE 27 : Acide 3-[(5,5-dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c]
[1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzoïque**

300 mg du produit de l'exemple 26 sont mis en suspension dans 5 ml de NaOH 1N. Après une heure d'agitation à reflux, acidification par de l'acide chlorhydrique 1N, le produit attendu est obtenu après filtration.

Point de fusion : 271-274°C

5 Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	56,66	4,47	7,77	8,90
trouvé	56,58	4,68	7,70	8,84

10 **EXEMPLE 28 : 4-Méthyl-7-phénoxy-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine**
1,1-dioxide

Stade A : 7-Methoxy-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide

On agite 1 nuit à 80°C une suspension de 3,0 g de 2-amino-5-methoxy-benzenesulfonamide en présence de 1,31 g de chlorhydrate de formamidine et de 2,27 ml de triéthylamine dans 50 ml de toluène. Le toluène est évaporé sous vide. Le résidu est
15 repris dans de l'eau et on filtre le précipité.

Point de fusion : 253-257°C

Stade B : 7-Methoxy-4-methyl-4H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide

A une suspension de 9 ml de DMF contenant 570 mg du NaH 60 % dans huile minérale, on additionne portion par portion 2,88 g du produit obtenu au stade précédent. On agite
20 30 min jusqu'à l'obtention d'une solution noire. A celle-ci on ajoute alors goutte à goutte 929 µl d'iodométhane. On poursuit l'agitation 1 h et on précipite le milieu réactionnel par addition d'eau. Le précipité est filtré, rincé à l'eau puis à l'éther pour donner le produit attendu.

Point de fusion : 205-209°C

- 25 -

Stade C : 7-Methoxy-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide

A une suspension de 2,37 g du produit du stade précédent dans 40 ml d'éthanol, on ajoute 1,19 g de borohydrure de sodium. Le milieu devient peu à peu homogène. Après 1 h de réaction à température ambiante on refroidit dans un bain de glace et neutralise par addition de HCl 1N. On agite le précipité blanc pendant 15 min et on filtre le produit du titre.

Point de fusion : 126-128°C

Stade D : 4-Méthyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-ol 1,1-dioxide

A une suspension contenant 2 g du produit obtenu au stade précédent dans 200 ml de dichlorométhane maintenue à -60°C sous azote sont ajoutés goutte à goutte 79,3 mmoles de tribromure de bore. La température est maintenue une heure puis l'ensemble revient à température ambiante et est agité une nuit. Après refroidissement du milieu réactionnel dans un bain de glace, 100 ml d'eau sont ajoutés et le système biphasique est agité vigoureusement. La suspension ainsi formée est filtrée. Le solide obtenu est lavé à l'eau, à l'éther, séché et conduit au produit attendu.

Point de fusion : 168-172°C

Stade E : 4-Méthyl-7-phénoxy-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide

Le produit attendu est obtenu à partir du composé décrit au stade précédent selon le procédé décrit au stade E de l'exemple 1.

Point de fusion : 141-145°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	57,92	4,86	9,65	11,04
trouvé	57,97	4,95	9,45	11,36

- 26 -

Les composés des exemples 29 à 32 ont été obtenus selon le procédé décrit pour l'exemple 28 à partir des produits de départ correspondants.

**EXEMPLE 29 : 4-Ethyl-7-phénoxy-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine
1,1-dioxide**

5 *Point de fusion* : 179-181°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
<i>calculé</i>	59,19	5,30	9,20	10,53
<i>trouvé</i>	59,00	5,31	9,07	10,53

10 **EXEMPLE 30 : 4-Propyl-7-phénoxy-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine
1,1-dioxide**

Point de fusion : 143-145°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
15 <i>calculé</i>	60,36	5,70	8,80	10,07
<i>trouvé</i>	60,75	5,74	8,62	10,15

**EXEMPLE 31 : 3-[(4-Ethyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-yl)
oxy]benzonitrile**

Point de fusion : 143-146°C

20 *Microanalyse élémentaire* :

	C %	H %	N %	S %
<i>calculé</i>	58,34	4,59	12,76	9,74
<i>trouvé</i>	58,71	4,68	12,44	9,49

**EXEMPLE 32 : 4-Ethyl-7-(3-méthoxyphénoxy)-3,4-dihydro-2H-1,2,4-
benzothiadiazine 1,1-dioxide**

25

- 27 -

Point de fusion : 91-93°C*Microanalyse élémentaire* :

	C %	H %	N %	S %
calculé	57,47	5,43	8,38	9,59
5 trouvé	57,17	5,40	8,01	9,41

EXEMPLE 33 : 7-Phénoxy-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazine-1,1-dioxide**Stade A : 6-Méthoxy-2-(2-oxopropyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide**

A une suspension de 72 mg de NaH 60% dans huile minérale dans 1,6 ml de diméthylformamide anhydre, on additionne par petites portions 360 mg de 6-méthoxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-benzo[d]isothiazol-3-one. Après 30 min d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel devient homogène et on y ajoute 162 µl de chloroacétone. La réaction est portée à 110°C pendant 30 min. On laisse revenir à température ambiante, puis précipite le milieu par addition d'eau. Le précipité est filtré, rincé plusieurs fois avec de l'eau, essoré et séché sous vide.

Point de fusion : 185-191°C

Stade B : 2-Acétyl-7-méthoxy-2H-1,2-benzothiazin-4-ol 1,1-dioxide

Une solution d'éthanolate de sodium dans l'éthanol est préparée par dissolution à reflux de 1,08 g de sodium dans 23 ml d'éthanol. On ramène la température de la solution à 40°C et on y ajoute, sous agitation, 6,30 g du produit du stade A. Le milieu réactionnel prend en masse. On ajoute 5 ml d'éthanol pour permettre à l'agitation de se faire et on chauffe 10 min supplémentaires à 50-55°C. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi dans un bain de glace. On acidifie avec HCl 3N et on filtre le précipité jaune qui se forme.

Point de fusion : 162-166°C

Stade C : 7-Méthoxy-2,3-dihydro-4H-1,2-benzothiazine-4,4-éthylènedioxy 1,1-dioxide

25

- 28 -

On agite au reflux dans un ballon surmonté d'un Dean-Stark 5,35 g du produit obtenu au stade précédent, 200 mg d'acide paratoluène sulfonique, 5,6 ml d'éthylène glycol dans 200 ml de benzène. Après 72 h de reflux le benzène est évaporé sous vide. Le résidu est dissous dans de l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec de l'eau puis NaCl saturé. On sèche, filtre, évapore et on obtient une huile que l'on cristallise dans un mélange éther éthylique / éther isopropylique.

