

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
14 juillet 2011 (14.07.2011)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2011/083264 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 335/06 (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)
A61K 31/382 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

Houilles (FR). **DANOBER, Laurence** [FR/FR]; 82, rue Henri Richaume, F-78360 Montesson (FR). **LESTAGE, Pierre** [FR/FR]; 9, allée de la Grande Terre, F-78170 La Celle Saint Cloud (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2011/000008

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

(22) Date de dépôt international :
6 janvier 2011 (06.01.2011)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
10/00070 8 janvier 2010 (08.01.2010) 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) : **FRANCOTTE, Pierre** [BE/BE]; 320, rue de l'Yser, B-4430 Ans (BE). **DE TULLIO, Pascal** [BE/BE]; 25, rue des Cours, B-4020 Jupille (BE). **PIROTTE, Bernard** [BE/BE]; 5, rue Tollet, B-4680 Oupeye (BE). **BOTEZ, Iuliana** [FR/FR]; 53, rue Anatole Frances, F-78800

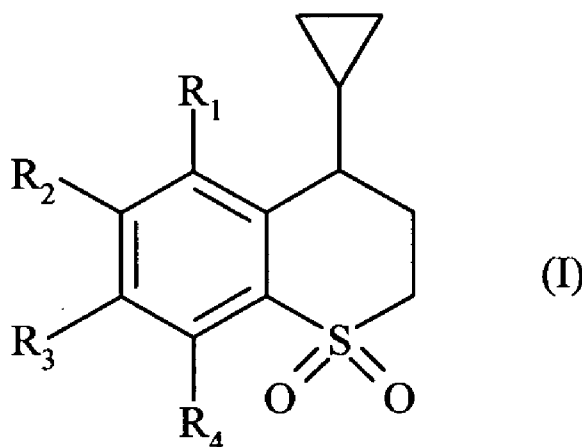
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : THIOCHROMAN DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING SAME AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

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



(57) Abstract : The invention relates to compounds of formula (I), where R₁, R₂, R₃ and R₄, identical or different, each represent a hydrogen atom, a halogen atom or a cyano, hydroxyl, thio, nitro, alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy, alkylthio, arylthio, carboxyl, alkoxycarbonyl, aryloxy, carbonyl, acyloxy, arylcarbonyloxy, acyl, arylcarbonyl, amino, arylamino, acylamino, arylcarbonylamino, aminocarbonyl, arylaminocarbonyl, alkylsulfonylamino, or arylsulfonylamino group. The invention can be used in the field of drugs.

(57) Abrégé : Composés de formule (I); dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent chacun atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou, un groupement cyano; hydroxy; thio; nitro; alkyle; aryle; alkoxy; aryloxy; alkylthio;

[Suite sur la page suivante]

WO 2011/083264 A1



LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, **Publiée :**
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, — *avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))*
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**DERIVES THIOCHROMANES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES
CONTIENNENT**

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

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

Parmi ces récepteurs, le récepteur à l'AMPA (" α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-
propionic acid") apparaît être le plus impliqué dans les phénomènes d'excitabilité
neuronale physiologique et notamment dans ceux impliqués dans les processus de
20 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 comme modulant positivement les récepteurs AMPA des
cellules neuronales (J. Neurochemistry, 1992, 58, 1199-1204).

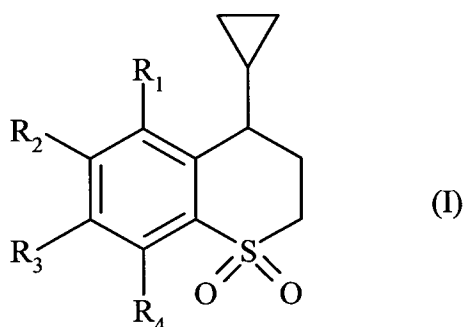
25 Dans la littérature, des composés de structure benzamide ont été décrits pour posséder ce
même mécanisme d'action et pour améliorer les performances mnésiques (Synapse, 1993,

15, 326-329). Le composé BA 74, en particulier, est le plus actif parmi ces nouveaux 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
5 autres, certains dérivés de benzothiadiazine en tant que modulateurs des récepteurs AMPA.

Les dérivés thiochromanes, objets de la présente invention, sont nouveaux et constituent de puissants modulateurs allostériques positifs des récepteurs AMPA.

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



10 dans laquelle

R₁, R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou, un groupement cyano ; hydroxy ; thio ; nitro ; alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué ; aryle ; alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; aryloxy ; alkylthio
15 (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; arylthio ; carboxy ; alkoxycarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; aryloxycarbonyle ; acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; acyloxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; arylcarbonyloxy ; arylcarbonyle ; amino non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, identiques ou différents ; arylamino non-substitué ou substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou
20 ramifié ; acylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; arylcarbonylamino non-

substitué ou substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; aminocarbonyle non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, identiques ou différents ; arylaminocarbonyle non-substitué ou substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ;
5 alkylsulfonylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; ou arylsulfonylamino non-substitué ou substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ;

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

étant entendu que :

- le terme « aryle » et le terme « aryl » contenu dans les groupements aryloxy, arylthio, aryloxycarbonyle, arylcarbonyloxy, arylcarbonyle, arylamino, arylcarbonylamino, arylaminocarbonyle, et arylsulfonylamino, représentent le groupement phényle non-
15 substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène, ou un groupement cyano ; hydroxy ; thio ; nitro ; alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué ; alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; alkylthio (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; carboxy ; alkoxycarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; acyloxy
20 (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; amino non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, identiques ou différents ; acylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; aminocarbonyle non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, identiques ou
25 différents ; aminosulfonyle non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, identiques ou différents ; alkylsulfonylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; ou *N*-hydroxycarboximidamide ;

- l'expression « éventuellement substitué » affectée au terme alkyle signifie que ce groupement peut être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, ou par un groupement cyano ; hydroxy ; thio ; nitro ; aryle ; alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; alkylthio (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; carboxy ; alkoxycarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; acyloxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; amino non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, identiques ou différents ; acylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; aminocarbonyle non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, identiques ou différents ; aminosulfonyl non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, identiques ou différents ; alkylsulfonylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; ou *N*-hydroxycarboximidamide.

