



(51) Classification internationale des brevets :
C07D 285/36 (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2010/000227

(22) Date de dépôt international :
18 mars 2010 (18.03.2010)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
09/01300 20 mars 2009 (20.03.2009) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **LES LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 35, rue de Verdun, F-92284 Suresnes Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **CORDI, Alexis** [BE/FR]; 8 bis, rue Ledru-Rollin, F-92150 Suresnes (FR). **DESOS, Patrice** [FR/FR]; 49, rue des Bourguignons, F-92270 Bois-Colombes (FR). **LESTAGE, Pierre** [FR/FR]; 9, allée de la Grande Terre, F-78170 La Celle Saint Cloud (FR). **DANOBER, Laurence** [FR/FR]; 82, rue Henri Richaume, F-78360 Montesson (FR).

(74) Représentant commun : **LES LABORATOIRES SERVIER**; 35, rue de Verdun, F-92284 Suresnes Cedex (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

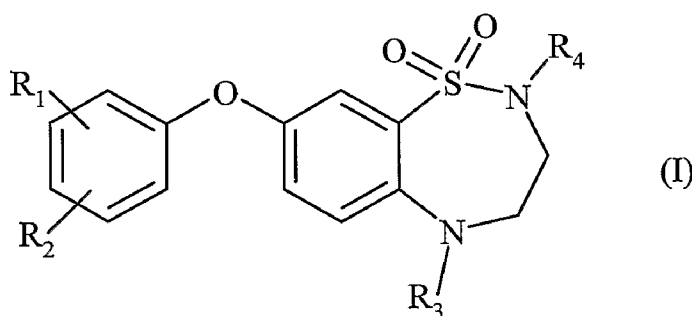
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : BENZOTHIADIAZEPINE DERIVATIVES USED AS AMPA AND NMDA RECEPTOR MODULATORS

(54) Titre : DERIVES DE BENZOTHIADIAZEPINES EN TANT QUE MODULATEURS DES RECEPTEURS AMPA ET NMDA



(57) Abstract : The invention relates to compounds of formula (I), where: R₁ and R₂ are identical or different, each being a hydrogen or halogen atom, or an alkyl, alkoxy, alkylthio, acyl, alkoxycarbonyl, carboxy, hydroxy, hydroxyalkyl, cyano, nitro, amino, substituted or unsubstituted aminocarbonyl, aminosulfonyl, alkylsulfonylaminoalkyl, N-hydroxycarboximidamide or benzyloxy grouping; R₃ is a hydrogen atom or an alkyl, cycloalkyl or cycloalkylalkyl grouping; R₄ is a hydrogen atom or a substituted or unsubstituted alkyl grouping; the invention also relates to the use thereof as positive allosteric modulators of AMPA receptors and agonists of NMDA receptors.

(57) Abrégé : Composés de formule (I) : dans laquelle: R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement alkyle, alkoxy, alkylthio, acyle, alkoxycarbonyle, carboxy, hydroxy, hydroxyalkyle, cyano, nitro, amino, aminocarbonyle substitué ou non, aminosulfonyle, alkylsulfonylaminoalkyle, N-hydroxycarboximidamide ou benzyloxy, R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle, R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle substitué ou non, et leur utilisation comme modulateurs allostériques positifs des récepteurs AMPA et antagonistes des récepteurs NMDA.



- 1 -

DERIVES DE BENZOTHIADIAZEPINES EN TANT QUE MODULATEURS DES RECEPTEURS AMPA ET NMDA

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de benzothiadiazépines, leur procédé
5 de préparation, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent ainsi que leur utilisation en tant que modulateurs allostériques positifs des récepteurs AMPA et antagonistes des récepteurs NMDA.

Il est désormais reconnu que les aminoacides excitateurs, et tout particulièrement le
glutamate, jouent un rôle crucial dans les processus physiologiques de plasticité neuronale
10 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 étroitement associé avec le développement de la maladie d'Alzheimer (Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 1992, 16, 13-24 ; Progress in Neurobiology, 1992, 39, 517-545).

15 Par ailleurs, de nombreux travaux ont démontré 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") est un récepteur-canal au glutamate, perméable au Na^+ et au K^+ et peu
20 perméable au Ca^{2+} . Le récepteur AMPA apparaît être le plus impliqué dans la transmission synaptique excitatrice physiologique rapide et notamment dans les processus de mémorisation. Pour exemple, l'apprentissage a été montré comme étant associé à une augmentation du nombre de récepteurs AMPA au niveau des contacts synaptiques dans l'hippocampe, l'une des zones cérébrales essentielles aux processus mnémocognitifs. De
25 même, les agents nootropes tels que l'aniracetam ont été décrits comme modulant positivement les récepteurs AMPA des cellules neuronales (J. Neurochemistry, 1992, 58, 1199-1204).

- 2 -

Un second récepteur, le récepteur au NMDA (N-méthyl-D-aspartate), appartient lui aussi à l'une des trois classes de récepteur-canaux au glutamate. La liaison du glutamate et de son co-agoniste, la glycine, est nécessaire pour conduire à l'ouverture du canal et permettre l'entrée de Ca^{2+} dans la cellule (Progress in Neurobiology, 1998, 54, 581-618 ; Handb. Exp. Pharmacol., 2005, 169, 249-303). Les récepteurs NMDA ont également un rôle physiologique important dans l'apprentissage et la mémoire. Néanmoins, une activation excessive de ces récepteurs, qui surviendrait lors d'ischémie et anoxie cérébrales, de crises d'épilepsie, de trauma ou de maladies neurodégénératives, conduit à une entrée excessive de Ca^{2+} dans la cellule qui serait susceptible d'entraîner la mort de celle-ci par un phénomène d'excitotoxicité (Progress in Neurobiology, 1998, 54, 369-415 ; J. Pharmacol. Exp. Ther., 2002, 300, 717-723). En effet, il a été montré que certaines formes de neurotoxicité induite au glutamate sont dépendantes d'une accumulation de Ca^{2+} dans la cellule, qui conduit à une augmentation du stress métabolique des mitochondries et à l'augmentation de la production de radicaux libres. Pour ces raisons, des antagonistes des récepteurs NMDA ont été développés pour leurs propriétés neuroprotectrices, dont la mémantine qui est actuellement indiquée dans le traitement des formes modérément sévères à sévères de la maladie d'Alzheimer (Neuropharmacology, 1999, 38, 735-767 ; Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 2005, 19, 229- 245).

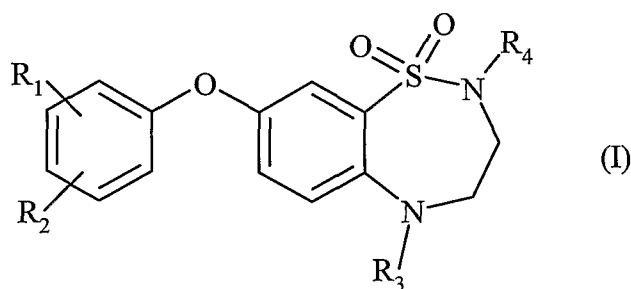
Dans la littérature, très peu de composés de structure benzothiadiazine ont été décrits comme étant des modulateurs positifs des récepteurs AMPA ayant aussi une activité antagoniste du récepteur NMDA (Neuropharmacology, 2004, 46, 1105-1113). Le composé IDRA-21, en particulier, est capable d'améliorer les performances mnésiques.

La demande de brevet WO 99/42456 décrit, entre autres, des dérivés de benzothiadiazine et de benzothiadiazépine en tant que modulateurs des récepteurs AMPA.

Les dérivés de benzothiadiazépines, objets de la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, présentent des activités pharmacologiques à la fois pour le récepteur AMPA et pour le récepteur NMDA, supérieures à celles des composés de structures proches décrits dans l'Art Antérieur.

- 3 -

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



dans laquelle :

- R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun, un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement alkylthio (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement alkoxy-carbonyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement carboxy ; un groupement acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement hydroxy ; un groupement hydroxyalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement cyano ; un groupement nitro ; un groupement amino non-substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement amino substitué par un groupement acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement aminocarbonyl non-substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement aminosulfonyl non-substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement alkyl(C₁-C₆)sulfonylaminoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement N-hydroxycarboximidamide ou un groupement benzyloxy,
- R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, un groupement cycloalkyle (C₃-C₈), ou un groupement cycloalkyl(C₃-C₈)alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

- 4 -

leurs isomères optiques et de position, lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, camphorique.