Point de fusion : 100-110 °C

Stade D : 7-Méthoxy-2,3-dihydro-4H-1,2-benzothiazin-4-one 1,1-dioxide

On agite au reflux pendant 15 min une solution de 2,63 g du produit du stade précédent dans un mélange de 50 ml de méthanol et 50 ml d'HCl 3 N. Le méthanol est évaporé sous vide et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther. La phase organique est séchée et traitée au noir animal. Après filtration et évaporation le résidu est repris dans de l'éther isopropylique et on filtre le solide.

Point de fusion : 124-127°C

Stade E : 7-Méthoxy-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazine 1,1-dioxide

On hydrogène sous 5 bars à 70 °C 1,77 g du produit du stade précédent dans 40 ml d'acide acétique en présence de 1.75 g de Pd/C 10%. On laisse revenir à température ambiante et filtre le catalyseur. Le filtrat est évaporé à sec et le résidu est chromatographié sur silice en éluant avec un système 95/5 chlorure de méthylène/acétate d'éthyle pour conduire au produit attendu.

Point de fusion : 144-145°C

Stade F : 3,4-Dihydro-2H-1,2-benzothiazin-7-ol 1,1-dioxide

A une solution de 1 g du produit du stade précédent dans 45 ml de chlorure de méthylène

- 29 -

refroidit à -35°C on ajoute goutte à goutte 14,1 ml d'une solution 1M de BBr_3 dans le chlorure de méthylène. On laisse revenir à température ambiante. Après 3h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est versé dans de l'eau à 5°C et on extrait à l'acétate d'éthyle. On joint les phases organiques, lave avec NaCl saturé, sèche, filtre, évapore. On obtient un solide qui est repris dans un peu d'éther isopropylique. On filtre le produit titre.

Point de fusion : $173-177^{\circ}\text{C}$

Stade G : 7-Phénoxy-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazine-1,1-dioxide

Le produit attendu est obtenu à partir du composé décrit au stade précédent selon le procédé décrit au stade E de l'exemple 1.

Point de fusion : $129-132^{\circ}\text{C}$

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	61,07	4,76	5,09	11,65
trouvé	61,40	4,85	5,11	11,40

Les composés des exemples 34 à 38 ont été obtenus selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en utilisant au stade E l'acide aryl boronique correspondant.

EXEMPLE 34 : 7-(3-Méthylsulfanylphénoxy)-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazine-5,5-dioxide

Point de fusion : 160°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	56,33	5,01	7,73	17,69
trouvé	56,33	4,93	7,77	17,83

- 30 -

**EXEMPLE 35 : 7-(3-Ethylphénoxy)-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]
benzothiadiazine-5,5-dioxide**

Point de fusion : 143-144 °C

Microanalyse élémentaire :

5		C %	H %	N %	S %
	calculé	62,77	5,85	8,13	9,31
	trouvé	62,69	5,88	8,1	9,26

**EXEMPLE 36 : 7-(3-Isopropylphénoxy)-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo [2,1-c][1,2,4]
benzothiadiazine-5,5-dioxide**

10 *Point de fusion : 171-172 °C*

Microanalyse élémentaire :

		C %	H %	N %	S %
	calculé	63,66	6,19	7,81	8,95
	trouvé	63,63	6,18	7,77	8,69

15 **EXEMPLE 37 : 7-(3-Fluorophénoxy)-2,3,3a,4-tétrahydro-1H- pyrrolo [2,1-c][1,2,4]
benzothiadiazine-5,5-dioxide**

Point de fusion : 201 °C

Microanalyse élémentaire :

		C %	H %	N %	S %
20	calculé	57,47	4,52	8,38	9,59
	trouvé	57,06	4,51	8,15	9,63

**Exemple 38 : 7-(3-Bromophénoxy)-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]
benzothiadiazine-5,5-dioxide**

Point de fusion : 193-195 °C

- 31 -

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %	Br %
<i>calculé</i>	48,62	3,82	7,09	8,11	20,21
<i>trouvé</i>	48,95	3,82	7,03	8,13	20,02

5 **EXEMPLE 39 :** 3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzamide

A une suspension de 5 ml de CH₂Cl₂ et 10 µl de DMF contenant 0,46 mmoles de l'acide obtenu dans l'exemple 27, on additionne goutte à goutte une solution de 0,71 mmoles de chlorure d'oxalyle dilué dans 1 ml de CH₂Cl₂. On agite 1h30 à température ambiante et on évapore à sec. Parallèlement on sature en ammoniac une solution de 5 ml de CH₂Cl₂, puis on y additionne goutte à goutte le chlorure d'acide obtenu plus haut en solution dans 3 ml de CH₂Cl₂. Après 2h d'agitation à température ambiante la réaction est diluée dans du CH₂Cl₂ et la phase organique est successivement lavée avec HCl 1N, de l'eau et du NaCl saturé. Après séchage (MgSO₄) et évaporation du solvant, le résidu est trituré dans un mélange d'éther isopropylique et d'éther éthylique. Le solide blanc est filtré pour donner le produit attendu.

Point de fusion : 139-142 °CMicroanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
20 <i>calculé</i>	56,81	4,77	11,69	8,92
<i>trouvé</i>	56,39	4,88	11,22	8,65

EXEMPLE 40 : 3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]-N,N-diméthylbenzamide

25 Ce composé est obtenu selon le protocole de l'exemple 39 en remplaçant l'ammoniac par la diméthylamine en présence de pyridine.

Point de fusion : 199-202 °C

- 32 -

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
<i>calculé</i>	58,9	5,46	10,85	8,28
<i>trouvé</i>	58,97	5,54	10,66	7,86

5 **EXEMPLE 41 :** 3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]-*N*-méthylbenzamide

Ce composé est obtenu selon le protocole de l'exemple 39 en remplaçant l'ammoniac par la méthylamine en présence de pyridine.

Point de fusion : 130-135 °C

10 Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
<i>calculé</i>	57,88	5,13	11,25	8,59
<i>trouvé</i>	58,08	5,45	10,56	8,26

15 **EXEMPLE 42 :** 3-(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiazin-7-yl)oxy]aniline

Le produit de l'exemple 15 (2,19 mmoles) est dissous dans un mélange de 100 ml d'acétate d'éthyle et 50 ml d'éthanol, on rajoute 100 mg de Palladium sur charbon à 10 % et on hydrogène à pression atmosphérique pendant 1h. Le catalyseur est filtré, le filtrat évaporé à sec et le résidu est concrétisé dans l'éther pour donner après filtration le produit attendu.

