

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 13.06.03.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 17.12.04 Bulletin 04/51.

56 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

60 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

71 Demandeur(s) : LES LABORATOIRES SERVIER  
Société anonyme — FR.

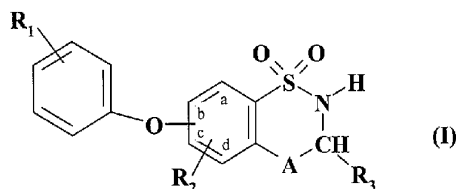
72 Inventeur(s) : DESOS PATRICE, CORDI ALEX et  
LESTAGE PIERRE.

73 Titulaire(s) :

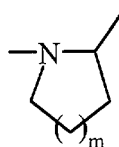
74 Mandataire(s) :

54 NOUVEAUX DERIVES DE BENZOTHAIAZINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS  
PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.

57 Composés de formule (I) :



dans laquelle:  
R<sub>1</sub> représente un hétéroaryle,  
R<sub>2</sub> représente un hydrogène, halogène ou un hydroxy,  
A représente CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> ou NR<sub>4</sub>,  
R<sub>3</sub> représente un hydrogène, alkyle ou cycloalkyle,  
R<sub>4</sub> représente un hydrogène ou un alkyle,  
ou bien  
A représente un azote et forme avec -CHR<sub>3</sub>- adjacent le  
cycle



dans lequel  
m représente 1, 2 ou 3,  
R<sub>5</sub> représente un hydrogène ou halogène,  
leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition.  
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 (" $\alpha$ -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.

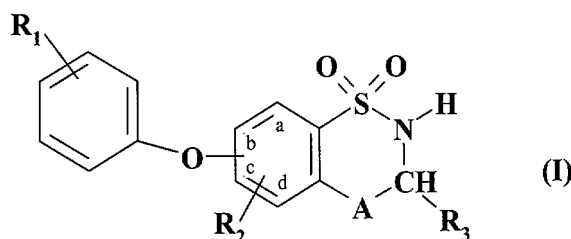
Enfin, le brevet EP 692 484 décrit un dérivé de benzothiadiazine possédant une activité facilitatrice sur le courant AMPA et la demande de brevet WO 99/42456 décrit entre autres

- 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 neurogénératives progressives, à la maladie d'Alzheimer, à la maladie de Pick, à la chorée d'Huntington, à la schizophrénie, aux séquelles des maladies neurodégénératives aiguës, aux séquelles de l'ischémie et aux séquelles de l'épilepsie.

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

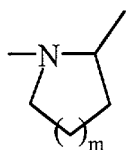


dans laquelle :

- R<sub>1</sub>** représente un groupement hétéroaryle,
  - R<sub>2</sub>** représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement hydroxy,
  - A** représente un groupement CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> ou un groupement NR<sub>4</sub>,
  - R<sub>3</sub>** représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ou un groupement cycloalkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),
  - R<sub>4</sub>** représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,
- ou bien

- 3 -

A représente un atome d'azote et forme avec le groupement -CHR<sub>3</sub>- adjacent le cycle



dans lequel m représente 1, 2 ou 3,

R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou d'halogène,

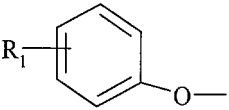
leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que par groupement hétéroaryle, on comprend groupement aromatique monocyclique ou un groupement bicyclique dans lequel au moins un des cycles est aromatique, contenant un à quatre hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi azote, oxygène et soufre, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, halogène, alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, perhalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, carbonyle, carboxy, acyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, perhalogénoalkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hydroxy, cyano, nitro, amino (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié), aminosulfonyl (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié), ou alkyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sulfonylamino.

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

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

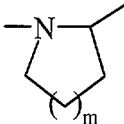
- 4 -

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

Le groupement  $R_1$  préféré est un groupement hétéroaryle monocyclique aromatique contenant 1 à 4 atomes d'azote notamment le groupement tétrazolyle.

- 5 Le groupement  $R_1$  est préférentiellement en position méta du noyau phénoxy qui le porte.

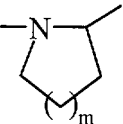
Le groupement  $R_2$  préféré est l'atome d'hydrogène.

Les composés préférés de l'invention sont les composés tels que A représente un atome d'azote et forme avec le groupement  $-\text{CHR}_3-$  adjacent le cycle  dans lequel m

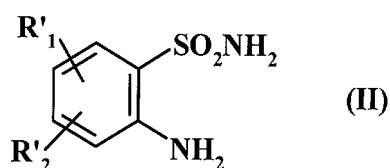
représente 1, 2 ou 3 et préférentiellement 1.

- 10 Le composé préféré de l'invention est le 7-[3-(1*H*-tétrazol-5-yl)phénoxy]-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazine-5,5-dioxide ainsi que ses sels d'addition correspondants.

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

- 15 Le procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle A représente un groupement  $\text{NR}_4$  ou A représente un atome d'azote et forme avec le groupement  $\text{CHR}_3$  adjacent le cycle , dans lequel m représente 1, 2 ou 3, est caractérisé en ce que

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



- 5 -

dans laquelle :

R'<sub>1</sub> représente un groupement alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

R'<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

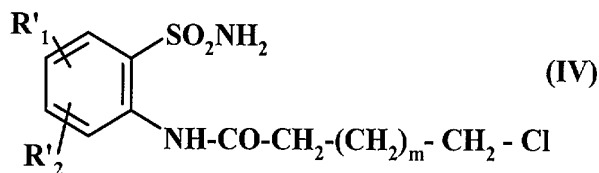
5 qui est :