15 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 R₁ représente préférentiellement un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène, et plus particulièrement l'atome de fluor.

Le groupement R₂ représente préférentiellement un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène, et plus particulièrement l'atome de fluor, de chlore ou de brome ; le groupement cyano ; le groupement carboxy ; ou le groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et plus particulièrement le groupement méthyle.

Le groupement R₃ représente préférentiellement un atome d'hydrogène ; un atome

d'halogène, et plus particulièrement l'atome de fluor, de chlore ou de brome ; le groupement cyano ; le groupement hydroxy ; le groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et plus particulièrement le groupement méthoxy ; le groupement acylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et plus particulièrement le groupement acétylamino ; le
5 groupement aminocarbonyle non-substitué ou substitué, et plus particulièrement le groupement *N,N*-diméthylaminocarbonyle ; le groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et plus particulièrement le groupement méthyle ; ou le groupement aryloxy.

Le groupement R₄ représente préférentiellement un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène, plus particulièrement l'atome de fluor, de chlore ou de brome et,
10 avantageusement, l'atome de fluor.

Sont plus particulièrement préférés les composés pour lesquels deux des groupements R₁, R₂, R₃ ou R₄ représentent un atome d'hydrogène, tandis que les deux autres substituants, identiques ou différents, représentent un groupement distinct d'un atome d'hydrogène, choisi préférentiellement parmi les atomes d'halogène, tels que l'atome de fluor, de chlore
15 ou de brome, le groupement hydroxy et le groupement cyano.

Selon un mode de réalisation préféré, R₁, R₂ et R₄ représentent un atome d'hydrogène tandis que R₃ représente le groupement phénoxy non-substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un groupement cyano ; un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué ; un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un
20 groupement acylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement aminocarbonyle non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement alkylsulfonylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou
25 ramifié ; ou un groupement *N*-hydroxycarboximidamide.

Lorsque R₃ représente un groupement phénoxy substitué par un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué, ledit groupement alkyle représente préférentiellement un groupement méthyle ou éthyle substitué par un ou plusieurs atomes

- d'halogène, ou par un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; alkoxycarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; acylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; aminocarbonyle non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, identiques ou différents ; aminosulfonyle non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, identiques ou différents ; ou alkylsulfonylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié.
- 10 Sont plus particulièrement préférés les composés pour lesquels R₃ représente le groupement phénoxy non-substitué ou substitué par un atome de fluor, de chlore ou de brome, et plus particulièrement, un atome de fluor ; un groupement méthyle ; un groupement méthoxy ; un groupement acétylamino ; un groupement -CONH₂ ; un groupement *N*-méthylaminocarbonyle ; un groupement *N,N*-diméthylaminocarbonyle ; un
- 15 groupement méthylsulfonamide ; un groupement acétylaminométhyle ; ou un groupement méthylsulfonylaminométhyle.

Avantageusement, R₃ représente le groupement phénoxy substitué en position *méta* ou *para*, et plus préférentiellement, en position *méta*.

Les composés préférés selon l'invention sont :

- 20
- le 4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde ;
 - le 4-cyclopropyl-5-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
 - le 6-chloro-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde ;
 - le 4-cyclopropyl-6-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
 - le 6-bromo-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- 25
- le 7-chloro-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde ;
 - le 7-bromo-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde ;
 - le 4-cyclopropyl-7-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
 - le 4-cyclopropyl-8-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;

- le 8-chloro-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 8-bromo-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-5,6-difluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-5,7-difluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- 5 • le 6,7-dichloro-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 6-bromo-4-cyclopropyl-7-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-6,8-difluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-6,7-difluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 8-chloro-4-cyclopropyl-6-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- 10 • le 8-bromo-4-cyclopropyl-6-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 8-bromo-6-chloro-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 8-chloro-4-cyclopropyl-7-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 7-chloro-4-cyclopropyl-6-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 6-chloro-4-cyclopropyl-7-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- 15 • le 7-bromo-4-cyclopropyl-6-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 7-bromo-6-chloro-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 6,8-dibromo-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 6-bromo-4-cyclopropyl-8-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 5-chloro-4-cyclopropyl-8-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- 20 • le 4-cyclopropyl-7,8-difluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-6-méthyl-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-7-méthyl-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-7-méthoxy-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-7-thiochromanol 1,1-dioxyde ;
- 25 • le 6-chloro-4-cyclopropyl-7-thiochromanol 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-*N,N*-diméthyl-7-thiochromanecarboxamide 1,1-dioxyde ;
- le *N*-(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)acétamide ;
- le 4-cyclopropyl-5-thiochromanecarbonitrile 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-6-thiochromanecarbonitrile 1,1-dioxyde ;
- 30 • le 4-cyclopropyl-7-thiochromanecarbonitrile 1,1-dioxyde ;
- le 8-bromo-4-cyclopropyl-6-thiochromanecarbonitrile 1,1-dioxyde ;

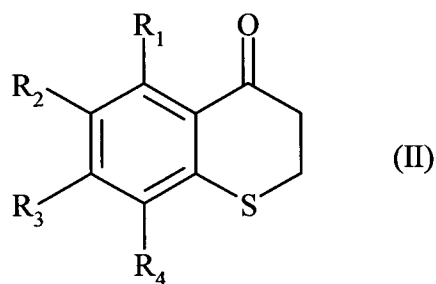
- l'acide 4-cyclopropyl-6-thiochromanecarboxylique 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-7-phénoxy-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 7-(3-bromophénoxy)-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 7-(4-bromophénoxy)-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- 5 • le 3-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]
benzonitrile ;
- le 4-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]
benzonitrile ;
- le 4-cyclopropyl-7-(3-méthylphénoxy)-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- 10 • le 4-cyclopropyl-7-(4-méthylphénoxy)-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-7-(3-méthoxyphénoxy)-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-7-(4-méthoxyphénoxy)-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le *N*-{3-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]
phényle}acétamide ;
- 15 • le *N*-{4-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]
phényle}acétamide ;
- le *N*-{3-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]
benzyle}acétamide ;
- le *N*-{4-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]
20 benzyle}acétamide ;
- le 3-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]-*N*'-
hydroxybenzèncarboximidamide ;
- le 4-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]-*N*'-
hydroxybenzèncarboximidamide ;
- 25 • le 3-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]
benzamide ;
- le 4-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]
benzamide ;
- le 3-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]-*N*-
30 méthyle-benzamide ;
- le 4-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]-*N*-

méthyl-benzamide ;