20 Point de fusion : 221-226 °C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
<i>calculé</i>	57,99	5,17	12,68	9,68
<i>trouvé</i>	57,90	5,28	12,44	9,59

25 **EXEMPLE 43 :** *N*-{3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]phényl}-*N*-(méthylsulfonyl)méthane-sulfonamide

A une solution de 0,45 mmoles d'amine de l'exemple 42 dans 30 ml de CH₂Cl₂, on rajoute 0,90 mmoles de triéthylamine, une pointe de spatule de DMAP puis, goutte à goutte 0,90 mmoles d'anhydride méthanesulfonique diluée dans 8 ml de CH₂Cl₂. Après une nuit à température ambiante la réaction est lavée (HCl 1N, NaCl saturée), séchée (MgSO₄). La purification des 2 produits formés est réalisée par chromatographie sur silice en éluant avec un gradient CH₂Cl₂ 100% → CH₂Cl₂/MeOH 95/5. Le premier produit élué correspond au produit di-méthylsulfonylé du titre. Le second, mono-méthylsulfonylé correspond au produit décrit dans l'exemple suivant.

Point de fusion : 214-215°C

10 *Microanalyse élémentaire* :

	C %	H %	N %	S %
<i>calculé</i>	44,34	4,34	8,62	19,73
<i>trouvé</i>	44,72	4,55	8,55	19,84

EXEMPLE 44 : N-[3-(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrido[2,1-c][1,2,4]benzothiazin-7-yl)oxy]phényl]-méthanesulfonamide

15

Comme indiqué dans l'exemple précédent, le produit du titre correspond au deuxième produit isolé par chromatographie dans les conditions mentionnées.

Point de fusion : 117-120 C°

Microanalyse élémentaire :

20

	C %	H %	N %	S %
<i>calculé</i>	49,86	4,68	10,26	15,66
<i>trouvé</i>	50,13	4,77	10,06	15,34

EXEMPLE 45 : N-{3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]phényl}éthanesulfonamide

25

Ce composé est obtenu selon la procédure de l'exemple 43 en utilisant le chlorosulfonyle correspondant.

- 34 -

Point de fusion : 169 °C*Microanalyse élémentaire* :

	C %	H %	N %	S %
<i>calculé</i>	51,05	5,00	9,92	15,14
5 <i>trouvé</i>	50,9	4,97	9,87	15,00

EXEMPLE 46 : N-{3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]phényl}propane-2-sulfonamide

Ce composé est obtenu selon la procédure de l'exemple 43 en utilisant le chlorosulfonyle correspondant.

10 *Point de fusion* : 179°C*Microanalyse élémentaire* :

	C %	H %	N %	S %
<i>calculé</i>	52,16	5,30	9,60	14,66
<i>trouvé</i>	51,88	5,33	9,87	14,71

15 **EXEMPLE 47 :** N-{3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]phényl}benzènesulfonamide

Ce composé est obtenu selon la procédure de l'exemple 43 en utilisant le chlorosulfonyle correspondant.

Point de fusion : 142-145 °C20 *Microanalyse élémentaire* :

	C %	H %	N %	S %
<i>calculé</i>	56,04	4,49	8,91	13,60
<i>trouvé</i>	56,33	4,62	8,60	13,67

25 **EXEMPLE 48 :** N-{3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]phényl}acétamide

- 35 -

Ce composé est obtenu selon la procédure de l'exemple 43 en utilisant l'anhydride acétique.

Point de fusion : 251-253 °C

Microanalyse élémentaire :

5		C %	H %	N %	S %
	<i>calculé</i>	57,89	5,13	11,25	8,59
	<i>trouvé</i>	58,16	5,18	11,09	8,48

EXEMPLE 49 : 3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzènesulfonamide

Stade A : 3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzènesulfonyl chloride

Une solution de 2 ml d'acide acétique glacial et 340 µl d'eau est saturée en SO₂ par barbotage de SO₂ gaz pendant 15 min. Parallèlement on prépare à 5°C une solution de 1,51 mmols de l'amine de l'exemple 42 dans un mélange de 1,3 ml d'acide acétique glacial et 2,4 ml d'HCl concentré. A cette solution on ajoute goutte une solution de 1,7 mmole de nitrite de sodium préalablement dissout dans 1 ml d'eau et on agite la réaction 30 min à 5°C. A la solution saturée en SO₂, on rajoute 0,6 mmols de CuCl₂.2H₂O et la suspension obtenue est refroidie à 5°C. A cette dernière on rajoute goutte à goutte la solution de diazonium préparée plus haut. Le mélange est agité 1 h à 5°C puis 1h30 en laissant revenir à température ambiante. La réaction est versée sur de la glace et le précipité est filtré et rincé avec de l'eau. Après séchage on obtient de produit attendu sous forme de poudre beige.

Stade B : 3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzènesulfonamide

On agite une nuit à température ambiante 0,48 mmols du produit du stade A précédent dans un mélange de 10 ml d'ammoniaque 28 %, 2 ml d'eau et 1 ml d'acétone. On observe

- 36 -

un passage lent en solution et après une nuit on obtient une solution trouble orange. Celle ci est versée dans HCl 1N préalablement refroidit dans un bain de glace. La suspension résultante est agitée 10 min et le produit brut est récupéré par filtration. La purification est effectuée par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange CH₂Cl₂/acétone 90/10.

5 Point de fusion : 197-200 °C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	48,6	4,33	10,63	16,22
trouvé	48,81	4,49	10,23	16,27

10 **EXEMPLE 50** : 3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadin-7-yl)oxy]-N-propylbenzènesulfonamide

Ce composé est obtenu par réaction du produit du stade A de l'exemple 49 avec l'amine correspondante.

Point de fusion : 86-91°C

15 Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	52,16	5,30	9,60	14,66
trouvé	52,96	5,30	9,33	14,41

20 **EXEMPLE 51** : 3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadin-7-yl)oxy]-N-isopropylbenzènesulfonamide

Ce composé est obtenu par réaction du produit du stade A de l'exemple 49 avec l'amine correspondante.

Point de fusion : 151-155 °C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	52,16	5,30	9,60	14,66
trouvé	52,41	5,50	9,68	14,66

- 37 -

EXEMPLE 52 : Diéthyl 3-[(5,5-dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadin-7-yl)oxy]phénylphosphonate

On agite une nuit à 110°C sous courant d'azote un mélange de 5,40 mmoles du dérivé bromé de l'exemple 38, 16,2 mmoles de diéthylphosphite, 16,2 mmoles de triéthylamine, 1,62 mmoles de Pd[P(Ph)₃]₄, dans 4 ml de DMF. On évapore le DMF, reprend dans l'acétate d'éthyle, lave la phase organique avec une solution de NaOH 1N, d'eau, de NaCl saturée. Après séchage et évaporation sous vide on obtient une meringue qui est cristallisée dans l'éther pour donner le produit attendu.