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



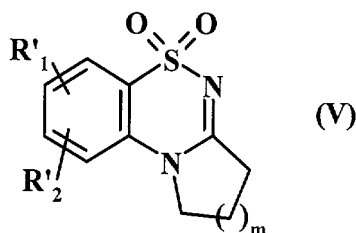
dans laquelle m a la même signification que dans la formule (I),

10 pour conduire au composé de formule (IV) :



dans laquelle R'<sub>1</sub> et R'<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment,

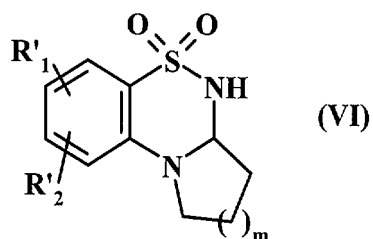
qui est alors cyclisé en milieu basique, pour conduire au composé de formule (V) :



15 dans laquelle R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub> 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) :

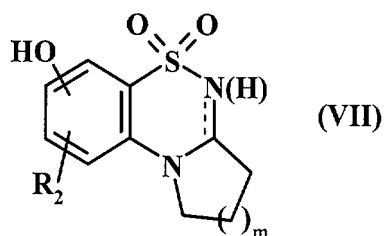
- 6 -



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) :

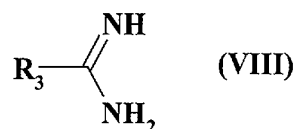


5

dans laquelle  $R_2$  et  $m$  sont tels que définis précédemment,

(b) soit cyclisé :

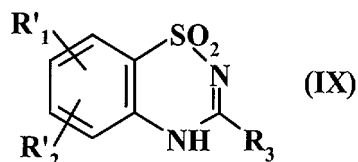
➤ en présence d'une amidine de formule (VIII) :



10 dans laquelle :

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

pour conduire au composé de formule (IX) :

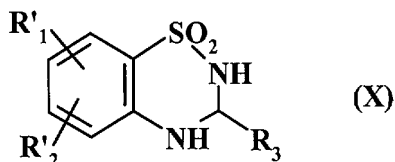


dans laquelle  $R'_1$ ,  $R'_2$ , et  $R'_3$  ont la même signification que précédemment,

- 7 -

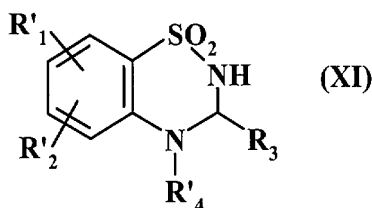
qui est :

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



5 dans laquelle R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, et R'<sub>3</sub> ont la même signification que précédemment,

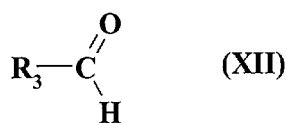
- ♦ ou bien alkylé par action d'une base forte en présence d'un agent d'alkylation R'<sub>4</sub>X dans lequel R'<sub>4</sub> représente un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié et X un atome d'halogène, puis réduit,  
pour conduire au composé de formule (XI) :



10

dans laquelle R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub> et R'<sub>4</sub> ont la même signification que précédemment,

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



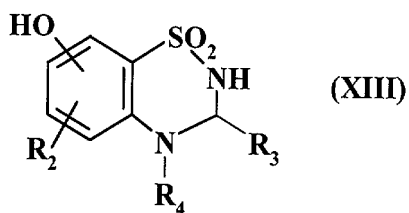
dans laquelle R<sub>3</sub> est tel que défini dans la formule (I),

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

composé de formule (X) ou (XI),

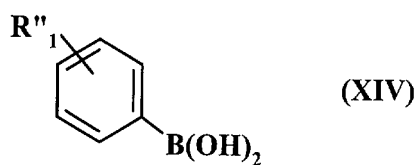
dont on transforme, le groupement R'<sub>1</sub> et le groupement R'<sub>2</sub> lorsque celui-ci représente un groupement alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, en groupements hydroxy,  
pour conduire au composé de formule (XIII) :

- 8 -



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

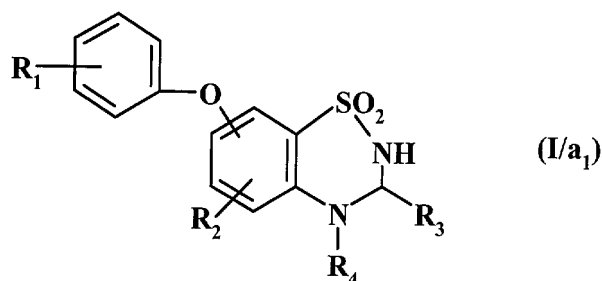
composé de formule (VII) ou (XIII) que l'on fait réagir avec un dérivé d'acide boronique de formule (XIV) :



5

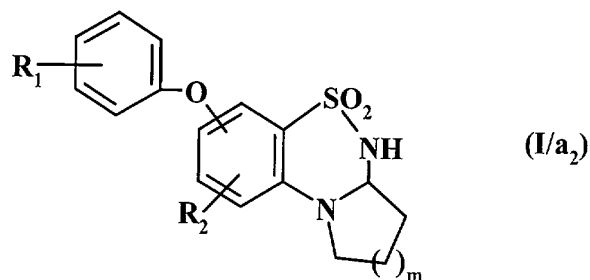
dans laquelle  $R''_1$  représente un groupement cyano ou un hétéroaryle,

pour conduire, (après transformation éventuelle du groupement  $R''_1$  quand celui-ci représente un groupement cyano en groupement tétrazolyle correspondant), au composé de formule (I/a<sub>1</sub>) ou (I/a<sub>2</sub>), cas particuliers des composés de formule (I) :



