



(22) Date de dépôt/Filing Date: 2004/06/11

(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 2004/12/13

(30) Priorité/Priority: 2003/06/13 (03/07118) FR

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ C07D 285/24, A61K 31/548

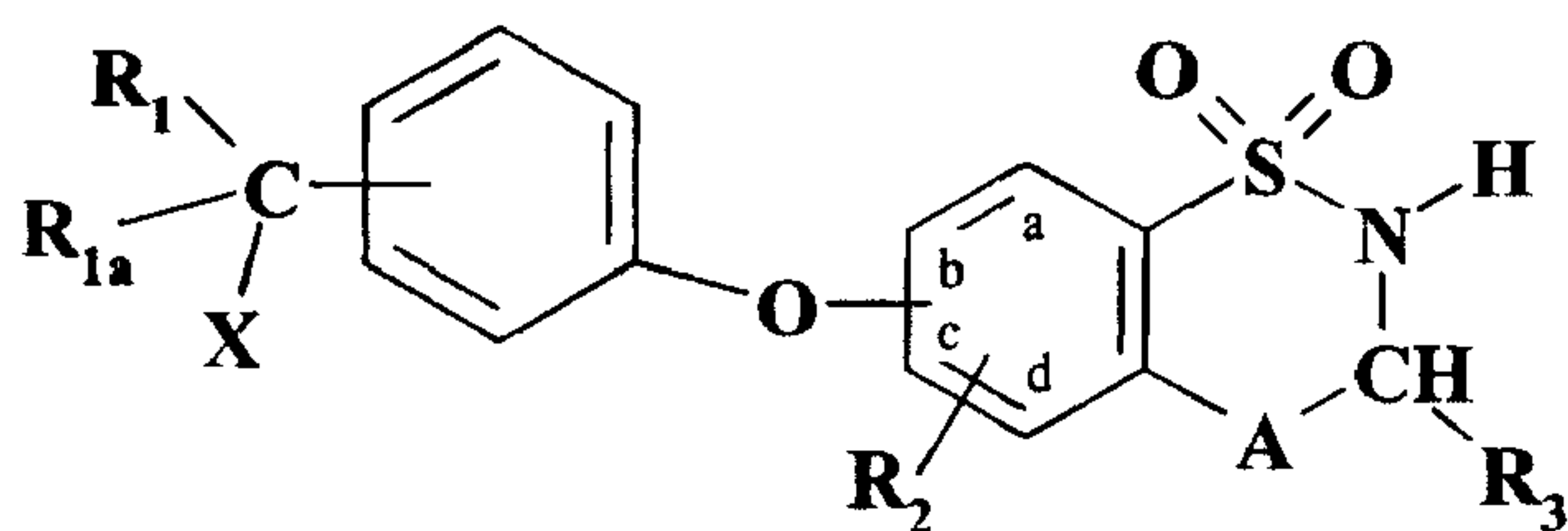
(71) Demandeur/Applicant:
LES LABORATOIRES SERVIER, FR

(72) Inventeurs/Inventors:
DESOS, PATRICE, FR;
CORDI, ALEX, FR;
LESTAGE, PIERRE, FR

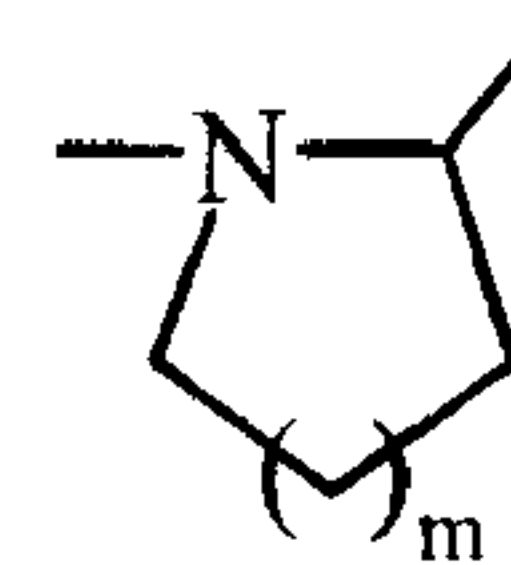
(74) Agent: OGILVY RENAULT

(54) Titre : NOUVEAU DERIVES DE BENZOTHIAZINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

(54) Title: NEW BENZOTHIAZINE DERIVATIVES, THEIR PROCESS OF PRODUCTION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINED THEREIN



(I)



(II)

(57) Abrégé/Abstract:

Composés de formule (I): (voir formule I) dans laquelle: R₁ représente un hydrogène, un halogène ou un alkyle, R_{1a} représente un hydrogène ou un alkyle, R₂ représente un hydrogène, halogène ou un hydroxy, A représente CR₄R₅ ou NR₄, R₃ représente un hydrogène, un alkyle ou un cycloalkyle, R₄ représente un hydrogène ou un alkyle, ou bien A représente un azote et forme avec -CHR₃- adjacent le cycle (voir formule II) dans lequel m représente 1, 2 ou 3, R₅ représente un hydrogène ou un halogène, X est tel que défini dans la description, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition. Médicaments.

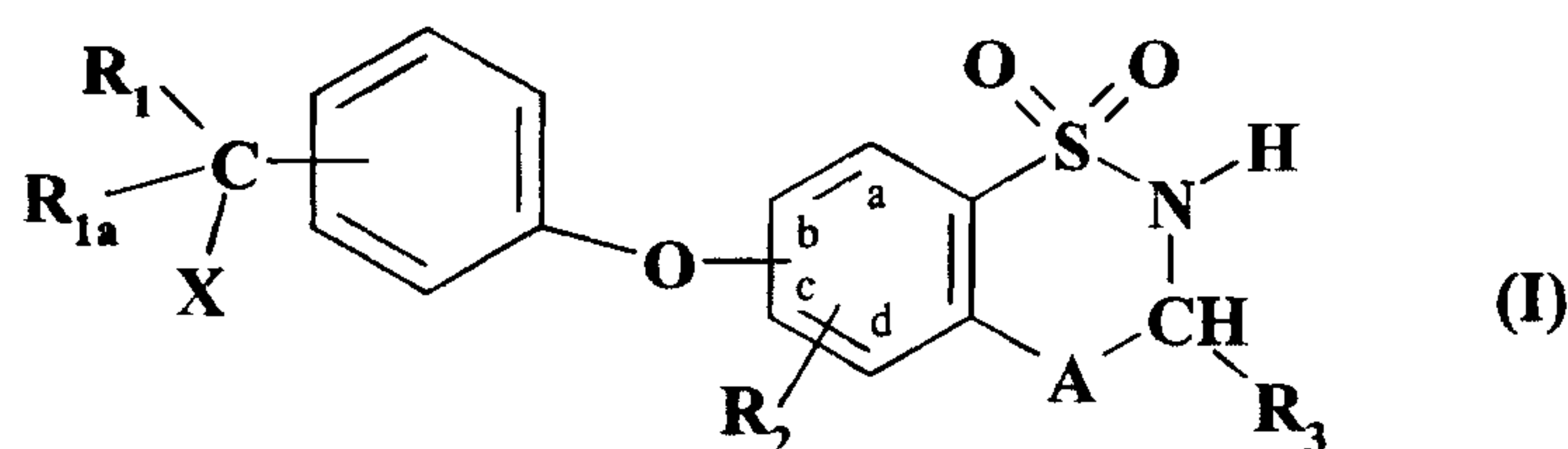


- 43 -

ABREGE

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

5 Composés de formule (I) :



dans laquelle :

R_1 représente un hydrogène, un halogène ou un alkyle,

R_{1a} représente un hydrogène ou un alkyle,

10 R_2 représente un hydrogène, halogène ou un hydroxy,

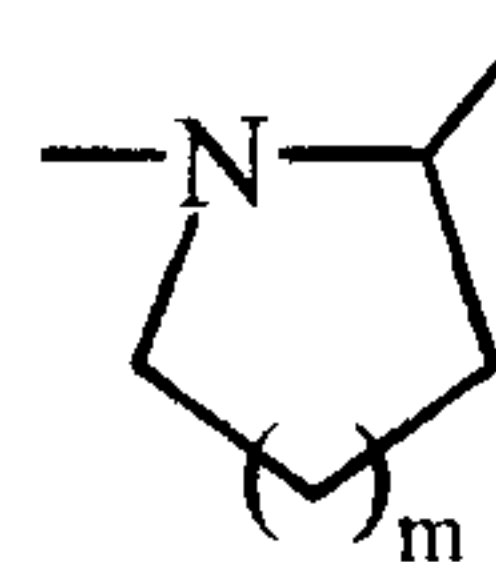
A représente CR_4R_5 ou NR_4 ,

R_3 représente un hydrogène, un alkyle ou un cycloalkyle,

R_4 représente un hydrogène ou un alkyle,

ou bien

15 A représente un azote et forme avec $-CHR_3-$ adjacent le cycle
m représente 1, 2 ou 3,



dans lequel

R_5 représente un hydrogène ou un halogène,

X est tel que défini dans la description,

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition.

20 Médicaments.

- 1 -

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de benzothiazine et benzothiadiazine, 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 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 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 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).

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 agents pharmacologiques.

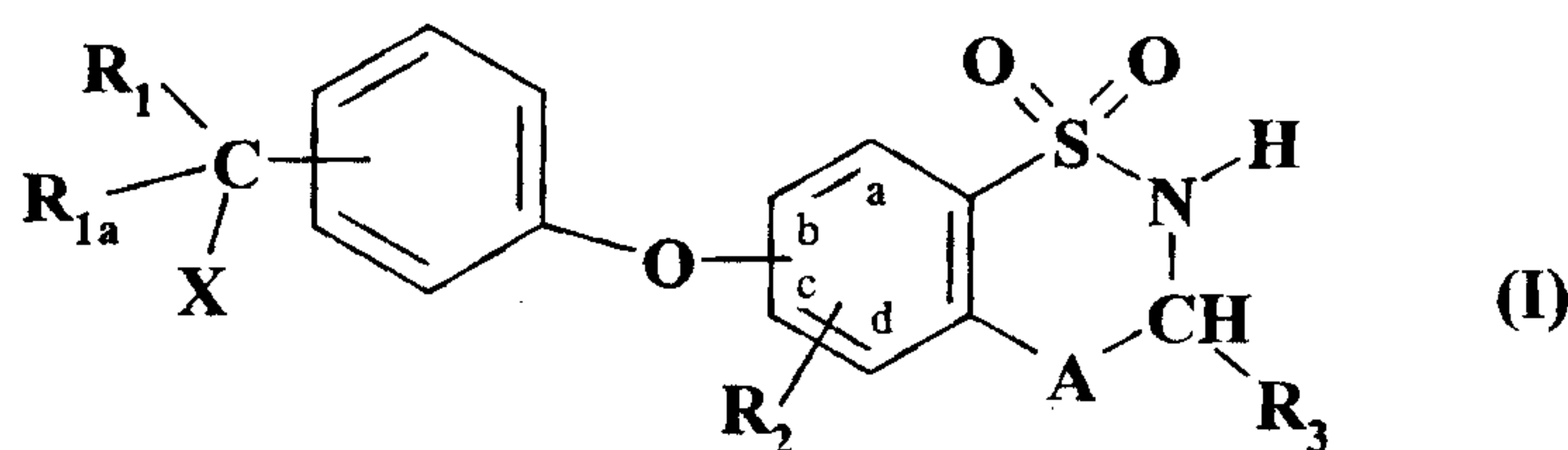
Enfin, le brevet EP 692 484 décrit un dérivé de benzothiadiazine possédant une activité facilitatrice sur le courant AMPA et la demande de brevet WO 99/42456 décrit entre autres

- 2 -

certains dérivés de benzothiadiazine en tant que modulateurs des récepteurs AMPA.

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 neurodégénératives 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 séquelles de l'épilepsie.

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

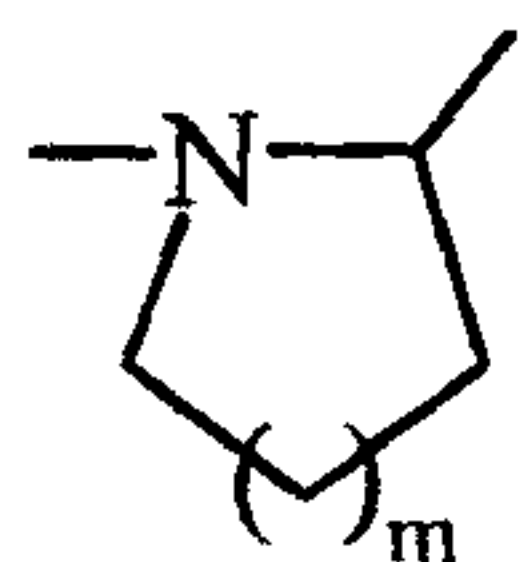


dans laquelle :

- R₁** représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- R_{1a}** représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- 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),
- R₄** représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou bien

- 3 -

A représente un atome d'azote et forme avec le groupement $-CHR_3-$ adjacent le cycle



dans lequel m représente 1, 2 ou 3,

R₅ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène,

X représente un groupement NR_6R_7 , $S(O)_nR_8$, OR'_8 ou un groupement hétérocyclique

5 dans lesquels :

R₆ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, $S(O)_pR_9$, COR_9 ou $P(O)OR_9OR_{10}$,

R₇ représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

10 ou bien **R₆** et **R₇** forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un groupement hétérocyclique,

R₈, **R₉** et **R₁₀**, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ; un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; un groupement arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ;
15 ou un groupement aryle,

R'₈ représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

n et **p**, identiques ou différents, représentent 1 ou 2.

20 leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

♦ par groupement hétérocyclique, on comprend groupement aromatique ou non, monocyclique ou bicyclique, contenant un à quatre hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi azote, oxygène et soufre, éventuellement substitué par un ou
25 plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy-carbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, oxo, thioxo, carboxy, acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

- 4 -

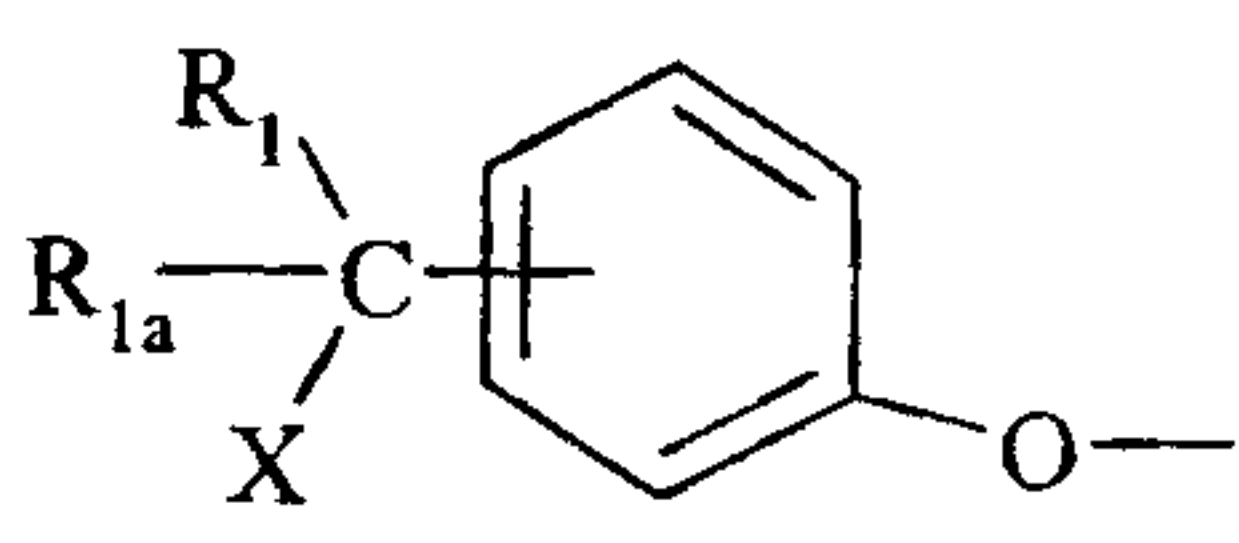
hydroxy, cyano, nitro, amino (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), aminosulfonyle (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), et alkyl (C₁-C₆) sulfonylamino,

- 5 ♦ 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, choisis parmi halogène, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy), alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, oxo, thioxo, alkylthio (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, carboxy, acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkoxy (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), aminosulfonyle (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, et phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, perhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy et alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié).

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...

- 5 -

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

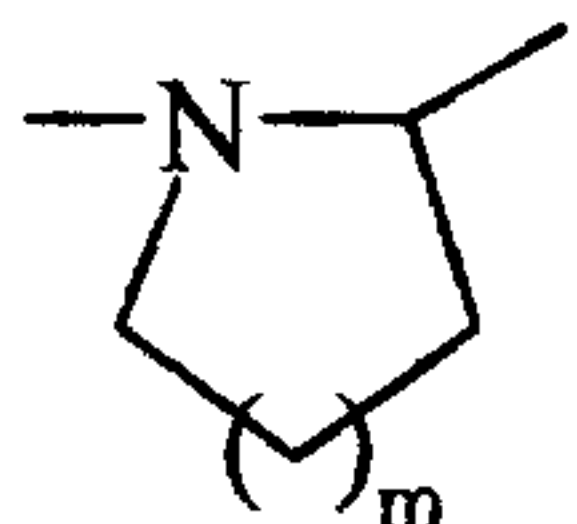
Les groupements R_{1a} et R_2 préférés sont des atomes d'hydrogène.

Le groupement  est préférentiellement en position méta ou para du noyau

5 phénoxy qui le porte.

X représente préférentiellement un groupement NR_6R_7 , $S(O)_nR_8$ ou un groupement hétérocyclique.

Plus particulièrement, le groupement X préféré est le groupement NR_6R_7 dans lequel R_6 représente un atome d'hydrogène ou un groupement $S(O)_pR_9$ et R_7 représente un atome
10 d'hydrogène, comme par exemple les groupements $NHSO_2Me$, $NHSO_2iPr$, $NHSO_2CF_3$, NH_2 .

Les composés préférés de l'invention sont les composés tels que A représente un atome d'azote et forme avec le groupement $-CHR_3-$ adjacent le cycle  dans lequel m

représente 1, 2 ou 3 et préférentiellement 1.

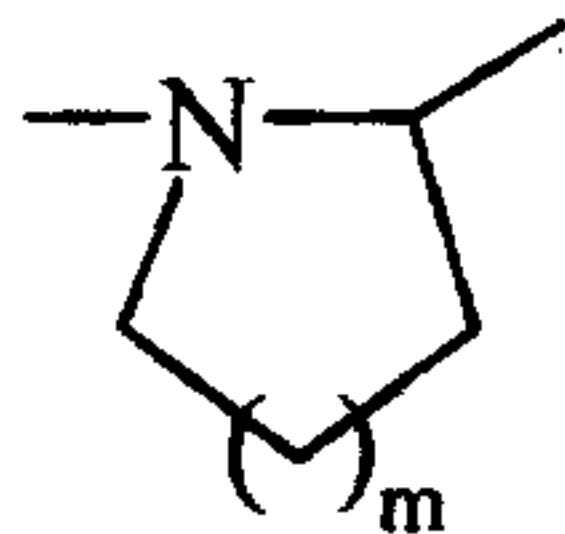
15 Les composés préférés de l'invention sont :

- ✓ le {3-[(5,5-dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]phényl}méthanamine,
- ✓ le N-{3-[(5,5-dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzyl}méthanesulfonamide,
- 20 ✓ le N-{4-[(5,5-dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzyl}méthanesulfonamide.

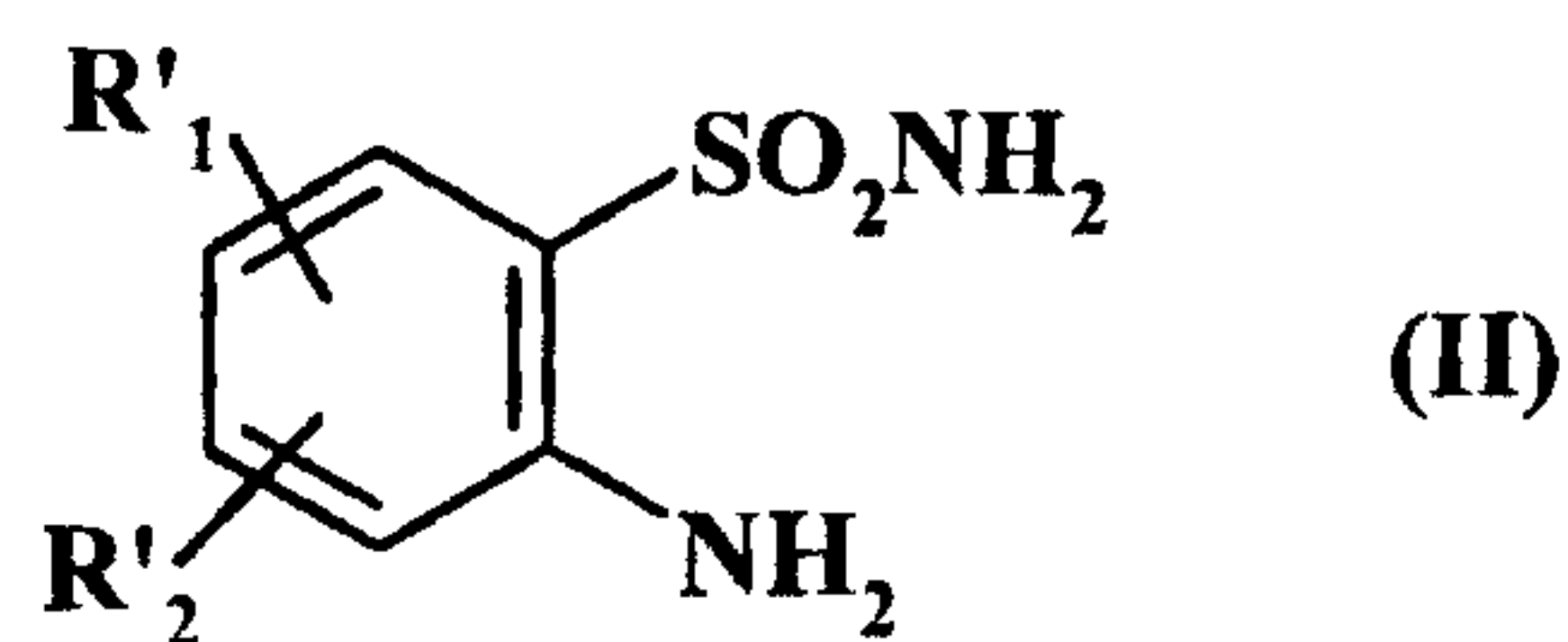
- 6 -

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 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

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



dans laquelle :

R'_1 représente un groupement alkoxy ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié,

10 R'_2 représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement alkoxy ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié,

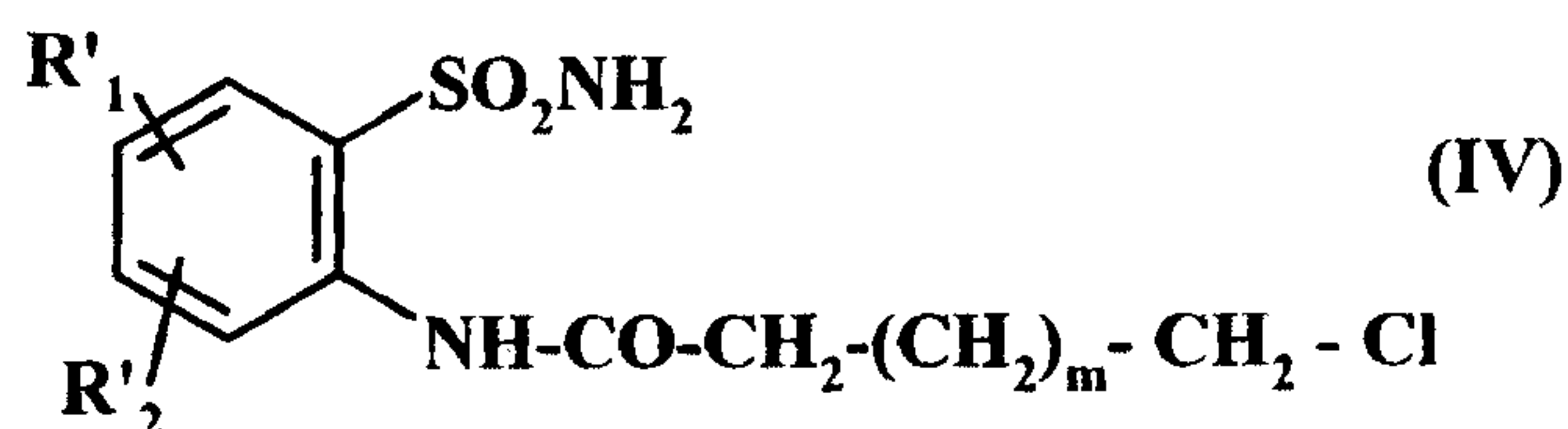
qui est :

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



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

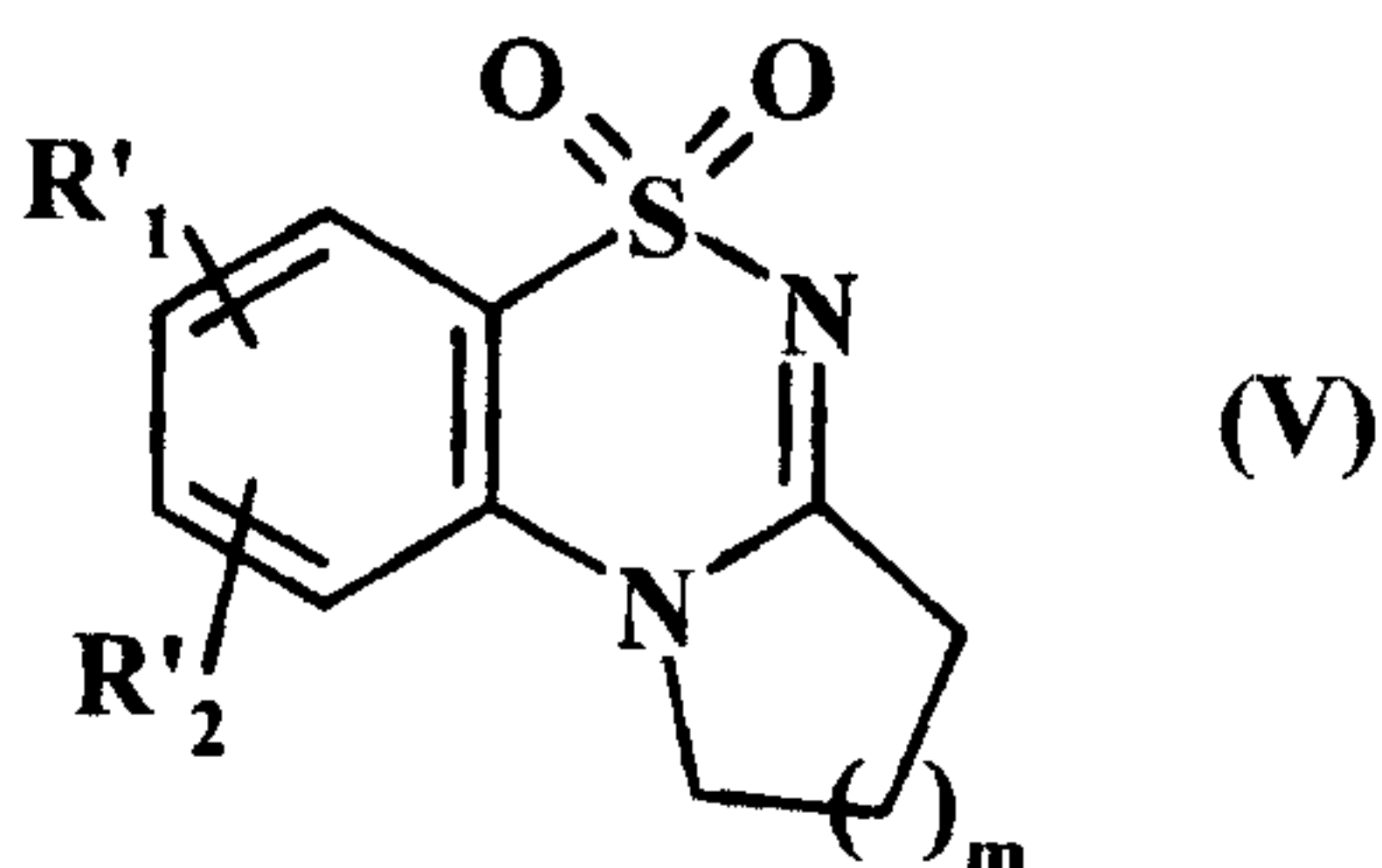
pour conduire au composé de formule (IV) :



dans laquelle R'_1 et R'_2 sont tels que définis précédemment,

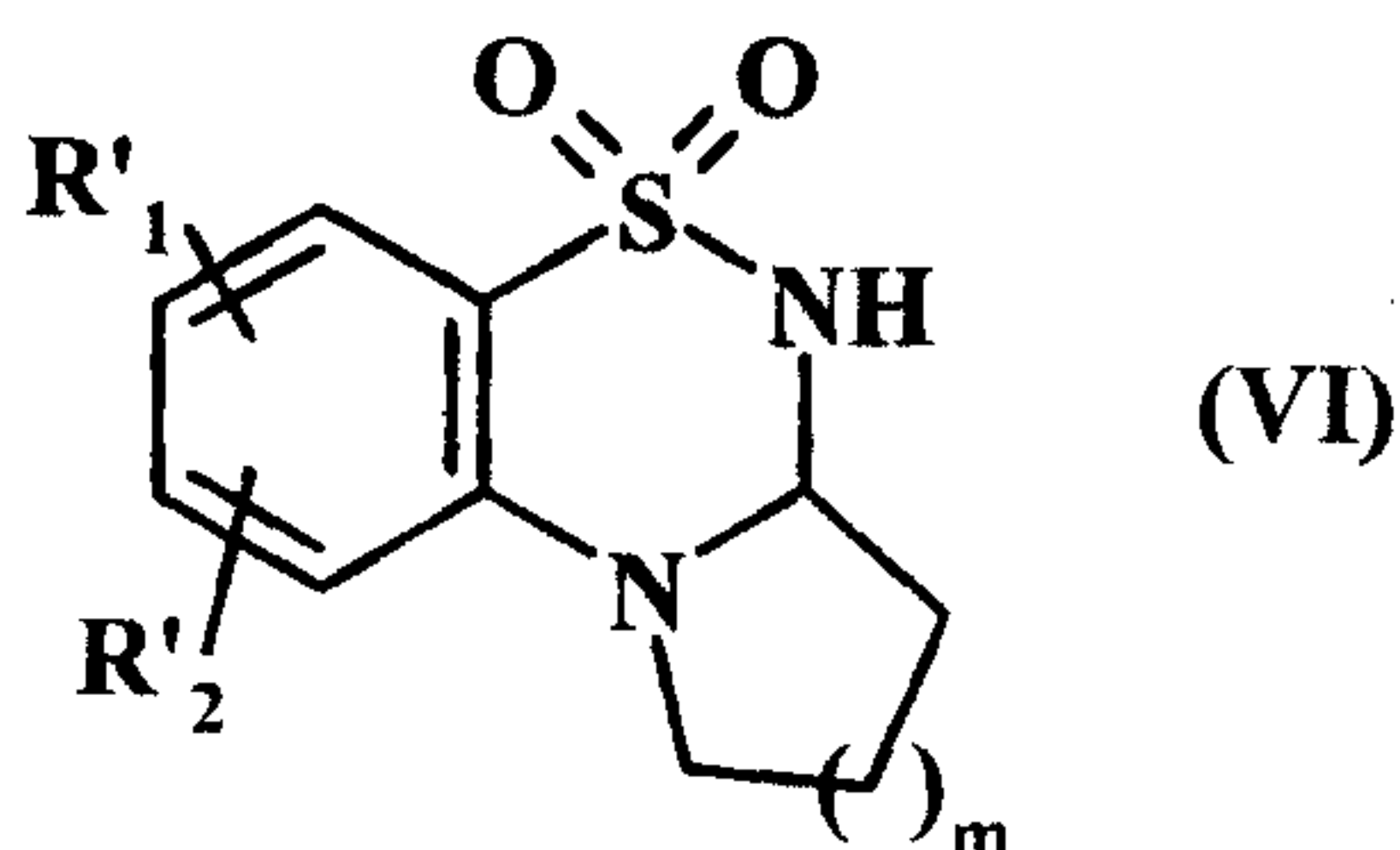
qui est alors cyclisé en milieu basique, pour conduire au composé de formule (V) :