- le 3-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]-*N,N*-diméthyl-benzamide ;
- le 4-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]-*N,N*-diméthyl-benzamide ;
- le *N*-{3-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]phényl}méthanesulfonamide ;
- le *N*-{4-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]phényl}méthanesulfonamide ;
- le *N*-{3-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]benzyl}méthanesulfonamide ;
- et le *N*-{4-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]benzyl}méthanesulfonamide.

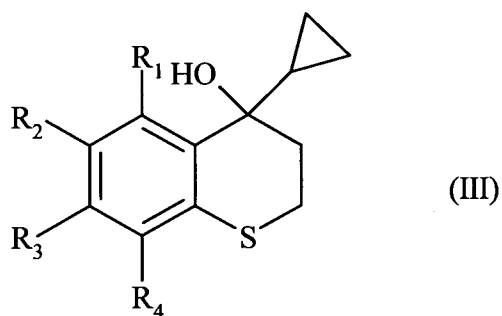
Les énantiomères, les diastéréoisomères ainsi que les sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés de l'invention font partie intégrante de l'invention.

L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) à partir du composé de formule (II) :



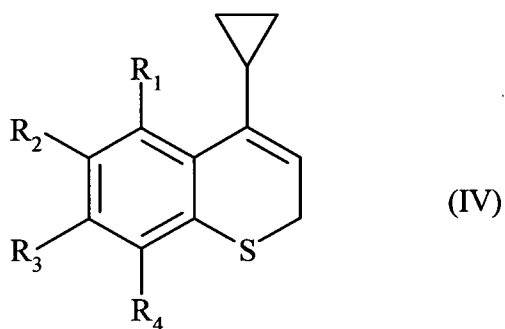
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis dans la formule (I),

que l'on met en réaction avec le bromure de cyclopropylmagnésium pour conduire au composé de formule (III) :



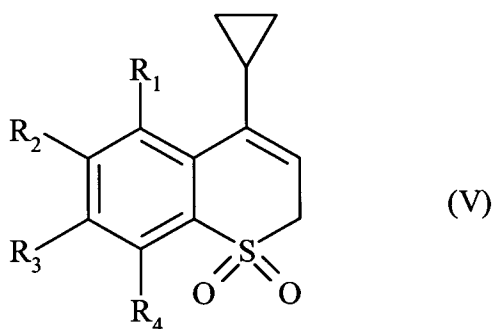
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment,

que l'on met en milieu acide, pour conduire au composé de formule (IV),



5 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment,

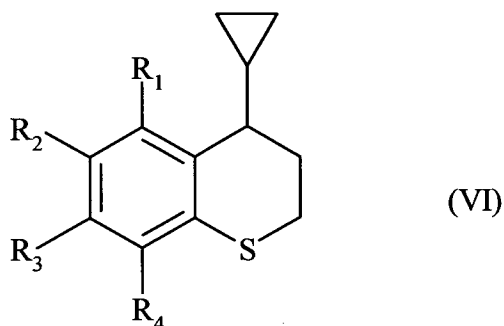
qui subit une réaction d'oxydation pour conduire au composé de formule (V) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment,

que l'on met en réaction avec un agent réducteur, pour conduire aux composés de formule (I),

une variante dans la préparation des composés de formule (I) consistant en la réduction du composé de formule (IV) pour conduire au composé de formule (VI) :



5

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment,

qui subit une réaction d'oxydation pour conduire aux composés de formule (I),

une autre alternative dans la préparation des composés de formule (I) consistant, après réalisation de l'étape de réduction du composé de formule (V) ou de l'oxydation du composé de formule (VI), en l'utilisation des réactions classiques de chimie afin de modifier, dans un deuxième temps, les substituants du noyau benzénique,

composé de formule (I) qui peut être ensuite purifié 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 selon une technique classique de séparation.

15

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

Les composés de formule (I) selon l'invention présentent des propriétés activatrices des

récepteurs AMPA qui les rendent utiles dans le traitement ou la prévention des désordres mnémocognitifs associés à l'âge, aux syndromes anxieux ou dépressifs, aux maladies neurodégénératives progressives, à la maladie d'Alzheimer, à la maladie de Parkinson, à la maladie de Pick, à la chorée d'Huntington, à la maladie de Korsakoff, à la schizophrénie, aux séquelles des maladies neurodégénératives aiguës, aux démences frontales et sous-corticales, aux séquelles de l'ischémie et aux séquelles de l'épilepsie.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe 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, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, 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 d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient. Cette posologie varie de 0,01 à 1000 mg par jour en une ou plusieurs prises.

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).

A titre d'information, les composés ci-dessous correspondent à des mélanges racémiques. Ces derniers peuvent être séparés pour obtenir les énantiomères purs par des techniques de séparation chirale sur colonne HPLC, par exemple, de type CHIRALCEL OF, CHIRALPACK AS-H ou CHIRALPACK AD-H.

EXEMPLE 1 : 4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxydeStade A : 4-cyclopropyl-4-hydroxy-thiochromane

Des copeaux de magnésium (590 mg ; 24,3 mmol) sont introduits dans un ballon contenant de l'éther sec (25 mL). A ce milieu, est ajouté 1 mL d'une solution de bromure de cyclopropyle (2,94 g ; 24,3 mmol) dans l'éther sec (10 mL) *via* une ampoule à addition. La réaction entre le magnésium et le bromure de cyclopropyle est amorcée par l'agitation et le chauffage de milieu. Le reste de la solution étherée de bromure de cyclopropyle est alors ajouté. Après 10 minutes, le milieu est refroidi sur bain de glace et une solution de thiochromane-4-one (2 g ; 12,2 mmol) dans l'éther sec (10 mL) est ajoutée goutte à goutte. Après 20 minutes sous agitation, une solution de NH₄Cl 10 % (5 mL) est ajoutée lentement. Ensuite, de l'éther (20 mL) et de l'eau (20 mL) sont ajoutés. La phase étherée est décantée et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après filtration, le filtrat est concentré à siccité et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂ / hexane 1 / 1) pour donner une huile claire qui est engagée dans l'étape suivante.