10

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



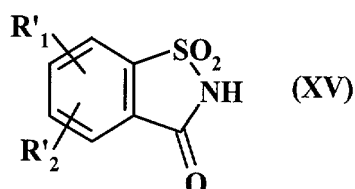
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $m$  ont la même signification que dans la formule (I),

- 9 -

composés de formule (I/a<sub>1</sub>) ou (I/a<sub>2</sub>) :

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

Le procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle A représente un groupement CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> est caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ, un composé de formule (XV) :



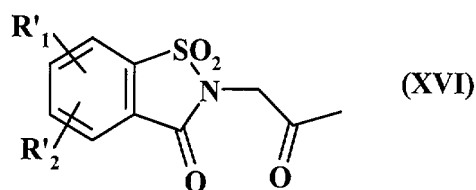
dans laquelle :

R'<sub>1</sub> représente un groupement alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

R'<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

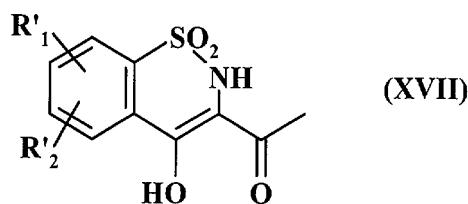
qui subit l'action de la chloroacétone en présence de diméthylformamide, pour conduire au

composé de formule (XVI) :



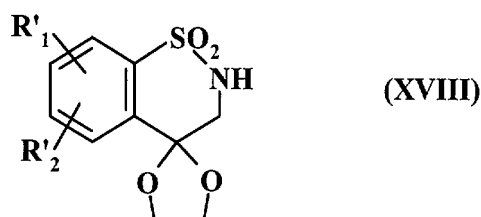
dans laquelle R'<sub>1</sub> et R'<sub>2</sub> ont la même signification que précédemment,

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



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

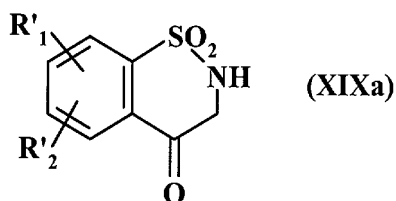
qui est déacétylé par chauffage au reflux en milieu benzénique en présence d'un excès d'éthylèneglycol et d'une quantité catalytique d'acide *p*-toluène sulfonique, pour conduire au composé de formule (XVIII) :



5

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

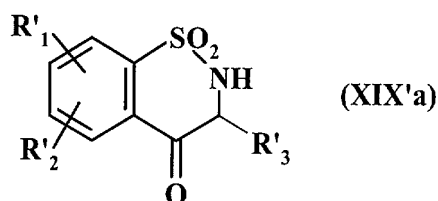
qui subit une hydrolyse en milieu acide, pour conduire au composé de formule (XIXa) :



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

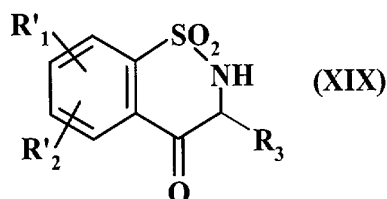
- 10 dont, éventuellement, selon la nature du groupement  $R_3$  que l'on souhaite obtenir, on protège l'atome d'azote par un groupement protecteur, puis, après traitement par une base forte, que l'on traite par un composé de formule  $R'_3$ -P, dans laquelle  $R'_3$  représente un groupement alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié ou un groupement cycloalkyle ( $C_3$ - $C_7$ ) et P représente un groupe partant,

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



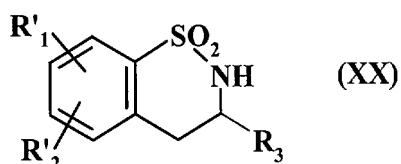
dans laquelle  $R'_1$ ,  $R'_2$  et  $R'_3$  ont la même signification que précédemment,

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



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

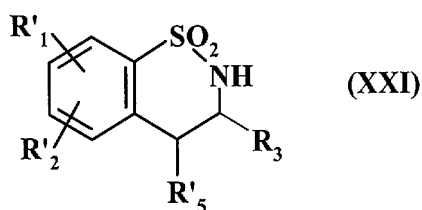
- 5 - **soit** subit une réduction catalytique, pour conduire au composé de formule (XX) :



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

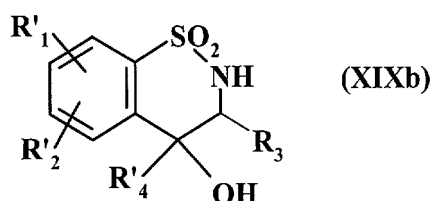
- **soit** est transformé en alcool par l'action d'une hydruure dont on transforme le groupement hydroxy en atome d'halogène par l'action d'un réactif approprié,

- 10 pour conduire au composé de formule (XXI) :



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

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

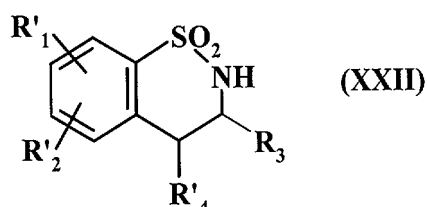


- 12 -

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

composé de formule (XIXb) :

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

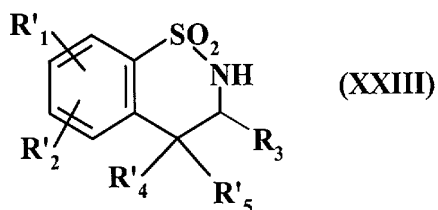


5

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

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

pour conduire au composé de formule (XXIII) :