- 7 -



dans laquelle R'_1 , R'_2 et m sont tels que définis précédemment,

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

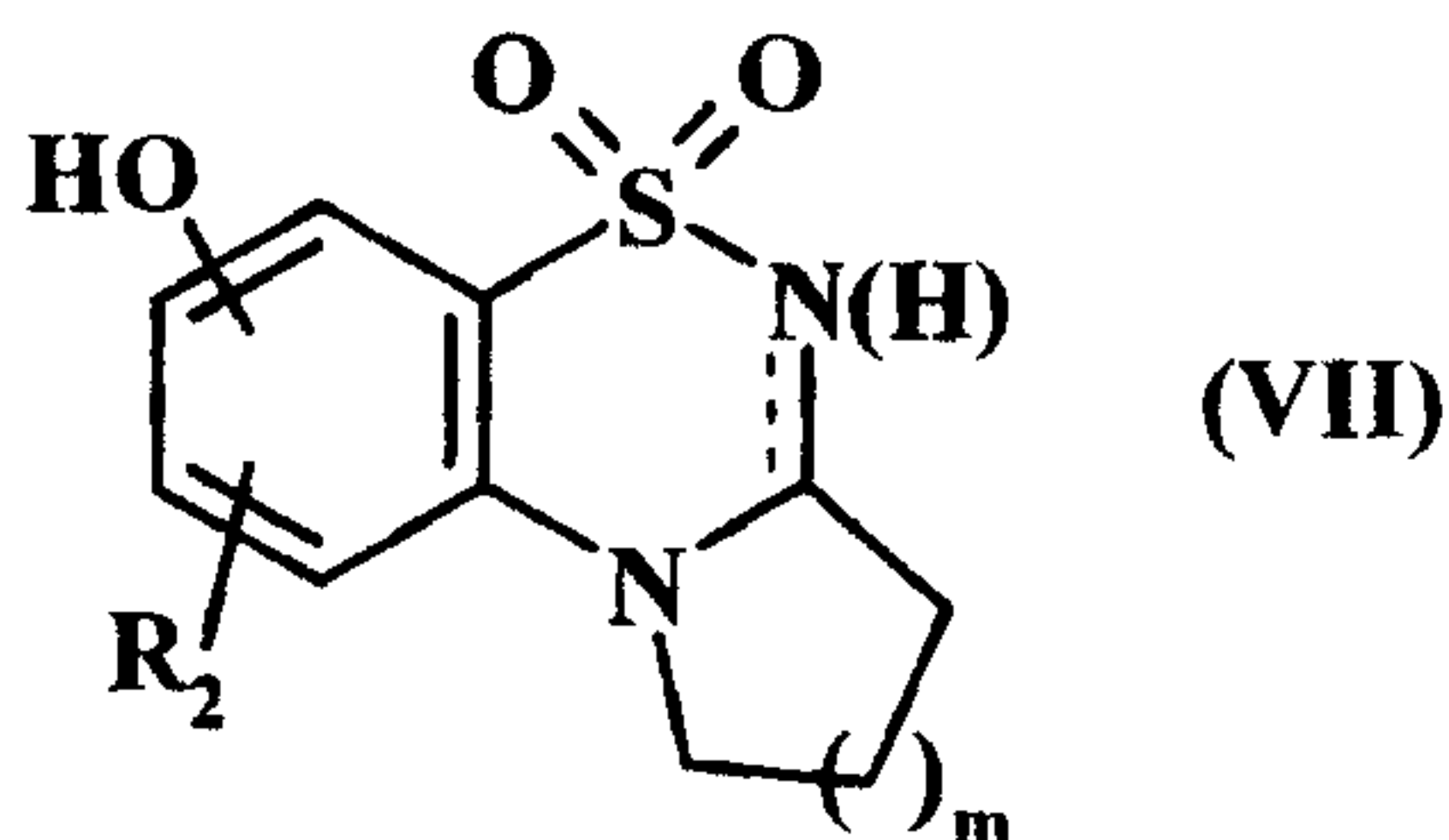


5

dans laquelle R'_1 , R'_2 et m sont tels que définis précédemment,

composé de formule (V) ou (VI) qui subit l'action du tribromure de bore,

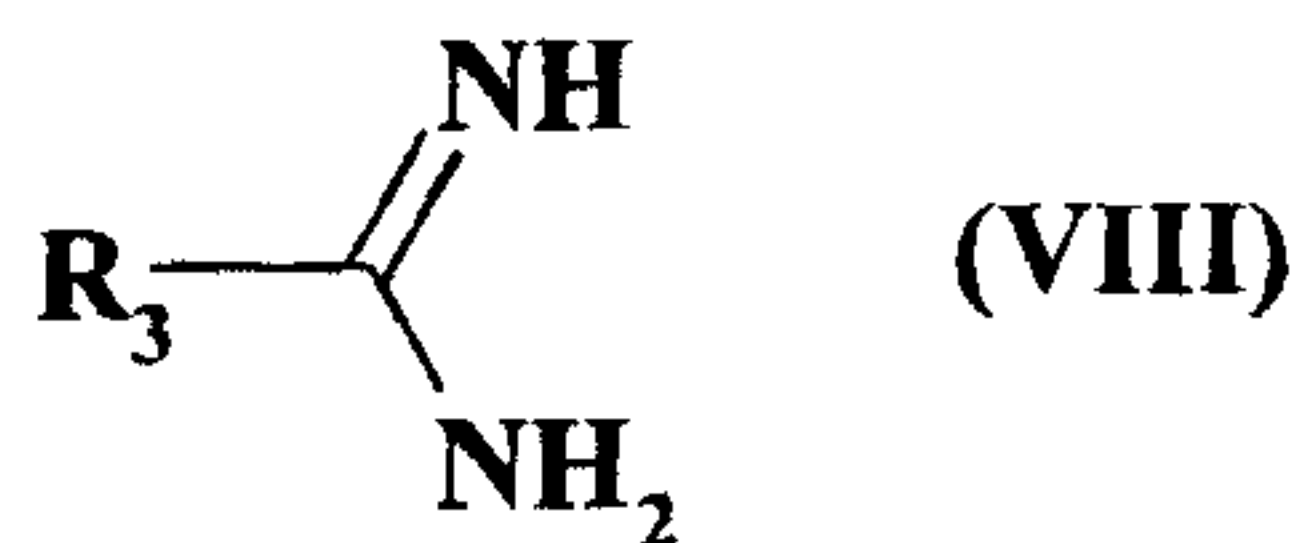
pour conduire au composé de formule (VII) :



10 dans laquelle R_2 est tel que défini dans la formule (I) et m est tel que défini précédemment,

(b) soit cyclisé :

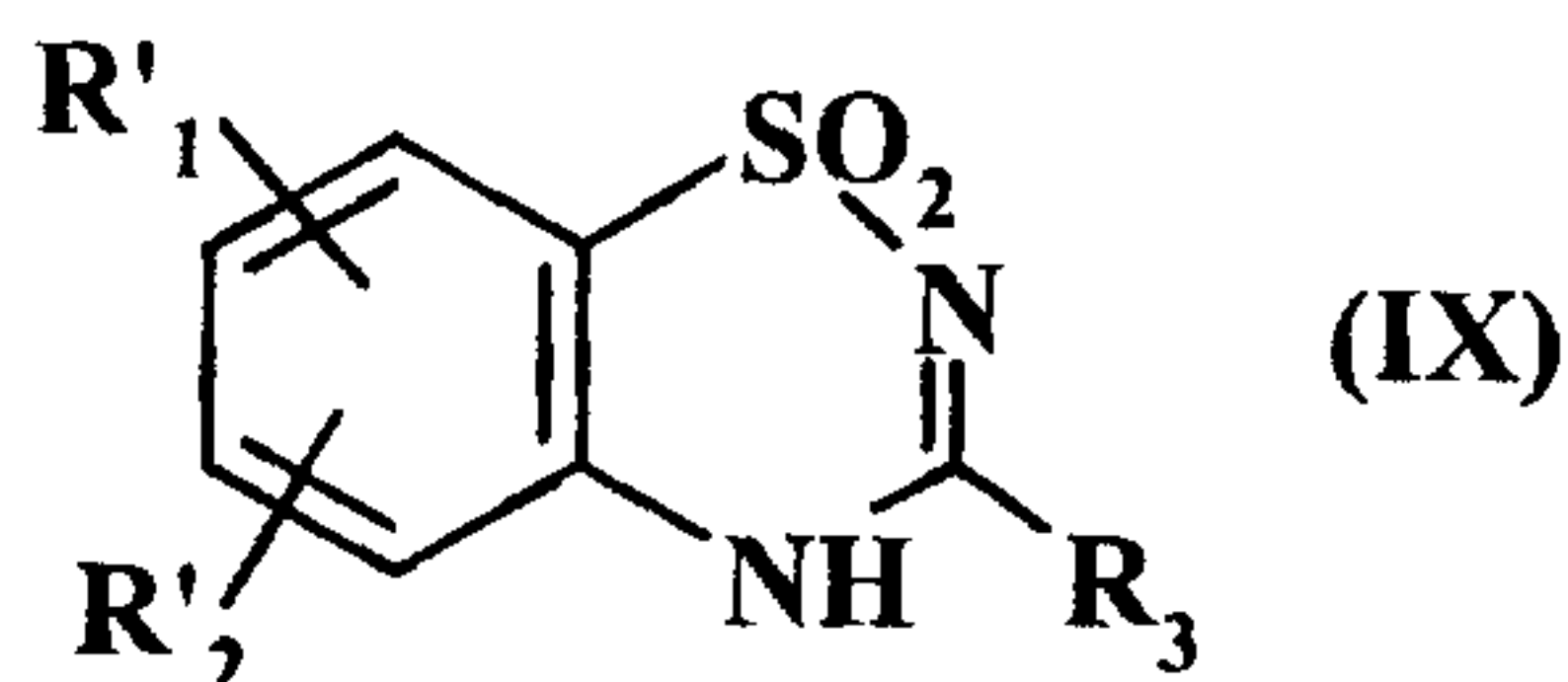
➤ en présence d'une amidine de formule (VIII) :



dans laquelle R_3 est tel que défini dans la formule (I),

- 8 -

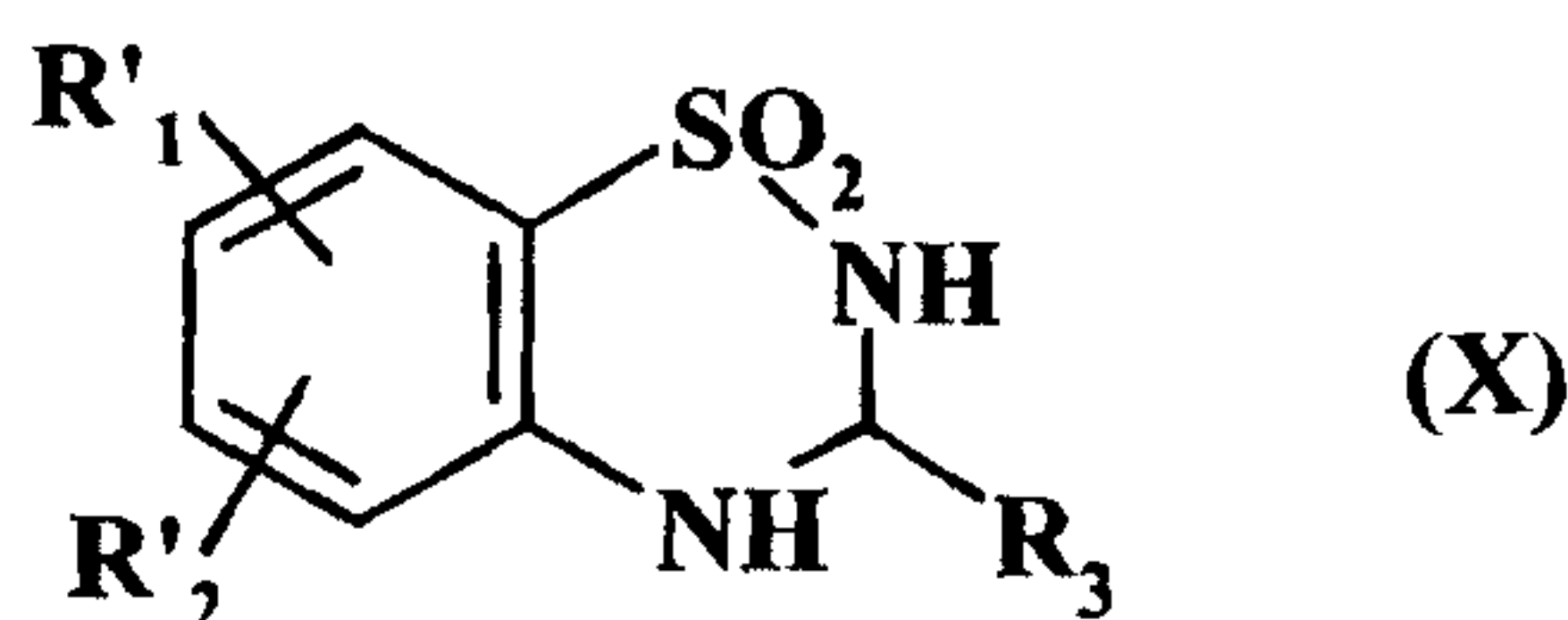
pour conduire au composé de formule (IX) :



dans laquelle R₁, R₂, et R₃ ont la même signification que précédemment,

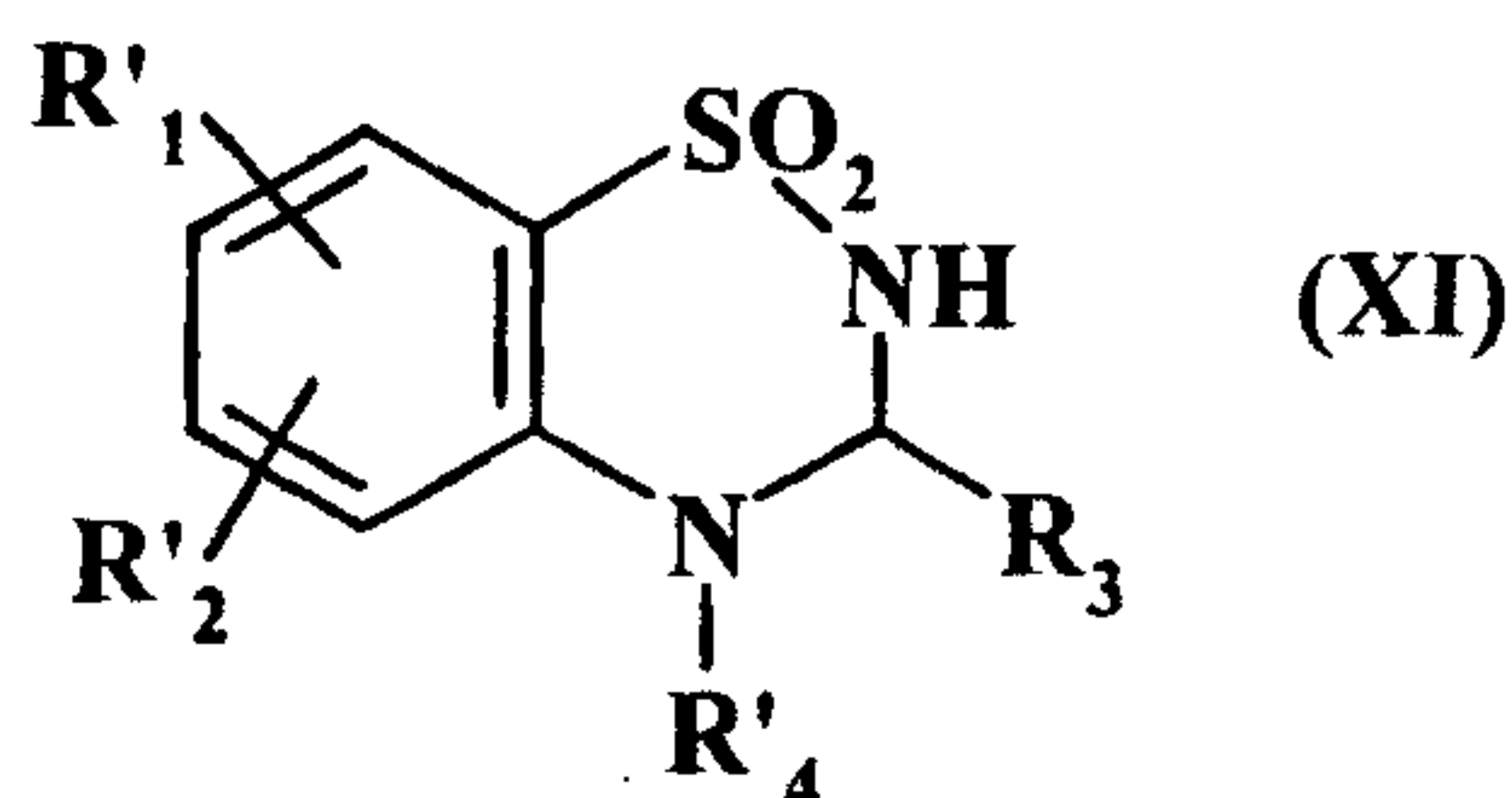
qui est :

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



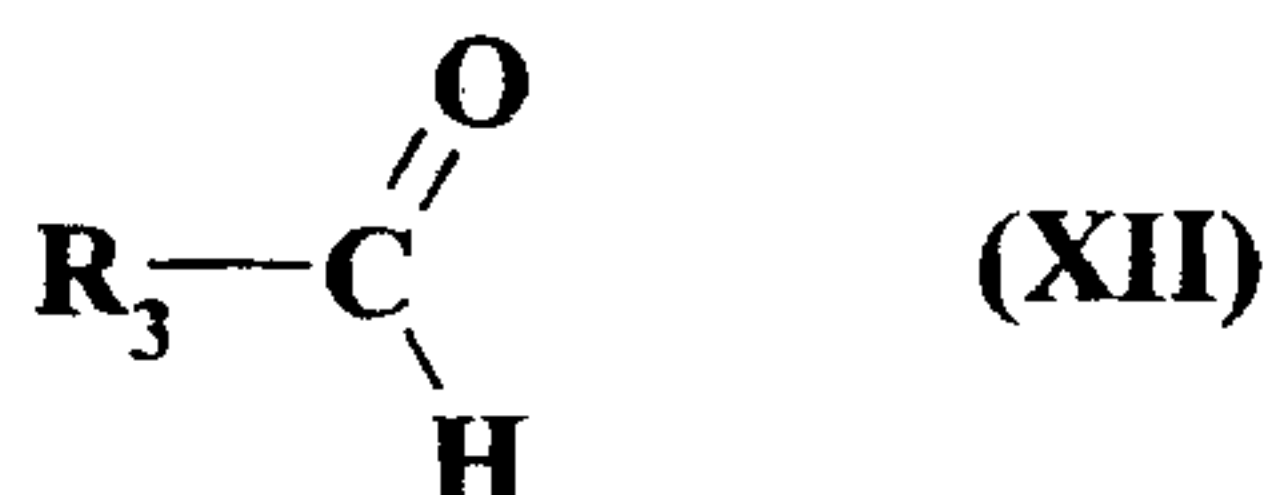
dans laquelle R₁, R₂, et R₃ ont la même signification que précédemment,

- 10 ♦ ou bien alkylé par action d'une base forte en présence d'un agent d'alkylation R₄X
 dans lequel R₄ 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 R₁, R₂, R₃ et R₄ ont la même signification que précédemment,

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



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

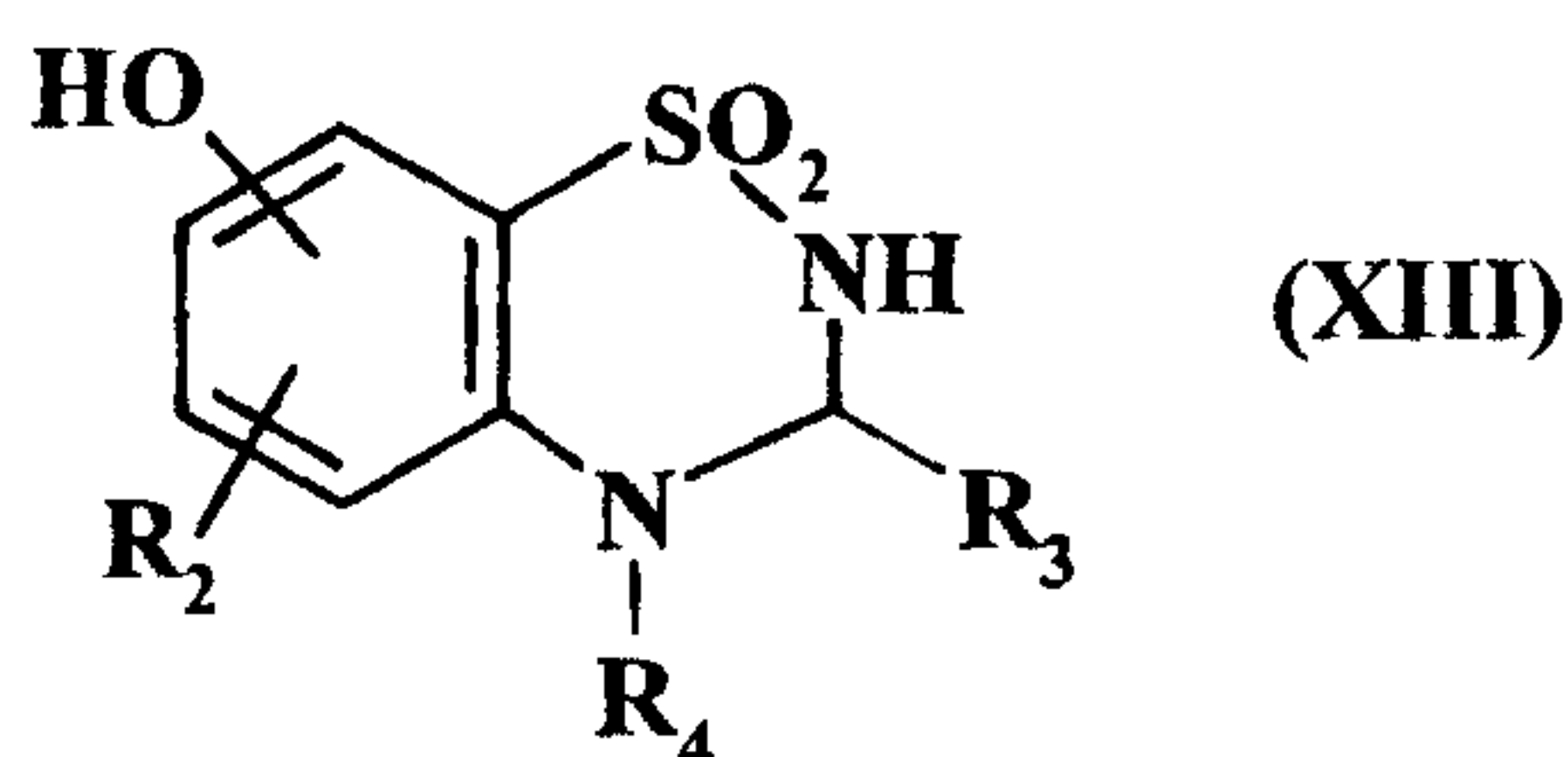
- 9 -

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

composé de formule (X) ou (XI),

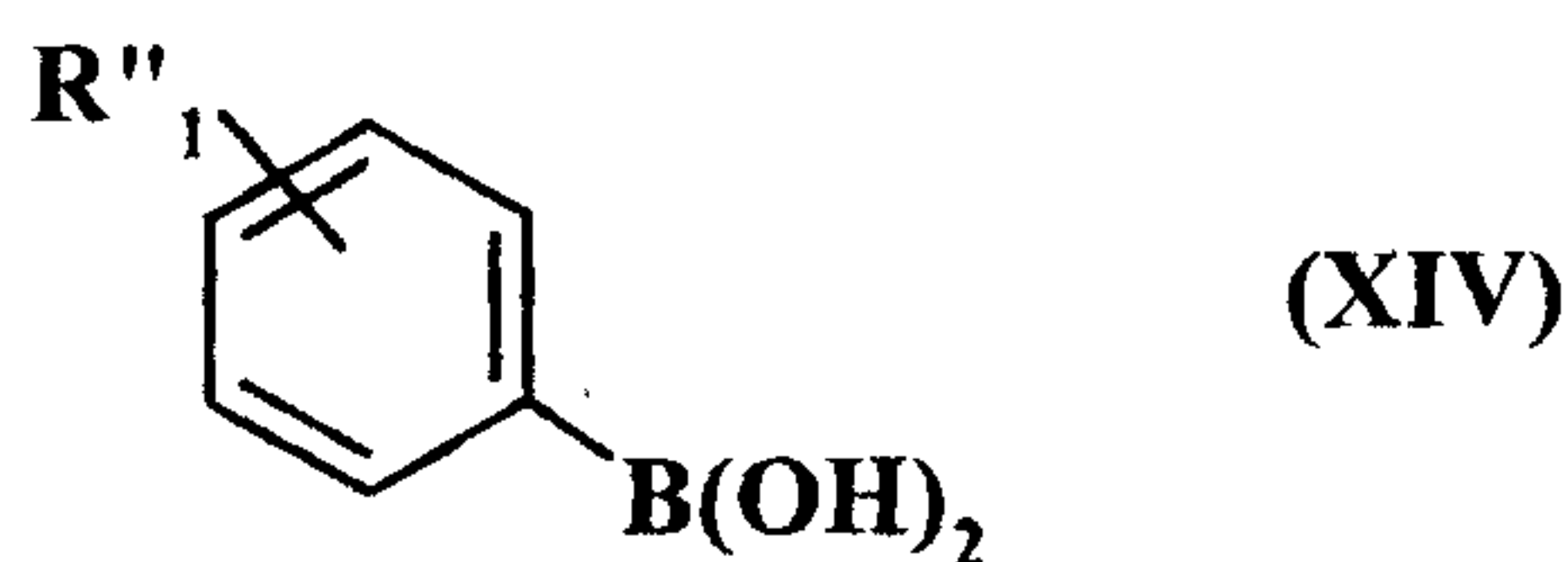
dont on transforme le groupement R'_1 et le groupement R'_2 lorsque celui-ci représente un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, en groupements hydroxy,

5 pour conduire au composé de formule (XIII) :



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) :

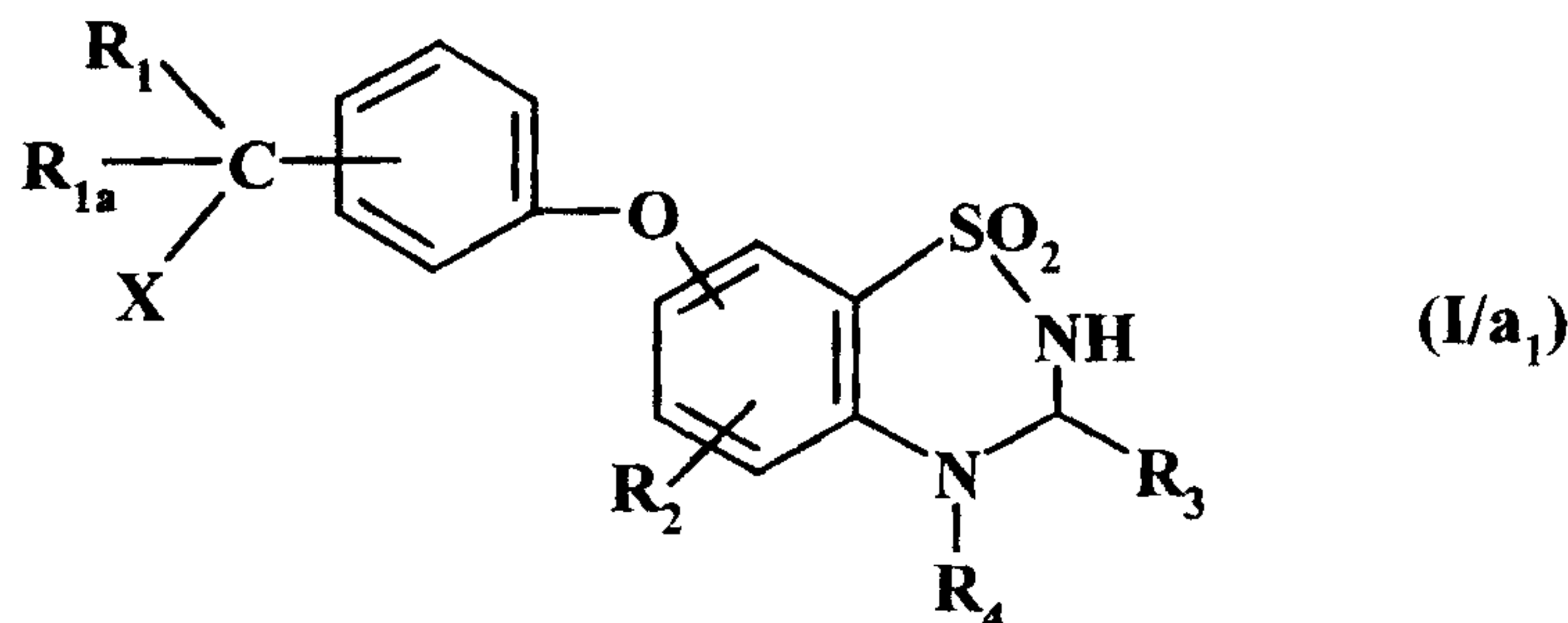


10

dans laquelle R''_1 représente un groupement cyano ou un groupement $R_1R_{1a}XC-$ tel que défini dans la formule (I),