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

Le groupement R_1 représente préférentiellement un atome d'hydrogène ou le groupement hydroxy ; le groupement hydroxyalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, et plus particulièrement le groupement hydroxyméthyle ; le groupement alkoxy-carbonyl (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, et avantageusement le groupement éthoxy-carbonyl ; le groupement amino, ou le groupement aminocarbonyl substitué par un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, et plus particulièrement le groupement *N*-méthyl-aminocarbonyl. De manière préférée, le groupement R_1 se trouve en position méta ou para. D'une façon particulièrement avantageuse, R_1 représente un atome d'hydrogène.

Les groupements R_2 et R_4 préférés sont l'atome d'hydrogène.

R_3 représente préférentiellement un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle.

Les composés préférés de l'invention sont le :

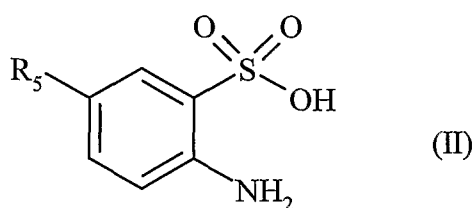
- 8-phénoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépine 1,1-dioxyde ;
- 3-[(1,1-dioxydo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépin-8-yl)oxy]benzoate d'éthyle ;
- 3-[(1,1-dioxydo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépin-8-yl)oxy]-*N*-méthylbenzamide ;

- 5 -

- {3-[(1,1-dioxydo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépin-8-yl)oxy]phényl} méthanol ;
- 4-[(1,1-dioxydo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépin-8-yl)oxy]phénol ;
- 4-[(5-méthyl-1,1-dioxydo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépin-8-yl)oxy]phénol ;
- 4-[(1,1-dioxydo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépin-8-yl)oxy]aniline.

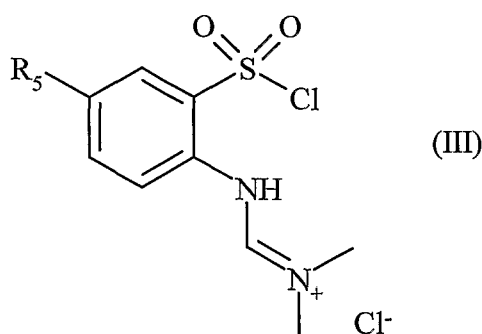
Les sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés de l'invention font partie intégrante de l'invention.

L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



dans laquelle R₅ représente un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

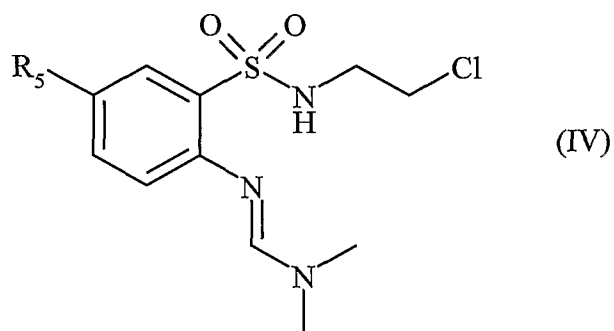
qui est mis en réaction avec le chlorure de thionyle en présence de diméthylformamide, pour conduire au composé de formule (III) :



dans laquelle R₅ est tel que défini précédemment,

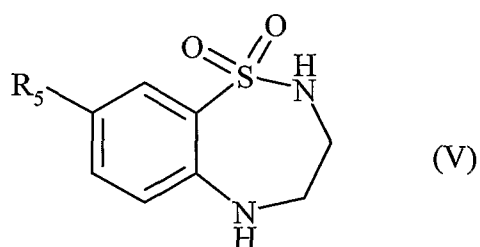
- 6 -

qui subit alors l'action de la 2-chloroéthylamine en milieu basique, pour conduire au composé de formule (IV) :



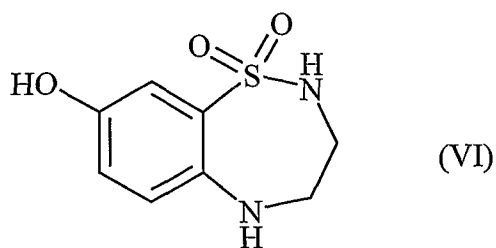
dans laquelle R_5 est tel que défini précédemment,

- 5 qui, après déprotection en milieu acide, est ensuite cyclisé pour conduire au composé de formule (V) :



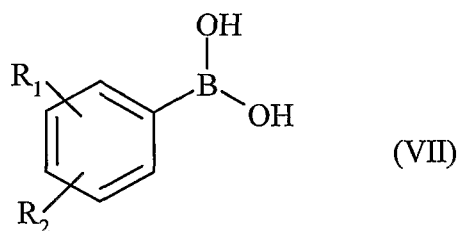
dans laquelle R_5 est tel que défini précédemment,

qui subit alors l'action du tribromure de bore, pour conduire au composé de formule (VI) :



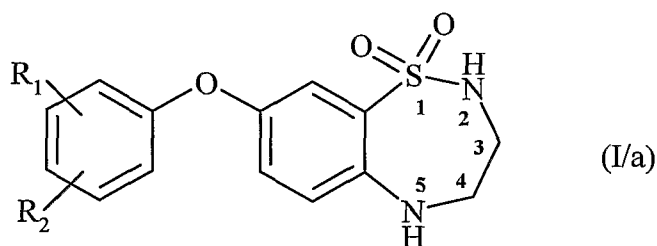
- 7 -

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



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

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



5

dans laquelle R₁ et R₂ sont tels que définis précédemment,

une variante dans la préparation du composé de formule (I/a) consistant, une fois l'étape de couplage sur le composé de formule (VI) réalisée, en l'utilisation des réactions classiques de chimie afin de modifier, dans un deuxième temps, les substituants du dérivé de l'acide boronique,

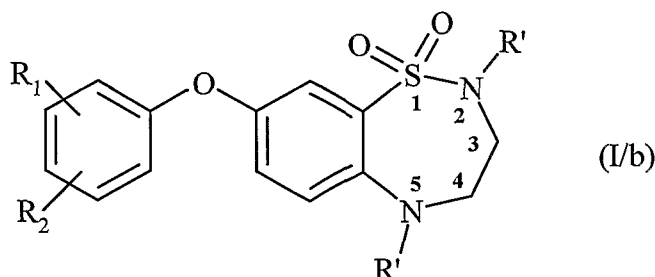
10

composé de formule (I/a) qui peut alors subir, si nécessaire :

- **soit** une double alkylation sur les azotes en positions 2 et 5, par action d'une base forte en présence d'un agent d'alkylation R'-X dans lequel R' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié et X représente un atome d'halogène, pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :

15

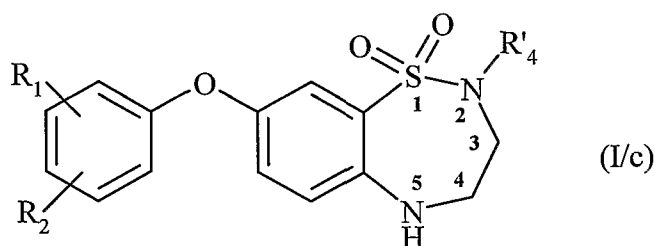
- 8 -



dans laquelle R_1 , R_2 et R' sont tels que définis précédemment,

- **soit** une alkylation sur l'azote en position 2, par action d'une base en présence d'un agent d'alkylation R'_4 -X dans lequel R'_4 représente un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène et X représente un atome d'halogène,

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

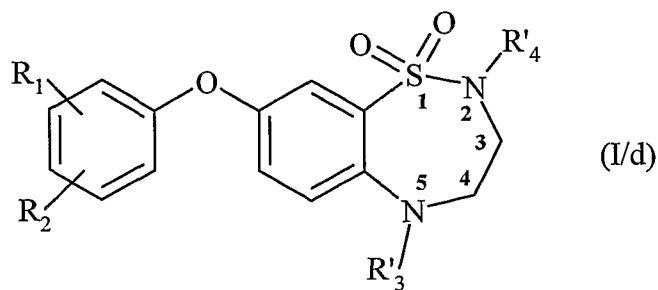


dans laquelle R_1 , R_2 et R'_4 sont tels que définis précédemment,

qui peut, éventuellement, subir une alkylation sur l'azote en position 5, par action d'une base en présence d'un agent d'alkylation R'_3 -X dans lequel R'_3 représente un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, un groupement cycloalkyle (C_3 - C_8) ou un groupement cycloalkyl(C_3 - C_8)alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, et X représente un atome d'halogène,

pour conduire au composé de formule (I/d) :