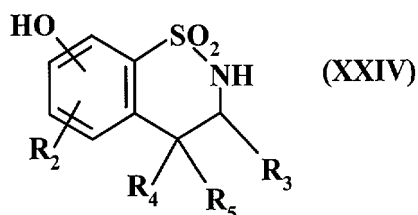
10

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

composé de formule (XX) à (XXIII) dont on transforme le groupement  $R'_1$  et le groupement  $R'_2$  lorsque celui-ci représente un groupement alkoxy ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou

15 ramifié, en groupements hydroxy,

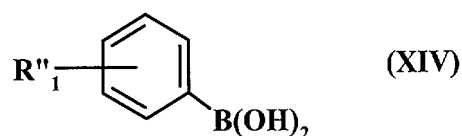
pour conduire au composé de formule (XXIV) :



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

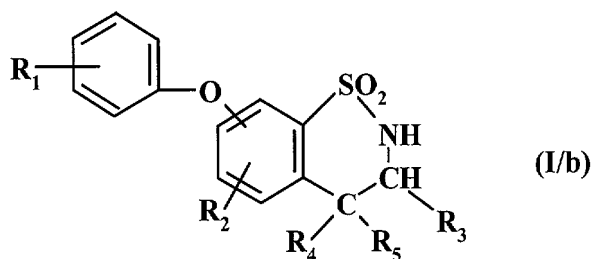
composé de formule (XXIV),

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



dans laquelle R''<sub>1</sub> représente un groupement cyano ou un hétéroaryle,

- 5 pour conduire, (après transformation éventuelle du groupement R''<sub>1</sub> quand celui-ci représente un groupement cyano en groupement tétrazolye correspondant), au composé de formule (I/b), cas particuliers des composés de formule (I) :



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> ont la même signification que dans la formule (I),

- 10 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 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  
 15 actif un composé de formule (I) avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les  
 20 pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables, etc...

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

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

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

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

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

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

15 A une solution de 27,50 mmoles 7-méthoxy-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazine 5,5-dioxide dans 350 ml de chlorure de méthylène refroidie à 0°C, on additionne goutte à goutte une solution 68,75 mmoles de BBr<sub>3</sub> 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

20 Micro-analyse élémentaire :

|                 | C%    | H%   | N%    | S%    |
|-----------------|-------|------|-------|-------|
| <i>Calculée</i> | 50,41 | 4,23 | 11,76 | 13,46 |
| <i>Trouvée</i>  | 50,00 | 4,19 | 11,28 | 13,41 |

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 contenant 7,06 mmoles du produit décrit au stade précédent, 11,02 mmoles d'acide 3-cyanophényl boronique, 11,02 mmoles d'acétate de cuivre (II), 22 mmoles de pyridine et 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 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%   |
|----|----------|-------|------|-------|------|
| 15 | Calculée | 60,17 | 3,86 | 12,38 | 9,45 |
|    | Trouvée  | 59,42 | 3,96 | 12,29 | 9,63 |

Stade C : 7-[3-(1*H*-Tétrazol-5-yl)phénoxy]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazine 5,5-dioxide

A une solution contenant 3,53 mmoles du produit obtenu au stade précédent et 7,07 mmoles d'azidotriméthylsilane dans 50 ml de dioxane, on ajoute 0,35 mmoles d'oxyde de di-(*n*butyl)-étain et on chauffe le mélange 24 h à reflux. On laisse revenir à température ambiante, évapore le dioxane, reprend le résidu en solution dans le méthanol, concentre à nouveau. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et on extrait avec une solution de bicarbonate de sodium 10%. Les phases aqueuses basiques sont rassemblées, lavées un fois avec de l'acétate d'éthyle et acidifiées avec HCl 1N. Le précipité blanc formé est filtré pour donner le produit attendu.

Point de fusion : 155 °C

Micro-analyse élémentaire :

|          | C%    | H%   | N%    | S%   |
|----------|-------|------|-------|------|
| Calculée | 53,40 | 3,69 | 21,98 | 8,39 |
| Trouvée  | 53,17 | 3,67 | 22,19 | 7,81 |

- 5     **Stade D :** 7-[3-(1*H*-Tétrazol-5-yl)phénoxy]-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*]  
[1,2,4]benzothiadiazine 5,5-dioxide

On porte au reflux de 10 ml d'éthanol, 0,52 mmoles du produit obtenu au stade précédent en présence de 1,58 mmoles de NaBH<sub>4</sub> pendant 30 min. On laisse revenir à température ambiante et ajoute 10 ml d'HCl 1N. La suspension est agitée puis filtrée pour  
10 donner le produit attendu sous forme de poudre blanche. Celui ci est recristallisé dans l'éthanol et conduit au produit du titre.

Point de fusion : 266-272 °C

Micro-analyse élémentaire :

|                 | C%    | H%   | N%    | S%   |
|-----------------|-------|------|-------|------|
| 15     Calculée | 53,12 | 4,20 | 21,86 | 8,34 |
| Trouvée         | 53,14 | 4,36 | 21,93 | 8,56 |

Les exemples suivants ont été préparés selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en utilisant au stade B l'acide boronique correspondant et en transformant le groupement fonctionnel en hétéroaryle souhaité.

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

**EXEMPLE 3 :** 7-[3-(2-Méthyl-2*H*-tétrazol-5-yl)phénoxy]-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazine-5,5-dioxide

- 25     **EXEMPLE 4 :** 7-[3-(1*H*-Imidazol-2-yl)phénoxy]-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazine-5,5-dioxide

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

**EXEMPLE 6 :** 7-[3-(1*H*-Imidazol-5-yl)phénoxy]-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo  
[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazine-5,5-dioxide

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

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

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

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

**EXEMPLE 11 :** 7-[3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl)phénoxy]-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo  
[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazine-5,5-dioxide

**EXEMPLE 12 :** 7-[3-(4*H*-1,2,4-Triazol-4-yl)phénoxy]-2,3,3a,4-tétrahydro-1*H*-pyrrolo  
[2,1-*c*][1,2,4]benzothiadiazine-5,5-dioxide

## 15 **ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION**

**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<sup>+</sup>) sont isolés par  
20 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.