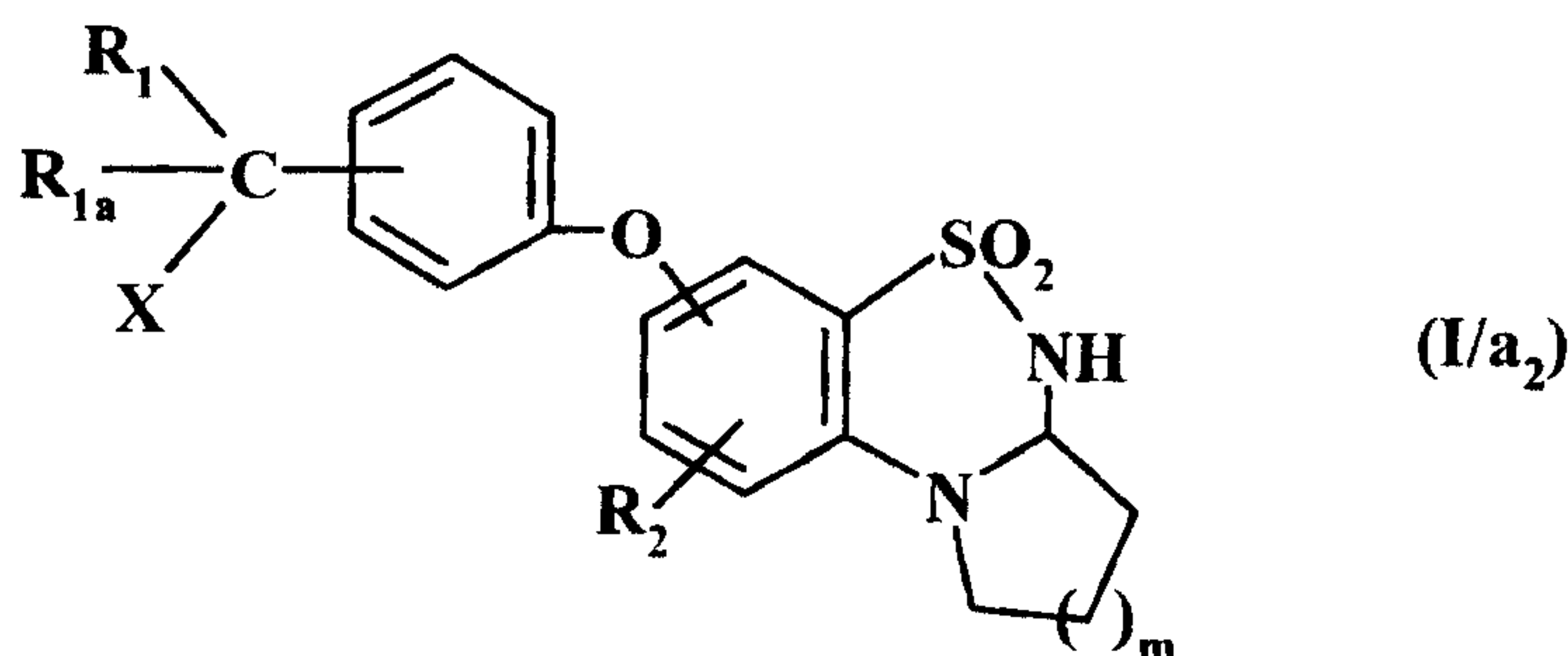
pour conduire, (après transformation éventuelle du groupement R''_1 quand celui-ci représente un groupement cyano en groupement NR_6R_7 tel que défini dans la formule (I)),

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



dans laquelle R_1 , R_{1a} , R_2 , R_3 , R_4 et X ont la même signification que dans la formule (I),

- 10 -

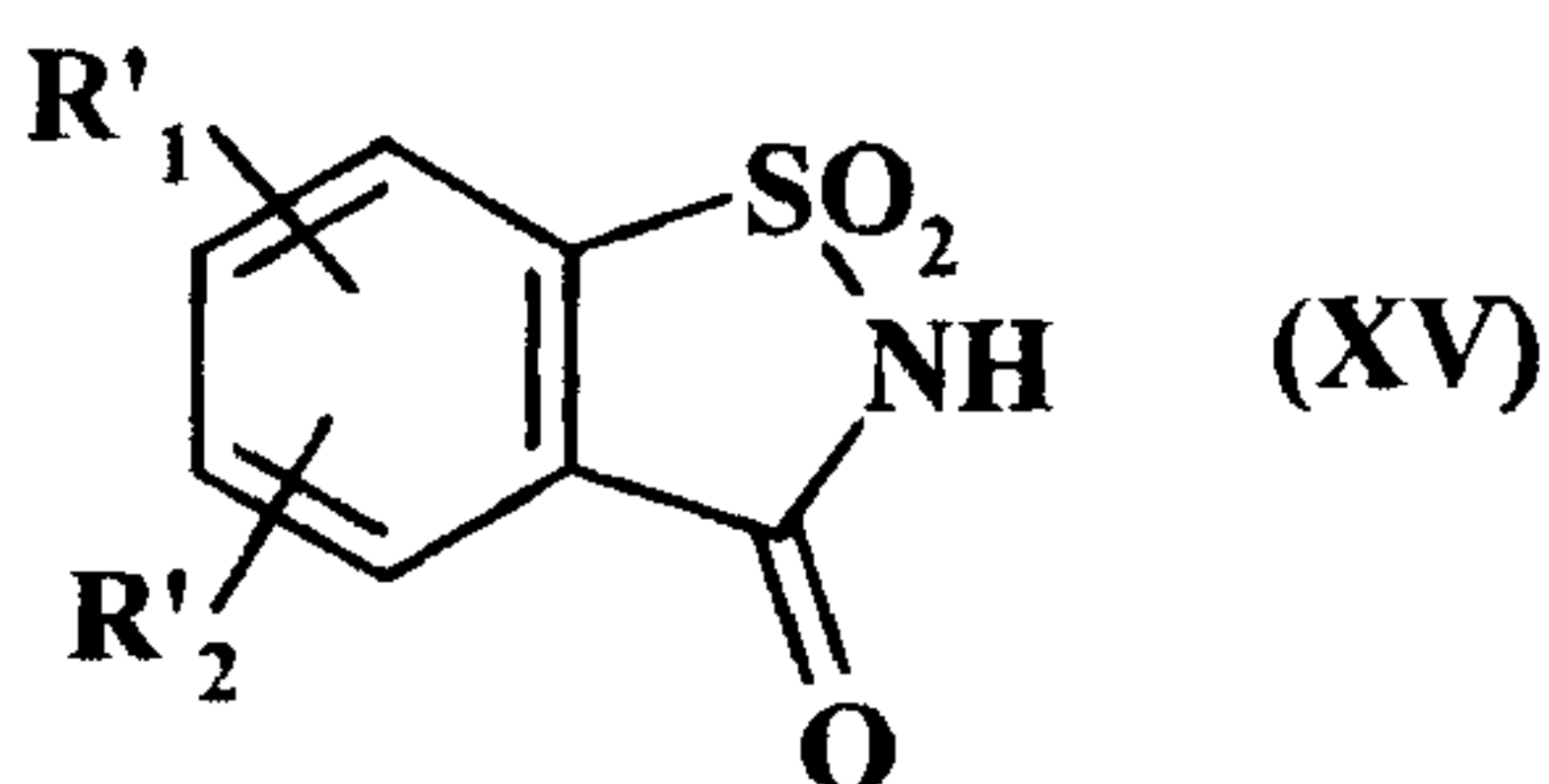


dans laquelle R₁, R_{1a}, R₂, m et X ont la même signification que dans la formule (I),

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

que l'on purifie le cas échéant selon une technique classique de purification, dont on sépare
 5 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.

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
 10 composé de formule (XV) :

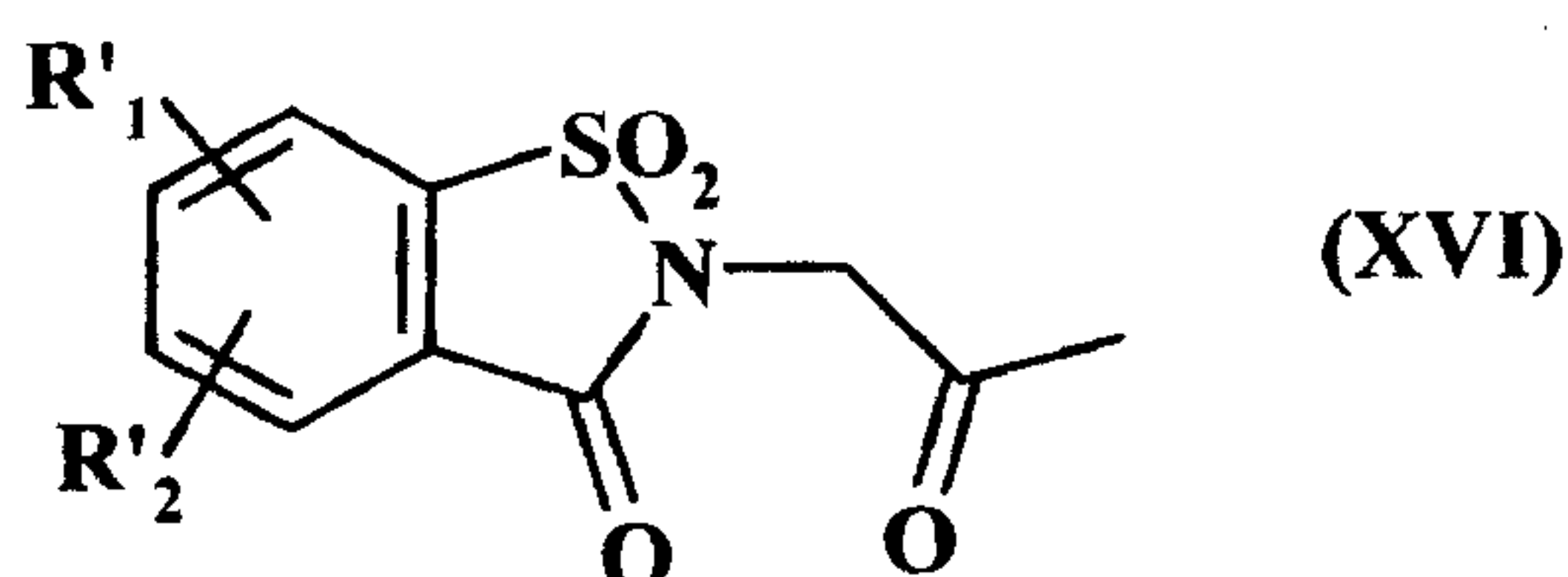


dans laquelle :

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
 15 ou ramifié,

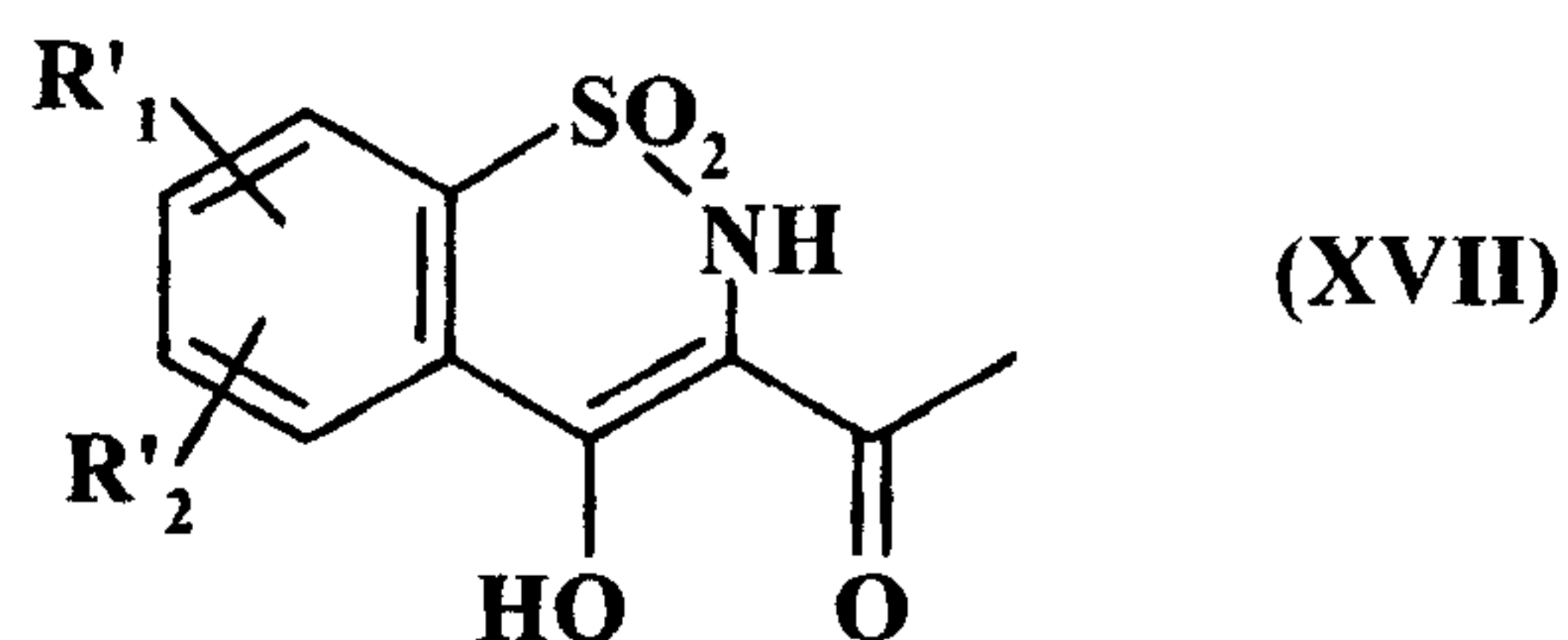
qui subit l'action de la chloroacétone en présence de diméthylformamide, pour conduire au
 composé de formule (XVI) :



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

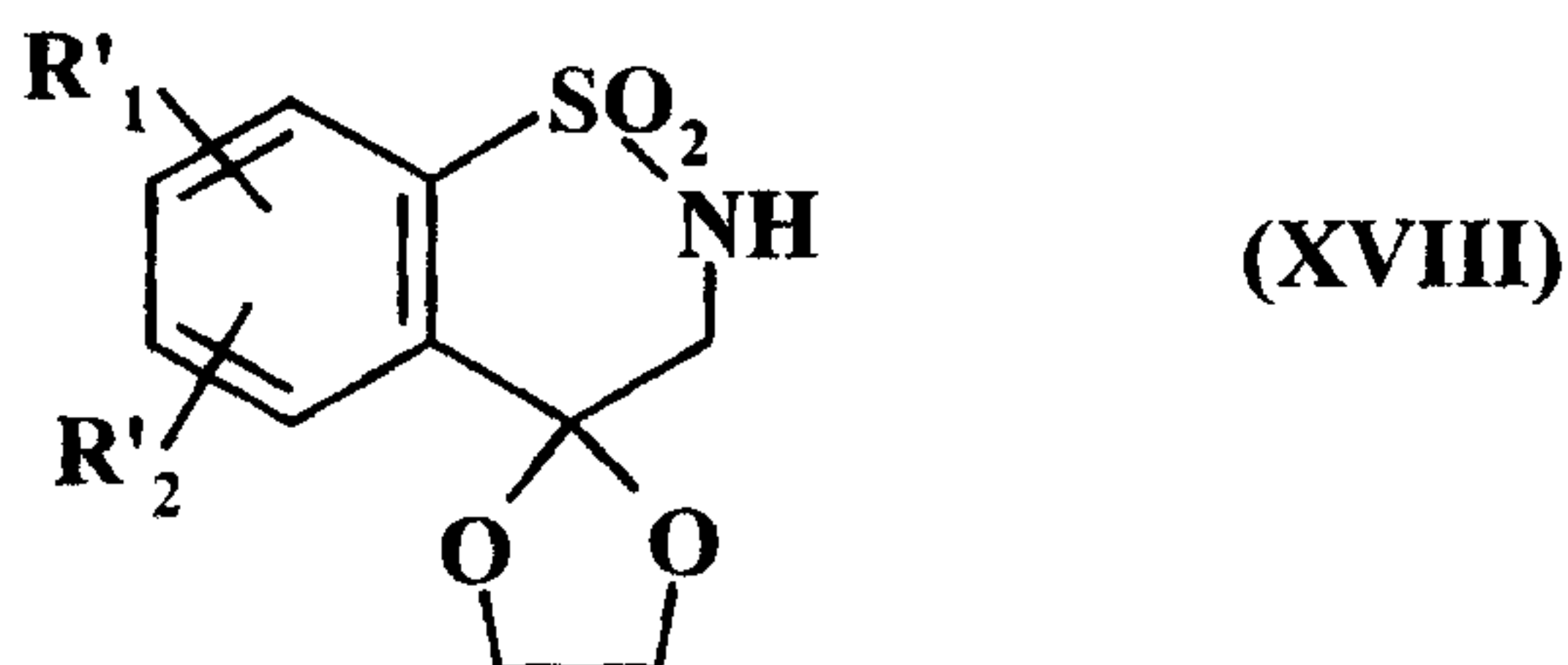
- 11 -

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



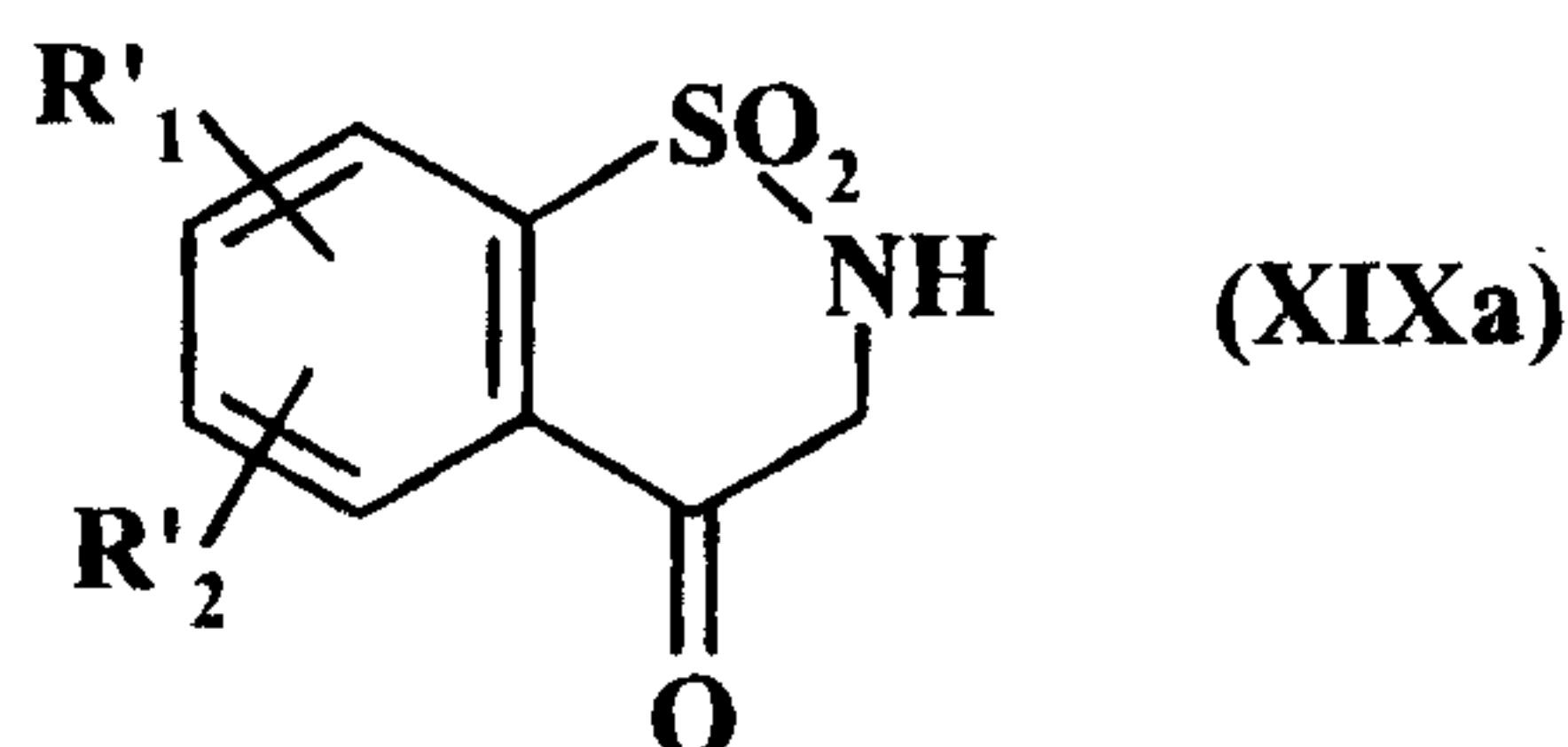
dans laquelle R₁' et R₂' ont la même signification que précédemment,

- 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 R₁' et R₂' ont la même signification que précédemment,

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

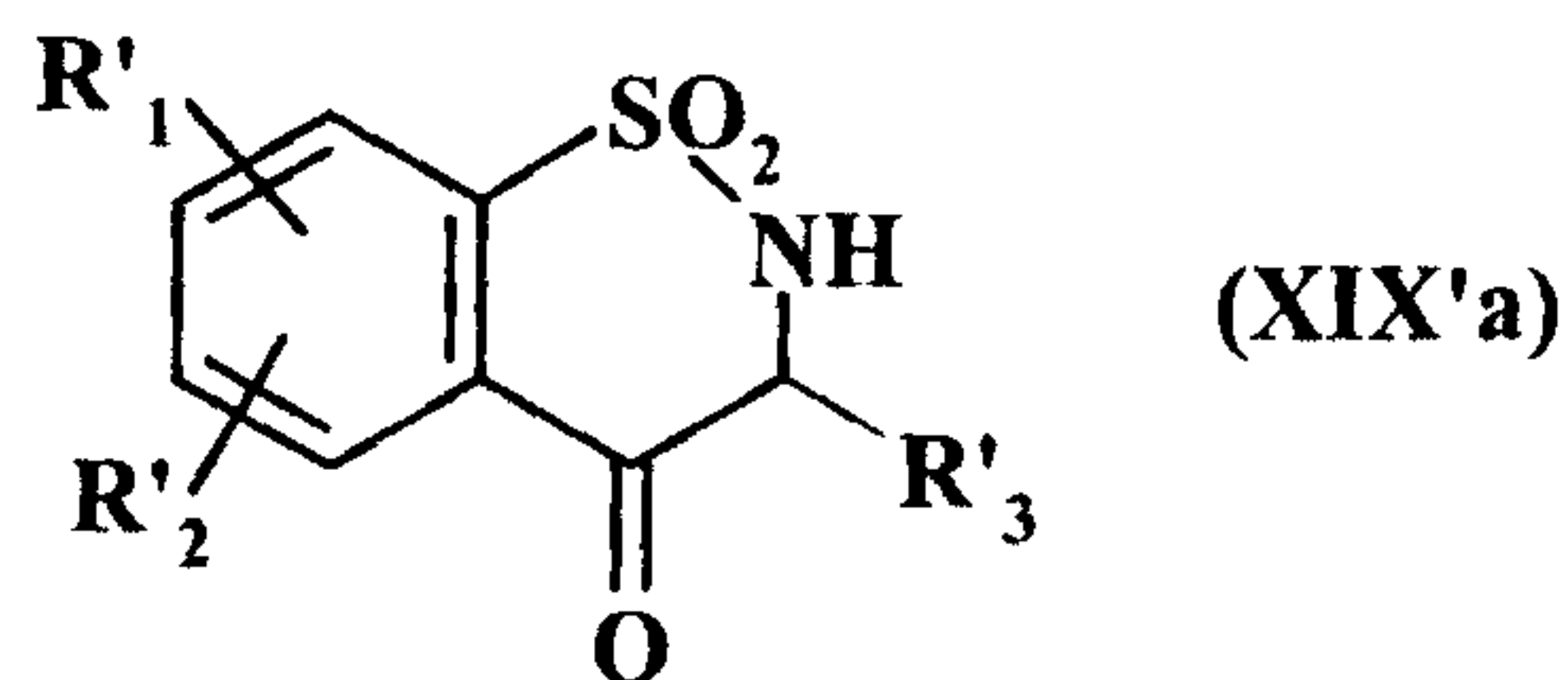


dans laquelle R₁' et R₂' ont la même signification que précédemment,

- 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 R₃'-P, dans laquelle R₃' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou un groupement cycloalkyle (C₃-C₇) et P représente un groupe partant,
- 15

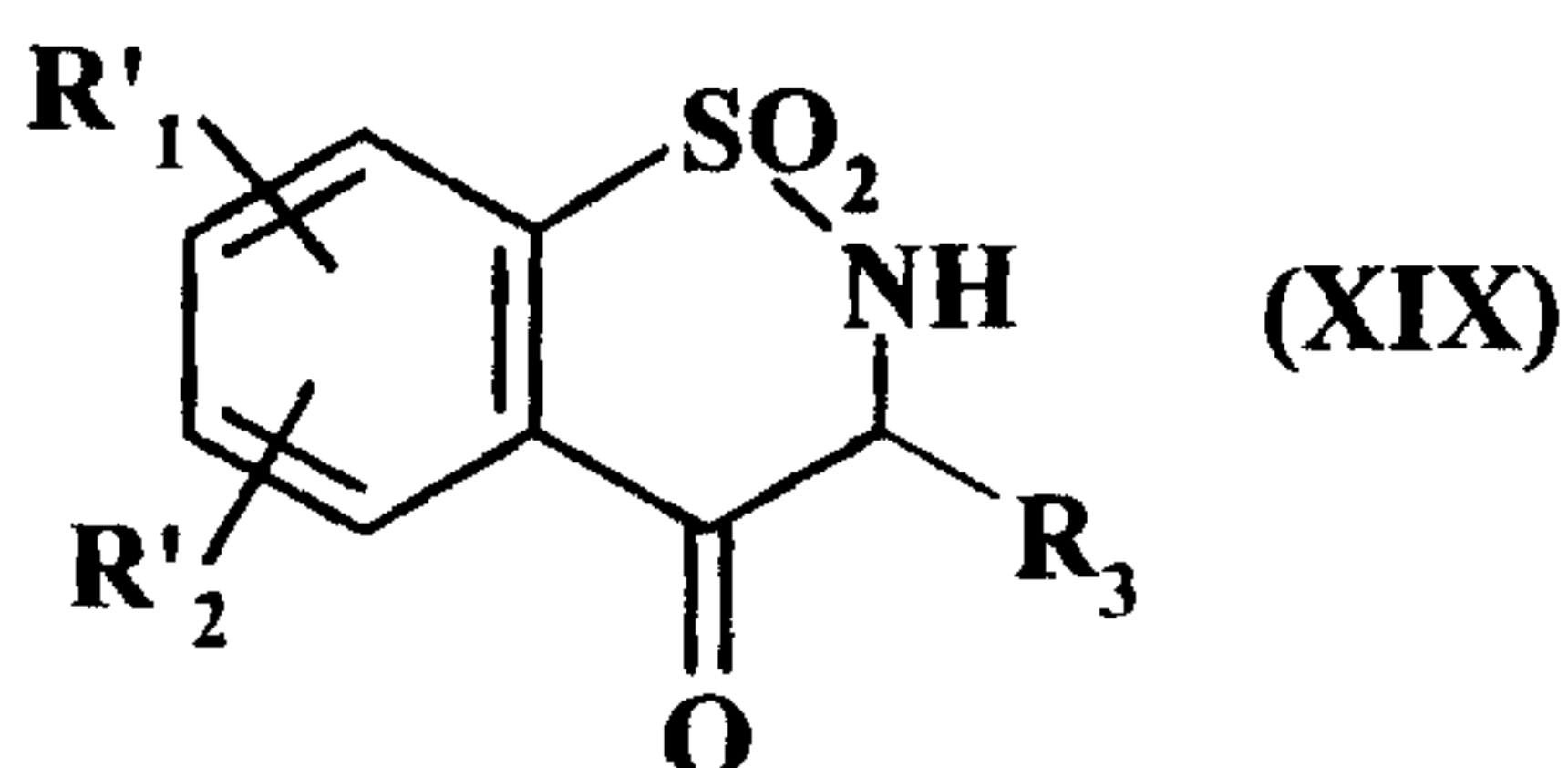
- 12 -

pour conduire après déprotection de l'atome d'azote, au composé de formule (XIX'a) :