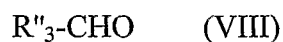
- 9 -



dans laquelle R_1 , R_2 , R'_3 et R'_4 sont tels que définis précédemment,

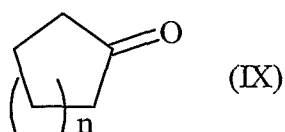
- 5 ▪ **soit** une alkylation sur l'azote en position 5, par une réaction d'amination réductrice avec un agent réducteur, tel que le triacétoxyborohydrure ou le cyanoborohydrure de sodium, en présence :

- soit du [(1-éthoxycyclopropyl)oxy]triméthylsilane,
- soit d'un composé de formule (VIII) :



10 dans laquelle R''_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ($C_1\text{-}C_5$) linéaire ou ramifié, un groupement cycloalkyle ($C_3\text{-}C_8$) ou cycloalkyl($C_3\text{-}C_8$)alkyle ($C_1\text{-}C_5$) linéaire ou ramifié,

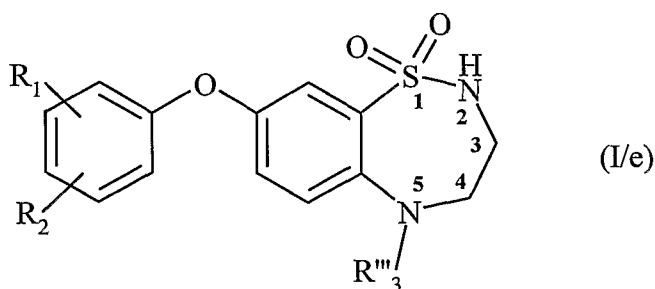
- soit d'un composé de formule (IX) :



dans laquelle $0 \leq n \leq 4$,

- 10 -

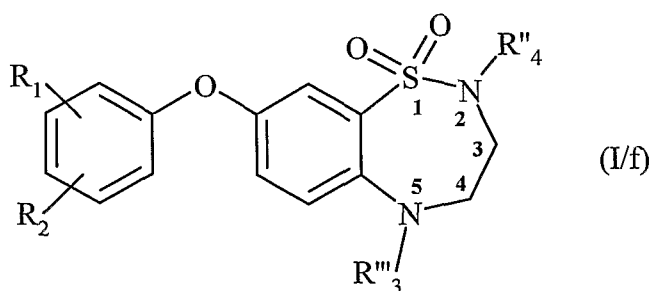
pour conduire au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R'''_3 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C_3-C_8) ou cycloalkyl(C_3-C_8)alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, et R_1 et R_2 sont tels que définis précédemment,

qui peut, éventuellement, subir une alkylation sur l'azote en position 2, par action d'une base en présence d'un agent d'alkylation R''_4-X dans lequel R''_4 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène et X représente un atome d'halogène,

pour conduire au composé de formule (I/f) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R'''_3 et R''_4 sont tels que définis précédemment,

les composés de formule (I/a) à (I/f), qui constituent l'ensemble des composés de formule (I), peuvent être ensuite purifiés selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base

pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères optiques et de position, s'ils existent, selon une technique classique de séparation.

Les composés de formule (II) et (VII) sont commerciaux ou aisément accessibles à l'homme du métier par des réactions de chimie classiques ou décrites dans la littérature.

- 5 Le composé de formule (VI) est nouveau et fait également partie de l'invention à titre d'intermédiaire de synthèse des composés de formule (I).

Les composés de formule (I) selon l'invention présentent des propriétés activatrices des récepteurs AMPA et antagonistes des récepteurs NMDA qui les rendent utiles dans le traitement ou la prévention des maladies neurodégénératives progressives, de la maladie
10 d'Alzheimer, de la maladie de Parkinson, de la maladie de Pick, de la chorée d'Huntington, de la maladie de Korsakoff, de la schizophrénie, des maladies neurodégénératives aiguës, des démences frontales et sous-corticales, des démences vasculaires, de l'épilepsie, des accidents vasculaires cérébraux ainsi que des états dépressifs et anxieux.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe
15 actif au moins 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 (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, percutanée, transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et, notamment, les comprimés simples ou dragéifiés,
20 les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les tablettes, les glossettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, et les suspensions buvables.

La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie
25 d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient. Cette posologie varie de 0,01 mg à 1 g par jour en une ou plusieurs prises.

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 préparatoires connus.

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

5 **EXEMPLE 1 : 8-phénoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépine 1,1-dioxyde**

Stade A : Chlorure de N-[[[2-(chlorosulfonyl)-4-méthoxyphényl]amino]méthylène]-N-méthyl-méthanaminium

A une suspension d'acide 2-amino-5-méthoxybenzènesulfonique (0,152 mol) dans du chlorure de thionyle (0,763 mol), est ajouté goutte à goutte du diméthylformamide
10 (0,152 mol). Le milieu réactionnel est chauffé très progressivement à 70 °C et est maintenu à cette température pendant 1,5 heures. Après refroidissement, la solution réactionnelle sous agitation est traitée par addition de 20 ml de toluène. Il se forme un précipité qui est rapidement filtré, rincé au toluène puis séché à 40 °C sous vide en présence de pastilles de KOH, correspondant au produit du titre.

15 *Stade B : N-(2-chloroéthyl)-2-{[(1E)-(diméthylamino)méthylène]amino}-5-méthoxybenzènesulfonamide*

A une suspension d'un mélange de produit du stade précédent (0,152 mol) et de chlorhydrate de 2-chloroéthylamine (0,182 mol) dans 470 ml de dichlorométhane, est ajoutée goutte à goutte la triéthylamine (0,517 mol) en maintenant la température du milieu
20 réactionnel inférieure à 30 °C. Après 2 heures d'agitation, la réaction est diluée dans du dichlorométhane et la phase organique est lavée deux fois à l'eau puis par une solution saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et évaporée sous pression réduite. Le résidu est concrétisé dans l'éther éthylique pour conduire, après filtration, au produit du titre.

- 13 -

Point de fusion : 89 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S	Cl
% théorique	45,07	5,67	13,14	10,03	11,09
% expérimental	44,93	5,63	13,07	10,19	11,82

Stade C : 2-amino-N-(2-chloroéthyl)-5-méthoxybenzènesulfonamide

La totalité du produit du stade précédent est mise en suspension dans un mélange de
5 130 ml de dioxane et 110 ml de HCl 5 M. Le milieu réactionnel est agité à 110 °C pendant
16 heures. Après évaporation du dioxane, le milieu réactionnel est dilué dans l'eau puis est
neutralisé par addition d'une solution à 10 % en NaHCO₃. A pH neutre, la phase aqueuse
est extraite 3 fois par l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par
une solution saturée en NaCl, puis séchées sur MgSO₄ pour conduire, après évaporation
10 sous pression réduite, au produit du titre sous forme d'une huile.

Stade D : 8-méthoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépine 1,1-dioxyde

Dans un réacteur autoclave PAAR de 1 L avec enveloppe de verre, est mise en suspension
la totalité du produit du stade précédent dans 300 ml d'éthanol. La réaction est portée à
150 °C pendant 8 heures. Après complet refroidissement, le solide est filtré pour conduire
15 au produit du titre.

Point de fusion : 126 °C

Stade E : 2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépin-8-ol 1,1-dioxyde

A une suspension du produit du stade précédent (12,3 mmol) dans 30 ml de
dichlorométhane, est ajoutée goutte à goutte une solution de tribromure de bore 1 M dans
20 du dichlorométhane (37 ml) en maintenant la température du milieu réactionnel inférieure
à 30 °C. Le milieu hétérogène est agité 20 heures à température ambiante et est versé sur
environ 100 g de glace. La solution est ensuite neutralisée par addition d'une solution à
10 % en Na₂CO₃. Après évaporation à sec de la phase aqueuse, le résidu est trituré dans

- 14 -

l'acétone. Les sels sont filtrés plusieurs fois et les différents filtrats (contenant le produit attendu ainsi que du produit de départ) sont rassemblés. Ces derniers sont absorbés sur silice pour donner, après chromatographie en éluant par un gradient dichlorométhane / acétone de 96 / 4 à 90 / 10 et concrétisation dans l'éther éthylique, le produit du titre sous forme d'une poudre blanche.