- 5 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  $\mu$ M. 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).

**b - Résultats :**

- 10 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 0,2  $\mu$ M et une EC5X égale à 0,8  $\mu$ M.

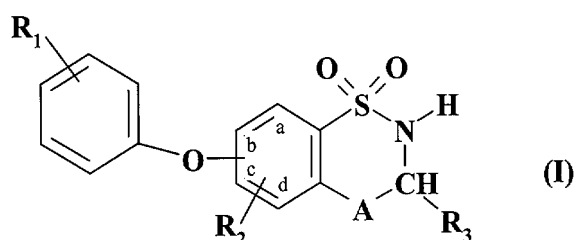
**COMPOSITION PHARMACEUTIQUE**

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 100 mg

|    |                              |       |
|----|------------------------------|-------|
| 15 | Composé de l'exemple 1 ..... | 100 g |
|    | Hydroxypropylcellulose ..... | 2 g   |
|    | Amidon de blé .....          | 10 g  |
|    | Lactose.....                 | 100 g |
|    | Stéarate de magnésium .....  | 3 g   |
| 20 | Talc .....                   | 3 g   |

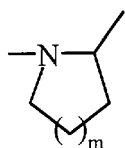
**REVENDICATIONS**

1- Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 5 **R<sub>1</sub>** représente un groupement hétéroaryle,  
**R<sub>2</sub>** représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement hydroxy,  
**A** représente un groupement CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> ou un groupement NR<sub>4</sub>,  
**R<sub>3</sub>** représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ou un groupement cycloalkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),  
 10 **R<sub>4</sub>** représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, ou bien  
**A** représente un atome d'azote et forme avec le groupement -CHR<sub>3</sub>- adjacent le cycle



dans lequel m représente 1, 2 ou 3,

**R<sub>5</sub>** représente un atome d'hydrogène ou d'halogène,

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

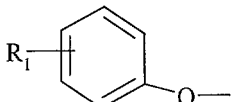
étant entendu que par groupement hétéroaryle, on comprend groupement aromatique monocyclique ou un groupement bicyclique dans lequel au moins un des cycles est aromatique, contenant un à quatre hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi

- 20 -

azote, oxygène et soufre, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, halogène, alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, perhalogénoalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, carbonyle, carboxy, acyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, perhalogénoalkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, cyano, nitro, amino (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié), aminosulfonyle (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié), ou alkyl ( $C_1-C_6$ ) sulfonylamino.

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

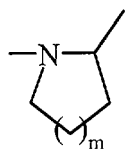
3- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendication 1 ou 2 tels que le

groupement  est position b du phényle qui le porte.

4- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 3 tels que  $R_1$  est un groupement tétrazolyle.

5- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 tels que  $R_1$  est en position méta du noyau phénoxy qui le porte.

6- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 tels que A représente un atome d'azote et forme avec le groupement  $-CHR_3-$  adjacent le cyle

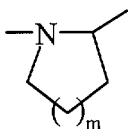


dans lequel m représente 1, 2 ou 3, et préférentiellement 1.

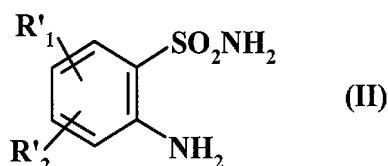
7- Composé de formule (I) qui est le 7-[3-(1H-tétrazol-5-yl)phénoxy]-2,3,3a,4-tétrahydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4]benzothiadiazine-5,5-dioxyde

8- Procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle A représente un

groupement  $\text{NR}_4$  ou A représente un atome d'azote et forme avec le groupement  $\text{CHR}_3$  adjacent le cycle



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



5 dans laquelle :

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

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

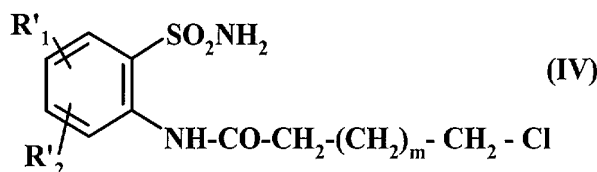
qui est :

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



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

pour conduire au composé de formule (IV) :

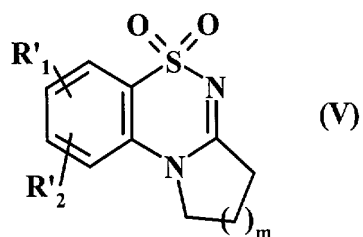


15

dans laquelle  $\text{R}'_1$  et  $\text{R}'_2$  sont tels que définis précédemment,

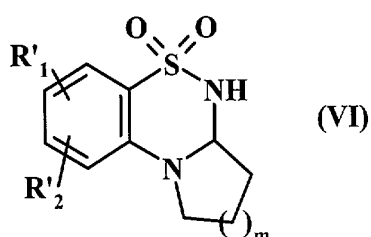
qui est alors cyclisé en milieu basique, pour conduire au composé de formule (V) :

- 22 -



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) :

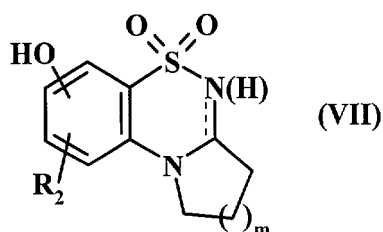


5

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,

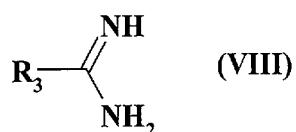
pour conduire au composé de formule (VII) :