Point de fusion : 148-152 °C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
<i>calculé</i>	53,09	5,57	6,19	7,09
<i>trouvé</i>	53,08	5,64	6,10	6,95

EXEMPLE 53 : Ethyl hydrogen 3-[(5,5-dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadin-7-yl)oxy]phénylphosphonate

On agite 0,66 mmoles du produit de l'exemple 52 dans 3 ml de NaOH 1N, 8 h à 70 °C. La solution réactionnelle est acidifiée avec HCl 1N et le précipité blanc est filtré pour conduire au produit attendu.

Point de fusion : 177-182 °C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
<i>calculé</i>	50,94	4,99	6,60	7,56
<i>trouvé</i>	50,85	5,02	6,59	7,65

EXEMPLE 54 : Acide 3-[(5,5-dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadin-7-yl)oxy]phénylphosphonique

- 38 -

On agite 1 h au reflux de l'acétonitrile (20 ml), 0,66 mmoles du produit de l'exemple 52 et 1,98 mmoles de bromotriméthylsilane. Le solvant et l'excès de réactif sont évaporés sous vide et le résidu est repris en solution dans 10 ml de méthanol. Après 30 min d'agitation, la solution est évaporée à sec et le résidu est repris dans HCl 1N. On obtient une gomme que l'on parvient à cristalliser par addition d'un peu de CH₂Cl₂. Par filtration on récupère le produit attendu.

Point de fusion : 166-169 °C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	48,49	4,32	7,07	8,09
trouvé	48,34	4,29	7,00	8,06

EXEMPLE 55 : 7-(3-Méthylphénoxy)-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazine-1,1-dioxide

Préparé par couplage du produit obtenu au stade F de l'exemple 33 et de l'acide 3-méthylphényl boronique selon le procédé décrit au stade E de l'exemple 1.

Point de fusion : 116-118 °C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	62,26	5,23	4,84	11,08
trouvé	62,69	5,17	4,94	10,90

Les composés des exemples 56 à 61 ont été obtenus selon le procédé décrit pour l'exemple 28 en utilisant au stade B le iodure d'éthyle et au stade E l'acide aryl boronique correspondant.

EXEMPLE 56 : 4-Ethyl-7-[(3-méthylsulfanyl)phénoxy]-3,4-dihydro-2H-[1,2,4]benzothiadiazine-1,1-dioxide

- 39 -

Point de fusion : 127-130 °C*Microanalyse élémentaire* :

	C %	H %	N %	S %
calculé	54,83	5,18	7,99	18,30
5 trouvé	54,80	5,16	7,97	18,22

EXEMPLE 57 : 4-Ethyl-7-(3-méthylphénoxy)-3,4-dihydro-2H- [1,2,4]
benzothiadiazine-1,1-dioxide

Point de fusion : 72-75 °C*Microanalyse élémentaire* :

	C %	H %	N %	S %
calculé	60,36	5,70	8,80	10,07
10 trouvé	60,6	5,64	8,82	9,97

EXEMPLE 58 : N-{3-[(4-Ethyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-yl)oxy]phényl}méthanesulfonamide

Point de fusion : 165-168 °C*Microanalyse élémentaire* :

	C %	H %	N %	S %
calculé	48,35	4,82	10,57	16,13
15 trouvé	48,74	5,02	10,39	16,22

EXEMPLE 59 : 1-{3-[(4-Ethyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-yl)oxy]phényl}éthanone

Point de fusion : 164-166 °C*Microanalyse élémentaire* :

	C %	H %	N %	S %
calculé	58,94	5,24	8,09	9,26
25 trouvé	59,06	5,24	7,81	8,88

- 40 -

EXEMPLE 60 : Ethyl-7-(3-thiényleoxy)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,2,4]thiadiazine-1,1-dioxide*Point de fusion : 152-154 °C**Microanalyse élémentaire :*

5		C %	H %	N %	S %
	<i>calculé</i>	50,30	4,55	9,03	20,66
	<i>trouvé</i>	50,26	4,42	8,92	20,97

EXEMPLE 61 : 7-(3,4-Diméthylphénoxy)-4-éthyl-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxide10 *Point de fusion : 109-111 °C**Microanalyse élémentaire :*

		C %	H %	N %	S %
	<i>calculé</i>	61,42	6,06	8,43	9,65
	<i>trouvé</i>	61,37	6,09	8,25	9,36

15 **EXEMPLE 62 : 3-[(4-Ethyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-yl)oxy]anilin**

Ce composé est obtenu par réduction du produit nitro de l'exemple 15 selon le procédé décrit dans l'exemple 42.

*Point de fusion : 128-132 °C*20 *Microanalyse élémentaire :*

		C %	H %	N %	S %
	<i>calculé</i>	56,41	5,37	13,16	10,04
	<i>trouvé</i>	56,84	5,53	12,89	10,17

25 **EXEMPLE 63 : N-{3-[(4-Ethyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-yl)oxy]phényl}-1,1,1-trifluorométhanesulfonamide**

Ce composé est obtenu par réaction de l'amine de l'exemple 62 avec l'anhydride trifluorométhanesulfonique dans les conditions décrites à l'exemple 43.

Point de fusion : 136-138 °C

Microanalyse élémentaire :

5		C %	H %	N %	S %
	<i>calculé</i>	42,57	3,57	9,31	14,21
	<i>trouvé</i>	43,24	3,76	9,10	14,33

EXEMPLE 64 : 1-{3-[(4-Ethyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazin-7-yl)oxy]phényl}éthanol

- 10 A 0,8 ml d'éthanol anhydre, on rajoute par petites portions 0,42 mmoles de NaBH₄ puis 0,21 mmoles du produit de l'exemple 59. La solution est agitée 20 min à température ambiante. On refroidit dans un bain de glace et acidifie le milieu réactionnel par addition goutte à goutte de HCl 1N. La réaction est extraite par de l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée (eau, NaCl saturée), séchée (MgSO₄) et évaporée pour conduire au
- 15 produit attendu.

Point de fusion : 60 °C

Microanalyse élémentaire :

		C %	H %	N %	S %
	<i>calculé</i>	58,60	5,79	8,04	9,20
20	<i>trouvé</i>	58,57	5,71	7,75	8,97

EXEMPLE 65 : Acide 3-[(4-éthyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzoïque

Ce composé est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 27.

Point de fusion : 228-230°C

- 42 -

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
<i>calculé</i>	55,16	4,63	8,04	9,20
<i>trouvé</i>	54,89	4,69	7,89	9,32

5 **EXEMPLE 66 :** 3-[(4-Ethyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzamide

Ce composé est obtenu par amidification du produit de l'exemple 65 selon le procédé de l'exemple 39.