Point de fusion : 183-188 °C

Stade F : 8-phénoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépine 1,1-dioxyde

Une suspension d'acide phénylboronique (8,36 mmol), de produit du stade précédent (5,60 mmol), de Cu(OAc)₂ (8,42 mmol), de pyridine (16,8 mmol) et 12 g de tamis moléculaire dans 200 ml de dichlorométhane est agitée une nuit à l'air à température ambiante. De l'acétone est ensuite additionnée puis le milieu réactionnel est filtré sur fritté. Le filtrat est évaporé, repris dans du dichlorométhane et chromatographié sur colonne de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane / acétone 96 / 4 pour donner, après concrétisation dans l'éther éthylique, le produit du titre sous forme d'une poudre blanche.

Point de fusion : 146-149 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S
% théorique	57,92	4,56	9,65	11,04
% expérimental	57,90	5,00	9,78	11,08

Les produits des Exemples 2-9 suivants ont été obtenus selon le mode opératoire du stade F de l'Exemple 1 à partir de l'intermédiaire 2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépin-8-ol 1,1-dioxyde (stade E de l'Exemple 1) et de l'acide boronique approprié comme indiqué.

EXEMPLE 2 : N-{4-[(1,1-dioxydo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépin-8-yl)oxy]benzyl}méthanesulfonamide

Réaction avec l'acide (4-{[(méthylsulfonyl)amino]méthyl}phényl)boronique.

Point de fusion : 115-117 °C

- 15 -

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>
% théorique	48,35	4,82	10,57	16,13
% expérimental	48,60	4,93	10,50	16,20

EXEMPLE 3 : 8-(4-fluoro-phénoxy)-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépine 1,1-dioxyde

Réaction avec l'acide (4-fluorophényl)boronique.

5 Point de fusion : 153-156 °CMicroanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>
% théorique	54,54	4,25	9,09	10,40
% expérimental	54,14	4,41	9,04	10,08

EXEMPLE 4 : 8-(3-fluorophénoxy)-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépine 1,1-dioxyde

Réaction avec l'acide (3-fluorophényl)boronique.

10 Point de fusion : 128 °CMicroanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>
% théorique	54,54	4,25	9,09	10,40
% expérimental	54,39	4,17	8,99	9,98

EXEMPLE 5 : 8-(3,5-difluorophénoxy)-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépine 1,1-dioxyde

Réaction avec l'acide (3,5-difluorophényl)boronique.

15 Point de fusion : 90-95 °C

- 16 -

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>
% théorique	51,53	3,71	8,58	9,83
% expérimental	51,44	3,86	8,50	9,65

EXEMPLE 6 : 3-[(1,1-dioxydo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépin-8-yl)oxy] benzonitrile

Réaction avec l'acide (3-cyanophényl)boronique.

5 Point de fusion : 172-174 °CMicroanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>
% théorique	57,13	4,15	13,33	10,17
% expérimental	56,41	4,12	13,15	10,61

EXEMPLE 7 : 3-[(1,1-dioxydo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépin-8-yl)oxy] benzoate d'éthyle

Réaction avec l'acide [3-(éthoxycarbonyl)phényl]boronique.

10 Point de fusion : 110 °CMicroanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>
% théorique	56,34	5,01	7,73	8,85
% expérimental	55,70	4,95	7,76	9,03

EXEMPLE 8 : 8-[4-(benzyloxy)phénoxy]-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépine 1,1-dioxyde

Réaction avec l'acide [4-(benzyloxy)phényl]boronique.

15 Point de fusion : 134 °C

EXEMPLE 9 : 8-(4-nitrophénoxy)-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépine 1,1-dioxyde

Réaction avec l'acide (4-nitrophényl)boronique.

Point de fusion : 162 °C

5 **EXEMPLE 10 : 3-[(1,1-dioxydo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépin-8-yl)oxy]-N'-hydroxybenzèncarboximidamide**

Dans 750 µl de DMSO, est ajouté le chlorhydrate d'hydroxylamine (1,90 mmol) puis la triéthylamine (1,90 mmol). Il se forme un abondant précipité blanc qui est dilué en ajoutant 3 ml de THF et l'agitation est poursuivie pendant 25 minutes à température ambiante. Le THF est évaporé sous pression réduite et la suspension est filtrée. Au filtrat, est ajouté le produit de l'Exemple 6 (0,317 mmol) et la solution est agitée une nuit à température ambiante. Après addition d'eau au milieu réactionnel, une gomme se forme puis se solidifie par addition de dichlorométhane et d'éther éthylique. Le solide est filtré, rincé avec de l'eau et de l'éther éthylique pour conduire au produit du titre.

15 Point de fusion : 197 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S
% théorique	51,71	4,63	16,08	9,20
% expérimental	51,38	4,58	15,61	8,84

EXEMPLE 11 : Acide 3-[(1,1-dioxydo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépin-8-yl)oxy]benzoïque

20 Une suspension d'ester de l'Exemple 7 (0,55 mmol) dans 5 ml d'une solution de soude 1 N est agitée pendant 30 minutes à 80 °C. Le mélange réactionnel est ensuite neutralisé avec une solution de HCl 1 N, extraite par l'acétate d'éthyle, lavée (solution saturée en NaCl), séchée (MgSO₄), filtrée puis évaporée sous pression réduite pour conduire, après trituration du résidu dans l'éther éthylique et filtration, au produit du titre.

Point de fusion : 212-217 °C

- 18 -

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>
% théorique	53,89	4,22	8,38	9,59
% expérimental	53,41	4,23	8,35	9,82

EXEMPLE 12 : 3-[(1,1-dioxydo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépin-8-yl)oxy]-*N*-méthylbenzamide

L'acide de l'Exemple 11 (0,66 mmol) est agité une nuit à température ambiante dans 50 ml
 5 de dichlorométhane en présence de tétrafluoroborate de 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-
 -1,1,3,3-tétraméthylurinium (0,80 mmol), de diisopropyléthylamine (0,80 mmol) et d'une
 solution de méthylamine 2 M dans du THF (1,32 mmol). Le milieu réactionnel est ensuite
 neutralisé avec une solution de HCl 1 N, extrait par l'acétate d'éthyle, lavé (solution
 saturée en NaCl), séché (MgSO₄), filtré puis évaporé sous pression réduite, pour conduire,
 10 après trituration du résidu dans un mélange dichlorométhane / méthanol et filtration, au
 produit du titre.

Point de fusion : 205 °CMicroanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>
% théorique	55,32	4,93	12,10	9,23
% expérimental	54,79	4,88	11,88	9,20

**EXEMPLE 13 : {3-[(1,1-dioxydo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépin-8-yl)oxy]
 15 phényl}méthanol**

L'ester de l'Exemple 7 (0,805 mmol) est mis en solution dans 10 ml de THF et le LiAlH₄
 (2,43 mmol) est ajouté par petites portions. Après 30 minutes d'agitation, 1 ml
 d'isopropanol et 1 ml de saumure sont additionnés successivement dans le milieu
 réactionnel. La suspension est filtrée et le filtrat, après évaporation sous pression réduite,
 20 est chromatographié sur colonne de silice (98 / 2 dichlorométhane / méthanol) pour
 conduire au produit du titre.

Point de fusion : 146 °C

EXEMPLE 14 : 4-[(1,1-dioxydo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépin-8-yl)oxy]phénol

Le produit de l'Exemple 8 (0,76 mmol) est hydrogéné pendant 1 heure à pression atmosphérique dans 60 ml d'éthanol en présence de 30 mg de charbon palladié à 10 % et de 2 gouttes d'une solution de HCl 4 N dans le dioxane. Le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat est évaporé à sec. Le résidu est repris à chaud dans de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution à 1 % en NaHCO₃ puis par une solution saturée en NaCl, séchée (MgSO₄), filtrée et évaporée. Le résidu est trituré dans un mélange acétate d'éthyle / éther éthylique pour donner, après filtration, le produit du titre.