10 dans laquelle  $R_2$  et  $m$  sont tels que définis précédemment,

(b) soit cyclisé :

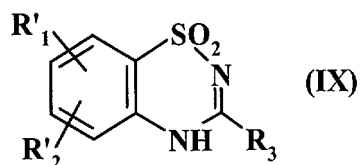
➤ en présence d'une amidine de formule (VIII) :



dans laquelle :

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

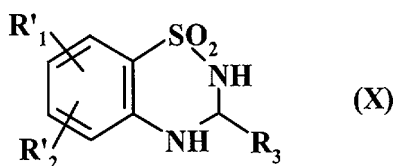
pour conduire au composé de formule (IX) :



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

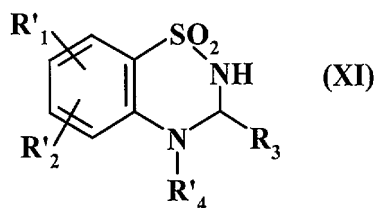
qui est :

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



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

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

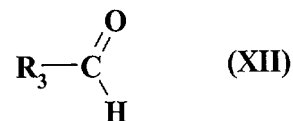


15

dans laquelle  $R'_1$ ,  $R'_2$ ,  $R'_3$  et  $R'_4$  ont la même signification que précédemment,

- 24 -

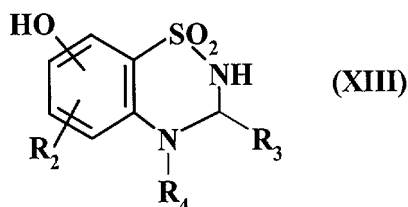
➤ en présence d'un aldéhyde de formule (XII) :



dans laquelle  $\text{R}_3$  est tel que défini dans la formule (I),

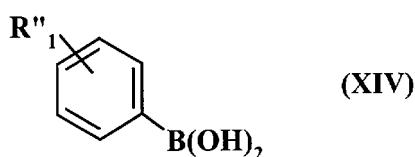
pour conduire au composé de formule (X) décrit précédemment,

- 5 composé de formule (X) ou (XI),  
 dont on transforme, le groupement  $\text{R}'_1$  et le groupement  $\text{R}'_2$  lorsque celui-ci représente un groupement alkoxy ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, en groupements hydroxy, pour conduire au composé de formule (XIII) :



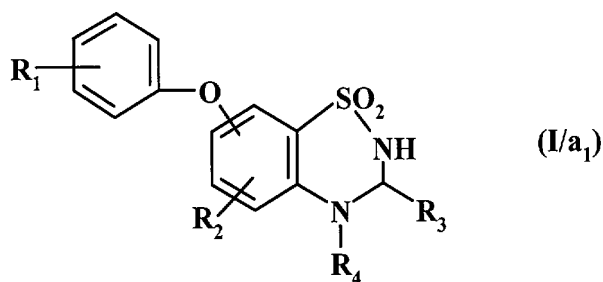
- 10 dans laquelle  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  ont la même signification que dans la formule (I),

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

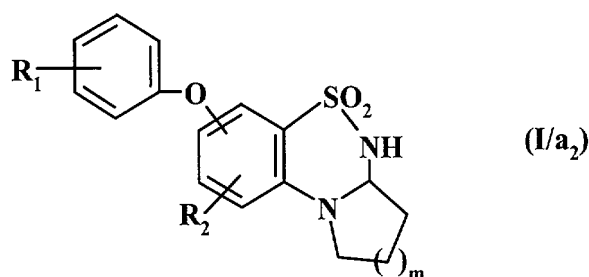


dans laquelle  $\text{R}''_1$  représente un groupement cyano ou un hétéroaryle,

- 15 pour conduire, (après transformation éventuelle du groupement  $\text{R}''_1$  quand celui-ci représente un groupement cyano en groupement tétrazolyle correspondant), au composé de formule (**I/a**<sub>1</sub>) ou (**I/a**<sub>2</sub>), cas particuliers des composés de formule (I) :



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont la même signification que dans la formule (I),

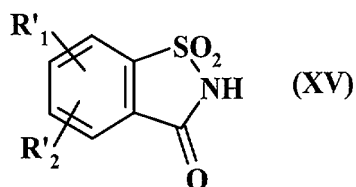


dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et m ont la même signification que dans la formule (I),

5 composés de formule (I/a<sub>1</sub>) ou (I/a<sub>2</sub>) :

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

10 **9-** Procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle A représente un groupement CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> est caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ, un composé de formule (XV) :



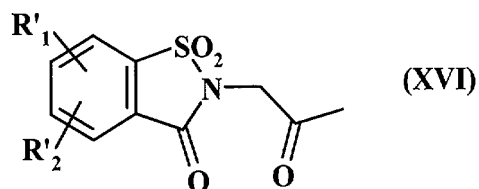
dans laquelle :

15 R'<sub>1</sub> représente un groupement alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

R'<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

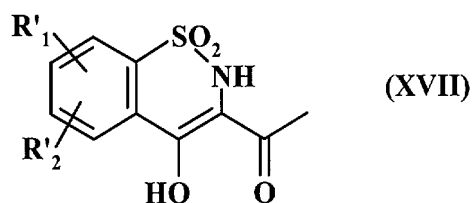
- 26 -

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



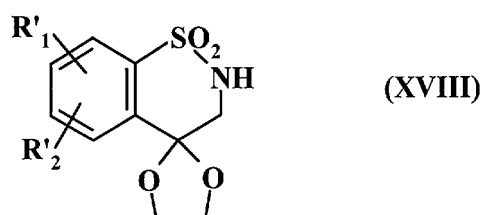
dans laquelle R'<sub>1</sub> et R'<sub>2</sub> ont la même signification que précédemment,