15 Stade B : 4-cyclopropyl-2H-thiochromène

Le mélange de 4-cyclopropyl-4-hydroxythiochromane (1,3 g ; 6 mmol) dans l'acide sulfurique 2,5 M (25 mL) est chauffé à 60 °C pendant 90 minutes. Après retour à la température ambiante, le produit de la réaction est extrait trois fois par le dichlorométhane (3 x 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur MgSO₄ anhydre. Le filtrat est traité au charbon absorbant et filtré. Le filtrat obtenu est concentré à siccité sous dépression. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une huile orangée qui est utilisée sans autre purification dans l'étape suivante.

Stade C : 4-cyclopropyl-2H-thiochromène 1,1-dioxyde

La solution de 4-cyclopropyl-2H-thiochromène de l'étape précédente dans le dichlorométhane (25 mL) est additionnée d'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque (2 g ; 11,5 mmol) et le milieu est agitée sur bain de glace pendant 20 minutes. Ensuite, le milieu

réactionnel est additionné d'eau (50 mL) et est amené à pH basique par l'ajout de NaOH 10 % m/v. La phase organique est décantée et le milieu aqueux est extrait deux fois par le dichlorométhane (2 x 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur MgSO₄ anhydre. Le filtrat est traité au charbon absorbant et filtré. Le filtrat obtenu est concentré à siccité et le résidu est repris par de l'hexane. La suspension est chauffée à reflux pendant 5 minutes puis refroidie. Le précipité du produit du titre est recueilli par filtration et lavé à l'hexane pour donner un solide blanc.

Point de fusion : 109-111 °C

Stade D : 4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde

La solution de 4-cyclopropyl-2H-thiochromène 1,1-dioxyde (400 mg ; 1,8 mmol) dans l'éthanol (30 mL) est additionnée de charbon palladié 10 % (100 mg) et la suspension obtenue est placée à l'hydrogénateur sous 10 atm d'hydrogène pendant 1 heure. Ensuite, la suspension est filtrée et le filtrat est concentré à siccité. Le résidu est repris par de l'hexane (20 mL) et agitée jusqu'à l'obtention d'un précipité fin. Celui-ci est recueilli par filtration et lavé à l'hexane. Ce solide est redissous à chaud dans le dichlorométhane (3 mL) et l'addition d'hexane fournit un précipité qui est recueilli à chaud par filtration et lavé à l'hexane. Ce précipité est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme phase éluante le mélange acétate d'éthyle / hexane 3 / 17 pour former un solide blanc.

Point de fusion : 149-150 °C

EXEMPLE 2 : 4-cyclopropyl-7-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde

Stade A : 4-cyclopropyl-7-fluoro-2H-thiochromène 1,1-dioxyde

Le produit attendu est obtenu à partir de la 7-fluorothiochromane-4-one (synthétisé d'après FR 2 367 754 ; Point de fusion : 60-63 °C) selon le procédé décrit dans les Stades A à C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 138-140 °C

Stade B : 4-cyclopropyl-7-fluorothiochromane 1,1-dioxyde

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans le Stade D de l'Exemple 1 en utilisant le produit obtenu dans le Stade précédent à la place de la 4-cyclopropyl-2H-thiochromène 1,1-dioxyde.

5 Point de fusion : 159-161 °C

EXEMPLE 3 : 4-cyclopropyl-8-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde

Stade A : 4-cyclopropyl-8-fluoro-2H-thiochromène 1,1-dioxyde

Le produit attendu est obtenu à partir de la 8-fluorothiochromane-4-one (synthétisé d'après FR 2 367 754 ; Point de fusion : 77-79 °C) selon le procédé décrit dans les Stades A à C de l'Exemple 1.

10

Point de fusion : 111-113 °C

Stade B : 4-cyclopropyl-8-fluorothiochromane 1,1-dioxyde

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans le Stade D de l'Exemple 1 en utilisant le produit obtenu dans le Stade précédent à la place de la 4-cyclopropyl-2H-thiochromène 1,1-dioxyde.

15

Point de fusion : 182-183,5 °C

EXEMPLE 4 : 4-cyclopropyl-7-méthoxy-thiochromane 1,1-dioxyde

Stade A : 4-cyclopropyl-7-méthoxy-2H-thiochromène 1,1-dioxyde

Le produit attendu est obtenu à partir de la 7-méthoxythiochromane-4-one (synthétisé d'après FR 2 367 754 ; Point de fusion : 39-42 °C) selon le procédé décrit dans les Stades A à C de l'Exemple 1.

20

Point de fusion : 140-142 °C

Stade B : 4-cyclopropyl-7-méthoxy-thiochromane 1,1-dioxyde

Le produit du titre est obtenu selon le procédé décrit dans le Stade D de l'Exemple 1 en utilisant le produit obtenu dans le Stade précédent à la place de la 4-cyclopropyl-2H-thiochromène 1,1-dioxyde.