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

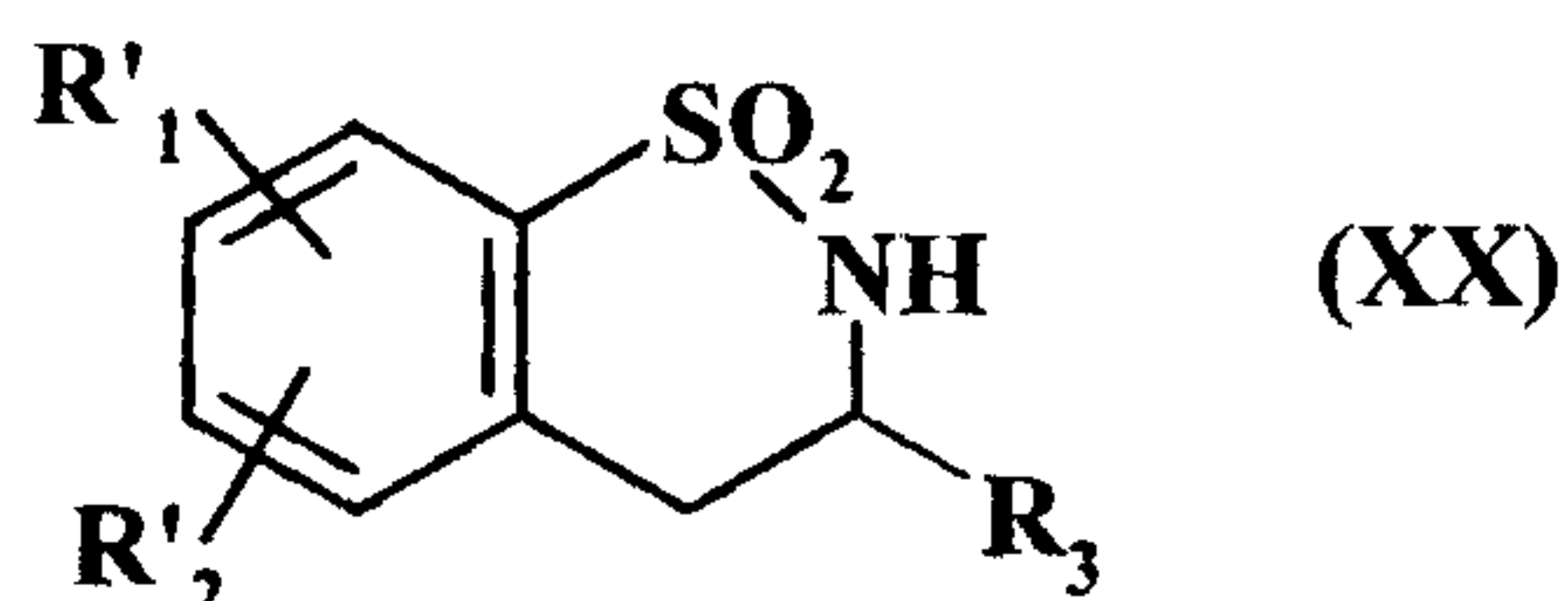
composé de formule (XIXa) et (XIX'a) représentés par la formule (XIX) :



5

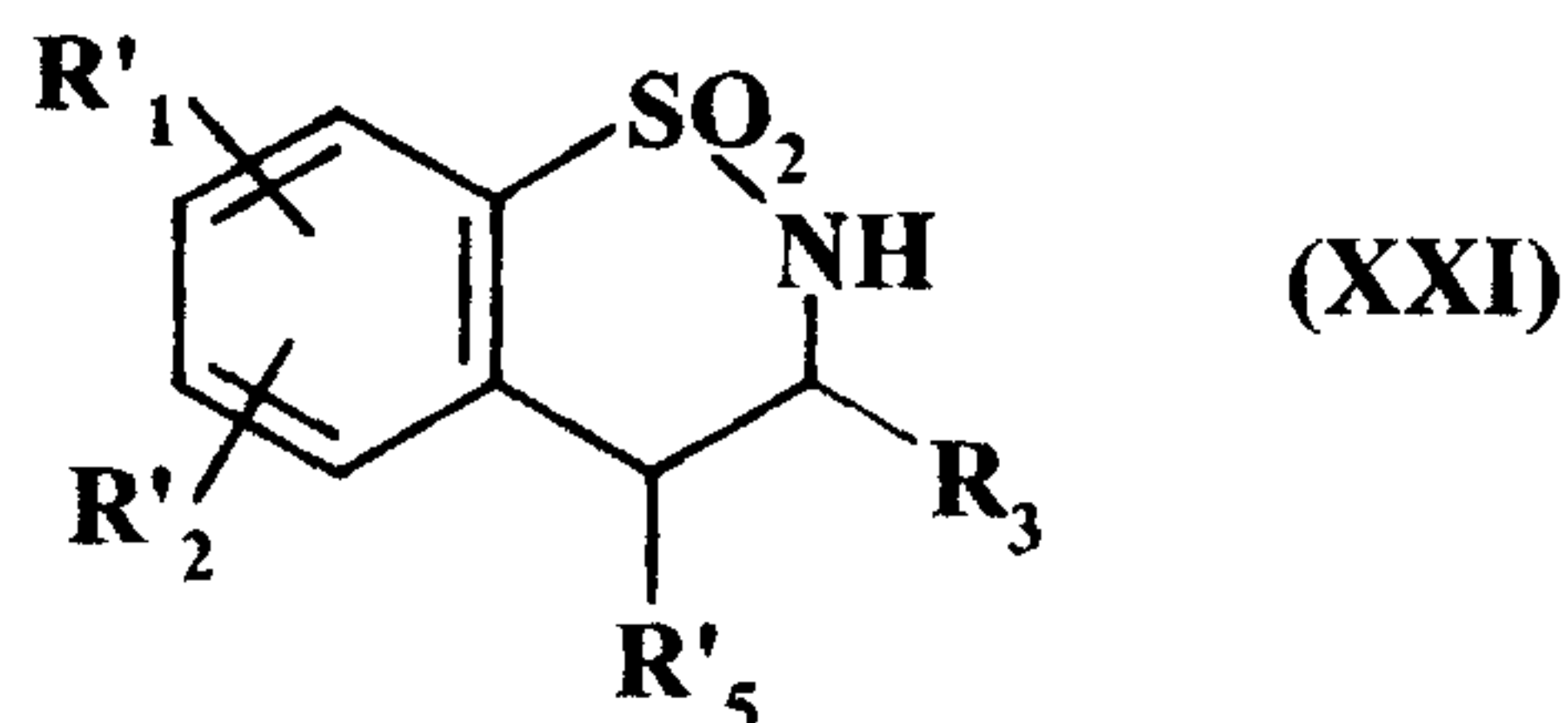
dans laquelle R'₁ et R'₂ ont la même signification que précédemment et R₃ est tel que défini dans la formule (I), qui :

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



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

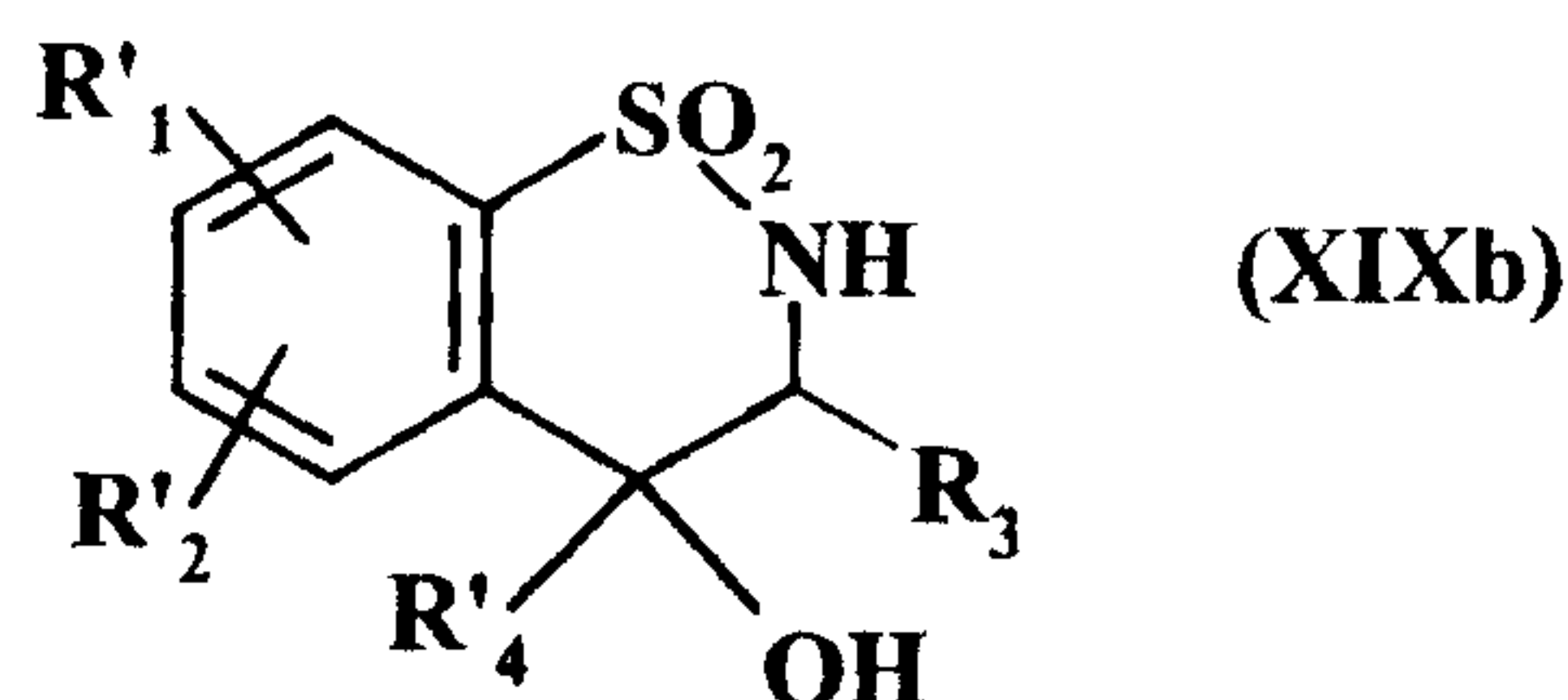
- **soit** est transformé par l'action d'un hydrure en alcool dont on transforme le groupement hydroxy en atome d'halogène par l'action d'un réactif approprié, pour conduire au composé de formule (XXI) :



15 dans laquelle R'₁, R'₂ et R₃ ont la même signification que précédemment, et R'₅ représente un atome d'halogène ,

- 13 -

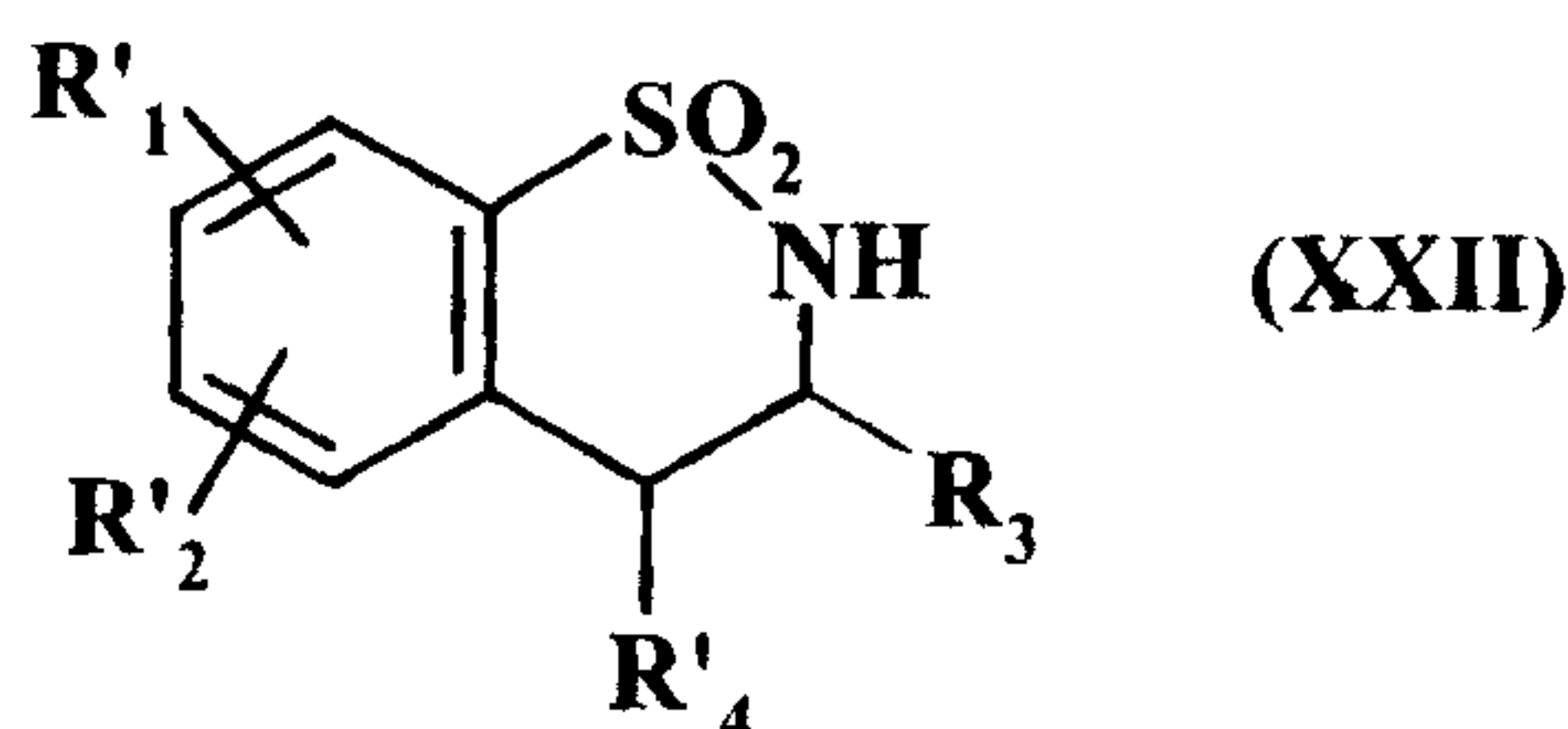
- soit subit l'action d'un organomagnésien R'_4MgBr dans lequel R'_4 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, pour conduire au composé de formule (XIXb) :



5 dans laquelle R'_1 , R'_2 , R_3 et R'_4 ont la même signification que précédemment,

composé de formule (XIXb) :

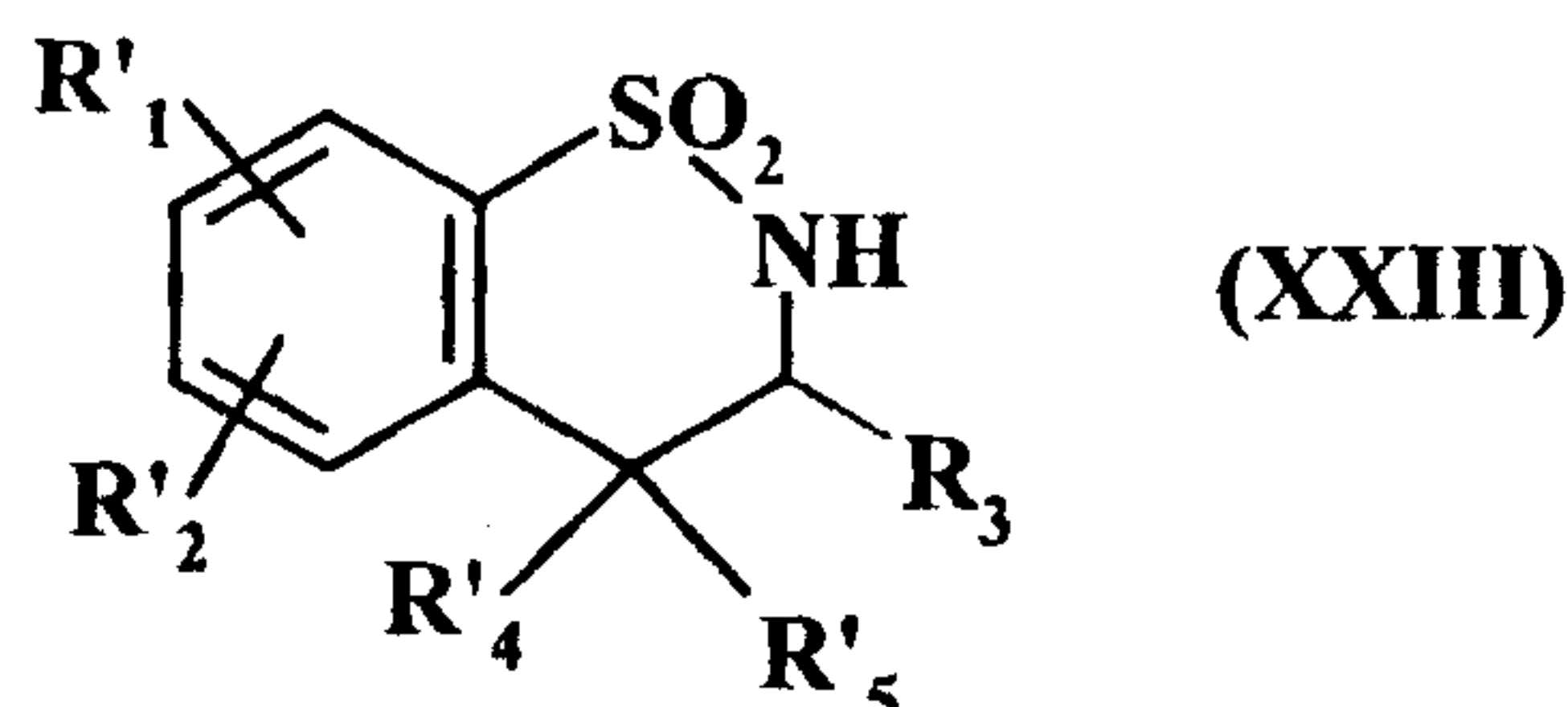
- ou bien qui subit une réduction catalytique, pour conduire au composé de formule (XXII) :



10 dans laquelle R'_1 , R'_2 , R_3 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) :

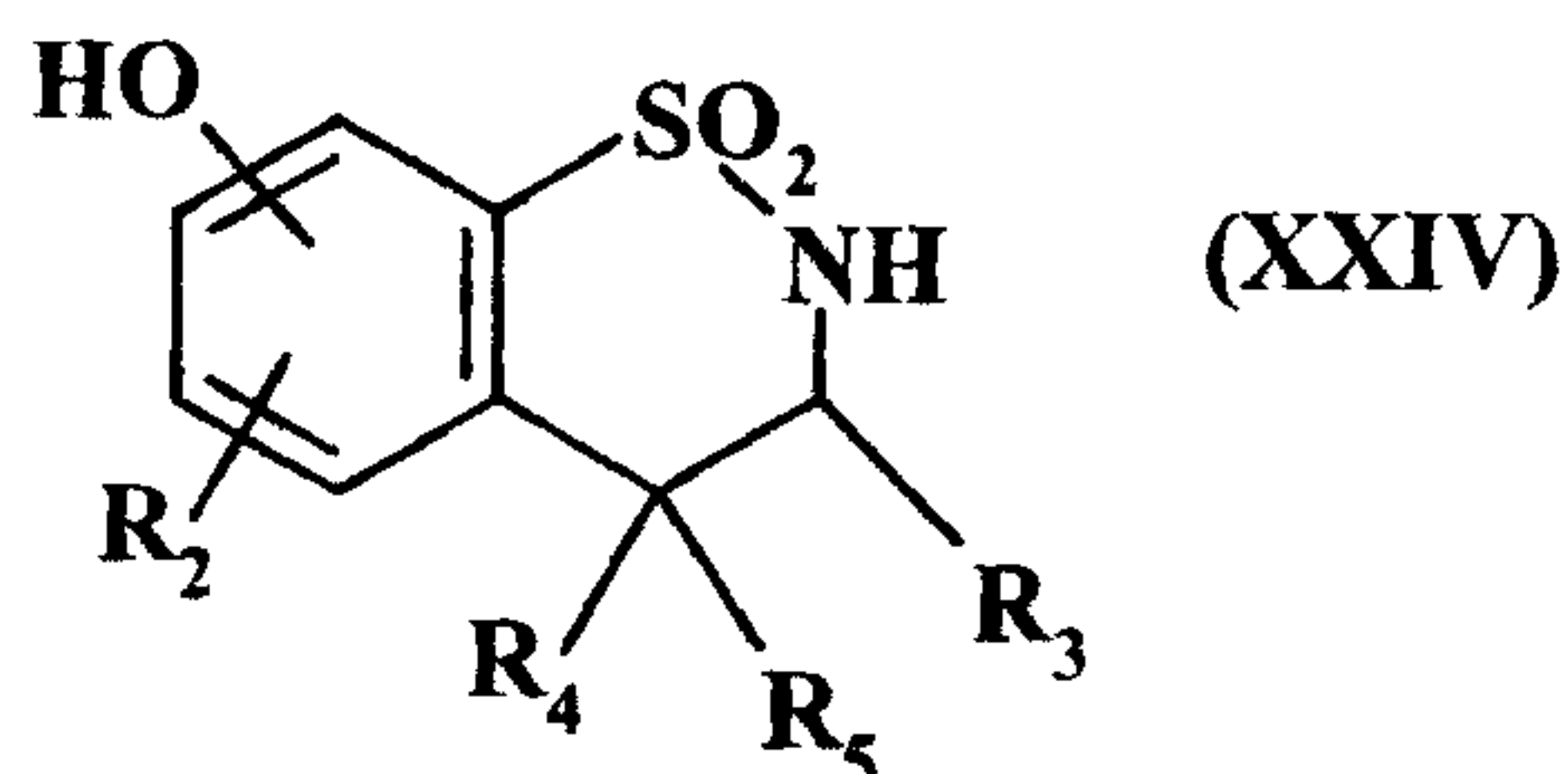


15 dans laquelle R'_1 , R'_2 , R_3 et R'_4 ont la même signification que précédemment et R'_5 représente un atome d'halogène,

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 (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, en groupements hydroxy,

- 14 -

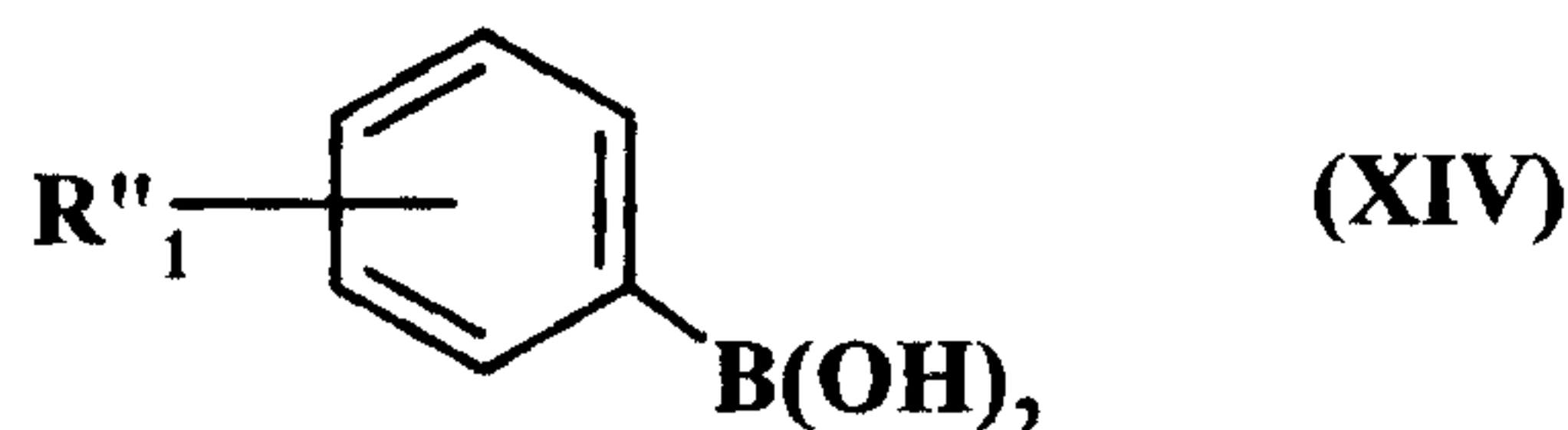
pour conduire au composé de formule (XXIV) :



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

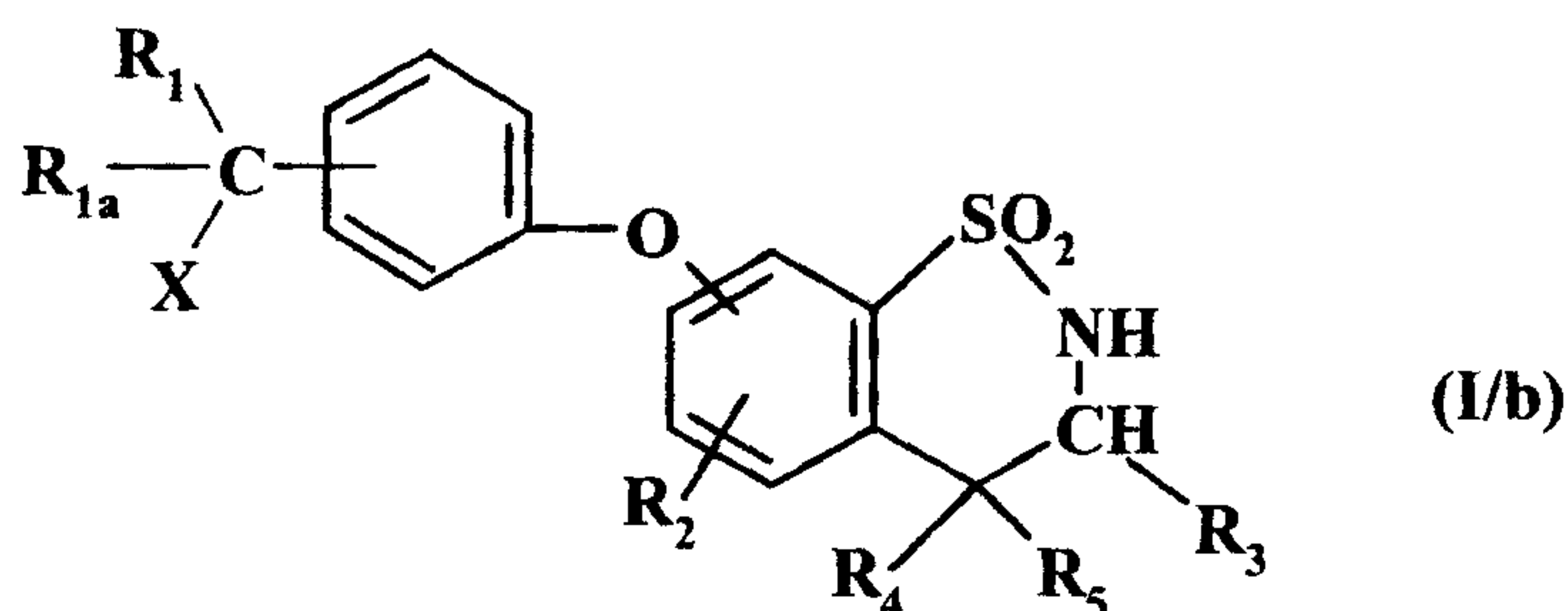
composé de formule (XXIV),

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



dans laquelle R''₁ représente un groupement cyano ou un groupement R₁R_{1a}XC- tel que défini dans la formule (I),

pour conduire, (après transformation éventuelle du groupement R''₁ quand celui-ci
10 représente un groupement cyano en groupement NR₆R₇ tel que défini dans la formule (I)),
au composé de formule (I/b), cas particuliers des composés de formule (I) :



dans laquelle R₁, R_{1a}, R₂, R₃, R₄, R₅ et X ont la même signification que dans la formule (I),

composé de formule (I/b), que l'on purifie le cas échéant selon une technique classique de
15 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.

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

- 15 -

appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (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.

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

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 ...).

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

Stade A : 2,3-Dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-7-ol 5,5-dioxyde

A une solution de 27,5 mmoles de 7-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazine 5,5-dioxyde dans 350 ml de chlorure de méthylène refroidi à 0°C, on additionne goutte à goutte une solution de BBr₃ (68,75 mmoles) dans 25 ml de chlorure de méthylène. On poursuit l'agitation 24 h à température ambiante. La réaction est versée dans un mélange glace/eau et la suspension est agitée 30 min Le précipité est filtré, rincé plusieurs fois avec de l'eau, essoré et séché sous vide pour donner le produit attendu.

Point de fusion : > 300 °C

- 16 -

Micro-analyse élémentaire :

	C%	H%	N%	S%
Calculée	50,41	4,23	11,76	13,46
Trouvée	50,00	4,19	11,28	13,41

5 Stade B : 3-[(5,5-Dioxido-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzonitrile

Dans 200 ml de chlorure de méthylène on agite pendant 24 h une suspension composée de 7,06 mmoles du produit obtenu au stade précédent, d'acide 3-cyanophényl boronique (11,02 mmoles), d'acétate de cuivre (II) (11,02 mmoles), de pyridine (22,0 mmoles) et
 10 d'environ 500 mg de tamis moléculaire 4 Å. Le milieu réactionnel est dilué en ajoutant 100 ml supplémentaires de chlorure de méthylène et on filtre la suspension. Le filtrat est concentré puis directement déposé sur une colonne de silice que l'on élue avec un système 95/5 chlorure de méthylène/méthanol. Les fractions contenant le produit attendu sont rassemblés, évaporés et le résidu est repris dans un peu d'éther éthylique. Après filtration
 15 du solide on récupère le produit attendu sous forme de poudre blanche.

Point de fusion : 229-233 °C

Micro-analyse élémentaire :

	C%	H%	N%	S%
Calculée	60,17	3,86	12,38	9,45
20 Trouvée	59,42	3,96	12,29	9,63

Stade C : {3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]phényl}méthanamine, chlorhydrate

A une solution du produit du stade précédent 0,58 mmoles dans 20 ml de THF anhydre, on rajoute par petites portions 112 mg (2,95 mmoles) de LiAlH₄ et on agite le mélange 1 h
 25 à température ambiante. L'excès d'hydrure est hydrolysé par addition successive et goutte à goutte de 1.5 ml d'isopropanol et 1.5 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl. On filtre les sels d'alumines et le filtrat est évaporé à sec. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice en éluant avec un mélange CH₂Cl₂/EtOH/NH₃ aq 95/5/0.5. Après évaporation des fractions contenant l'amine, la meringue est reprise dans de l'éther
 30 chlorhydrique. La solution est évaporée à sec et le résidu est redissous dans un minimum

- 17 -

d'isopropanol. Le produit attendu cristallise et est récupéré par filtration.

Point de fusion : 145 °C

Micro-analyse élémentaire :

		C%	H%	N%	S%	Cl%
5	Calculée	53,47	5,28	11,00	8,40	9,28
	Trouvée	53,09	5,34	10,65	8,30	9,30

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

A une solution du composé obtenu dans l'exemple 1 (0,136 mmoles) dans 10 ml de
 10 CH₂Cl₂ refroidie dans un bain de glace contenant 0,34 mmoles de Et₃N on ajoute, goutte à
 goutte, l'anhydride méthane sulfonique (0,20 mmoles) en solution dans 2 ml de CH₂Cl₂. La
 réaction est agitée 3 h à température ambiante. La solution réactionnelle est lavée à l'eau
 puis par NaCl saturée et est séchée sur MgSO₄. Après évaporation sous vide, le résidu est
 15 concrétisé par trituration dans l'éther éthylique pour conduire après filtration au produit du
 titre.

Point de fusion : 183-190 °C

Micro-analyse élémentaire :

		C%	H%	N%	S%
20	Calculée	51,06	5,00	9,92	15,14
	Trouvée	51,09	5,33	9,58	15,55

Les exemples suivants ont été préparés selon les procédés décrits dans les exemples 1 ou 2
 à partir des produits de départ correspondants.