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



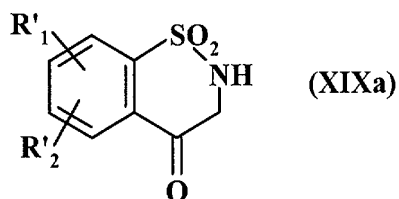
dans laquelle R'<sub>1</sub> et R'<sub>2</sub> ont la même signification que précédemment,

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



dans laquelle R'<sub>1</sub> et R'<sub>2</sub> ont la même signification que précédemment,

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

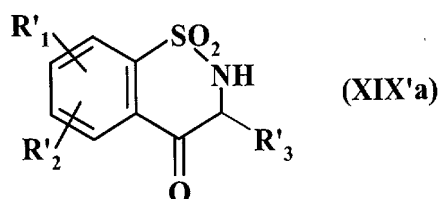


15

dans laquelle R'<sub>1</sub> et R'<sub>2</sub> ont la même signification que précédemment,

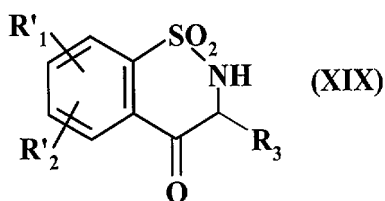
dont, éventuellement, selon la nature du groupement  $R_3$  que l'on souhaite obtenir, on protège l'atome d'azote par un groupement protecteur, puis, après traitement par une base forte, que l'on traite par un composé de formule  $R'_3$ -P, dans laquelle  $R'_3$  représente un groupement alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié ou un  
 5 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,

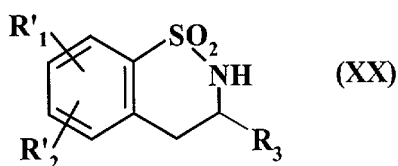
composé de formule (XIXa) et (XIX'a) représentés par la formule (XIX) :



10

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

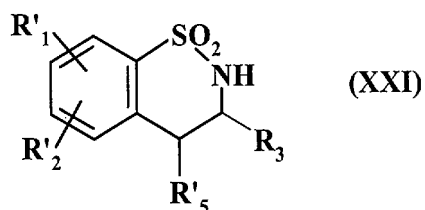
- soit subit une réduction catalytique, pour conduire au composé de formule (XX) :



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

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

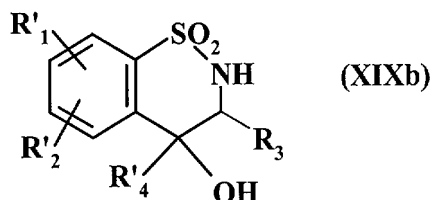
- 28 -



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

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

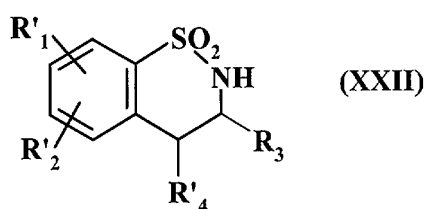
pour conduire au composé de formule (XIXb) :



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

composé de formule (XIXb) :

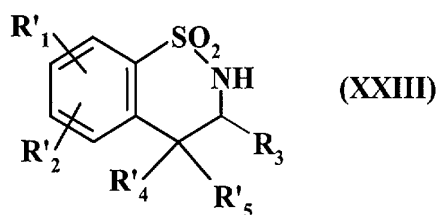
- 10 - **ou bien** qui subit une réduction catalytique, pour conduire au composé de formule (XXII) :



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

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

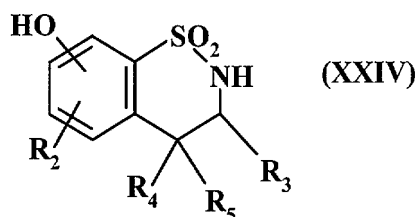
- 29 -



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

composé de formule (XX) à (XXIII) dont on transforme le groupement  $R'_1$  et le  
 5 groupement  $R'_2$  lorsque celui-ci représente un groupement alkoxy ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, en groupements hydroxy,

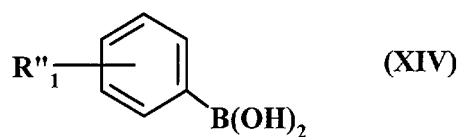
pour conduire au composé de formule (XXIV) :



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

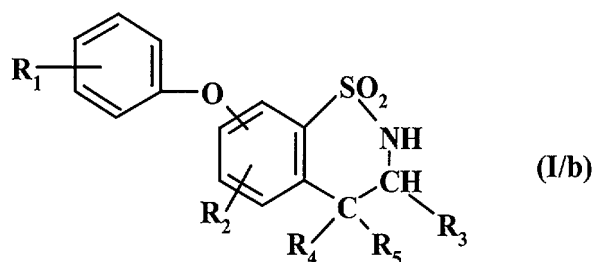
10 composé de formule (XXIV),

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



dans laquelle  $R''_1$  représente un groupement cyano ou un hétéroaryle,

pour conduire, (après transformation éventuelle du groupement  $R''_1$  quand celui-ci  
 15 représente un groupement cyano en groupement tétrazolyle correspondant), au composé de formule (I/b), cas particuliers des composés de formule (I) :



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

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  
 5 séparation et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

**10-** Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

10 **11-** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 10 contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 utiles en tant que médicaments, comme modulateurs AMPA.



## RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 635350  
FR 0307117

| DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                 | Revendication(s)<br>concernée(s) | Classement attribué<br>à l'invention par l'INPI |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------|
| Catégorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Citation du document avec indication, en cas de besoin,<br>des parties pertinentes                                                                              |                                  |                                                 |
| E                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | WO 03/053947 A (DESOS PATRICE ; SERVIER<br>LAB (FR); CORDI ALEX (FR); LESTAGE PIERRE<br>(FR)) 3 juillet 2003 (2003-07-03)<br>* revendication 1; exemples 1-33 * | 1-11                             | C07D513/04<br>A61K31/549<br>A61P25/00           |
| -----                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                 |                                  |                                                 |
| A,D                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | WO 99/42456 A (GOULIAEV ALEX HAAHR ;<br>NIELSEN ELSEBET OESTERGAARD (DK); LARSEN<br>MOGENS) 26 août 1999 (1999-08-26)<br>* revendication 1 *                    | 1-11                             |                                                 |
| -----                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                 |                                  |                                                 |
| A,D                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | EP 0 692 484 A (ADIR)<br>17 janvier 1996 (1996-01-17)<br>* revendication 1 *                                                                                    | 1-11                             |                                                 |
| -----                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                 |                                  |                                                 |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | FR 1 377 693 A (GEIGY AG J R)<br>6 novembre 1964 (1964-11-06)<br>* le document en entier *                                                                      | 1-11                             |                                                 |
| -----                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                 |                                  |                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                 |                                  | DOMAINES TECHNIQUES<br>RECHERCHÉS (Int.CL.7)    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                 |                                  | C07D                                            |
| Date d'achèvement de la recherche                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                 | Examineur                        |                                                 |
| 18 février 2004                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                 | Baston, E                        |                                                 |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p style="text-align: center;">CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul<br/>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un<br/>autre document de la même catégorie<br/>A : arrière-plan technologique<br/>O : divulgation non-écrite<br/>P : document intercalaire</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention<br/>E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure<br/>à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date<br/>de dépôt ou qu'à une date postérieure.<br/>D : cité dans la demande<br/>L : cité pour d'autres raisons<br/>.....<br/>&amp; : membre de la même famille, document correspondant</p> </div> </div> |                                                                                                                                                                 |                                  |                                                 |

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE****RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0307117 FA 635350**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **18-02-2004**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche |   | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|-------------------------------------------------|---|------------------------|-----------------------------------------|------------------------|
| WO 03053947                                     | A | 03-07-2003             | FR 2833950 A1                           | 27-06-2003             |
|                                                 |   |                        | WO 03053947 A1                          | 03-07-2003             |
| -----                                           |   |                        |                                         |                        |
| WO 9942456                                      | A | 26-08-1999             | AU 751384 B2                            | 15-08-2002             |
|                                                 |   |                        | AU 2512399 A                            | 06-09-1999             |
|                                                 |   |                        | CA 2320354 A1                           | 26-08-1999             |
|                                                 |   |                        | CN 1293665 T                            | 02-05-2001             |
|                                                 |   |                        | WO 9942456 A2                           | 26-08-1999             |
|                                                 |   |                        | EE 200000468 A                          | 15-04-2002             |
|                                                 |   |                        | EP 1071426 A2                           | 31-01-2001             |
|                                                 |   |                        | HU 0101280 A2                           | 28-10-2001             |
|                                                 |   |                        | JP 2002504481 T                         | 12-02-2002             |
|                                                 |   |                        | NO 20004121 A                           | 17-10-2000             |
|                                                 |   |                        | NZ 506251 A                             | 31-01-2003             |
|                                                 |   |                        | PL 342843 A1                            | 16-07-2001             |
|                                                 |   |                        | SK 11892000 A3                          | 12-02-2001             |
|                                                 |   |                        | TR 200002427 T2                         | 22-01-2001             |
|                                                 |   |                        | ZA 9901301 A                            | 13-09-1999             |
| -----                                           |   |                        |                                         |                        |
| EP 0692484                                      | A | 17-01-1996             | FR 2722502 A1                           | 19-01-1996             |
|                                                 |   |                        | AT 178332 T                             | 15-04-1999             |
|                                                 |   |                        | AU 684367 B2                            | 11-12-1997             |
|                                                 |   |                        | AU 2491395 A                            | 25-01-1996             |
|                                                 |   |                        | CA 2153549 A1                           | 13-01-1996             |
|                                                 |   |                        | CN 1121921 A ,B                         | 08-05-1996             |
|                                                 |   |                        | CY 2161 A                               | 23-08-2002             |
|                                                 |   |                        | DE 69508667 D1                          | 06-05-1999             |
|                                                 |   |                        | DE 69508667 T2                          | 28-10-1999             |
|                                                 |   |                        | DK 692484 T3                            | 18-10-1999             |
|                                                 |   |                        | EP 0692484 A1                           | 17-01-1996             |
|                                                 |   |                        | ES 2132556 T3                           | 16-08-1999             |
|                                                 |   |                        | FI 953384 A                             | 13-01-1996             |
|                                                 |   |                        | GR 3029847 T3                           | 30-07-1999             |
|                                                 |   |                        | JP 3159894 B2                           | 23-04-2001             |
|                                                 |   |                        | JP 8041072 A                            | 13-02-1996             |
|                                                 |   |                        | NO 952743 A                             | 15-01-1996             |
|                                                 |   |                        | NZ 272543 A                             | 26-04-1996             |
|                                                 |   |                        | US 5536719 A                            | 16-07-1996             |
|                                                 |   |                        | ZA 9505793 A                            | 05-03-1996             |
| -----                                           |   |                        |                                         |                        |
| FR 1377693                                      | A | 06-11-1964             | CH 464208 A                             | 31-10-1968             |
| -----                                           |   |                        |                                         |                        |