Point de fusion : 85-90 °C

10 Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
<i>calculé</i>	55,32	4,93	12,10	9,23
<i>trouvé</i>	55,21	5,13	11,52	8,85

15 **EXEMPLE 67 :** 3-[(4-Ethyl-1,1-dioxido-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazin-7-yl)oxy]-N,N-diméthylbenzamide

Ce composé est obtenu par amidification du produit de l'exemple 65 selon le procédé de l'exemple 40.

Point de fusion : 65-70 °C

20 Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
<i>calculé</i>	57,58	5,64	11,19	8,54
<i>trouvé</i>	57,54	5,78	10,55	8,20

EXEMPLE 68 : 3-Phénoxy-6,6a,7,8,9,10-hexahydropyrido[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazine 5,5-dioxide

- 43 -

Ce composé est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en utilisant au stade A le chlorure de l'acide 5-chloropropanoïque.

Point de fusion : 211-213°C

Microanalyse élémentaire :

5		C %	H %	N %	S %
	calculé	61,80	5,49	8,48	9,70
	trouvé	61,61	5,45	8,35	9,79

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION

Etude des courants excitateurs induit par l'AMPA dans les oocytes de *Xenopus*

10 **a - Méthode :**

Des ARNm sont préparés à partir de cortex cérébral de rat mâle Wistar par la méthode au guanidium thiocyanate/phénol/chloroforme. Les ARNm Poly (A⁺) sont isolés par chromatographie sur oligo-dT cellulose et injectés à raison de 50 ng par oocyte. Les oocytes sont laissés 2 à 3 jours en incubation à 18°C pour permettre l'expression des récepteurs puis stockés à 8-10°C.

L'enregistrement électrophysiologique est réalisé dans une chambre en plexiglass® à 20-24°C en milieu OR2 (J. Exp. Zool., 1973, 184, 321-334) par la méthode du "voltage-clamp" à 2 électrodes, une 3ème électrode placée dans le bain servant de référence.

Tous les composés sont appliqués via le milieu d'incubation et le courant électrique est mesuré à la fin de la période d'application. L'AMPA est utilisé à la concentration de 10 µM. Pour chaque composé étudié, on définit la concentration doublant (EC2X) ou quintuplant (EC5X) l'intensité du courant induit par l'AMPA seul (5 à 50 nA).

20 **b - Résultats :**

Les composés de l'invention potentialisent très fortement les effets excitateurs de l'AMPA et leur activité est très nettement supérieure à celle des composés de référence. Le composé de l'exemple 3 possède notamment une EC2X égale à 0,8 µM et une EC5X égale à 3,6 µM.

- 44 -

Le composé de l'exemple 29 possède quant à lui un EC2X égale à 1,4 μ M et une EC5X égale à 4,5 μ M.

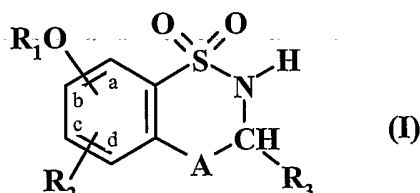
COMPOSITION PHARMACEUTIQUE

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 100 mg

5	Composé de l'exemple 1.....	100 g
	Hydroxypropylcellulose.....	2 g
	Amidon de blé.....	10 g
	Lactose	100 g
	Stéarate de magnésium.....	3 g
10	Talc.....	3 g

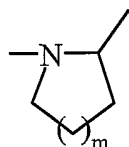
REVENDICATIONS

1- Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 5 **R₁** représente un groupement aryle ou hétéroaryle,
R₂ représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement hydroxy,
A représente un groupement CR₄R₅ ou un groupement NR₄,
R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou
un groupement cycloalkyle (C₃-C₇),
10 **R₄** représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
ou bien
A représente un atome d'azote et forme avec le groupement -CHR₃- adjacent le cycle



dans lequel m représente 1, 2 ou 3,

- 15 **R₅** représente un atome d'hydrogène ou d'halogène,

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

- ♦ par groupement aryle, on comprend groupement aromatique monocyclique ou un
20 groupement bicyclique dans lequel au moins un des cycles est aromatique,
éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents,
halogène, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un ou
plusieurs groupements hydroxy), alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, perhalogénoalkyle
(C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkylthio (C₁-

C₆) linéaire ou ramifié, carboxy, acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, perhalogénoalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, cyano, nitro, amino (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), aminocarbonyle (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), aminosulfonyl (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), mono ou di(alkyl(C₁-C₆)sulfonyl)amino, mono ou di(trifluorométhylsulfonyl)amino, PO(OR_a)(OR_b) (dans lequel R_a, R_b, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), benzyloxy, ou phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, halogène, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, perhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy ou alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié),

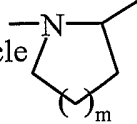
- ♦ par groupement hétéroaryle, on comprend groupement aromatique monocyclique ou un groupement bicyclique dans lequel au moins un des cycles est aromatique, contenant un, deux ou trois hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi azote, oxygène et soufre, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, halogène, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, perhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié carbonyle, carboxy, acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, perhalogénoalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, cyano, nitro, amino (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), aminosulfonyl (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), ou alkyl (C₁-C₆) sulfonylamino.

2- Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R₂ représente un atome d'hydrogène.

3- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 tels que le groupement R₁ est en position b du phényle qui le porte.

4- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 3 tels que R₁ représente un groupement phényle éventuellement substitué.

- 47 -

5- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 tels que A représente un atome d'azote et forme avec le groupement $-\text{CHR}_3$ adjacent le cycle  dans lequel m représente 1, 2 ou 3 et préférentiellement 1.

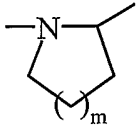
6- Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 7-(3-méthylphénoxy)-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazine-5,5-dioxide, ainsi que ses isomères.

7- Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est l'acide 3-[(5,5-dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl) oxy]benzoïque, ainsi que ses isomères.

10 8- Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le 3-(5,5-dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiazin-7-yl)oxy] aniline, ainsi que ses isomères.

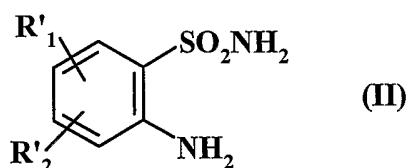
9- Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-[3-(5,5-dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiazin-7-yl)oxy] phényl]-méthanesulfonamide,

15 10- Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est l'éthyl hydrogen 3-[(5,5-dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4] benzothiadiazin-7-yl)oxy]phényl-phosphonate, ainsi que ses isomères.

11- Procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle A représente un groupement NR_4 ou A représente un atome d'azote et forme avec le groupement CHR_3 adjacent le cycle , dans lequel m représente 1, 2 ou 3, est caractérisé en ce que

l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :

- 48 -



dans laquelle :

R'₁ représente un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

R'₂ représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

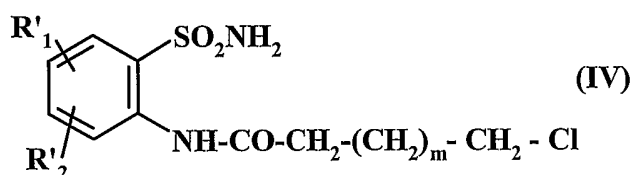
qui est :

(a) soit mis en réaction avec le chlorure d'acide de formule (III) en présence d'une base, en milieu tétrahydrofurane ou acétonitrile :



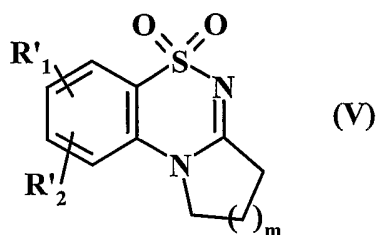
dans laquelle m a la même signification que dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (IV) :



dans laquelle R'₁ et R'₂ sont tels que définis précédemment,

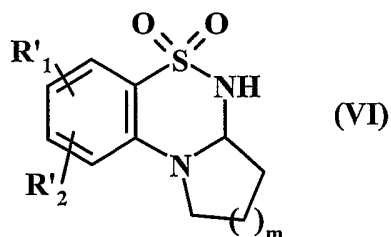
qui est alors cyclisé en milieu basique, pour conduire au composé de formule (V) :



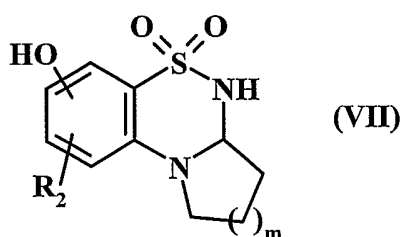
dans laquelle R'₁, R'₂ et m sont tels que définis précédemment,

qui subit une réduction, en milieu alcoolique ou diméthylformamide, en présence de borohydrure de sodium, pour conduire au composé de formule (VI) :

- 49 -



dans laquelle R'_1 , R'_2 et m sont tels que définis précédemment,
 qui subit l'action du tribromure de bore,
 pour conduire au composé de formule (VII) :

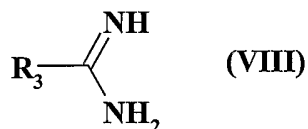


5

dans laquelle R_2 et m sont tels que définis précédemment,

(b) soit cyclisé :

➤ en présence d'une amidine de formule (VIII) :

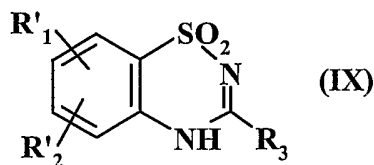


10

dans laquelle :

R_3 est tel un défini dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (IX) :



dans laquelle R'_1 , R'_2 , et R'_3 ont la même signification que précédemment,

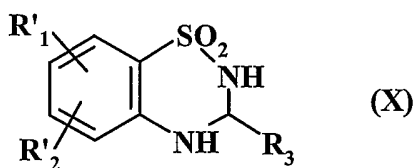
15

qui est :

♦ ou bien réduit par un hydrure métallique,

- 50 -

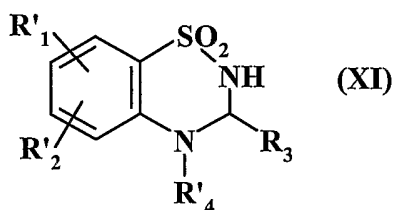
pour conduire au composé de formule (X) :



dans laquelle R'1, R'2, et R'3 ont la même signification que précédemment,

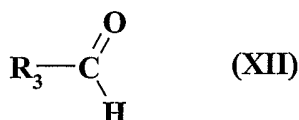
- ♦ ou bien alkylé par action d'une base forte en présence d'un agent d'alkylation R'4X dans lequel R'4 représente un groupement alkyle (C1-C6) linéaire ou ramifié et X un atome d'halogène, puis réduit,

pour conduire au composé de formule (XI) :



dans laquelle R'1, R'2, R3 et R'4 ont la même signification que précédemment,

- en présence d'un aldéhyde de formule (XII) :

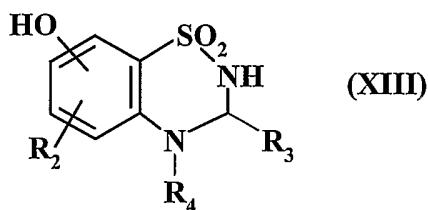


dans laquelle R3 est tel que défini dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (X) décrit précédemment,

composé de formule (X) ou (XI),

- dont on transforme, le groupement R'1 et le groupement R'2 lorsque celui-ci représente un groupement alkoxy (C1-C6) linéaire ou ramifié, en groupements hydroxy, pour conduire au composé de formule (XIII) :



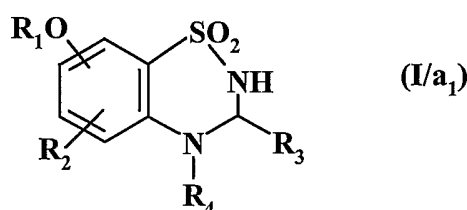
- 51 -

dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 ont la même signification que dans la formule (I),

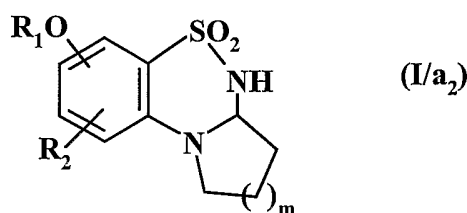
composé de formule (VII) ou (XIII) que l'on fait réagir avec un dérivé d'acide boronique de formule (XIV) :



- 5 dans laquelle R_1 a la même signification que dans la formule (I),
pour conduire au composé de formule (I/a₁) ou (I/a₂), cas particuliers des composés de formule (I) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont la même signification que dans la formule (I),



10

dans laquelle R_1 , R_2 et m ont la même signification que dans la formule (I),

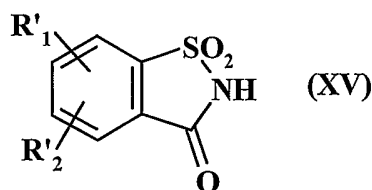
composés de formule (I/a₁) ou (I/a₂) :

qui subit, si nécessaire, les transformations classiques au niveau des substituants du groupement R_1 ,

- 15 que l'on purifie le cas échéant selon une technique classique de purification, dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 20 **12- Procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle A représente un groupement CR_4R_5 est caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ, un composé de formule (XV) :**