5 Point de fusion : 134,5-136,5 °C

EXEMPLE 5 : 4-cyclopropyl-7-thiochromanol 1,1-dioxyde

Le produit attendu est obtenu à partir de la 7-hydroxy-2,3-dihydro-4H-thiochromen-4-one selon le procédé décrit dans les Stades A à D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 182-184 °C

10 **EXEMPLE 6 : 4-cyclopropyl-7-(4-fluoro-phenoxy)-thiochromane 1,1-dioxyde**

Une solution du composé de l'Exemple 5 (400 mg ; 1,7 mmol) dans le dichlorométhane (60 mL) est additionnée de pyridine (10 gouttes), de tamis moléculaire 4 Å (5 g), d'acide 4-fluorophénylboronique (345 mg ; 2,5 mmol) et d'acétate cuivrique (450 mg ; 2,5 mmol). La suspension est agitée pendant 5 heures à 40 °C. Ensuite, un supplément de
15 dichlorométhane est ajouté (40 mL) et la suspension est filtrée. Le filtrat est évaporé à sec sous dépression et le résidu obtenu est repris par de l'eau (50 mL) légèrement acidifiée par HCl. La suspension est extraite par trois fractions d'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur MgSO₄ anhydre. Après filtration, le filtrat est concentré à siccité et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice
20 (dichlorométhane). Après recristallisation dans un mélange dichlorométhane / éther de pétrole (5 / 15), le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 98-100 °C

Les composés des Exemples 7 à 67, mentionnés ci-dessous, sont obtenus selon le protocole décrit dans l'Exemple 1 en utilisant le thiochromane correspondant à la place de la
25 thiochromane-4-one.

EXEMPLE 7 : 4-cyclopropyl-5-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde

EXEMPLE 8 : 6-chloro-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde

EXEMPLE 9 : 4-cyclopropyl-6-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde

EXEMPLE 10 : 6-bromo-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde

5 **EXEMPLE 11** : 7-chloro-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde

EXEMPLE 12 : 7-bromo-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde

EXEMPLE 13 : 8-chloro-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde

EXEMPLE 14 : 8-bromo-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde

EXEMPLE 15 : 4-cyclopropyl-5,6-difluoro-thiochromane 1,1-dioxyde

10 **EXEMPLE 16** : 4-cyclopropyl-5,7-difluoro-thiochromane 1,1-dioxyde

EXEMPLE 17 : 6,7-dichloro-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde

EXEMPLE 18 : 6-bromo-4-cyclopropyl-7-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde

EXEMPLE 19 : 4-cyclopropyl-6,8-difluoro-thiochromane 1,1-dioxyde

EXEMPLE 20 : 4-cyclopropyl-6,7-difluoro-thiochromane 1,1-dioxyde

15 **EXEMPLE 21** : 8-chloro-4-cyclopropyl-6-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde

EXEMPLE 22 : 8-bromo-4-cyclopropyl-6-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde

EXEMPLE 23 : 8-bromo-6-chloro-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde

EXEMPLE 24 : 8-chloro-4-cyclopropyl-7-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde

EXEMPLE 25 : 7-chloro-4-cyclopropyl-6-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde

EXEMPLE 26 : 6-chloro-4-cyclopropyl-7-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde

5 **EXEMPLE 27** : 7-bromo-4-cyclopropyl-6-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde

EXEMPLE 28 : 7-bromo-6-chloro-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde

EXEMPLE 29 : 6,8-dibromo-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde

EXEMPLE 30 : 6-bromo-4-cyclopropyl-8-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde

EXEMPLE 31 : 5-chloro-4-cyclopropyl-8-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde

10 **EXEMPLE 32** : 4-cyclopropyl-7,8-difluoro-thiochromane 1,1-dioxyde

EXEMPLE 33 : 4-cyclopropyl-6-méthyl-thiochromane 1,1-dioxyde

EXEMPLE 34 : 4-cyclopropyl-7-méthyl-thiochromane 1,1-dioxyde

EXEMPLE 35 : 6-chloro-4-cyclopropyl-7-thiochromanol 1,1-dioxyde

15 **EXEMPLE 36** : 4-cyclopropyl-*N,N*-diméthyl-7-thiochromanecarboxamide 1,1-dioxyde

EXEMPLE 37 : *N*-(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)acétamide

EXEMPLE 38 : 4-cyclopropyl-5-thiochromanecarbonitrile 1,1-dioxyde

EXEMPLE 39 : 4-cyclopropyl-6-thiochromanecarbonitrile 1,1-dioxyde

EXEMPLE 40 : 4-cyclopropyl-7-thiochromanecarbonitrile 1,1-dioxyde

EXEMPLE 41 : 8-bromo-4-cyclopropyl-6-thiochromanecarbonitrile 1,1-dioxyde

5 **EXEMPLE 42** : acide 4-cyclopropyl-6-thiochromanecarboxylique 1,1-dioxyde

EXEMPLE 43 : 4-cyclopropyl-7-phénoxy-thiochromane 1,1-dioxyde

EXEMPLE 44 : 7-(3-bromophénoxy)-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde

EXEMPLE 45 : 7-(4-bromophénoxy)-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde

10 **EXEMPLE 46** : 3-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]
benzonitrile

EXEMPLE 47 : 4-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]
benzonitrile

EXEMPLE 48 : 4-cyclopropyl-7-(3-méthylphénoxy)-thiochromane 1,1-dioxyde

EXEMPLE 49 : 4-cyclopropyl-7-(4-méthylphénoxy)-thiochromane 1,1-dioxyde

15 **EXEMPLE 50** : 4-cyclopropyl-7-(3-méthoxyphénoxy)-thiochromane 1,1-dioxyde

EXEMPLE 51 : 4-cyclopropyl-7-(4-méthoxyphénoxy)-thiochromane 1,1-dioxyde

EXEMPLE 52 : *N*-{3-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]phényl}acétamide

EXEMPLE 53 : *N*-{4-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]phényl}acétamide

EXEMPLE 54 : *N*-{3-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]benzyl}acétamide

5 **EXEMPLE 55** : *N*-{4-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]benzyl}acétamide

EXEMPLE 56 : 3-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]-*N'*-hydroxybenzèncarboximidamide

10 **EXEMPLE 57** : 4-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]-*N'*-hydroxybenzèncarboximidamide

EXEMPLE 58 : 3-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]benzamide

EXEMPLE 59 : 4-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]benzamide

15 **EXEMPLE 60** : 3-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]-*N*-méthyl-benzamide

EXEMPLE 61 : 4-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]-*N*-méthyl-benzamide

20 **EXEMPLE 62** : 3-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]-*N,N*-diméthyl-benzamide

EXEMPLE 63 : 4-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]
-*N,N*-diméthyl-benzamide

EXEMPLE 64 : *N*-{3-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)
oxy]phényl}méthanesulfonamide

5 **EXEMPLE 65** : *N*-{4-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)
oxy]phényl}méthanesulfonamide

EXEMPLE 66 : *N*-{3-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)
oxy]benzyl}méthanesulfonamide

10 **EXEMPLE 67** : *N*-{4-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)
oxy]benzyl}méthanesulfonamide

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.