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

25 Point de fusion : 58 °C

Micro-analyse élémentaire :

		C%	H%	N%	S%
	Calculée	58,90	5,46	10,85	8,28
	Trouvée	58,51	5,73	10,36	7,82

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

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

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

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

10 **EXEMPLE 8 :** 1-{3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4] benzothiadiazin-7-yl)oxy]phényl}-1-fluoroéthyl isopropyl sulfone

EXEMPLE 9 : *N*-{3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4] benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzyl}(trifluoro)méthanesulfonamide

Point de fusion : 104-113 °C

Micro-analyse élémentaire :

15	C%	H%	N%	S%
<i>Calculée</i>	45,28	3,80	8,80	13,43
<i>Trouvée</i>	46,20	3,87	8,58	13,84

20 **EXEMPLE 10 :** *N*-(1-{3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4] benzothiadiazin-7-yl)oxy]phényl}éthyl)(trifluoro) méthanesulfonamide

EXEMPLE 11 : *N*-(1-{3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4] benzothiadiazin-7-yl)oxy]phényl}-1-fluoroéthyl)(trifluoro) méthanesulfonamide

EXEMPLE 12 : *N*-{3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzyl}-*N*-méthylbenzamide

EXEMPLE 13 : *N*-(1-{3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]phényl}éthyl)-*N*-méthylbenzamide

5 **EXEMPLE 14 :** *N*-(1-{3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]phényl}-1-fluoroéthyl)-*N*-méthylbenzamide

EXEMPLE 15 : 7-{[3-(1*H*-Imidazol-4-yl)méthyl]phénoxy}-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-5,5-dioxide

10 **EXEMPLE 16 :** 7-{3-[1-(1*H*-Imidazol-4-yl)éthyl]phénoxy}-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-5,5-dioxide

EXEMPLE 17 : 7-{3-[1-Fluoro-1-(1*H*-imidazol-4-yl)éthyl]phénoxy}-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-5,5-dioxide

EXEMPLE 18 : *N*-{3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzyl}propane-2-sulfonamide

15 *Point de fusion* : 112-118 °C

Micro-analyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>
% théorique	53,20	5,58	9,31	14,20
% expérimental	53,36	5,80	9,24	14,52

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

Dans un mélange biphasique de 2,5 ml d'eau, 0,95 ml d'AcOH, 2,85 ml de dichloro1,2-éthane, on ajoute 200 mg (0,58 mmol) du produit obtenu dans l'exemple 1 sous forme

- 20 -

d'amine libre et 105 μ l (0,81 mmol) de 2,5 diméthoxytétrahydrofurane. On agite 2 h à 80°C, laisse revenir à température ambiante et extrait avec CH₂Cl₂. La phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée de NaCl, séchée sur MgSO₄. Le produit attendu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂/heptane 75/25).

5 Point de fusion : 150-152 °C

Micro-analyse élémentaire :

	C	H	N	S
% théorique	63,78	5,35	10,63	8,11
% expérimental	63,65	5,28	10,38	8,41

10 **EXEMPLE 20** : 1-{4-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]phényl}méthanamine, chlorhydrate

On procède comme dans l'exemple 1 en remplaçant au stade B l'acide 3-cyanophényl boronique par l'isomère 4-cyanophényl boronique.

Point de fusion : 165-172 °C

15 Micro-analyse élémentaire :

	C	H	N	S	Cl
% théorique	53,47	5,28	11,00	8,40	9,28
% expérimental	54,08	5,16	10,46	8,25	9,42

20 **EXEMPLE 21** : N-{4-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzyl}méthanesulfonamide

On procède comme dans l'exemple 2 à partir du composé obtenu dans l'exemple 20.

Point de fusion : 104-110 °C

Micro-analyse élémentaire :

	C	H	N	S
25 % théorique	51,05	5,00	9,92	15,14
% expérimental	51,24	5,45	9,17	14,94

Les 2 énantiomères de l'exemple 21 ont été séparés par chromatographie chirale sur

- 21 -

colonne Chiralpak AD[®]. Elution : CH₃CN/iPrOH/DEA 1000/2/1. Les 2 énantiomères sont exemplifiés dans les exemples 22 et 23 par ordre d'éluion selon les conditions mentionnées ci-dessus.

EXEMPLE 22 : *N*-{4-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzyl}méthanesulfonamide, énantiomère 1

Micro-analyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>
% théorique	51,05	5,00	9,92	15,14
% expérimental	50,48	5,08	9,63	15,53

EXEMPLE 23 : *N*-{4-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzyl}méthanesulfonamide, énantiomère 2

Micro-analyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>
% théorique	51,05	5,00	9,92	15,14
% expérimental	50,77	5,06	9,70	15,47

EXEMPLE 24 : *N*-{4-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzyl}acétamide

On procède comme dans l'exemple 2 en remplaçant l'anhydride méthane sulfonique par le chlorure d'acétyle et en utilisant comme produit de départ l'amine obtenue dans l'exemple 20.

Point de fusion : 158-161°C

Micro-analyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>
% théorique	58,90	5,46	10,85	8,28
% expérimental	58,85	5,69	10,65	8,51

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

On procède comme dans l'exemple 2 en remplaçant l'anhydride méthane sulfonique par l'anhydride trifluoro acétique et en utilisant comme produit de départ l'amine obtenue dans l'exemple 20.

Point de fusion : 136-138 °C

Micro-analyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>
% théorique	51,70	4,11	9,52	7,26
10 % expérimental	51,84	4,24	9,36	7,48

EXEMPLE 26 : N-{3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzyl}-4-fluorobenzamide

On procède comme dans l'exemple 2 en remplaçant l'anhydride méthane sulfonique par le chlorure de 4-fluorobenzoyl et en utilisant comme produit de départ l'amine obtenue dans l'exemple 20.

Point de fusion : 104-108 °C

Micro-analyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>
% théorique	61,66	4,74	8,99	6,86
20 % expérimental	61,41	4,81	8,72	6,66

EXEMPLE 27 : 7-[4-(1H-Tétrazol-5-ylméthyl)phénoxy]-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazine 5,5-dioxide

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

25 Dans 200 ml de chlorure de méthylène on agite pendant une nuit une suspension composée

- 23 -

de 1,15g (4,77 mmol) de 2,3,3a,4-tetrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-7-ol 5,5-dioxyde, 1,00 g (6,21 mmol) d'acide [4-(cyanométhyl)phényl]boronique, 1,3 g (7,15 mmol), d'acétate de cuivre (II), 1,16 ml (14,31 mmol) de pyridine et d'environ 500 mg de tamis moléculaire 4 Å. Le milieu réactionnel est dilué en ajoutant 100 ml supplémentaires
 5 de chlorure de méthylène et on filtre la suspension. Le filtrat est concentré puis directement déposé sur une colonne de silice que l'on élue avec un système 99/1 chlorure de méthylène/méthanol. Les fractions contenant le produit attendu sont rassemblés, évaporés et le résidu est repris dans un peu d'éther éthylique. Après filtration du solide, le produit du titre est obtenu sous forme de poudre beige.

10 Point de fusion : 156-158 °C

Stade B : 7-[4-(1*H*-Tétrazol-5-ylméthyl)phénoxy]-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo [2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazine 5,5-dioxyde

On agite 24 h à 110°C une suspension de 300 mg (0,844 mmol) du produit obtenu au stade A, 164 mg (2,53 mmol) d'azidure de sodium et 113 mg (2,11 mmol) de NH₄Cl dans 3 ml
 15 de DMF. On laisse revenir à température ambiante et verse le milieu réactionnel dans 20 ml de HCl 1N. On extrait (AcOEt), sèche (MgSO₄), et évapore à sec. Le résidu est trituré dans Et₂O et le précipité est filtré pour conduire au produit du titre.

Point de fusion : 209-212 °C

Micro-analyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>
% théorique	54,26	4,55	21,09	8,05
% expérimental	54,18	4,44	20,67	8,05

EXEMPLE 28 : 3-{4-[(5,5-Dioxyde-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4] benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzyl}-1,2,4-oxadiazole-5(4*H*)-thione

25 **Stade A** : 2-{4-[(5,5-Dioxyde-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]phényl}-*N'*-hydroxyéthanimidamide

A une solution de 1,25 g (18,0 mmol) du chlorhydrate d'hydroxylamine dans 4 ml de

- 24 -

DMSO on ajoute 2,51 ml (18,0 mmol) de triéthylamine et agite la suspension 10 min. Le précipité est filtré et le filtrat est concentré. A ce filtrat on ajoute ensuite 992 mg (3,00 mmol) du produit du stade A de l'exemple 27 et on agite la solution à 75°C pendant 1h 30. On laisse revenir à température ambiante et précipite le milieu réactionnel dans l'eau. Le précipité est filtré pour conduire au produit du titre.

Stade B : 3-{4-[(5,5-Dioxido-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzyl}-1,2,4-oxadiazole-5(4*H*)-thione

A une suspension du produit obtenu au stade A (330 mg, 0,85 mmol) dans 8 ml de CH₃CN, on ajoute 348 mg (1,95 mmol) de 1,1'-thiocarbonyldiimidazole puis 530 µl (3,516 mmol) de DBU. La solution réactionnelle est agitée une nuit à température ambiante. On ajoute 20 ml de HCl 1N, extrait (CH₂Cl₂), lave (NaCl saturé), sèche (MgSO₄), évapore à sec. Le produit du titre est obtenu sous forme d'une cire jaune que l'on engage brut dans le stade suivant.

Stade C : 3-{4-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzyl}-1,2,4-oxadiazole-5(4*H*)-thione

On agite à température ambiante le produit obtenu au stade B (290 mg, 0,68 mmol) dans l'éthanol (12 ml) en présence de NaBH₄ (77 mg, 2,03 mmol) pendant 1 h. On ajoute 10 ml d'HCl 1N et extrait (CH₂Cl₂). Le produit du titre est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂/MeOH 99/1).

Point de fusion : 124-126 °C

Micro-analyse élémentaire :

	C	H	N	S
% théorique	53,01	4,21	13,01	14,90
% expérimental	53,05	4,37	12,32	15,20

EXEMPLE 29 : *N*-(1-{4-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]phényl}éthyl)méthanesulfonamide

- 25 -

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

Dans 150 ml de chlorure de méthylène on agite pendant une nuit une suspension composée de 3,0 g (12,48 mmol) de 2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-7-ol 5 5,5-dioxyde, 3,18 g (18,73 mmol) d'acide (4-acétylphényl)boronique, 3,42 g (18,82 mmol) d'acétate de cuivre (II), 3,03 ml (37,15 mmol) de pyridine et environ 500 mg de tamis moléculaire 4 Å. Le milieu réactionnel est dilué en ajoutant 100 ml supplémentaires de chlorure de méthylène et on filtre la suspension. Le filtrat est concentré puis directement 10 déposé sur une colonne de silice que l'on élue avec un système 99/1 CH₂Cl₂/acétone. Les fractions contenant le produit attendu sont rassemblées, évaporées et le résidu est repris dans de l'éther éthylique. Après filtration du solide on récupère le produit du titre sous forme de poudre blanche.

Point de fusion : 152-154°C

Stade B : (1-{4-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]phényl}éthyl)amine

A une solution de 1,0 g (2,80 mmol) du produit obtenu au stade A dans 5 ml de méthanol ammoniacal 7N on ajoute goutte à goutte 1,65 ml (5,63 mmol) de titanium(IV)isopropoxide. On agite une nuit à température ambiante, ajoute 424 mg (11,20 mmol) de NaBH₄ et poursuit 2 h l'agitation. On précipite le milieu réactionnel par 20 addition d'eau (2-3 ml), filtre un précipité blanc. Le filtrat est mis de côté. Le précipité est suspendu dans AcOEt, on agite 30 min et filtre. Le filtrat est joint au premier et on poursuit l'extraction avec AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, lavées (NaCl saturé), séchées (MgSO₄), évaporées sous vide pour conduire au produit du titre.

Stade C : *N*-(1-{4-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]phényl}éthyl)méthanesulfonamide

On procède comme dans l'exemple 2 avec pour produit de départ le produit du stade B

- 26 -

précédent.

Point de fusion : 122-127 °CMicro-analyse élémentaire :

	C	H	N	S
5 % théorique	52,16	5,30	9,60	14,66
% expérimental	51,93	5,81	9,32	14,59

EXEMPLE 30 : N-(1-{3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]phényl}éthyl)méthanesulfonamide

On procède comme dans les stades A, B et C de l'exemple 29 en remplaçant au stade A
10 l'acide (4-acétylphényl)boronique par l'acide (3-acétylphényl)boronique .

Point de fusion : 83-84 °CMicro-analyse élémentaire :

	C	H	N	S
% théorique	52,16	5,30	9,60	14,66
15 % expérimental	52,03	5,28	9,20	14,81

EXEMPLE 31 : N-{4-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzyl}-N-méthylméthanesulfonamide

Dans 50 ml de CH₂Cl₂ on agite pendant une nuit une suspension composée de 5,74 mg
(3,37 mmol) de 2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazin-7-ol 5,5-
20 dioxide, 926 mg (4,04 mmol) d'acide (4-{[méthyl(méthylsulfonyl)amino]méthyl}
phényl)boronique, 920 mg (5,06 mmol), d'acétate de cuivre (II), 817 µl (10,10 mmol) de
pyridine et d'environ 4 g de tamis moléculaire 4 Å. Le milieu réactionnel est filtré, rincé
avec CH₂Cl₂/MeOH (1/1). Le filtrat est concentré puis directement déposé sur une colonne
de silice que l'on élue avec un système 95/5 CH₂Cl₂/MeOH. Les fractions contenant le
25 produit attendu sont rassemblées, évaporées et le résidu est repris dans de l'éther éthylique.
Après filtration du solide on récupère le produit du titre sous forme de poudre blanche.

Point de fusion : 142-144°C

- 27 -

Micro-analyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>
% théorique	52,16	5,30	9,60	14,66
% expérimental	51,99	5,55	9,43	14,86

5 **EXEMPLE 32 : {3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzyl}diméthylamine**

Stade A : 3-[(5,5-Dioxido-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzoate de méthyle

10 On procède comme au stade B de l'exemple 1 en prenant comme produit de départ le composé obtenu au stade A de l'exemple 1 et l'acide [3-(méthoxycarbonyl)phényl]boronique.

Point de fusion : 211-214°C

Micro-analyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>
15 % théorique	58,06	4,33	7,52	8,61
% expérimental	57,70	4,54	7,29	8,37

Stade B : Acide 3-[3-(aminosulfonyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)phénoxy]benzoïque

20 On chauffe à 95°C une suspension du produit obtenu au stade A (1,1g, 2,55 mmol) dans 18 ml de NaOH 1N jusqu'à obtenir une solution. On laisse revenir à température ambiante, acidifie avec HCl 1N et extrait (CH₂Cl₂). Les phases organiques sont rassemblées, lavées (NaCl saturé), séchées (MgSO₄) et évaporées. Le résidu est trituré dans Et₂O et le produit du titre précipite et est récupéré par filtration.

Stade C : Acide 3-[(2,3-dihydro-5,5-dioxido-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy] benzoïque

25 On chauffe 1 h au reflux une suspension du produit obtenu au stade B (850 mg,

- 28 -

2,26 mmol) dans 25 ml de THF en présence de 675 μ l (4,52 mmol) de DBU. On laisse revenir à température ambiante, acidifie avec HCl 1N et filtre le précipité blanc qui correspond au produit du titre.

Micro-analyse élémentaire :

5	C	H	N	S
% théorique	56,98	3,94	7,82	8,95
% expérimental	57,15	4,13	7,68	9,16

Stade D : 3-[(5,5-Dioxido-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]-N,N-diméthylbenzamide :

10 A une suspension du produit obtenu au stade C (1,40 g, 3,91 mmol) dans 20 ml de CH₂Cl₂ on ajoute 2 gouttes de DMF puis goutte à goutte 684 μ l (7,81 mmol) de chlorure d'oxalyle dilué dans 2 ml de CH₂Cl₂. On agite 2h 30 à température ambiante, évapore à sec, reprend dans 15 ml de CH₂Cl₂, ajoute 1,1 ml (7,81 mmol) de Et₃N puis 2,94 ml (5,87 mmol) d'une solution 2 M de diméthylamine dans le THF. On agite 1h à température ambiante. Le milieu réactionnel est acidifié avec HCl 0,5N et on extrait (CH₂Cl₂). Les phases organiques sont rassemblées, lavées (NaCl saturé), séchées (MgSO₄) et évaporées. Le résidu est trituré dans Et₂O et le produit du titre précipite et est récupéré par filtration.

Micro-analyse élémentaire :

20	C	H	N	S
% théorique	59,21	4,97	10,90	8,32
% expérimental	59,23	5,09	10,47	7,97

Stade E : {3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzyl} diméthylamine

25 A une suspension de 577 mg (1,49 mmol) du produit obtenu au stade D dans 20 ml de THF on ajoute goutte à goutte 3,72 ml (3,72 mmol) d'une solution 1M de LiAlH₄ dans le THF. On observe un passage en solution de la réaction et on poursuit l'agitation 3 h à température ambiante. L'excès d'hydruure est hydrolysé par addition goutte à goutte d'eau jusqu'à l'arrêt de dégagement gazeux. On agite 10 min la suspension, ajoute 20 ml d'eau et

- 29 -

extrait avec AcOEt. Les phases organiques sont rassemblées, lavées (NaCl saturé), séchées (MgSO₄), évaporées et le résidu est chromatographié sur colonne de silice (CH₂Cl₂/MeOH 95/5) pour conduire au produit du titre.

Point de fusion : 122°C

5 Micro-analyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>
% théorique	61,10	6,21	11,25	8,59
% expérimental	61,32	6,19	11,06	8,52

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION

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

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).

- 30 -

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 1 possède notamment une EC2X égale à 3,5 μM et une EC5X égale à 9,2 μM ,
 5 le composé de l'exemple 2 une EC2X égale à 0,35 μM et une EC5X égale à 2,6 μM , et le composé de l'exemple 21 une EC2X égale à 0,1 μM et une EC5X égale à 0,56 μM .

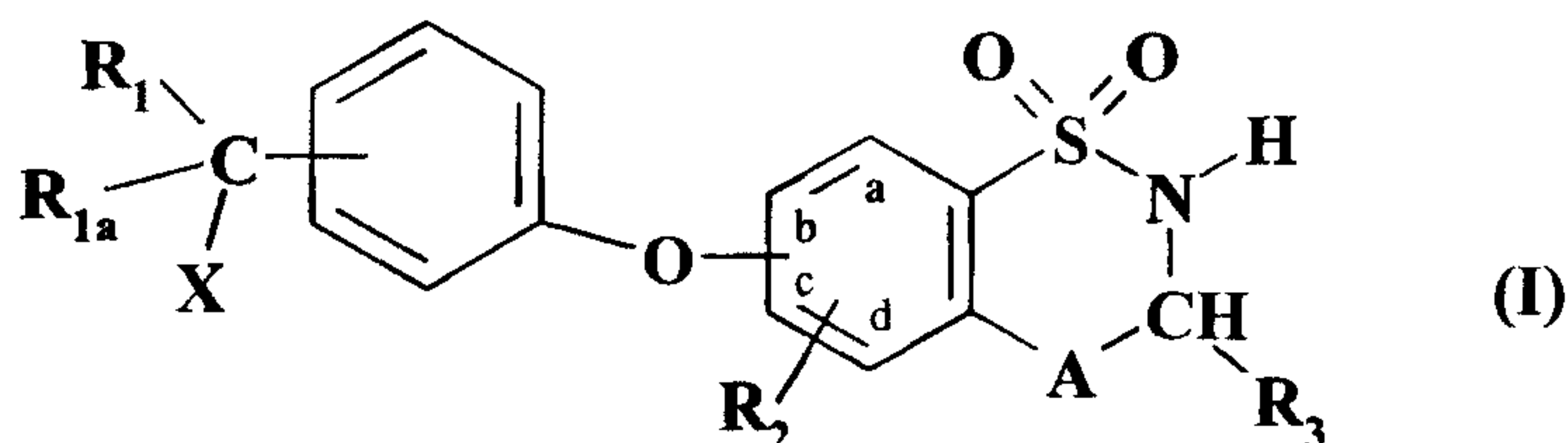
COMPOSITION PHARMACEUTIQUE

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 100 mg de

10	<i>N</i> -{3-[(5,5-Dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,1- <i>c</i>][1,2,4]benzothiazin-7-yl)oxy]benzyl}méthanesulfonamide (Exemple 2).....	100 g
	Hydroxypropylcellulose	2 g
	Amidon de blé	10 g
	Lactose.....	100 g
	Stéarate de magnésium	3 g
15	Talc	3 g

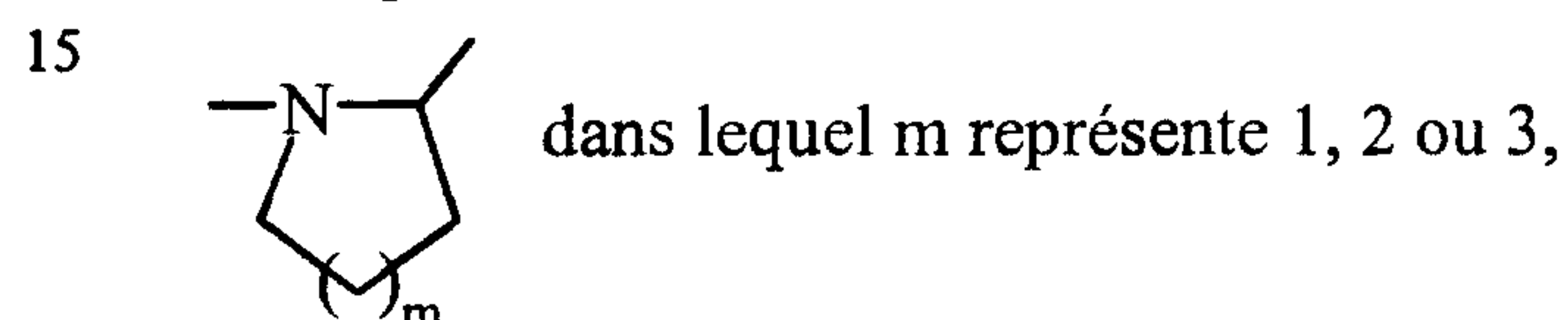
REVENDICATIONS

1- Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 5 **R₁** représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- R_{1a}** représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- R₂** représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement hydroxy,
- A** représente un groupement CR₄R₅ ou un groupement NR₄,
- 10 **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



- R₅** représente un atome d'hydrogène ou d'halogène,
- X** représente un groupement NR₆R₇, S(O)_nR₈, OR'₈ ou un groupement hétérocyclique dans lesquels :
- R₆** représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, S(O)_pR₉, COR₉ ou P(O)OR₉OR₁₀,
- 20 **R₇** représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- ou bien **R₆** et **R₇** forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un groupement hétérocyclique,

- 32 -

R_8 , R_9 et R_{10} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ; un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; un groupement arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; ou un groupement aryle,

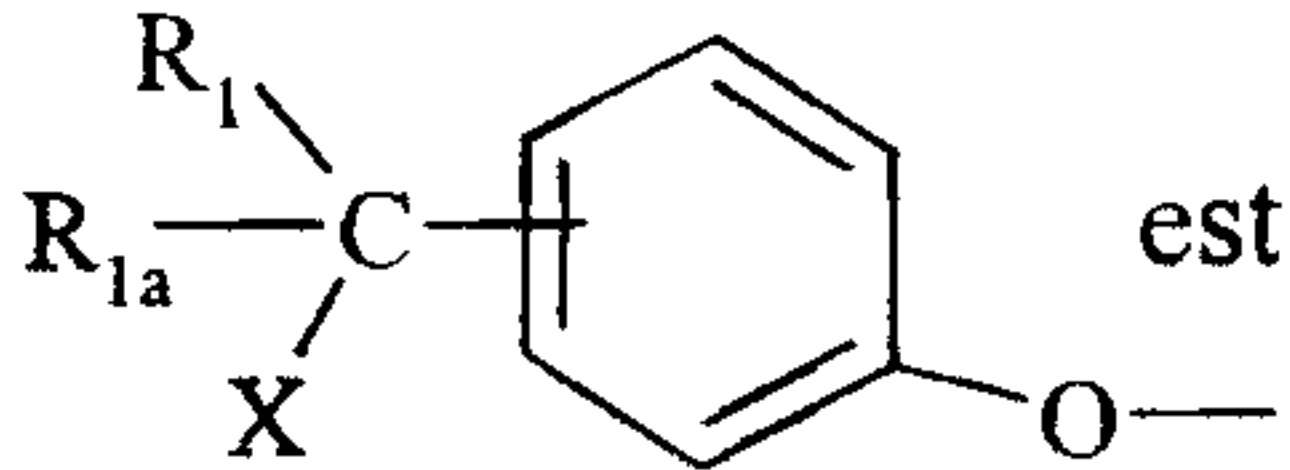
5 R'_8 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

n et p , identiques ou différents, représentent 1 ou 2,

leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10 **2-** Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R_2 représente un atome d'hydrogène.

3- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 tels que le

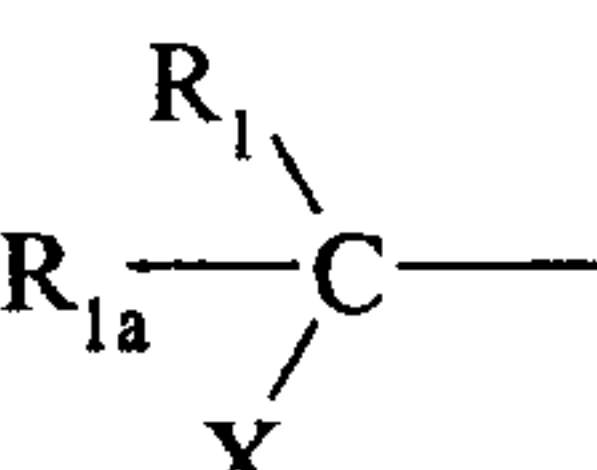
groupement  est en position b du phényle qui le porte.

4- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 3 tels que

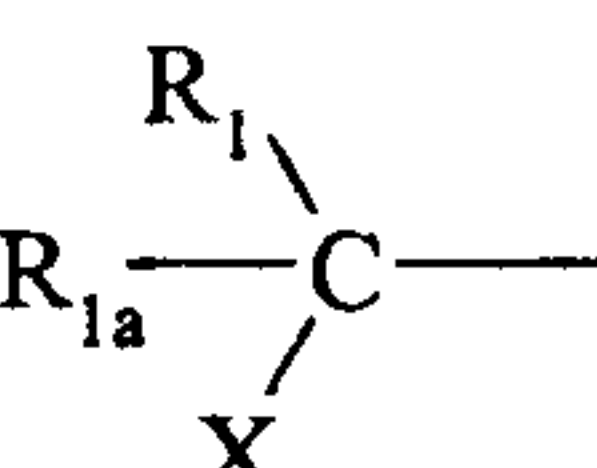
15 X est un groupement NR_6R_7 , $S(O)_nR_8$ ou un groupement hétérocyclique.

5- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 3 ou 4 tels que X est un groupement NR_6R_7 .

6- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 tels que

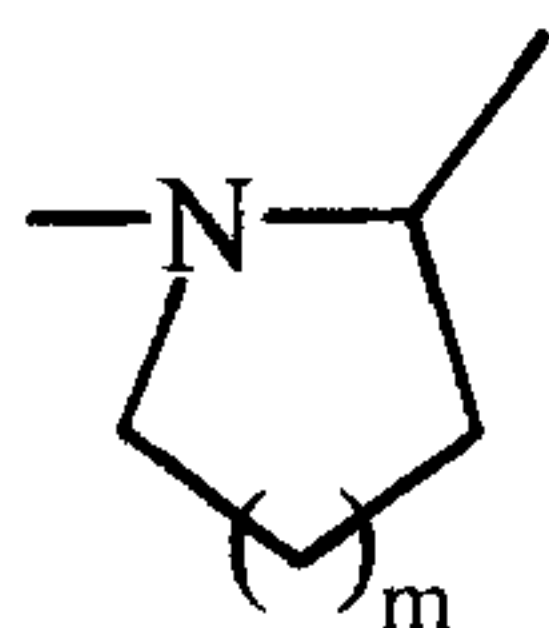
20  est en position méta du noyau phénoxy qui le porte.

7- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 tels que

 est en position para du noyau phénoxy qui le porte.

- 33 -

8- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 tels que A représente un atome d'azote et forme avec le groupement $-CHR_3-$ adjacent le cycle



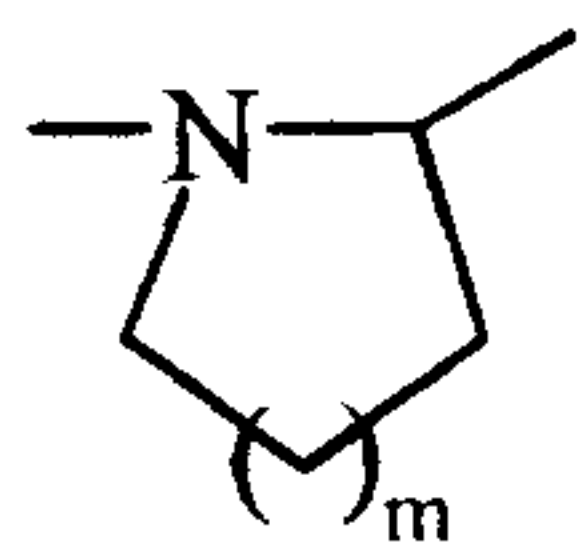
dans lequel m représente 1, 2 ou 3, et préférentiellement 1.

9- Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le {3-[(5,5-dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]phényl}méthanamine ainsi que ses sels d'addition.

10- Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{3-[(5,5-dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzyl}méthanesulfonamide ainsi que ses sels d'addition.