- 52 -

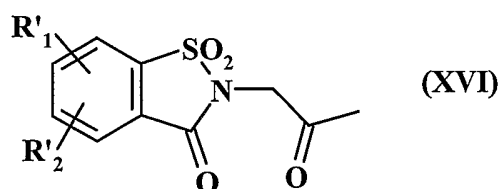


dans laquelle :

R'₁ représente un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

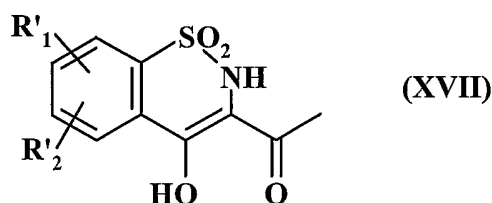
R'₂ représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire
ou ramifié,

qui subit l'action de la chloroacétone en présence de diméthylformamide, pour conduire au composé de formule (XVI) :



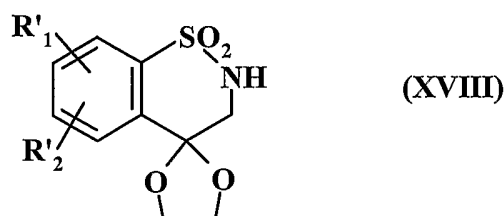
dans laquelle R'₁ et R'₂ ont la même signification que précédemment,

qui subit un réarrangement en milieu basique, pour conduire au composé de formule
(XVII) :



dans laquelle R'₁ et R'₂ ont la même signification que précédemment,

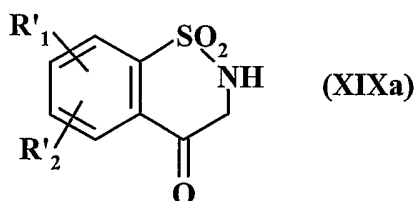
qui est déacétylé par chauffage au reflux en milieu benzénique en présence d'un excès
d'éthylèneglycol et d'une quantité catalytique d'acide *p*-toluène sulfonique, pour conduire
au composé de formule (XVIII) :



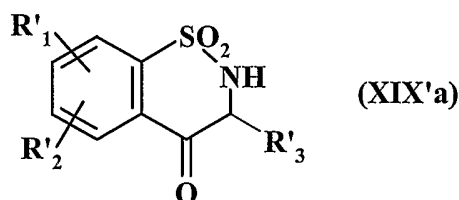
dans laquelle R'₁ et R'₂ ont la même signification que précédemment,

qui subit une hydrolyse en milieu acide, pour conduire au composé de formule (XIXa) :

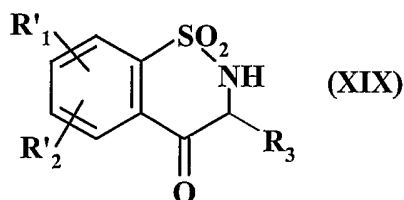
- 53 -



- dans laquelle R'₁ et R'₂ ont la même signification que précédemment, ...
 dont, éventuellement, selon la nature du groupement R₃ que l'on souhaite obtenir, on
 protège l'atome d'azote par un groupement protecteur, puis, après traitement par une base
 5 forte, que l'on traite par un composé de formule R'₃-P,
 dans laquelle R'₃ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou un
 groupement cycloalkyle (C₃-C₇) et P représente un groupe partant,
 pour conduire après déprotection de l'atome d'azote, au composé de formule (XIX'a) :

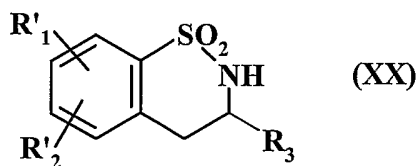


- 10 dans laquelle R'₁, R'₂ et R'₃ ont la même signification que précédemment,
 composé de formule (XIXa) et (XIX'a) représentés par la formule (XIX) :



- dans laquelle R'₁ et R'₂ ont la même signification et R₃ est tel que défini dans la formule
 (I),
 15 qui :

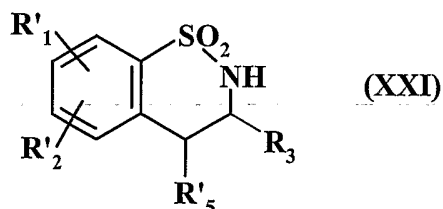
- soit subit une réduction catalytique, pour conduire au composé de formule (XX) :



dans laquelle R'₁ et R'₂ ont la même signification que précédemment,

- 54 -

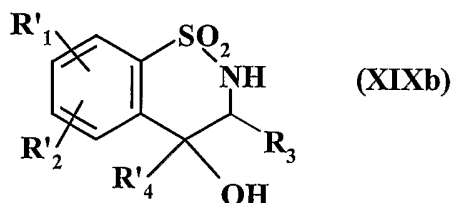
- **soit** est transformé en alcool par l'action d'une hydrure dont on transforme le groupement hydroxy en atome d'halogène par l'action d'un réactif approprié, pour conduire au composé de formule (XXI) :



5 dans laquelle R'₁ et R'₂ ont la même signification que précédemment, R'₅ représente un atome d'halogène

- **soit** subit l'action d'un organomagnésien R'₄ MgBr dans lequel R'₄ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

pour conduire au composé de formule (XIXb) :

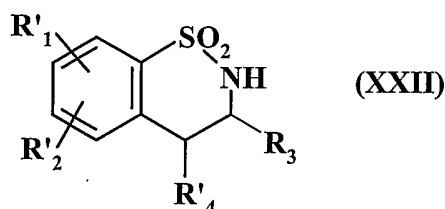


10

dans laquelle R'₁, R'₂ et R'₄ ont la même signification que précédemment,

composé de formule (XIXb) :

- **ou bien** qui subit une réduction catalytique, pour conduire au composé de formule (XXII) :



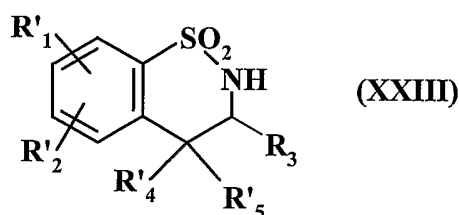
15

dans laquelle R'₁, R'₂ et R'₄ ont la même signification que précédemment,

- **ou bien** dont on transforme le groupement hydroxy en atome d'halogène par l'action d'un réactif approprié,

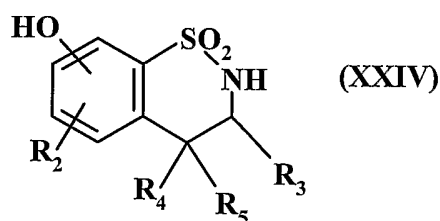
- 55 -

pour conduire au composé de formule (XXIII) :



dans laquelle R'₁, R'₂ et R'₄ ont la même signification que précédemment et R'₅ représente un atome d'halogène,