Point de fusion : 175 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S
% théorique	54,89	4,61	9,14	10,47
% expérimental	54,96	4,74	8,89	10,39

EXEMPLE 15 : 8-[4-(benzyloxy)phénoxy]-5-méthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépine 1,1-dioxyde

A une suspension du produit de l'Exemple 8 (2,52 mmol) dans 10 ml d'acétonitrile, est ajouté du formaldéhyde aqueux 37 % (12,6 mmol). La suspension est agitée 1 heure à température ambiante. Une pointe de spatule de vert de bromocrésol et du cyanoborohydrure de sodium (7,56 mmol) sont ajoutés successivement. La réaction est amenée à pH acide par addition d'une solution de HCl 4 N dans le dioxane. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante puis est neutralisé par addition d'une solution à 10 % en NaHCO₃. Après dilution du milieu réactionnel dans l'eau, il se forme un précipité qui est filtré. La purification du produit du titre est réalisée par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange dichlorométhane / acétate d'éthyle 96 / 4.

Point de fusion : 168-172°C

- 20 -

EXEMPLE 16 : 4-[(5-méthyl-1,1-dioxydo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépin-8-yl)oxy]phénol

Le composé est obtenu par hydrogénation catalytique du produit de l'Exemple 15 selon le mode opératoire de l'Exemple 14. La purification est réalisée par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange dichlorométhane / acétone 95 / 5.

Point de fusion : 128-130 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S
% théorique	56,24	5,03	8,74	10,01
% expérimental	56,30	5,03	8,67	10,24

EXEMPLE 17 : Dichlorhydrate de 4-[(1,1-dioxydo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépin-8-yl)oxy] aniline

Le produit de l'Exemple 9 (0,51 mmol) est hydrogéné pendant 2 heures à pression atmosphérique dans 30 ml de méthanol en présence de 20 mg de charbon palladié à 10 %. Le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat est évaporé à sec. Le résidu est repris à chaud dans le méthanol et le mélange est acidifié avec une solution de HCl 4 N dans le dioxane. Après évaporation à sec, le résidu est trituré dans l'acétonitrile pour donner, après filtration, le produit du titre.

Point de fusion : 128-134 °C

Les produits des Exemples 18-21 suivants sont obtenus par alkylation réductrice du composé de l'Exemple 1.

EXEMPLE 18 : Chlorhydrate de 5-(cyclopropylméthyl)-8-phénoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépine 1,1-dioxyde

A une solution du produit de l'Exemple 1 (1,38 mmol) dans 50 ml de CH₂Cl₂, sont ajoutés le cyclopropanecarbaldéhyde (4,17 mmol), l'acide acétique (4,17 mmol) et le triacétoxyborohydrure de sodium (4,17 mmol). Le milieu réactionnel est agité une nuit à

- 21 -

température ambiante puis est neutralisé par addition d'une solution à 10 % en NaHCO₃. Après extraction au dichlorométhane, les phases organiques sont rassemblées, lavées (solution saturée en NaCl), séchées (MgSO₄) puis évaporées. Le brut est purifié par chromatographie sur silice (dichlorométhane / méthanol 98 / 2) et le produit est salifié dans l'éthanol par addition d'une solution de HCl 4 N dans le dioxane pour conduire au produit du titre.

Point de fusion : 62 °C (meringue)

EXEMPLE 19 : 5-cyclobutyl-8-phénoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépine 1,1-dioxyde

Le mode opératoire est identique à celui de l'Exemple 18 mais la réaction est agitée à 70 °C dans le dichloroéthane en utilisant la cyclobutanone au lieu du cyclopropanecarbaldéhyde. Le brut est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange acétate d'éthyle / cyclohexane 2 / 8 pour conduire, après évaporation au produit du titre.

Point de fusion : 55 °C (meringue)

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S
% théorique	62,77	5,85	8,13	9,31
% expérimental	62,81	5,90	7,98	9,34

EXEMPLE 20 : 5-méthyl-8-phénoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépine 1,1-dioxyde

Le mode opératoire est identique à celui de l'Exemple 18 en utilisant du formaldéhyde aqueux 37 % au lieu du cyclopropanecarbaldéhyde. Le brut est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange dichlorométhane / méthanol 98 / 2 pour conduire au produit du titre.

Point de fusion : 128-131 °C

- 22 -

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>
% théorique	59,19	5,30	9,20	10,54
% expérimental	59,35	5,30	9,07	10,52

EXEMPLE 21 : 5-éthyl-8-phénoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépine 1,1-dioxyde

Le mode opératoire est identique à celui de l'Exemple 18 en utilisant de l'acétaldéhyde au lieu du cyclopropanecarbaldéhyde. Le brut est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange dichlorométhane / méthanol 98 / 2 pour conduire au produit du titre.

Point de fusion : 138 °CMicroanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>
% théorique	60,36	5,70	8,80	10,07
% expérimental	60,25	5,65	8,70	10,18

10 **EXEMPLE 22 : 5-cyclopropyl-8-phénoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépine 1,1-dioxyde**

Le mode opératoire est identique à celui de l'Exemple 18 mais la réaction est agitée à 70 °C dans le dichloroéthane en utilisant le [(1-éthoxycyclopropyl)oxy]triméthylsilane au lieu du cyclopropanecarbaldéhyde. Le brut est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle 70 / 30 pour conduire au produit du titre.

Point de fusion : 119 °CMicroanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>
% théorique	61,80	5,49	8,48	9,71
% expérimental	61,15	5,53	8,25	9,60

EXEMPLE 23 : 2,5-diméthyl-8-phénoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépine 1,1-dioxyde

A une suspension du produit de l'Exemple 1 (1,016 mmol) dans 3 ml de diméthylformamide, est ajouté l'hydruure de sodium 60 % dans l'huile minérale (3,05 mmol). Après 10 minutes d'agitation, une solution de iode de méthyle 2 M dans le méthylterbutyléther (3,05 mmol) est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante puis est dilué dans de l'eau, extrait par l'acétate d'éthyle, lavé (solution saturée en NaCl), séché (MgSO₄), filtré puis évaporé à sec. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant avec un mélange dichlorométhane / acétone pour conduire au produit du titre.

Point de fusion : 130-131 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S
% théorique	60,36	5,70	8,80	10,07
% expérimental	60,58	5,75	8,64	10,31

EXEMPLE 24 : 2-(2-fluoroéthyl)-8-phénoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépine 1,1-dioxyde

Une suspension du produit de l'Exemple 1 (2,06 mmol) dans 100 ml d'acétonitrile est agitée 24 heures en présence de carbonate de césium (4,12 mmol) et de 1-bromo-2-fluoroéthane (4,12 mmol). Le milieu réactionnel est ensuite filtré et le filtrat est évaporé à sec. Le brut est chromatographié sur silice en éluant avec un mélange dichlorométhane / méthanol 98 / 2. Le produit est salifié dans l'éthanol par addition d'une solution de HCl 4 N dans le dioxane pour conduire au produit du titre sous forme d'un chlorhydrate.

Point de fusion : 95-98 °C

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

EXEMPLE A : Etude de l'effet des produits sur la dépolarisation membranaire induite par l'AMPA sur des cultures primaires de neurones de rat.

Le test consiste en la mesure *in vitro*, par fluorescence, de la dépolarisation membranaire induite sur des neurones embryonnaires de rat en culture, par l'action conjointe de l'AMPA et du produit testé, en comparaison à l'action de l'AMPA seul. Les cellules du cerveau sont mises en culture et maintenues dans un incubateur de culture cellulaire pendant 18 jours. Après incubation, le milieu de culture est retiré et remplacé par du milieu de chargement en sonde de fluorescence pour mesure du potentiel membranaire (20 µl ; kit de potentiel de membrane de Molecular Devices) et laissées à température ambiante pendant 1 heure. La fluorescence de base des puits est lue (appareil FDSS de Hamamatsu), puis l'AMPA est injecté sur les cellules (20 µl ; gamme de concentration de 3 à 100 µM) et l'action de l'AMPA est mesurée en cinétique. Le produit testé est ensuite introduit dans les puits (20 µl; en gamme de concentration, croisée avec celle de l'AMPA) et l'action du produit est mesurée en cinétique. A l'issue de chacune des 2 périodes de mesure en cinétique, la valeur retenue pour chaque puits est la moyenne de la lecture sur les 15 dernières secondes de la période. On représente les courbes d'effet de l'AMPA aux différentes concentrations de produit. Pour chaque concentration de produit, la valeur retenue est l'aire sous la courbe d'AMPA à cette concentration et l'EC_{2X}, concentration de produit qui double le potentiel membranaire induit par l'AMPA, est calculée.

Les composés de l'invention potentialisent fortement les effets excitateurs de l'AMPA. A titre d'exemple, le composé de l'Exemple 1 présente une EC_{2X} de 25 µM.