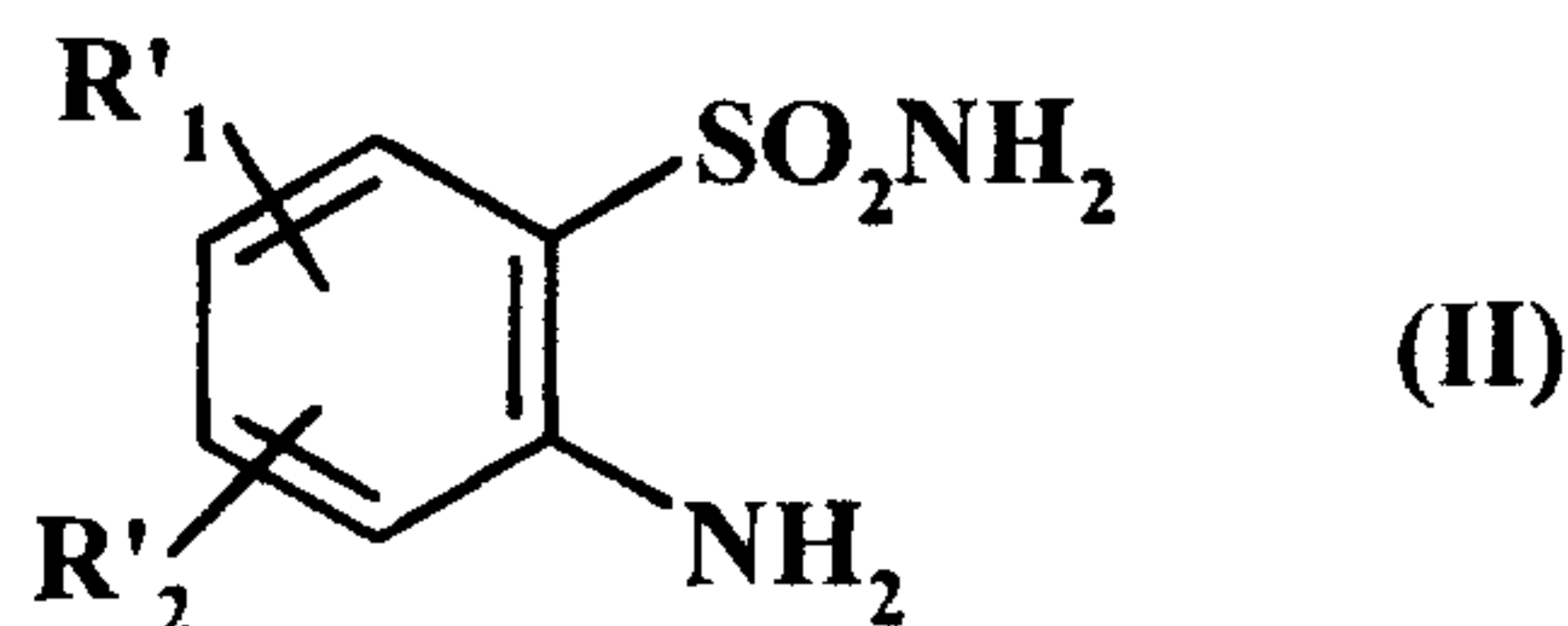
10 11- Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{4-[(5,5-dioxido-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazin-7-yl)oxy]benzyl}méthanesulfonamide ainsi que ses sels d'addition.

12- Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 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, caractérisé en ce que l'on utilise

comme produit de départ un composé de formule (II) :



(II)

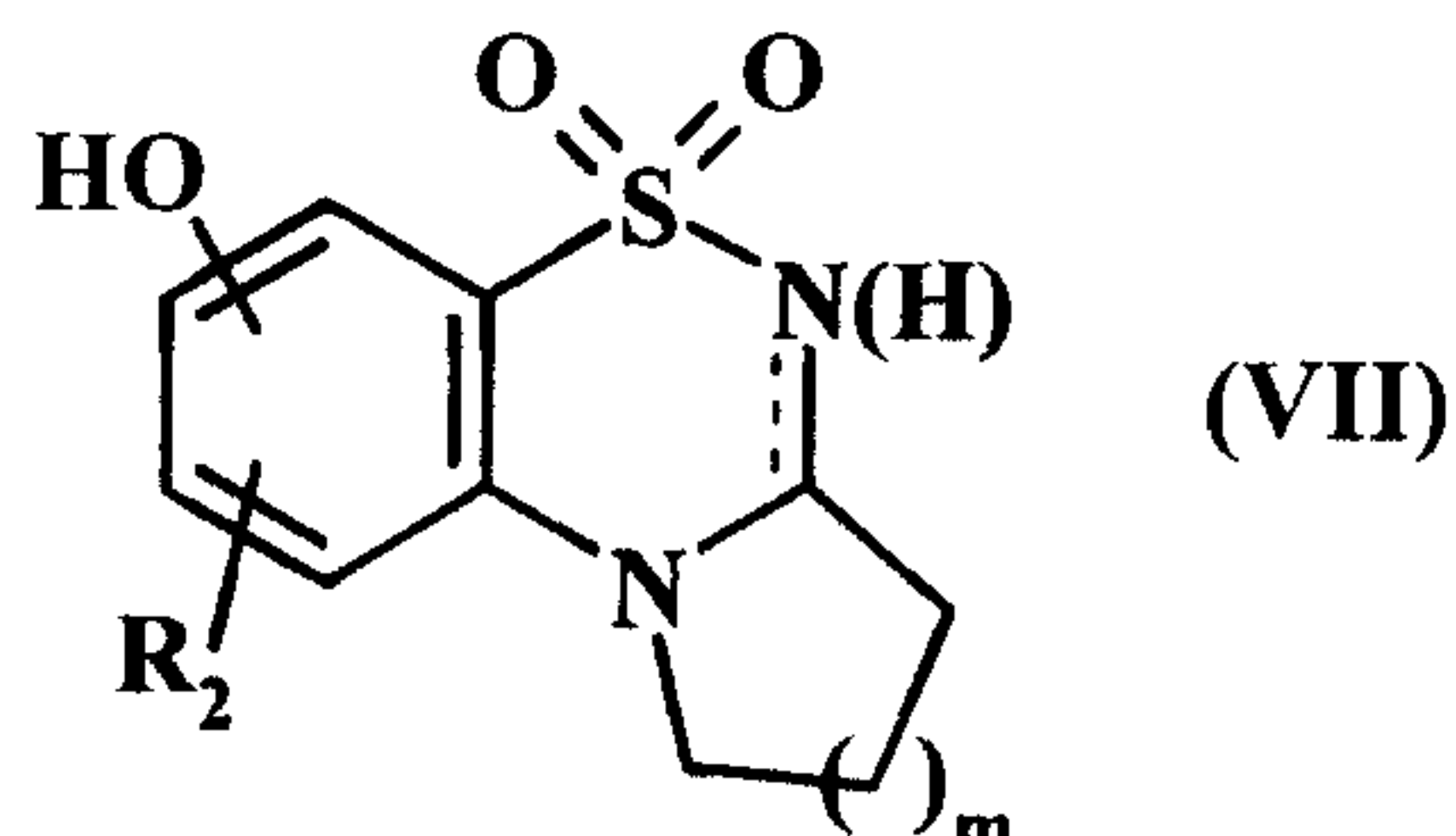
dans laquelle :

20 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,

- 35 -

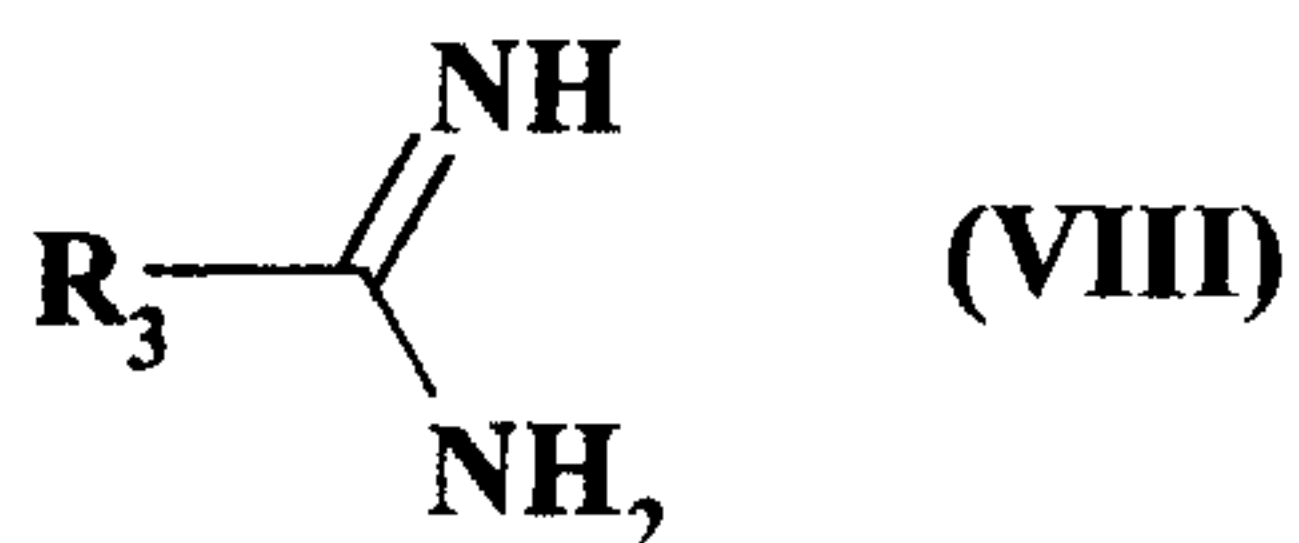
pour conduire au composé de formule (VII) :



dans laquelle R_2 est tel que défini dans la formule (I) et m est tel que défini précédemment,

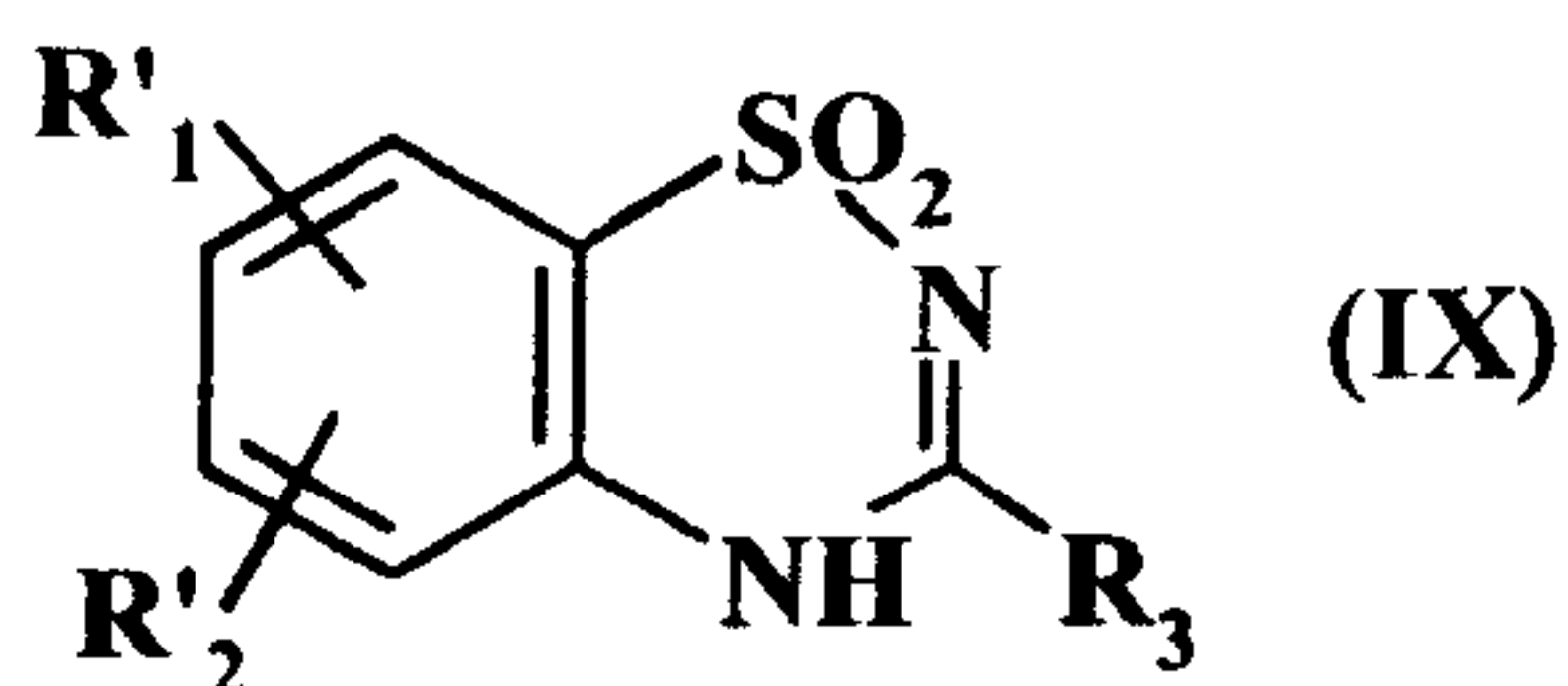
(b) soit cyclisé :

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



dans laquelle R_3 est tel que défini dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (IX) :

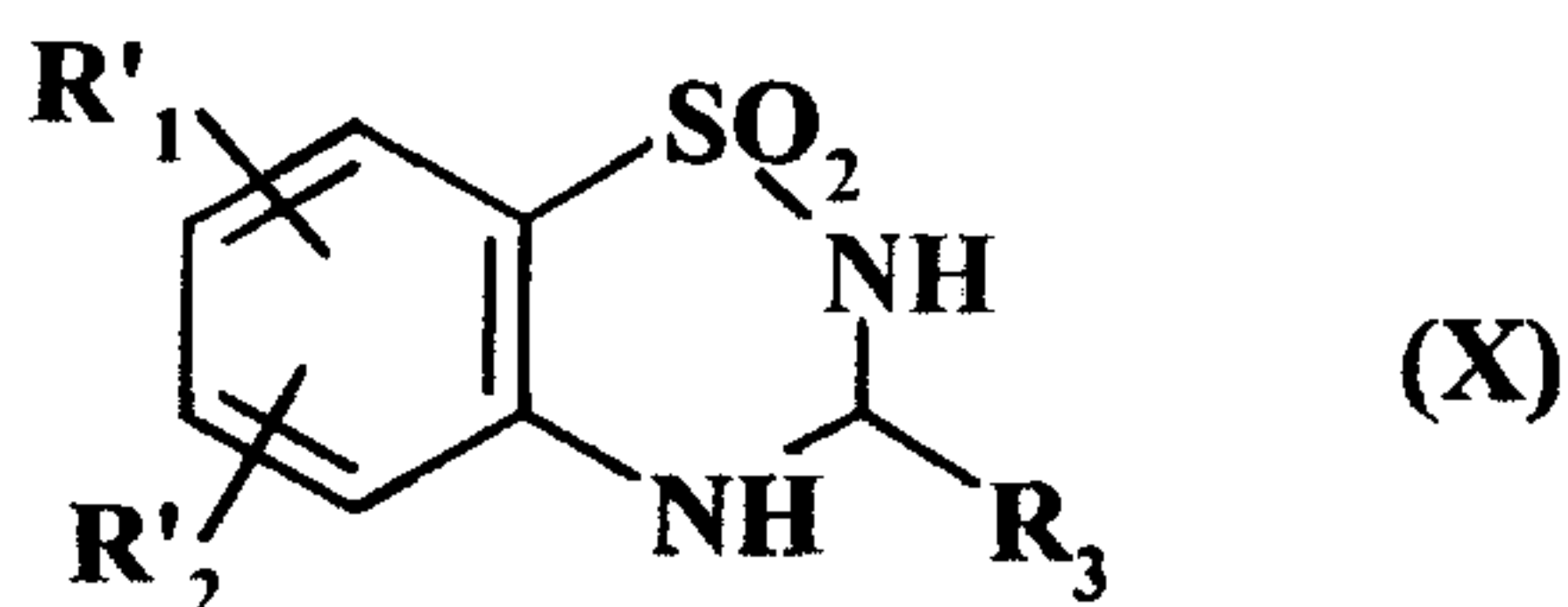


10 dans laquelle R'_1 , R'_2 , et R_3 ont la même signification que précédemment,

qui est :

◆ ou bien réduit par un hydrure métallique,

pour conduire au composé de formule (X) :

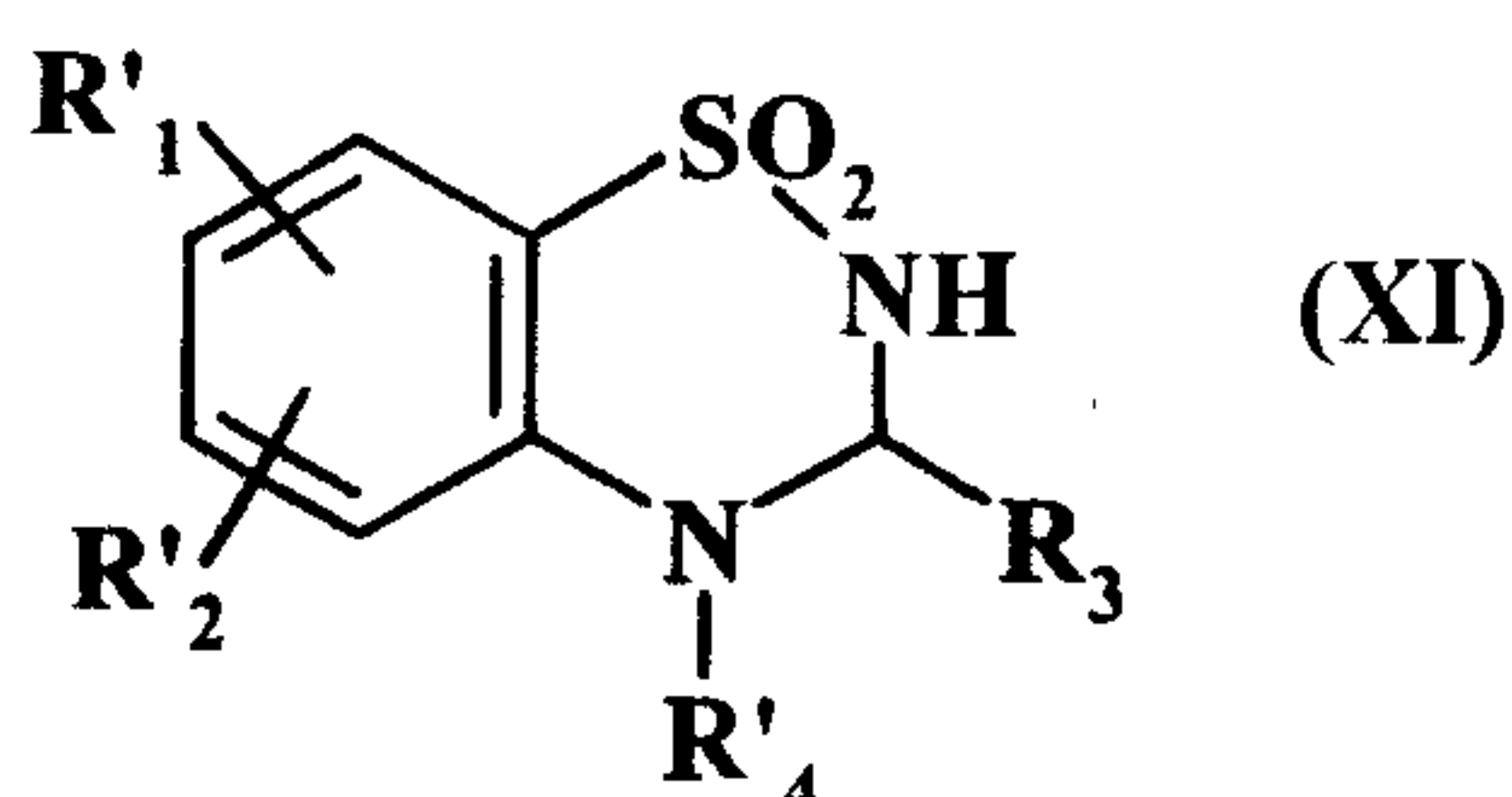


15 dans laquelle R'_1 , R'_2 , et R_3 ont la même signification que précédemment,

- 36 -

- ♦ 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,

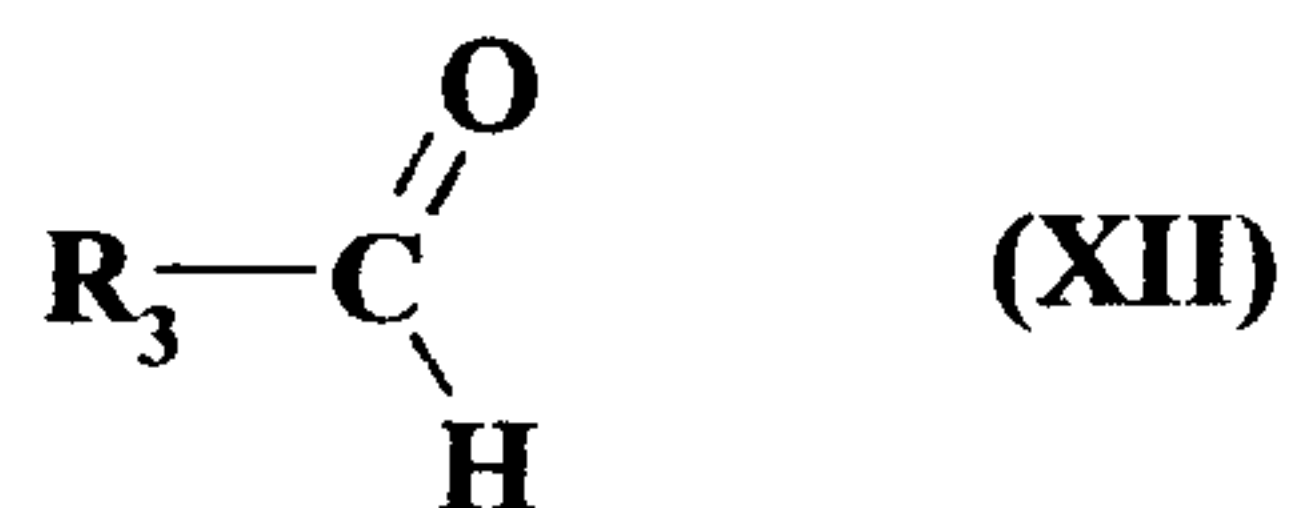
pour conduire au composé de formule (XI) :



5

dans laquelle R'_1 , R'_2 , R_3 et R'_4 ont la même signification que précédemment,

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



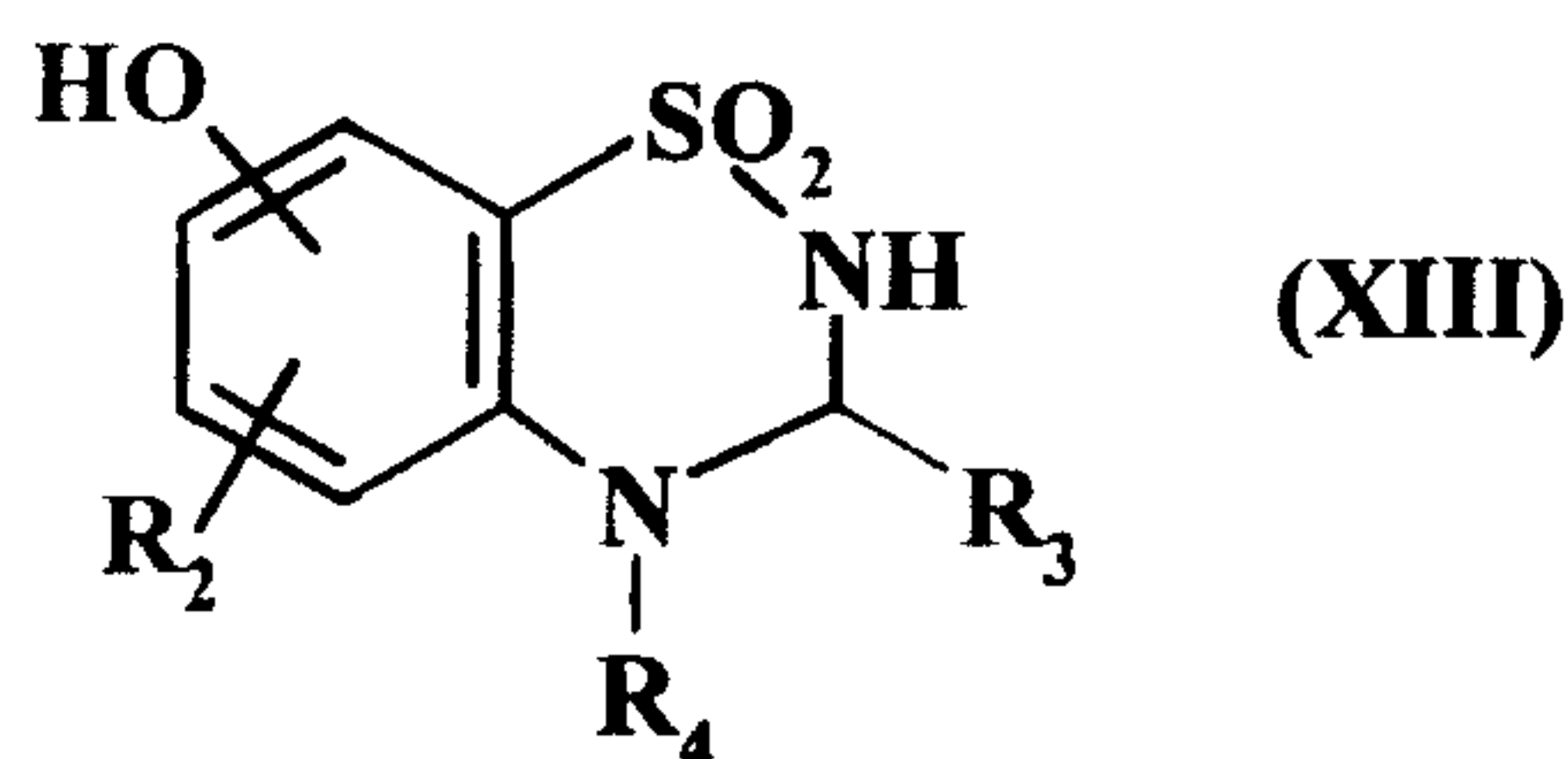
dans laquelle R_3 est tel que défini dans la formule (I),

10 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 (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, en groupements hydroxy,

pour conduire au composé de formule (XIII) :

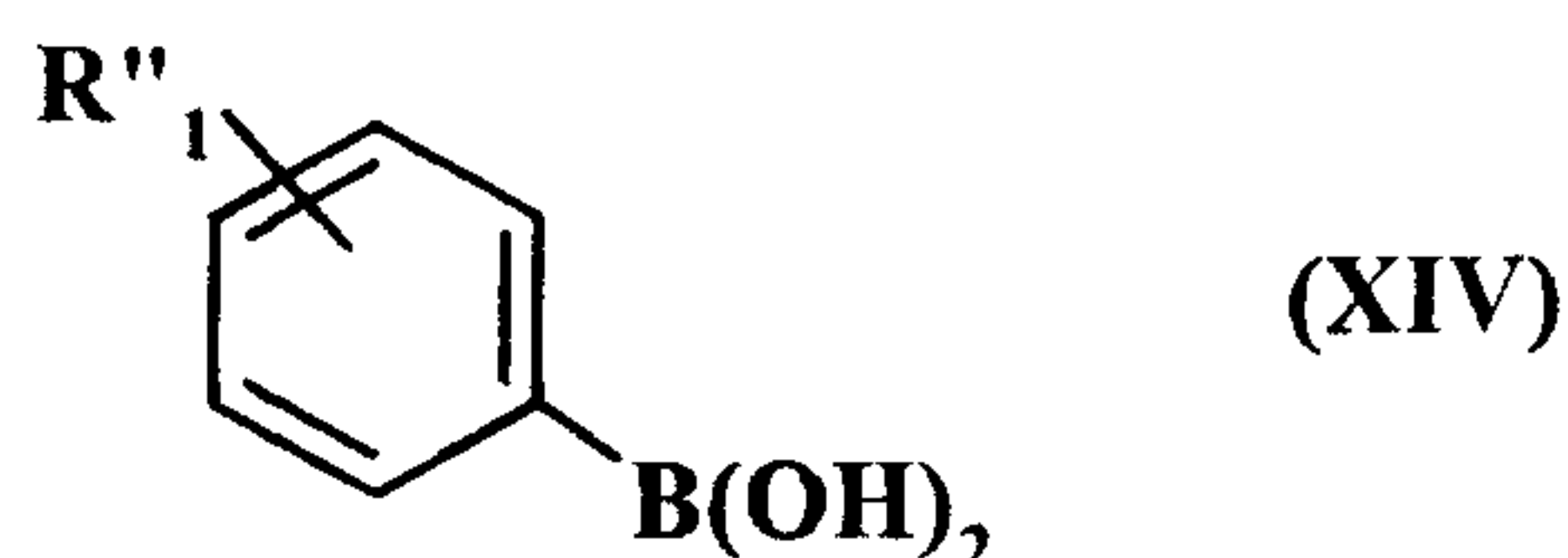


15

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

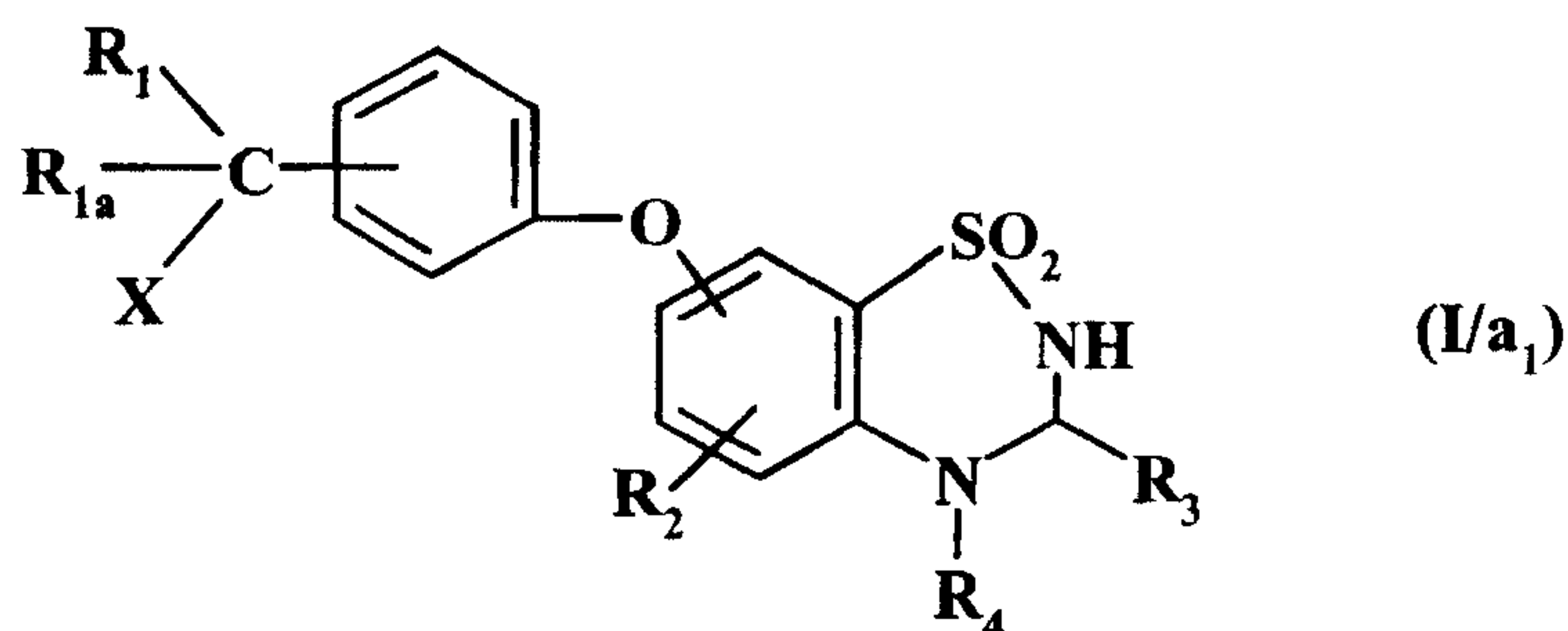
composé de formule (VII) ou (XIII) que l'on fait réagir avec un dérivé d'acide boronique de formule (XIV) :