- 5 composé de formule (XX) à (XXIII) dont on transforme le groupement R'₁ et le groupement R'₂ lorsque celui-ci représente un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, en groupements hydroxy, pour conduire au composé de formule (XXIV) :



- 10 dans laquelle R₂, R₄ et R₅ ont la même signification que dans la formule (I),

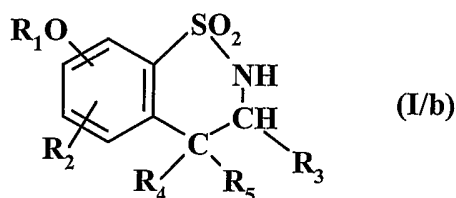
composé de formule (XXIV),

que l'on fait réagir avec un dérivé d'acide boronique de formule (XIV) :



dans laquelle R₁ a la même signification que dans la formule (I),

- 15 pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ ont la même signification que dans la formule (I),

composé de formule (I/b), qui subit, si nécessaire, les transformations classiques au niveau des substituants du groupement R₁,

- 56 -

que l'on purifie le cas échéant selon une technique classique de purification, dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 5 **13-** Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

- 10 **14-** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 13 contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 utiles en tant que médicaments, comme modulateurs AMPA.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No

PCT/FR 02/04485

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D513/04 C07D279/02 A61K31/5415 A61K31/549 A61P25/00
 //(C07D513/04,285:00,209:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 42456 A (NEUROSEARCH) 26 August 1999 (1999-08-26) cited in the application claims 1,29,30 ----	1,14
A	EP 0 692 484 A (ADIR) 17 January 1996 (1996-01-17) cited in the application page 1, line 35 - line 37; claims 1,4,5 ----	1,14
P,A	EP 1 176 148 A (SERVIER LAB) 30 January 2002 (2002-01-30) claims 1,8 -----	1,14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 April 2003

Date of mailing of the international search report

02/05/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR 02/04485

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9942456	A	26-08-1999	AU 751384 B2	15-08-2002
			AU 2512399 A	06-09-1999
			CA 2320354 A1	26-08-1999
			CN 1293665 T	02-05-2001
			WO 9942456 A2	26-08-1999
			EE 200000468 A	15-04-2002
			EP 1071426 A2	31-01-2001
			HU 0101280 A2	28-10-2001
			JP 2002504481 T	12-02-2002
			NO 20004121 A	17-10-2000
			NZ 506251 A	31-01-2003
			PL 342843 A1	16-07-2001
			SK 11892000 A3	12-02-2001
			TR 200002427 T2	22-01-2001
			ZA 9901301 A	13-09-1999
EP 0692484	A	17-01-1996	FR 2722502 A1	19-01-1996
			AT 178332 T	15-04-1999
			AU 684367 B2	11-12-1997
			AU 2491395 A	25-01-1996
			CA 2153549 A1	13-01-1996
			CN 1121921 A , B	08-05-1996
			DE 69508667 D1	06-05-1999
			DE 69508667 T2	28-10-1999
			DK 692484 T3	18-10-1999
			EP 0692484 A1	17-01-1996
			ES 2132556 T3	16-08-1999
			FI 953384 A	13-01-1996
			GR 3029847 T3	30-07-1999
			JP 3159894 B2	23-04-2001
			JP 8041072 A	13-02-1996
			NO 952743 A	15-01-1996
			NZ 272543 A	26-04-1996
			US 5536719 A	16-07-1996
			ZA 9505793 A	05-03-1996
EP 1176148	A	30-01-2002	FR 2812291 A1	01-02-2002
			AU 5769201 A	31-01-2002
			BR 0103070 A	06-08-2002
			CN 1341599 A	27-03-2002
			EP 1176148 A1	30-01-2002
			HU 0103077 A2	29-05-2002
			JP 2002080479 A	19-03-2002
			NO 20013710 A	29-01-2002
			NZ 513203 A	27-09-2002
			PL 348936 A1	11-02-2002
			US 2002037894 A1	28-03-2002

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 02/04485

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D513/04 C07D279/02 A61K31/5415 A61K31/549 A61P25/00
//(C07D513/04,285:00,209:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 99 42456 A (NEUROSEARCH) 26 août 1999 (1999-08-26) cité dans la demande revendications 1,29,30 ---	1,14
A	EP 0 692 484 A (ADIR) 17 janvier 1996 (1996-01-17) cité dans la demande page 1, ligne 35 - ligne 37; revendications 1,4,5 ---	1,14
P,A	EP 1 176 148 A (SERVIER LAB) 30 janvier 2002 (2002-01-30) revendications 1,8 -----	1,14

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *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
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 avril 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

02/05/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alfaro Faus, I

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 02/04485

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9942456	A	26-08-1999	AU 751384 B2 15-08-2002
			AU 2512399 A 06-09-1999
			CA 2320354 A1 26-08-1999
			CN 1293665 T 02-05-2001
			WO 9942456 A2 26-08-1999
			EE 200000468 A 15-04-2002
			EP 1071426 A2 31-01-2001
			HU 0101280 A2 28-10-2001
			JP 2002504481 T 12-02-2002
			NO 20004121 A 17-10-2000
			NZ 506251 A 31-01-2003
			PL 342843 A1 16-07-2001
			SK 11892000 A3 12-02-2001
			TR 200002427 T2 22-01-2001
			ZA 9901301 A 13-09-1999
EP 0692484	A	17-01-1996	FR 2722502 A1 19-01-1996
			AT 178332 T 15-04-1999
			AU 684367 B2 11-12-1997
			AU 2491395 A 25-01-1996
			CA 2153549 A1 13-01-1996
			CN 1121921 A ,B 08-05-1996
			DE 69508667 D1 06-05-1999
			DE 69508667 T2 28-10-1999
			DK 692484 T3 18-10-1999
			EP 0692484 A1 17-01-1996
			ES 2132556 T3 16-08-1999
			FI 953384 A 13-01-1996
			GR 3029847 T3 30-07-1999
			JP 3159894 B2 23-04-2001
			JP 8041072 A 13-02-1996
			NO 952743 A 15-01-1996
			NZ 272543 A 26-04-1996
			US 5536719 A 16-07-1996
			ZA 9505793 A 05-03-1996
EP 1176148	A	30-01-2002	FR 2812291 A1 01-02-2002
			AU 5769201 A 31-01-2002
			BR 0103070 A 06-08-2002
			CN 1341599 A 27-03-2002
			EP 1176148 A1 30-01-2002
			HU 0103077 A2 29-05-2002
			JP 2002080479 A 19-03-2002
			NO 20013710 A 29-01-2002
			NZ 513203 A 27-09-2002
			PL 348936 A1 11-02-2002
			US 2002037894 A1 28-03-2002