EXEMPLE B : Reconnaissance d'objet chez la souris CD1

Le test de reconnaissance d'objet (Behav. Brain Res., 1988, 31, 47-59) est basé sur l'activité exploratoire spontanée de l'animal et possède les caractéristiques de la mémoire épisodique chez l'Homme. Sensible au vieillissement (Eur. J. Pharm. 1997, 325, 173-180),

- 25 -

ainsi qu'aux dysfonctionnements cholinergiques (Pharm. Biochem. Behav., 1996, 53(2), 277-283), ce test de mémoire est fondé sur l'exploration différentielle de 2 objets de forme assez similaire, l'un familier, l'autre nouveau. La procédure expérimentale, adaptée à la souris CD1, comporte 3 phases qui se déroulent dans la même enceinte expérimentale.

5 Pendant la 1^{ère} phase qui dure 40 minutes, les souris sont habituées à l'environnement. Pendant la 2^e phase, qui a lieu le lendemain, un objet est placé dans l'enceinte et la souris est libre de l'explorer. Lorsque cette exploration atteint une durée de 20 secondes, la souris est retirée de l'enceinte. Au cours de la 3^e phase (5 minutes), 24 heures plus tard, le même objet est présenté (il acquiert le statut d'objet « familier »), ainsi qu'un nouvel objet. La

10 durée d'exploration, exprimée en secondes, de chacun des deux objets, est chronométrée. Les animaux témoins, ayant reçu préalablement le véhicule par voie orale 60 minutes avant chacune des 3 phases, explorent pendant une durée équivalente l'objet « familier » et l'objet « nouveau », ce qui signifie l'oubli de l'objet déjà présenté. Les animaux ayant reçu un composé facilitateur mnémocognitif, explorent de façon préférentielle l'objet nouveau,

15 ce qui signifie le maintien du souvenir de l'objet déjà présenté.

Testés selon le protocole de l'Exemple B, les composés de formule (I) selon l'invention se sont révélés efficaces dans l'amélioration de la mémorisation. Par exemple, les résultats obtenus avec le composé de l'Exemple 1 de la présente invention montrent une exploration significativement plus importante de l'objet nouveau par rapport à l'objet familier aux

20 doses de 1 et 3 mg/kg, PO.

EXEMPLE C : Effet des produits sur le courant induit par le NMDA sur des ovocytes de *Xenopus laevis* injectés avec de l'ARN_m poly(A⁺) de cortex de rat

Des enregistrements électrophysiologiques sont réalisés sur des ovocytes de *Xenopus laevis* injectés avec de l'ARN_m poly(A⁺) de cortex de rat, et exprimant entre autre des récepteurs glutamatergiques de type NMDA, dans une chambre d'enregistrement en plexiglas perfusée en continu avec une solution d'OR2 ne contenant pas de magnésium (bloquant l'ouverture du canal du récepteur NMDA) et à température ambiante. Le courant entrant induit par une application de NMDA est enregistré à un potentiel de repos de

25

- 26 -

-60 mV en utilisant une technique standard de potentiel imposé à deux électrodes. Le NMDA (3.10^{-4} M) est appliqué avec la solution de perfusion en présence de 3.10^{-5} M de glycine pendant 30 secondes toutes les 5 minutes avec une vitesse de perfusion constante de 3 ml/min. L'amplitude du courant induit par le NMDA est mesurée au pic du courant.

- 5 Les produits testés sont appliqués à des doses croissantes sur le même ovocyte dans la solution de perfusion 45 secondes avant, 30 secondes pendant et 30 secondes après l'application de 3.10^{-4} M de NMDA en présence de 3.10^{-5} M de glycine toutes les 5 minutes. L'amplitude du courant induit par le NMDA en présence de produit est normalisée et exprimée en pourcentage de celui induit sur le même ovocyte en absence de
- 10 produit, correspondant au 100 % de la réponse. L' IC_{50} correspondant à la concentration de produit inhibant de 50 % le courant induit par le NMDA est déterminée par régression non linéaire avec un modèle de concentration-réponse de forme sigmoïdale à pente variable.

Les composés de l'invention inhibent fortement les effets du NMDA. A titre d'exemple, le composé de l'Exemple 1 présente une IC_{50} de 9 μ M.

15 **EXEMPLE D : Composition pharmaceutique**

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg en 8-phénoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépine 1,1-dioxyde (Exemple 1) 10 g

Hydroxypropylcellulose 2 g

Amidon de blé 10 g

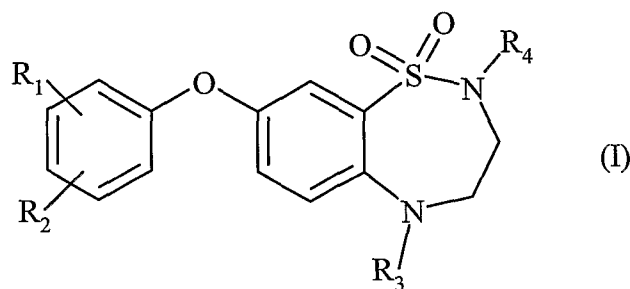
20 Lactose..... 100 g

Stéarate de magnésium 3 g

Talc 3 g

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 5 ➤ R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun, un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement alkylthio (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement alkoxy-carbonyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement carboxy ;
- 10 un groupement acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement hydroxy ; un groupement hydroxyalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement cyano ; un groupement nitro ; un groupement amino non-substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement amino substitué par un groupement acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement aminocarbonyl non-substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement aminosulfonyl non-substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement alkyl(C₁-C₆)sulfonylaminoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement N-hydroxycarboximidamide ou un groupement benzyloxy,
- 15
- 20 ➤ R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C₃-C₈) ou cycloalkyl(C₃-C₈)alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

- 28 -

- R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

leurs isomères optiques et de position ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 5 2. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que le groupement R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxy, un groupement hydroxyméthyle, un groupement éthoxycarbonyle, un groupement amino ou un groupement *N*-méthylaminocarbonyle.
- 10 3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que le groupement R₁ se trouve en position méta ou para.
4. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que les groupements R₂ et R₄ représentent un atome d'hydrogène.
- 15 5. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que le groupement R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle.
6. Composés de formule (I) selon la revendication 1, qui sont le :
- 8-phénoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépine 1,1-dioxyde ;
 - 3-[(1,1-dioxydo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépin-8-yl)oxy]benzoate d'éthyle ;
 - 20 • 3-[(1,1-dioxydo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépin-8-yl)oxy]-*N*-méthylbenzamide ;
 - {3-[(1,1-dioxydo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépin-8-yl)oxy]phényl} méthanol ;
 - 4-[(1,1-dioxydo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépin-8-yl)oxy]phénol ;

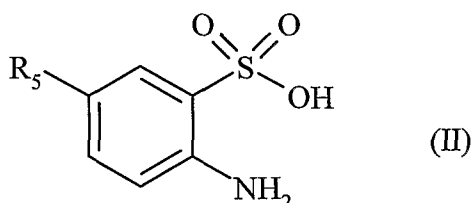
- 29 -

- 4-[(5-méthyl-1,1-dioxydo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépin-8-yl)oxy]phénol ;
- 4-[(1,1-dioxydo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépin-8-yl)oxy]aniline,

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

5

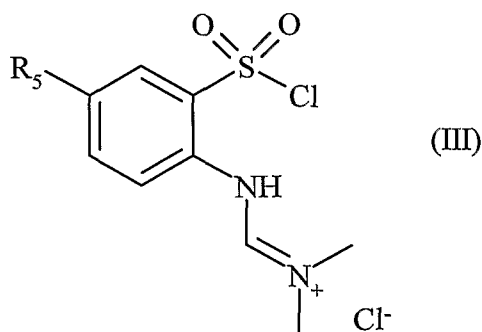
7. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



10

dans laquelle R_5 représente un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