- 37 -

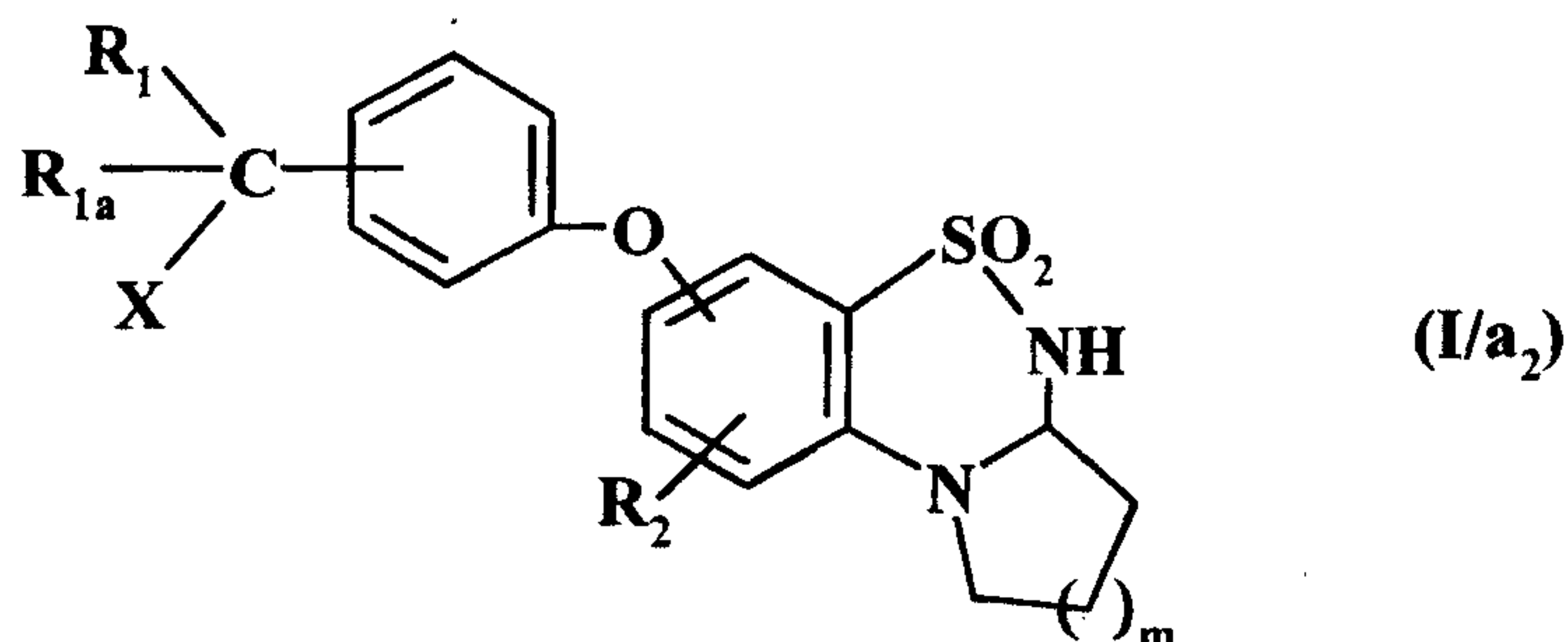


dans laquelle R''_1 représente un groupement cyano ou un groupement $R_1R_{1a}XC-$ tel que défini dans la formule (I),

pour conduire, (après transformation éventuelle du groupement R''_1 quand celui-ci représente un groupement cyano en groupement NR_6R_7 tel que défini dans la formule (I)),
 5 au composé de formule (I/a₁) ou (I/a₂), cas particuliers des composés de formule (I) :



dans laquelle R_1 , R_{1a} , R_2 , R_3 , R_4 et X ont la même signification que dans la formule (I),



10 dans laquelle R_1 , R_{1a} , R_2 , m et X ont la même signification que dans la formule (I),

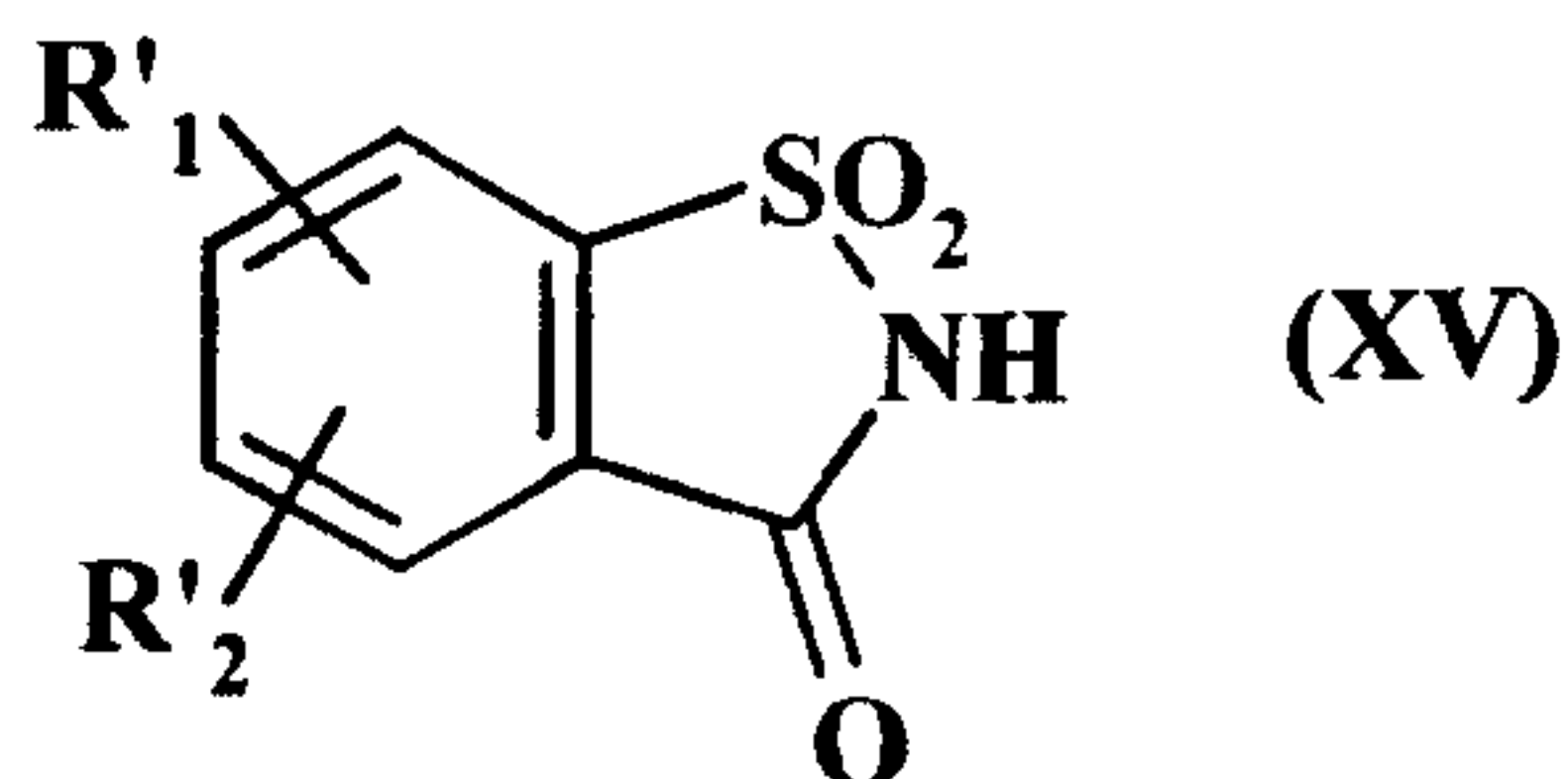
composés de formule (I/a₁) ou (I/a₂) :

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
 15 pharmaceutiquement acceptable.

13- Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle A représente un groupement CR_4R_5 caractérisé en ce que l'on utilise comme

- 38 -

produit de départ, un composé de formule (XV) :

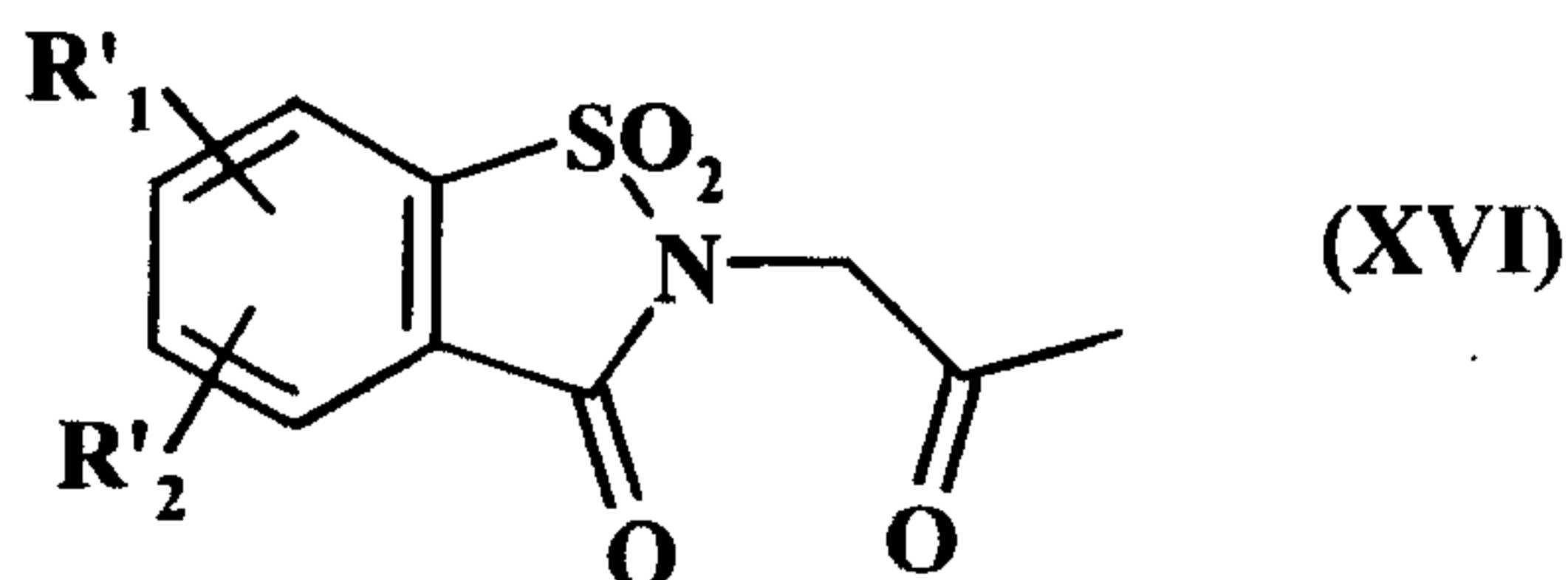


dans laquelle :

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

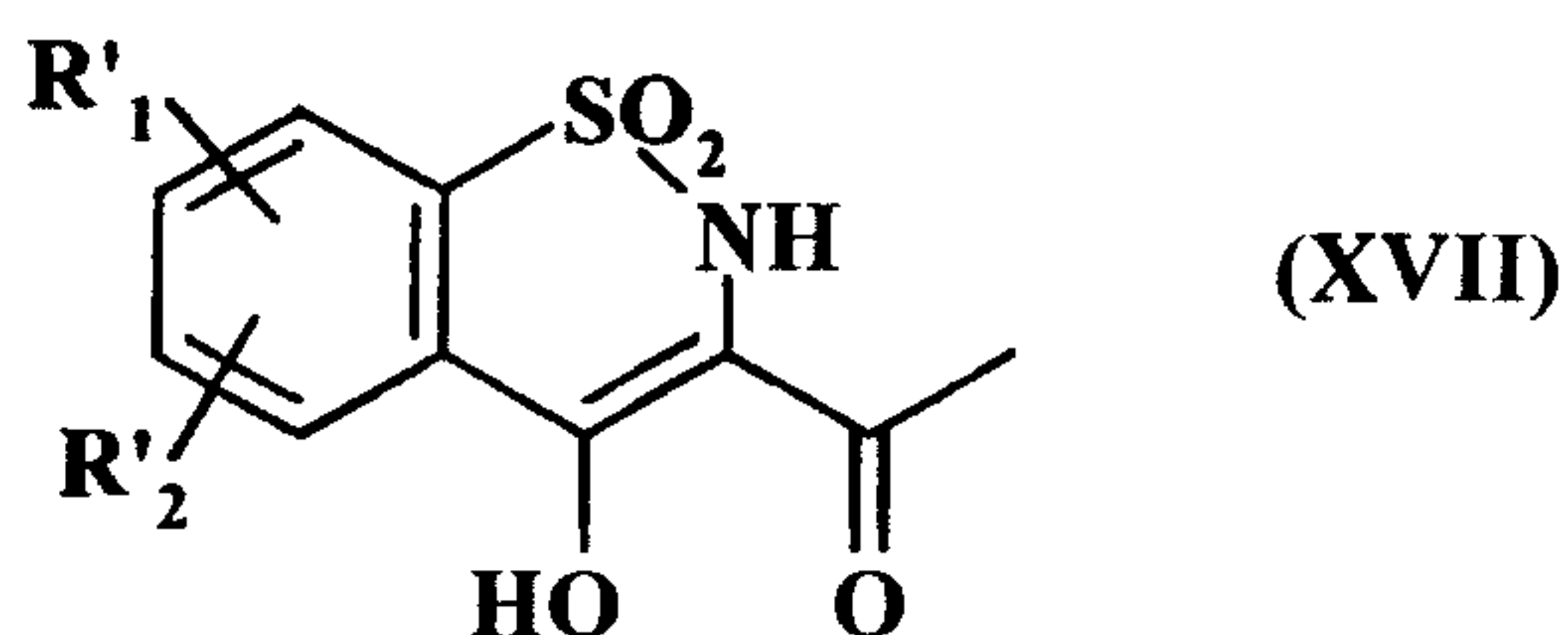
- 5 R'₂ représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

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



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

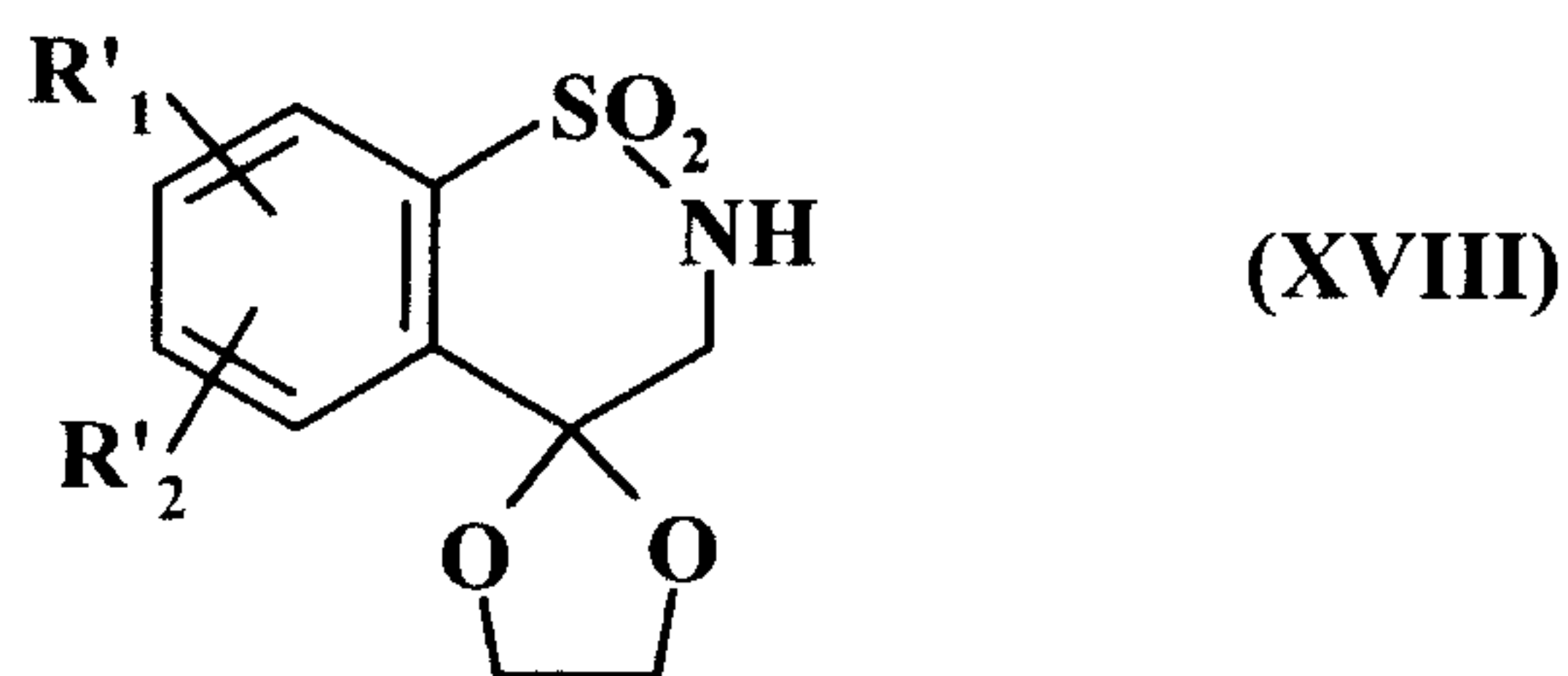
qui subit un réarrangement en milieu basique, pour conduire au composé de formule (XVII) :



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

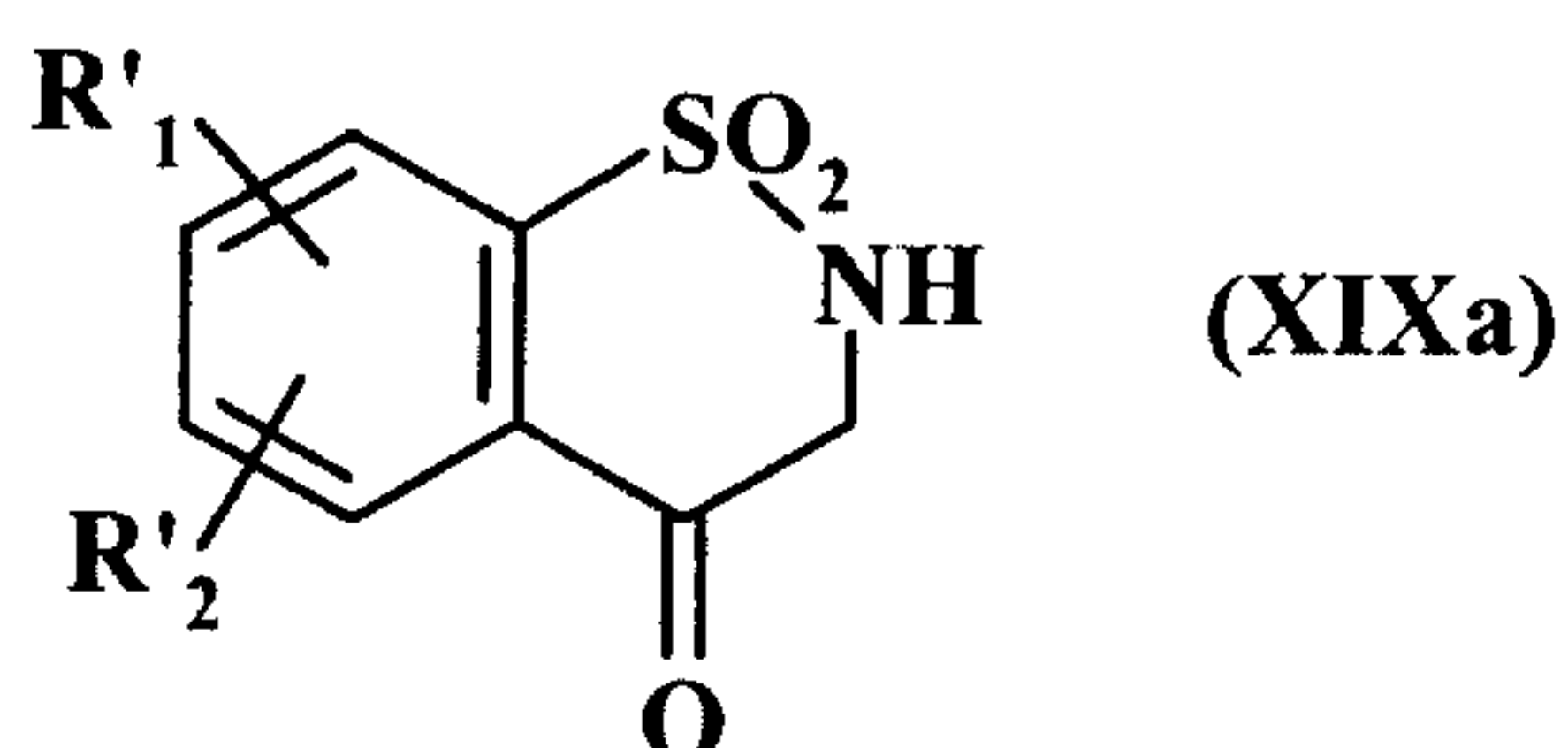
- 15 qui est déacétylé par chauffage au reflux en milieu benzénique en présence d'un excès d'éthylèneglycol et d'une quantité catalytique d'acide *p*-toluène sulfonique, pour conduire au composé de formule (XVIII) :

- 39 -



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) :

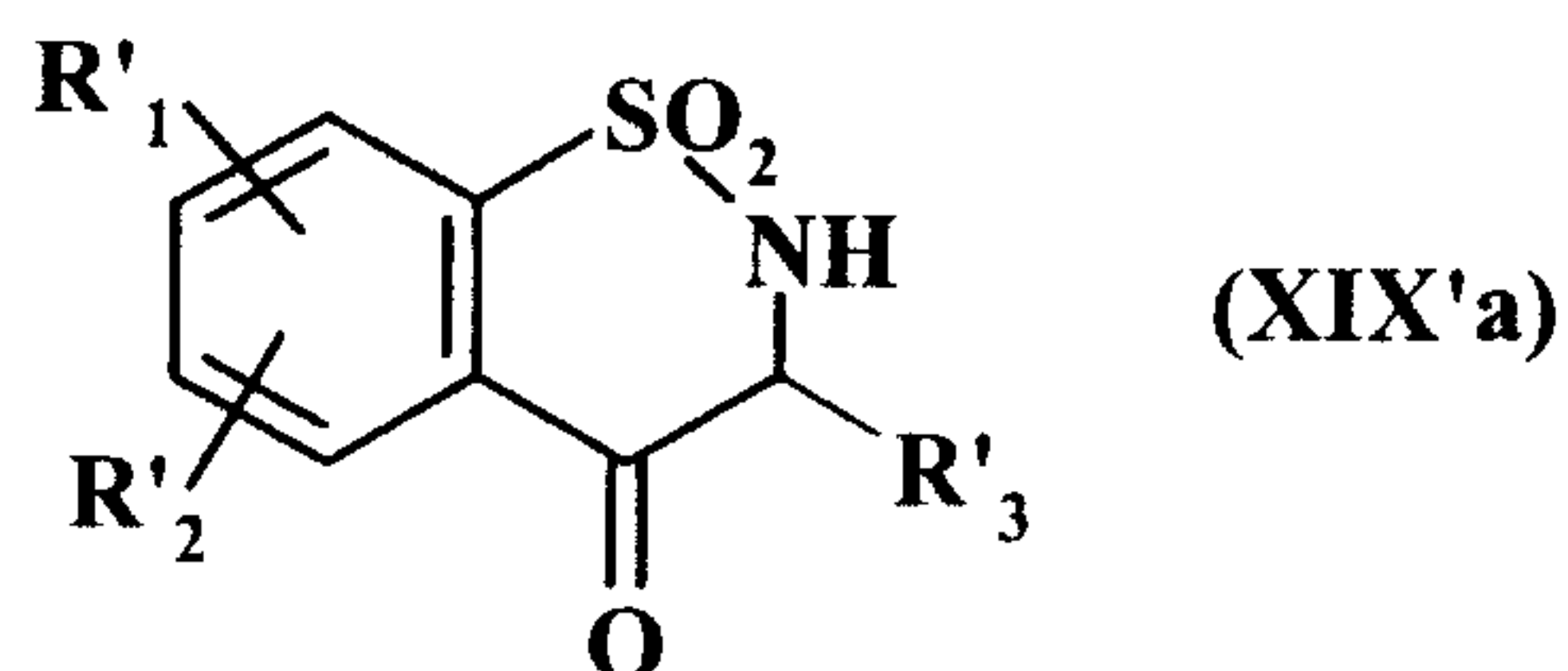


5 dans laquelle R'_1 et R'_2 ont la même signification que précédemment,

dont, éventuellement, selon la nature du groupement R_3 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,

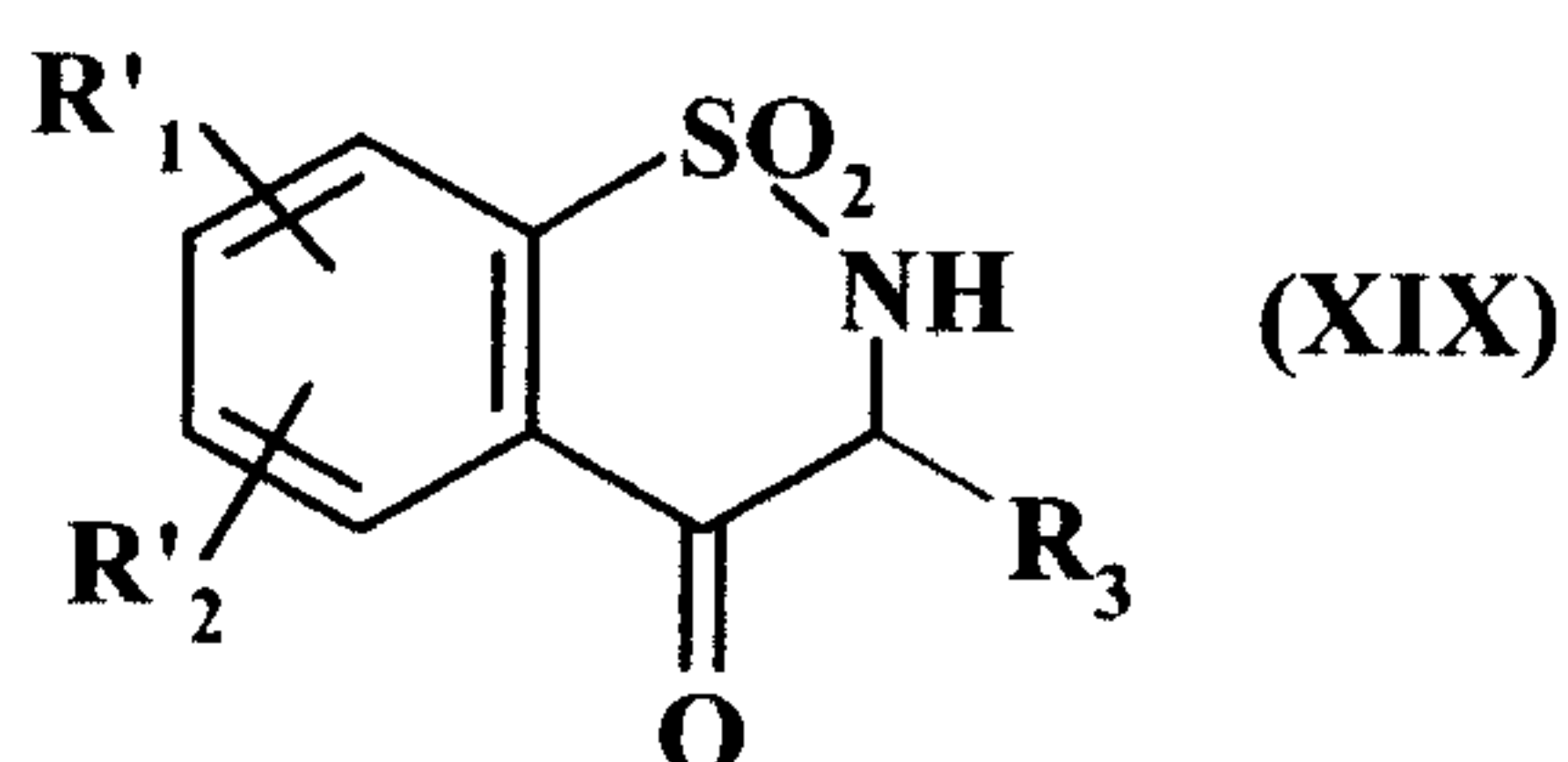
dans laquelle R'_3 représente un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié ou un
10 groupement cycloalkyle (C_3 - C_7) et P représente un groupe partant,

pour conduire après déprotection de l'atome d'azote, au composé de formule (XIX'a) :