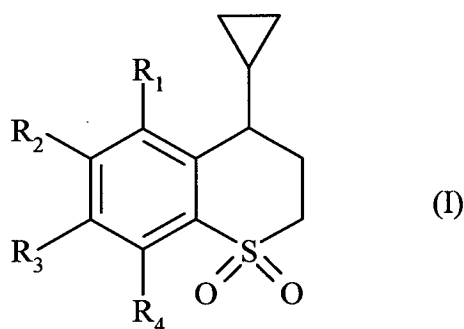
Les composés de l'invention potentialisent fortement les effets excitateurs de l'AMPA. A titre d'exemple, les composés des Exemples 1 et 3 présentent une EC_{2X} de 13 et 11 µM, respectivement.

EXEMPLE B : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg en 4-cyclopropyl-	
thiochromane 1,1-dioxyde (Exemple 1)	10 g
Hydroxypropylcellulose	2 g
5 Amidon de blé	10 g
Lactose.....	100 g
Stéarate de magnésium	3 g
Talc	3 g

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I) :



dans laquelle

- 5 R₁, R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou, un groupement cyano ; hydroxy ; thio ; nitro ; alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué ; aryle ; alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; aryloxy ; alkylthio (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; arylthio ; carboxy ; alkoxycarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; aryloxycarbonyle ; acyloxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; arylcarbonyloxy ; acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; arylcarbonyle ; amino non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, identiques ou différents ; arylamino non-substitué ou substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; acylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; arylcarbonylamino non-substitué ou substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; aminocarbonyle non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, identiques ou différents ; arylaminocarbonyle non-substitué ou substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; alkylsulfonylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; ou arylsulfonylamino non-substitué ou substitué sur l'atome

d'azote par un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ;

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

étant entendu que :

- 5 - le terme « aryle » et le terme « aryl » contenu dans les groupements aryloxy, arylthio, aryloxy-carbonyle, arylcarbonyloxy, arylcarbonyle, arylamino, arylcarbonylamino, arylaminocarbonyle, et arylsulfonylamino, représentent le groupement phényle non-substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène, ou un groupement
- 10 cyano ; hydroxy ; thio ; nitro ; alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué ; alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; alkylthio (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; carboxy ; alkoxycarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; amino non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, identiques ou
- 15 différents ; acyloxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; acylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; aminocarbonyle non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, identiques ou différents ; aminosulfonyle non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle
- 20 (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, identiques ou différents ; alkylsulfonylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; ou *N*-hydroxycarboximidamide ;
- 25 - l'expression « éventuellement substitué » affectée au terme alkyle signifie que ce groupement peut être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, ou par un groupement cyano ; hydroxy ; thio ; nitro ; aryle ; alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; alkylthio (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; carboxy ; alkoxycarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; acyloxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; amino non-substitué ou substitué par un ou

- deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, identiques ou différents ; acylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; aminocarbonyle non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, identiques ou différents ; aminosulfonyl non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, identiques ou différents ; alkylsulfonylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; ou *N*-hydroxycarboximidamide.
- 5
- 10 2. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_1 représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène.
3. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_2 représente un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un groupement méthyle ; un groupement cyano ; ou un groupement carboxy.
- 15 4. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_3 représente un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un groupement cyano ; un groupement hydroxy ; un groupement méthyle ; un groupement méthoxy ; un groupement acétylamino ; un groupement *N,N*-diméthylaminocarbonyl ; ou un groupement aryloxy.
- 20 5. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_4 représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène.
6. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que deux des groupements R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont différents d'un atome d'hydrogène.
7. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_1 , R_2 et R_4 représentent un atome d'hydrogène tandis que R_3 représente le groupement phénoxy non-substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un groupement cyano ; un
- 25

groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué ; un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; un groupement acylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; un groupement aminocarbonyle non-substitué ou substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; un groupement alkylsulfonylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué sur l'atome d'azote par un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ; ou un groupement *N*-hydroxycarboximidamide.

8. Composés de formule (I) selon la revendication 7, caractérisés en ce que R_3 représente le groupement phénoxy non-substitué ou substitué par un atome de fluor, de chlore ou de brome ; un groupement méthyle ; un groupement méthoxy ; un groupement acétylamino ; un groupement $-CONH_2$; un groupement *N*-méthylaminocarbonyle ; un groupement *N,N*-diméthylaminocarbonyle ; un groupement méthylsulfonamide ; un groupement acétylaminométhyle ; ou un groupement méthylsulfonylaminométhyle.

9. Composés de formule (I) selon les revendications 7 ou 8, caractérisés en ce que R_3 représente le groupement phénoxy substitué en position *méta*.

10. Composés de formule (I) selon la revendication 1, qui sont le :

- le 4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-5-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 6-chloro-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-6-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 6-bromo-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 7-chloro-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 7-bromo-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-7-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-8-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 8-chloro-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 8-bromo-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde ;

- le 4-cyclopropyl-5,6-difluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-5,7-difluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 6,7-dichloro-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 6-bromo-4-cyclopropyl-7-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- 5 • le 4-cyclopropyl-6,8-difluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-6,7-difluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 8-chloro-4-cyclopropyl-6-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 8-bromo-4-cyclopropyl-6-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 8-bromo-6-chloro-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- 10 • le 8-chloro-4-cyclopropyl-7-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 7-chloro-4-cyclopropyl-6-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 6-chloro-4-cyclopropyl-7-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 7-bromo-4-cyclopropyl-6-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 7-bromo-6-chloro-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- 15 • le 6,8-dibromo-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 6-bromo-4-cyclopropyl-8-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 5-chloro-4-cyclopropyl-8-fluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-7,8-difluoro-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-6-méthyl-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- 20 • le 4-cyclopropyl-7-méthyl-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-7-méthoxy-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-7-thiochromanol 1,1-dioxyde ;
- le 6-chloro-4-cyclopropyl-7-thiochromanol 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-*N,N*-diméthyl-7-thiochromanecarboxamide 1,1-dioxyde ;
- 25 • le *N*-(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)acétamide ;
- le 4-cyclopropyl-5-thiochromanecarbonitrile 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-6-thiochromanecarbonitrile 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-7-thiochromanecarbonitrile 1,1-dioxyde ;
- le 8-bromo-4-cyclopropyl-6-thiochromanecarbonitrile 1,1-dioxyde ;
- 30 • l'acide 4-cyclopropyl-6-thiochromanecarboxylique 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-7-phénoxy-thiochromane 1,1-dioxyde ;