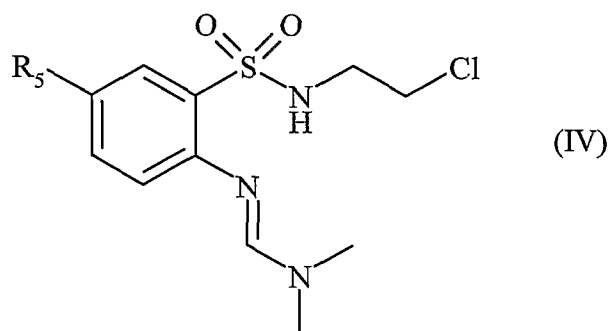
qui est mis en réaction avec le chlorure de thionyle en présence de diméthylformamide, pour conduire au composé de formule (III) :



dans laquelle R_5 est tel que défini précédemment,

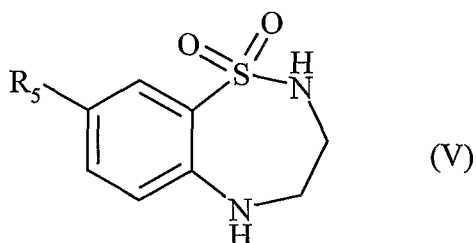
- 30 -

qui subit alors l'action de la 2-chloroéthylamine en milieu basique, pour conduire au composé de formule (IV) :



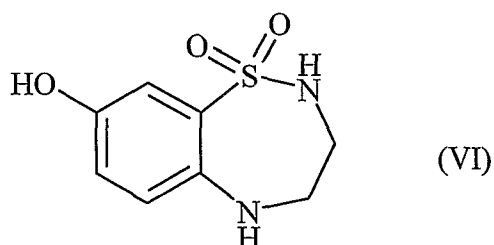
dans laquelle R_5 est tel que défini précédemment,

- 5 qui, après déprotection en milieu acide, est ensuite cyclisé pour conduire au composé de formule (V) :



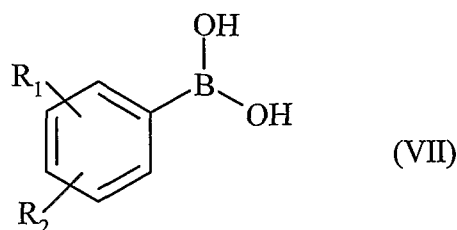
dans laquelle R_5 est tel que défini précédemment,

- 10 qui subit alors l'action du tribromure de bore, pour conduire au composé de formule (VI) :



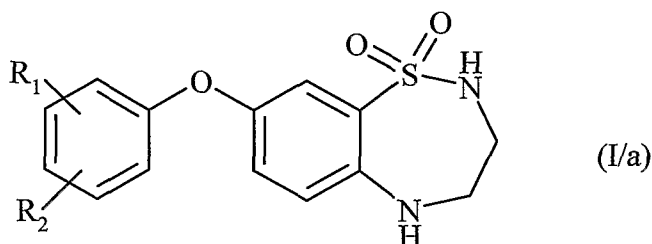
- 31 -

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



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

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



dans laquelle R₁ et R₂ sont tels que définis précédemment,

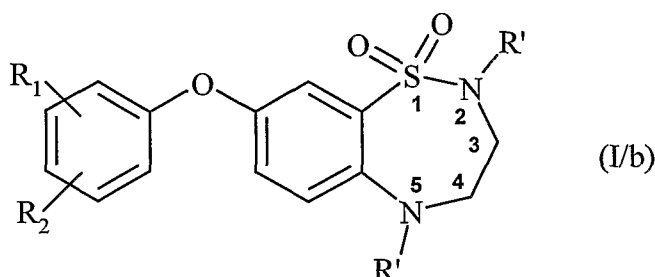
une variante dans la préparation du composé de formule (I/a) consistant, une fois l'étape de couplage sur le composé de formule (VI) réalisée, en l'utilisation des réactions classiques de chimie afin de modifier, dans un deuxième temps, les substituants du dérivé de l'acide boronique,

composé de formule (I/a) qui peut alors subir, si nécessaire :

- **soit** une double alkylation sur les azotes en positions 2 et 5, par action d'une base forte en présence d'un agent d'alkylation R'-X dans lequel R' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié et X représente un atome d'halogène,

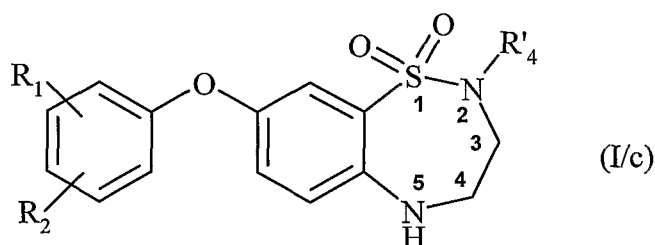
- 32 -

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



dans laquelle R_1 , R_2 et R' sont tels que définis précédemment,

- 5 ▪ **soit** une alkylation sur l'azote en position 2, par action d'une base en présence d'un agent d'alkylation R'_4 -X dans lequel R'_4 représente un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non-substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène et X représente un atome d'halogène,
- 10 pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :

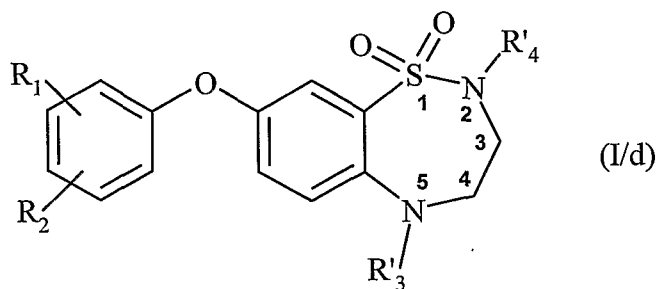


dans laquelle R_1 , R_2 et R'_4 sont tels que définis précédemment,

- 15 qui peut, éventuellement, subir une alkylation sur l'azote en position 5, par action d'une base en présence d'un agent d'alkylation R'_3 -X dans lequel R'_3 représente un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C_3 - C_8) ou cycloalkyl(C_3 - C_8)alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, et X représente un atome d'halogène,

- 33 -

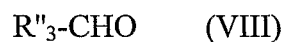
pour conduire au composé de formule (I/d) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R'_3 et R'_4 sont tels que définis précédemment,

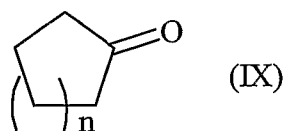
- 5 ▪ soit une alkylation sur l'azote en position 5, par une réaction d'amination réductrice avec un agent réducteur, tel que le triacétoxyborohydrure ou le cyanoborohydrure de sodium, en présence :

- soit du [(1-éthoxycyclopropyl)oxy] triméthylsilane,
- soit d'un composé de formule (VIII) :



- 10 dans laquelle R''_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ($C_1\text{-}C_5$) linéaire ou ramifié, un groupement cycloalkyle ($C_3\text{-}C_8$) ou cycloalkyl($C_3\text{-}C_8$)alkyle ($C_1\text{-}C_5$) linéaire ou ramifié,

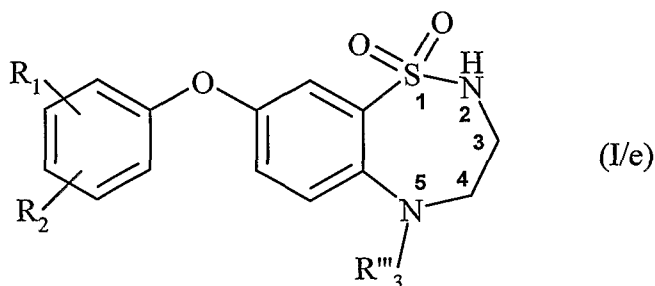
- soit d'un composé de formule (IX) :



- 15 dans laquelle $0 \leq n \leq 4$,

- 34 -

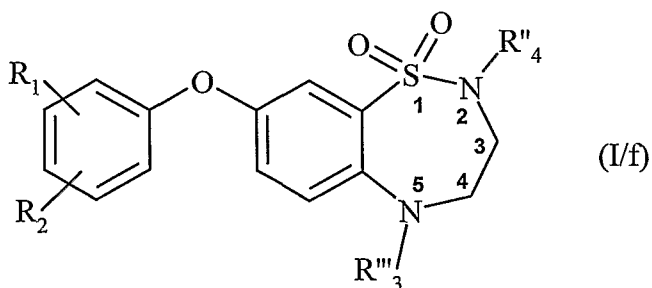
pour conduire au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R'''_3 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C_3-C_8), ou cycloalkyl(C_3-C_8)alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, et R_1 et R_2 sont tels que définis précédemment,

qui peut, éventuellement, subir une alkylation sur l'azote en position 2, par action d'une base en présence d'un agent d'alkylation R''_4-X dans lequel R''_4 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène et X représente un atome d'halogène,

pour conduire au composé de formule (I/f) :

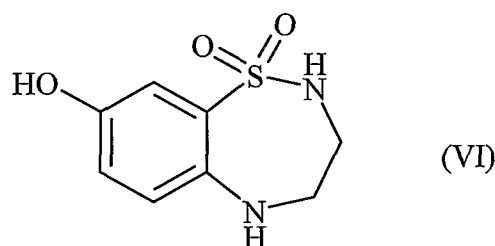


dans laquelle R_1 , R_2 , R'''_3 et R''_4 sont tels que définis précédemment,

- 35 -

les composés de formule (I/a) à (I/f), qui constituent l'ensemble des composés de formule (I), peuvent être ensuite purifiés selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères optiques et de position, s'ils existent, selon une technique classique de séparation.