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

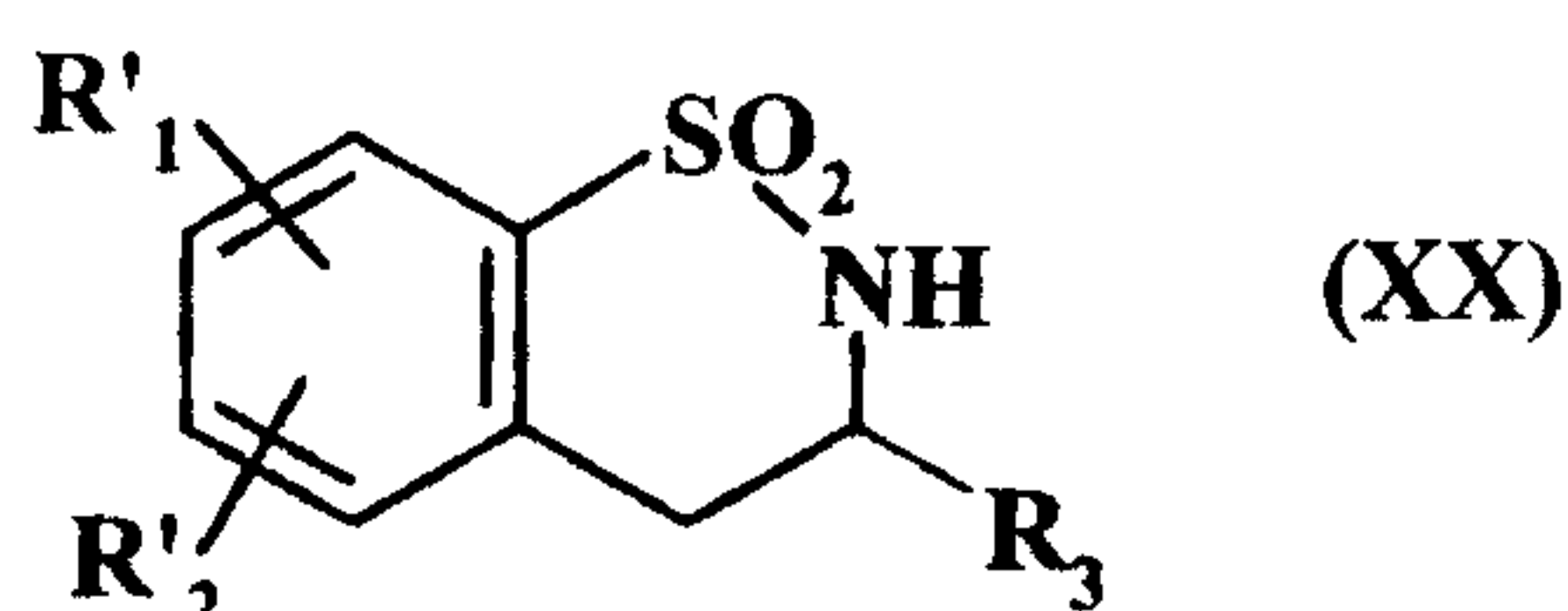
composé de formule (XIXa) et (XIX'a) représentés par la formule (XIX) :



- 40 -

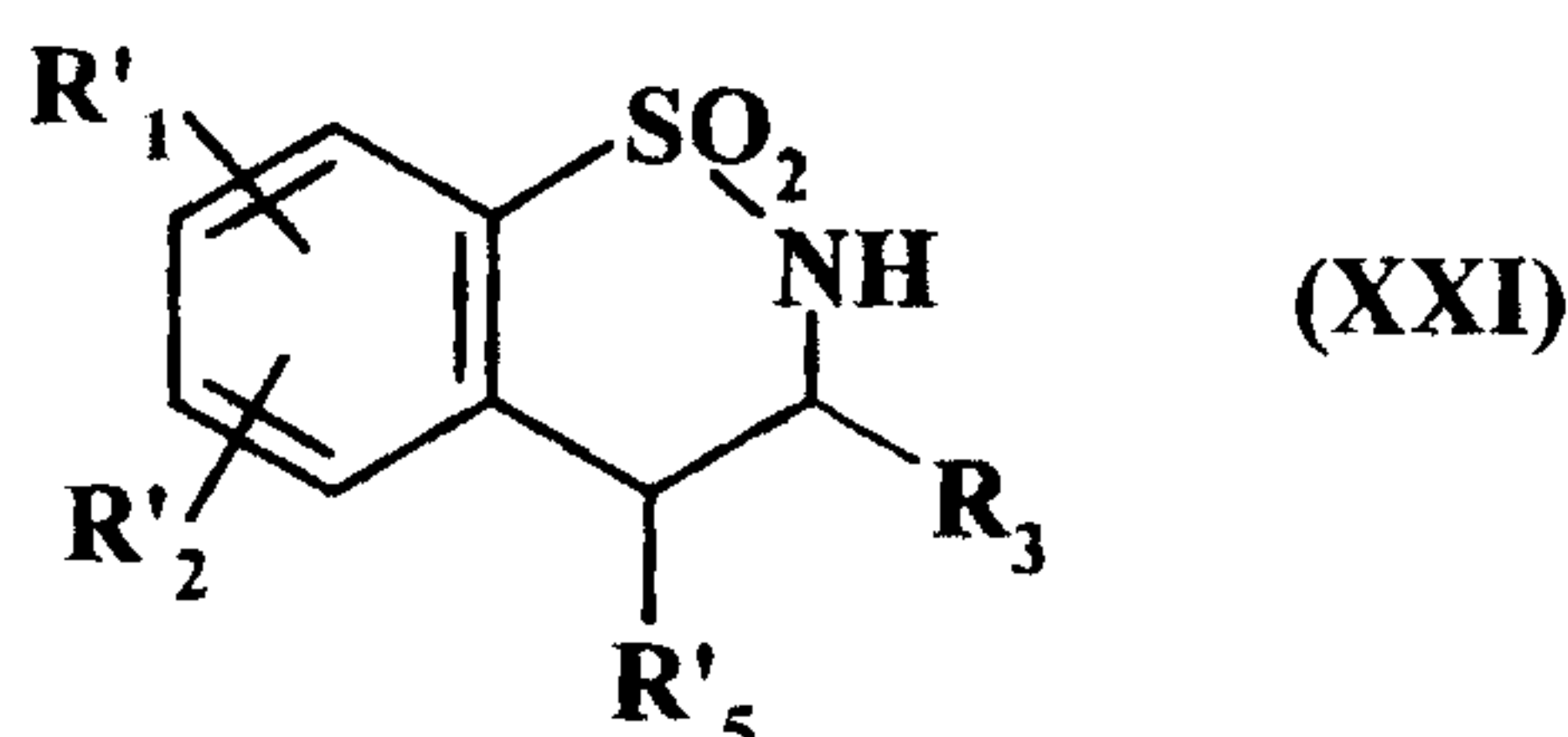
dans laquelle R'_1 et R'_2 ont la même signification que précédemment et R_3 est tel que défini dans la formule (I), qui :

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



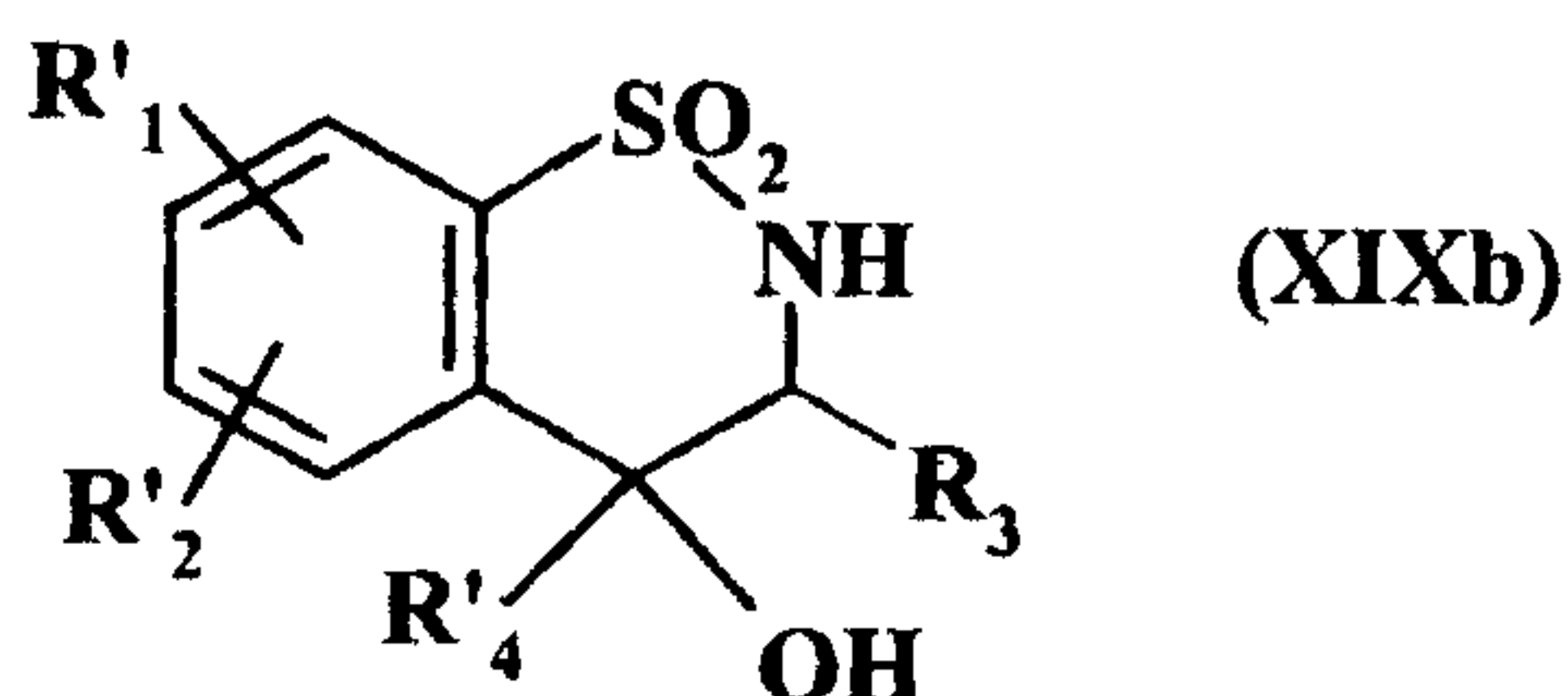
5 dans laquelle R'_1 et R'_2 ont la même signification que précédemment,

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



10 dans laquelle R'_1 , R'_2 et R_3 ont la même signification que précédemment, et R'_5 représente un atome d'halogène,

- **soit** subit l'action d'un organomagnésien R'_4MgBr dans lequel R'_4 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, pour conduire au composé de formule (XIXb) :

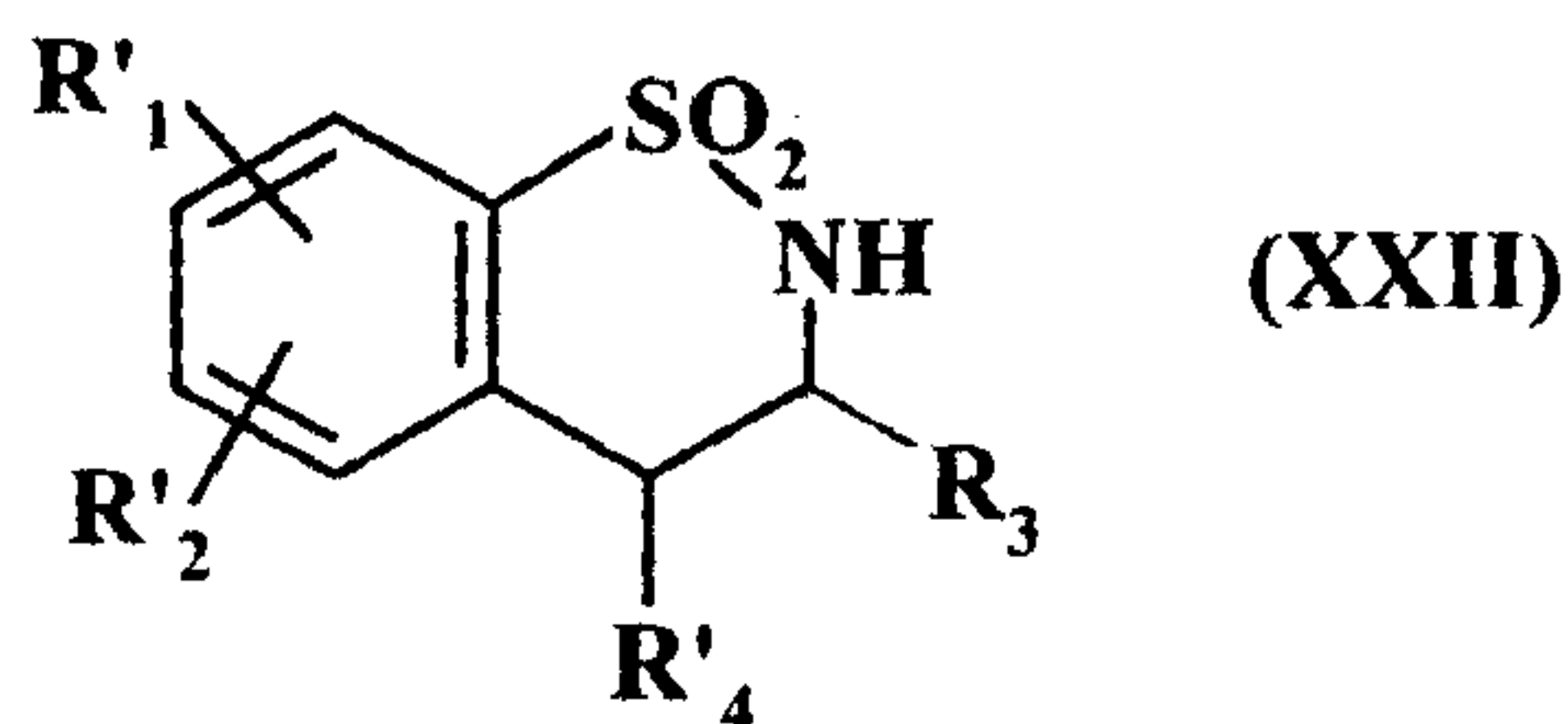


15 dans laquelle R'_1 , R'_2 , R_3 et R'_4 ont la même signification que précédemment,

composé de formule (XIXb) :

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

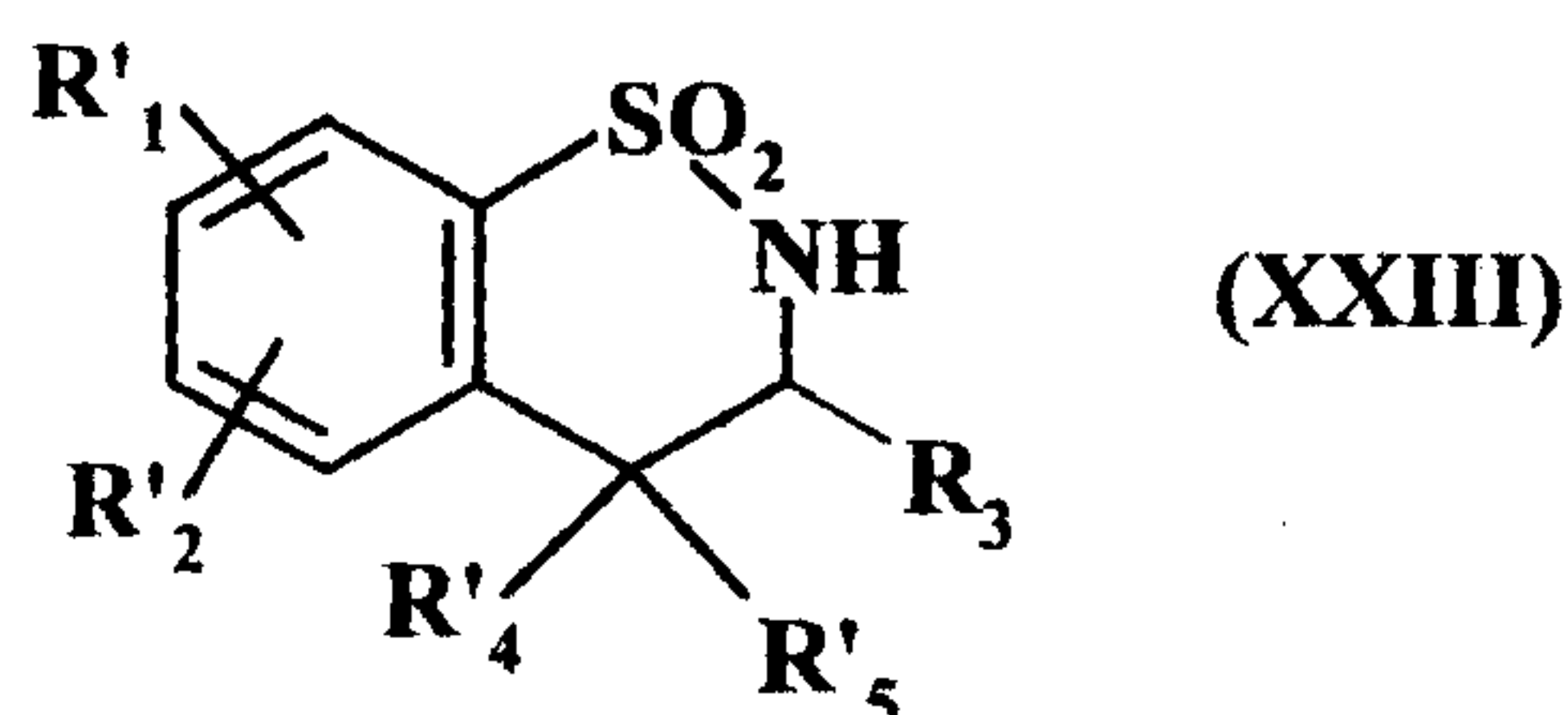
- 41 -



dans laquelle R'_1 , R'_2 , R_3 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,

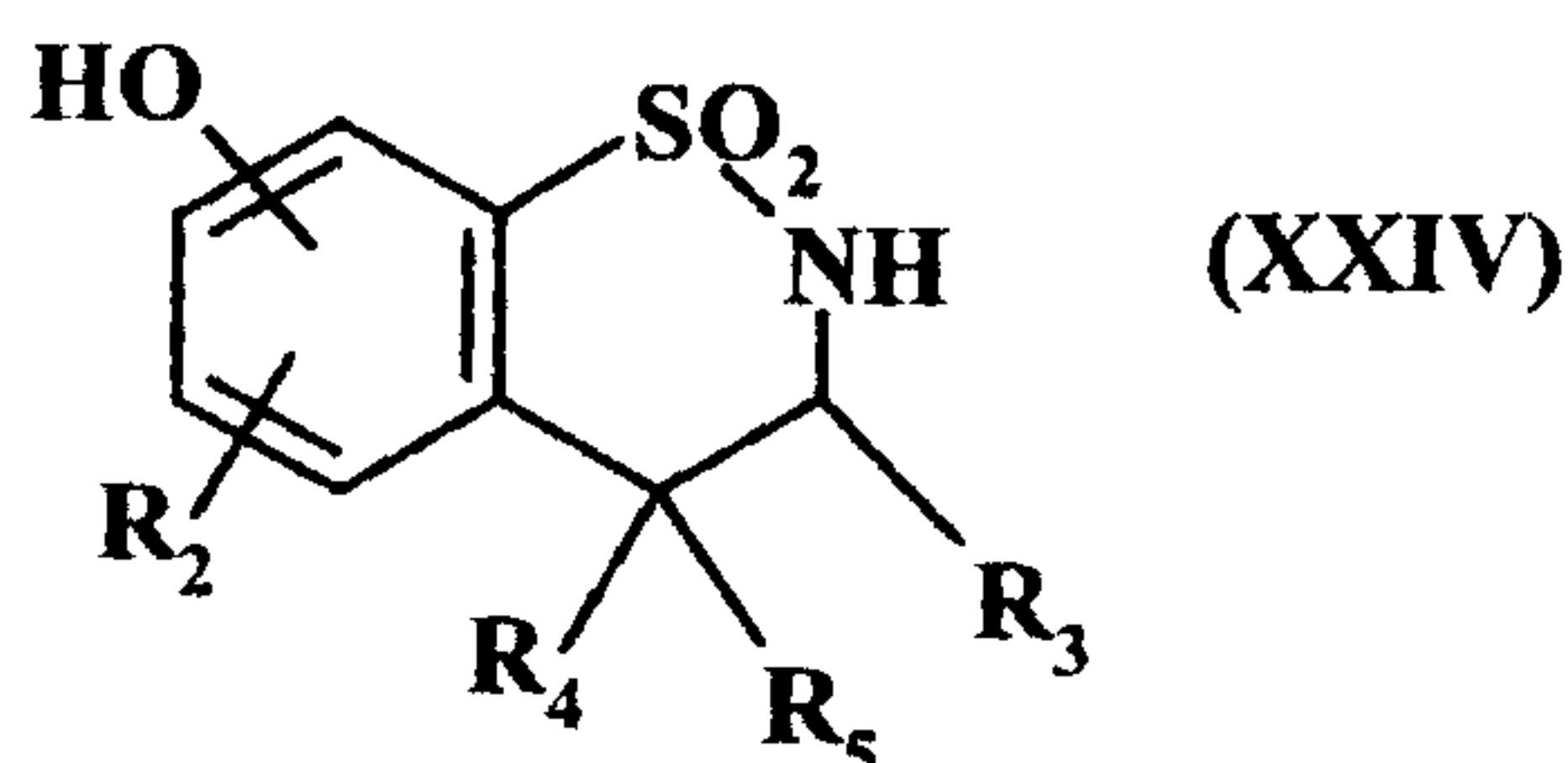
5 pour conduire au composé de formule (XXIII) :



dans laquelle R'_1 , R'_2 , R_3 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
 10 groupement R'_2 lorsque celui-ci représente un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, en groupements hydroxy,

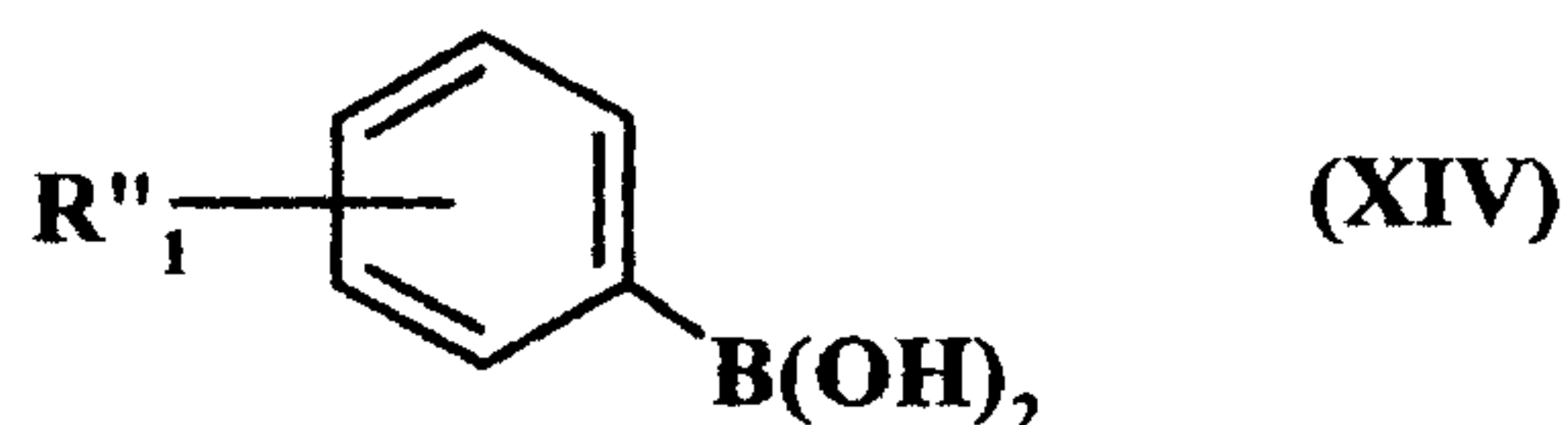
pour conduire au composé de formule (XXIV) :



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

15 composé de formule (XXIV),

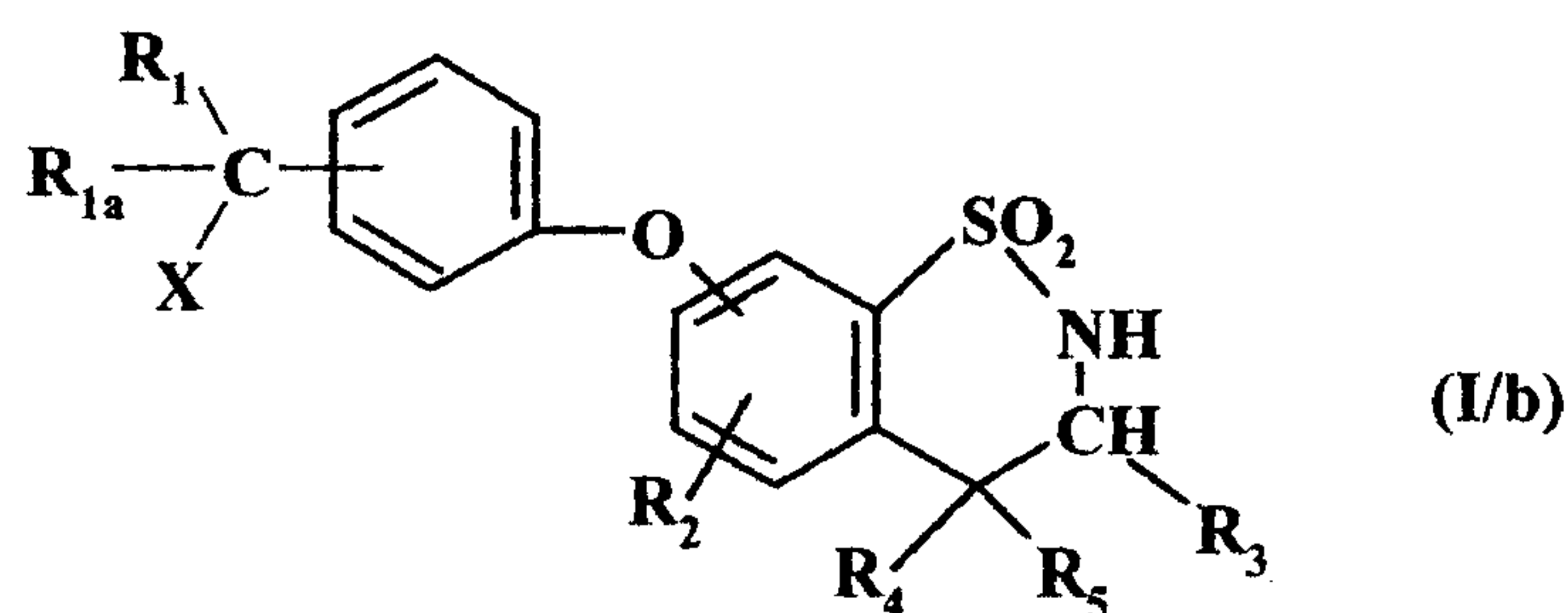
que l'on fait réagir avec un dérivé d'acide boronique de formule (XIV) :



- 42 -

dans laquelle R''_1 représente un groupement cyano ou un groupement $R_1R_{1a}XC-$ tel que défini dans la formule (I),

pour conduire, (après transformation éventuelle du groupement R''_1 quand celui-ci représente un groupement cyano en groupement NR_6R_7 tel que défini dans la formule (I)),
 5 au composé de formule (I/b), cas particuliers des composés de formule (I) :

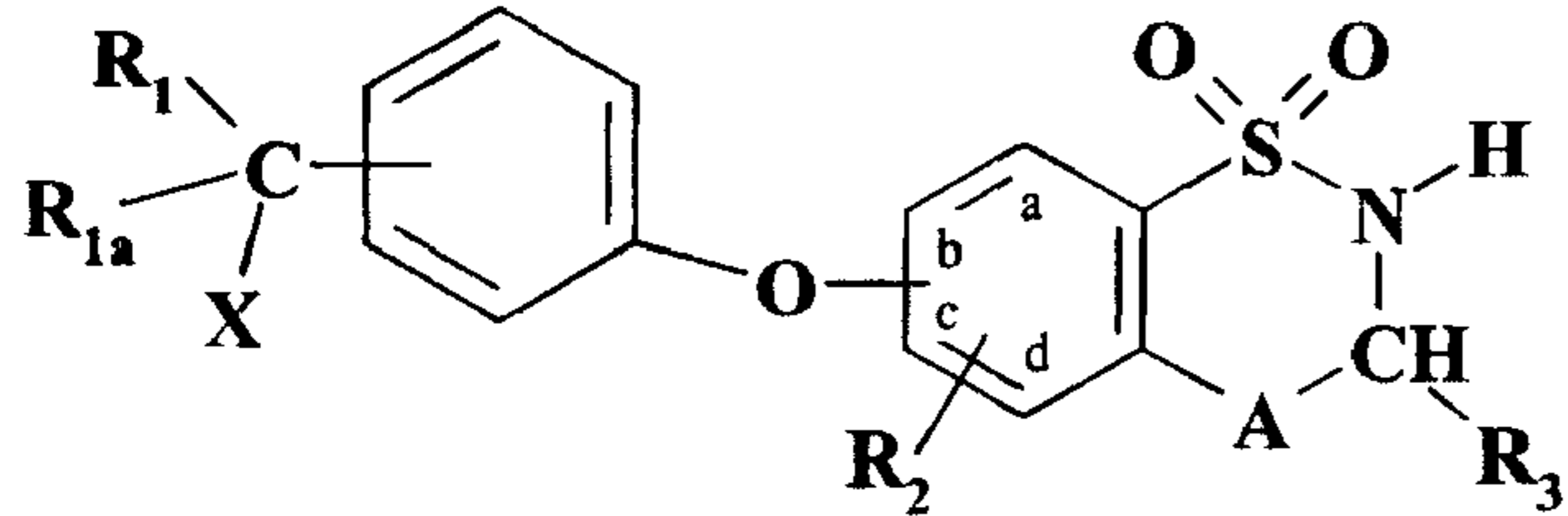


dans laquelle R_1 , R_{1a} , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et X ont la même signification que dans la formule (I),

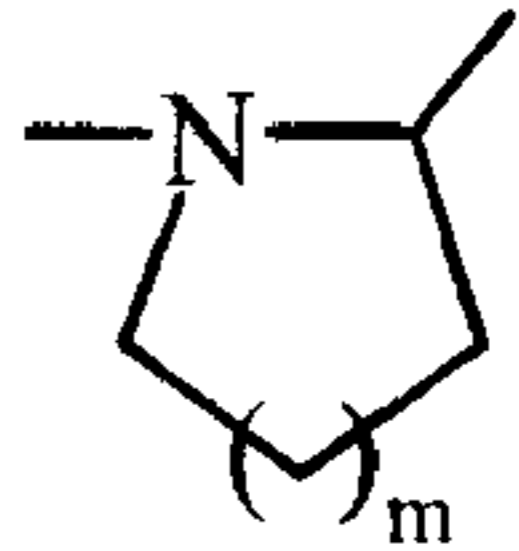
composé de formule (I/b), que l'on purifie le cas échéant selon une technique classique de purification, dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de
 10 séparation et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement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

14- Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

15 **15-** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 14 contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 utiles en tant que médicaments, comme modulateurs AMPA.



(I)



(II)