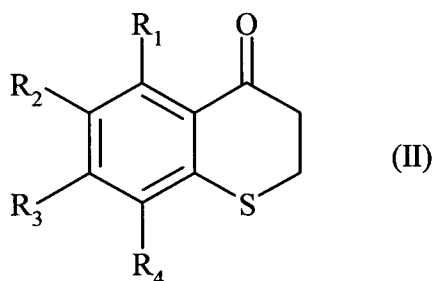
- le 7-(3-bromophénoxy)-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 7-(4-bromophénoxy)-4-cyclopropyl-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 3-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy] benzonitrile ;
- 5 • le 4-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy] benzonitrile ;
- le 4-cyclopropyl-7-(3-méthylphénoxy)-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-7-(4-méthylphénoxy)-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le 4-cyclopropyl-7-(3-méthoxyphénoxy)-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- 10 • le 4-cyclopropyl-7-(4-méthoxyphénoxy)-thiochromane 1,1-dioxyde ;
- le *N*-{3-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy] phényle}acétamide ;
- le *N*-{4-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy] phényle}acétamide ;
- 15 • le *N*-{3-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy] benzyle}acétamide ;
- le *N*-{4-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy] benzyle}acétamide ;
- le 3-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]-*N*'-hydroxybenzèncarboximidamide ;
- 20 • le 4-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]-*N*'-hydroxybenzèncarboximidamide ;
- le 3-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy] benzamide ;
- 25 • le 4-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy] benzamide ;
- le 3-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]-*N*-méthyl-benzamide ;
- le 4-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]-*N*-méthyl-benzamide ;
- 30 • le 3-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]-*N,N*-

diméthyl-benzamide ;

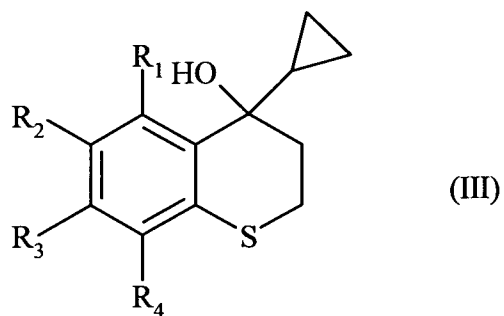
- le 4-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]-*N,N*-diméthyl-benzamide ;
- le *N*-{3-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]phényl}méthanesulfonamide ;
- le *N*-{4-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]phényl}méthanesulfonamide ;
- le *N*-{3-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]benzyl}méthanesulfonamide ;
- le *N*-{4-[(4-cyclopropyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2*H*-thiochromen-7-yl)oxy]benzyl}méthanesulfonamide ;

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

- 11.** 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) :

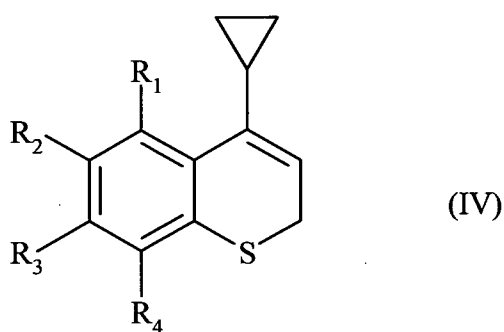


dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis dans la formule (I), que l'on met en réaction avec le bromure de cyclopropylmagnésium pour conduire au composé de formule (III) :



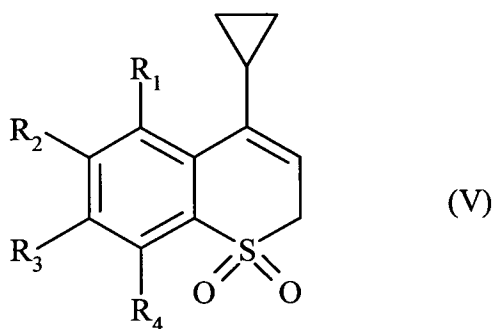
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment,

que l'on met en milieu acide, pour conduire au composé de formule (IV),



5 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment,

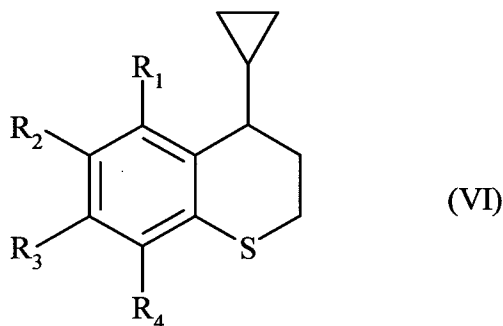
qui subit une réaction d'oxydation pour conduire au composé de formule (V) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment,

que l'on met en réaction avec un agent réducteur, pour conduire aux composés de formule (I),

une variante dans la préparation des composés de formule (I) consistant en la réduction du composé de formule (IV) pour conduire au composé de formule (VI) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment,

qui subit une réaction d'oxydation pour conduire aux composés de formule (I),

une autre alternative dans la préparation des composés de formule (I) consistant, après réalisation de l'étape de réduction du composé de formule (V) ou de l'oxydation du composé de formule (VI), en l'utilisation des réactions classiques de chimie afin de modifier, dans un deuxième temps, les substituants du noyau benzénique,

composé de formule (I) qui peut être ensuite purifié 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 selon une technique classique de séparation.

12. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.

13. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 12 utiles en tant que

modulateurs du récepteur AMPA.

- 5 **14.** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 12 utiles pour le traitement ou la prévention des désordres mnémocognitifs associés à l'âge, aux syndromes anxieux ou dépressifs, aux maladies neurodégénératives progressives, à la maladie d'Alzheimer, à la maladie de Parkinson, à la maladie de Pick, à la chorée d'Huntington, à la maladie de Korsakoff, à la schizophrénie, aux séquelles des maladies neurodégénératives aiguës, aux démences frontales et sous-corticales, aux séquelles de l'ischémie et aux séquelles de l'épilepsie.
- 10 **15.** Utilisation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour la fabrication de médicaments utiles en tant que modulateurs du récepteur AMPA.
- 15 **16.** Utilisation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour la fabrication de médicaments utiles pour le traitement ou la prévention des désordres mnémocognitifs associés à l'âge, aux syndromes anxieux ou dépressifs, aux maladies neurodégénératives progressives, à la maladie d'Alzheimer, à la maladie de Parkinson, à la maladie de Pick, à la chorée d'Huntington, à la maladie de Korsakoff, à la schizophrénie, aux séquelles des maladies neurodégénératives aiguës, aux démences frontales et sous-corticales, aux séquelles de l'ischémie et aux séquelles de l'épilepsie.
- 20 **17.** Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 utiles en tant que modulateurs du récepteur AMPA.
- 25 **18.** Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 utiles pour le traitement ou la prévention des désordres mnémocognitifs associés à l'âge, aux syndromes anxieux ou dépressifs, aux maladies neurodégénératives progressives, à la maladie d'Alzheimer, à la maladie de Parkinson, à la maladie de Pick, à la chorée d'Huntington, à la maladie de Korsakoff, à la schizophrénie, aux séquelles des maladies neurodégénératives aiguës, aux démences frontales et sous-corticales, aux séquelles de l'ischémie et aux séquelles de l'épilepsie.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2011/000008

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D335/06 A61K31/382 A61P25/08 A61P25/16 A61P25/28 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 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99/42456 A2 (NEUROSEARCH AS [DK]; GOULIAEV ALEX HAAHR [DK]; LARSEN MOGENS [DK]; VAR) 26 August 1999 (1999-08-26) cited in the application the whole document -----	1-18
Y	WO 98/12185 A1 (UNIV CALIFORNIA [US]) 26 March 1998 (1998-03-26) the whole document -----	1-18
Y	WO 03/031422 A1 (NEUROSEARCH AS [DK]; GOULIAEV ALEX HAAHR [DK]; LARSEN MOGENS [DK]; VAR) 17 April 2003 (2003-04-17) the whole document -----	1-18
☐ 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 31 March 2011		Date of mailing of the international search report 08/04/2011
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 Frelon, Didier

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2011/000008

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9942456	A2	26-08-1999	AU 751384 B2 15-08-2002
		AU 2512399 A 06-09-1999	
		CA 2320354 A1 26-08-1999	
		CN 1293665 A 02-05-2001	
		EE 200000468 A 15-04-2002	
		EP 1071426 A2 31-01-2001	
		HU 0101280 A2 28-10-2001	
		IS 5581 A 04-08-2000	
		JP 2002504481 T 12-02-2002	
		NO 20004121 A 17-10-2000	
		NZ 506251 A 31-01-2003	
		PL 342843 A1 16-07-2001	
		RU 2214405 C2 20-10-2003	
		SK 11892000 A3 12-02-2001	
		TR 200002427 T2 22-01-2001	
		ZA 9901301 A 13-09-1999	
WO 9812185	A1	26-03-1998	AU 4345297 A 14-04-1998
WO 03031422	A1	17-04-2003	CA 2458388 A1 17-04-2003
		CN 1564817 A 12-01-2005	
		EP 1436270 A1 14-07-2004	
		JP 2005508352 T 31-03-2005	
		MX PA04003297 A 23-07-2004	
		NZ 531511 A 27-01-2006	
		US 2004242571 A1 02-12-2004	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2011/000008

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07D335/06 A61K31/382 A61P25/08 A61P25/16 A61P25/28 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 A61K		
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, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 99/42456 A2 (NEUROSEARCH AS [DK]; GOULIAEV ALEX HAAHR [DK]; LARSEN MOGENS [DK]; VAR) 26 août 1999 (1999-08-26) cité dans la demande le document en entier -----	1-18
Y	WO 98/12185 A1 (UNIV CALIFORNIA [US]) 26 mars 1998 (1998-03-26) le document en entier -----	1-18
Y	WO 03/031422 A1 (NEUROSEARCH AS [DK]; GOULIAEV ALEX HAAHR [DK]; LARSEN MOGENS [DK]; VAR) 17 avril 2003 (2003-04-17) le document en entier -----	1-18
☐ 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 31 mars 2011		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 08/04/2011
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 Frelon, Didier

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2011/000008

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9942456	A2	26-08-1999	AU 751384 B2 15-08-2002
		AU 2512399 A 06-09-1999	
		CA 2320354 A1 26-08-1999	
		CN 1293665 A 02-05-2001	
		EE 200000468 A 15-04-2002	
		EP 1071426 A2 31-01-2001	
		HU 0101280 A2 28-10-2001	
		IS 5581 A 04-08-2000	
		JP 2002504481 T 12-02-2002	
		NO 20004121 A 17-10-2000	
		NZ 506251 A 31-01-2003	
		PL 342843 A1 16-07-2001	
		RU 2214405 C2 20-10-2003	
		SK 11892000 A3 12-02-2001	
		TR 200002427 T2 22-01-2001	
		ZA 9901301 A 13-09-1999	
WO 9812185	A1	26-03-1998	AU 4345297 A 14-04-1998
WO 03031422	A1	17-04-2003	CA 2458388 A1 17-04-2003
		CN 1564817 A 12-01-2005	
		EP 1436270 A1 14-07-2004	
		JP 2005508352 T 31-03-2005	
		MX PA04003297 A 23-07-2004	
		NZ 531511 A 27-01-2006	
		US 2004242571 A1 02-12-2004	