8. Composé de formule (VI) selon la revendication 7 :



caractérisé en ce qu'il est utile en tant qu'intermédiaire de synthèse des composés de formule (I).

9. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.
10. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 utiles pour la fabrication de médicaments utiles en tant que modulateurs du récepteur AMPA et antagonistes du récepteur NMDA.
11. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 utiles pour la fabrication de médicaments utiles pour le traitement ou la prévention des maladies neurodégénératives progressives, de la maladie d'Alzheimer, de la maladie de Parkinson, de la maladie de Pick, de la chorée d'Huntington, de la maladie de Korsakoff, de la schizophrénie, des maladies neurodégénératives aiguës, des démences frontales et sous-corticales, des démences vasculaires, de l'épilepsie, des accidents vasculaires cérébraux ainsi que des états dépressifs et anxieux.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2010/000227

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D285/36 A61K31/554 A61P25/00
ADD.

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)
C07D

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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 655 030 A (SERVIER LAB [FR]) 10 May 2006 (2006-05-10) page 12, line 45 - page 13, line 20; claims	1-11
A	WO 93/21170 A (RHONE-POULENC RORER SA [FR]; ALOUP JEAN CLAUDE [FR]; AUDIAU FRANCOIS []) 28 October 1993 (1993-10-28) page 116, line 12 - page 119, line 25; claims; examples	1-11
A	WO 99/41246 A (DU PONT PHARM CO [US]) 19 August 1999 (1999-08-19) table 1-examples 19, 20; page 101, line 1 - page 106, line 30; claims	1-11
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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

11 May 2010

Date of mailing of the international search report

21/05/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Gavriliu, Daniela

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2010/000227

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 156 746 A (LEFOTHERIS KATERINA [US] ET AL) 5 December 2000 (2000-12-05) column 5, line 30 - column 7, line 28; claims; examples -----	1-11
A	WO 03/091232 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; STARKE INGEMAR [SE]; DAH) 6 November 2003 (2003-11-06) page 36, line 1 - page 49, line 10; claims; examples -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2010/000227

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1655030	A	10-05-2006	AR 051149 A1 20-12-2006
			AT 381338 T 15-01-2008
			AU 2005229698 A1 18-05-2006
			BR PI0504780 A 27-06-2006
			CA 2524859 A1 03-05-2006
			CN 1775767 A 24-05-2006
			DK 1655030 T3 28-04-2008
			ES 2298970 T3 16-05-2008
			FR 2877338 A1 05-05-2006
			HR 20080119 T3 30-04-2008
			JP 2006151972 A 15-06-2006
			KR 20060052410 A 19-05-2006
			MX PA05011820 A 08-05-2006
			NZ 543358 A 27-04-2007
			PT 1655030 E 08-02-2008
			SG 121999 A1 26-05-2006
			US 2006094712 A1 04-05-2006
			US 2007270415 A1 22-11-2007
			ZA 200508911 A 26-07-2006
WO 9321170	A	28-10-1993	AU 3957093 A 18-11-1993
			CA 2130096 A1 28-10-1993
			EP 0636124 A1 01-02-1995
			FI 944854 A 14-10-1994
			HU 70955 A2 28-11-1995
			JP 7505411 T 15-06-1995
			NO 943898 A 14-10-1994
WO 9941246	A	19-08-1999	AU 2594799 A 30-08-1999
			CA 2319173 A1 19-08-1999
			EP 1054877 A1 29-11-2000
			JP 2002503657 T 05-02-2002
US 6156746	A	05-12-2000	NONE
WO 03091232	A	06-11-2003	AU 2003226565 A1 10-11-2003
			BR 0309493 A 09-02-2005
			CA 2483155 A1 06-11-2003
			CN 1662514 A 31-08-2005
			EP 1501813 A2 02-02-2005
			IS 7543 A 22-11-2004
			JP 2005531537 T 20-10-2005
			MX PA04010597 A 13-12-2004
			NZ 536105 A 29-06-2007
			RU 2333205 C2 10-09-2008
			UA 77797 C2 17-01-2005
WO 03091232	A		US 2005143368 A1 30-06-2005
			UY 27779 A1 28-11-2003
			ZA 200408548 A 14-11-2005

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/000227

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C07D285/36 A61K31/554 A61P25/00
ADD.

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)
C07D

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 cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI 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	EP 1 655 030 A (SERVIER LAB [FR]) 10 mai 2006 (2006-05-10) page 12, ligne 45 - page 13, ligne 20; revendications	1-11
A	WO 93/21170 A (RHONE POULENC RORER SA [FR]; ALOUP JEAN CLAUDE [FR]; AUDIAU FRANCOIS []) 28 octobre 1993 (1993-10-28) page 116, ligne 12 - page 119, ligne 25; revendications; exemples	1-11
A	WO 99/41246 A (DU PONT PHARM CO [US]) 19 août 1999 (1999-08-19) table 1-exemples 19, 20; page 101, ligne 1 - page 106, ligne 30; revendications	1-11
	----- -/-	

☒ 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

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

11 mai 2010

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

21/05/2010

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,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Gavriliu, Daniela

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/000227

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 6 156 746 A (LEFOTHERIS KATERINA [US] ET AL) 5 décembre 2000 (2000-12-05) colonne 5, ligne 30 - colonne 7, ligne 28; revendications; exemples -----	1-11
A	WO 03/091232 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; STARKE INGEMAR [SE]; DAH) 6 novembre 2003 (2003-11-06) page 36, ligne 1 - page 49, ligne 10; revendications; exemples -----	1-11

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2010/000227

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 1655030	A	10-05-2006	AR 051149 A1	20-12-2006
			AT 381338 T	15-01-2008
			AU 2005229698 A1	18-05-2006
			BR PI0504780 A	27-06-2006
			CA 2524859 A1	03-05-2006
			CN 1775767 A	24-05-2006
			DK 1655030 T3	28-04-2008
			ES 2298970 T3	16-05-2008
			FR 2877338 A1	05-05-2006
			HR 20080119 T3	30-04-2008
			JP 2006151972 A	15-06-2006
			KR 20060052410 A	19-05-2006
			MX PA05011820 A	08-05-2006
			NZ 543358 A	27-04-2007
			PT 1655030 E	08-02-2008
			SG 121999 A1	26-05-2006
			US 2006094712 A1	04-05-2006
			US 2007270415 A1	22-11-2007
			ZA 200508911 A	26-07-2006
WO 9321170	A	28-10-1993	AU 3957093 A	18-11-1993
			CA 2130096 A1	28-10-1993
			EP 0636124 A1	01-02-1995
			FI 944854 A	14-10-1994
			HU 70955 A2	28-11-1995
			JP 7505411 T	15-06-1995
			NO 943898 A	14-10-1994
WO 9941246	A	19-08-1999	AU 2594799 A	30-08-1999
			CA 2319173 A1	19-08-1999
			EP 1054877 A1	29-11-2000
			JP 2002503657 T	05-02-2002
US 6156746	A	05-12-2000	AUCUN	
WO 03091232	A	06-11-2003	AU 2003226565 A1	10-11-2003
			BR 0309493 A	09-02-2005
			CA 2483155 A1	06-11-2003
			CN 1662514 A	31-08-2005
			EP 1501813 A2	02-02-2005
			IS 7543 A	22-11-2004
			JP 2005531537 T	20-10-2005
			MX PA04010597 A	13-12-2004
			NZ 536105 A	29-06-2007
			RU 2333205 C2	10-09-2008
			UA 77797 C2	17-01-2005
WO 03091232	A		US 2005143368 A1	30-06-2005
			UY 27779 A1	28-11-2003
			ZA 200408548 A	14-11-2005