

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
27 juin 2002 (27.06.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/50049 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 279/02, 417/12, A61K

31/54 // (C07D 417/12, 279:00, 213:00)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR01/04135

(22) Date de dépôt international :

21 décembre 2001 (21.12.2001)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

00/16739 21 décembre 2000 (21.12.2000) FR

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) : **LES LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 1, rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cedex (FR). **INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE MEDICALE** [FR/FR]; 101, rue de Tolbiac, F-75654 Paris Cedex 13 (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **MADEL-MONT, Jean-Claude** [FR/FR]; 32, boulevard du Chauff-four, F-63540 Romagnat (FR). **GIRAUD, Isabelle** [FR/FR]; 10, ruelle du Saint-Esprit, F-91410 Dourdan (FR). **VIDAL, Aurélien** [FR/FR]; 4, avenue de Clermont, Boissejour, F-63122 Ceyrat (FR). **MOUNETOU, Emmanuelle** [FR/FR]; 24, rue du Général Delzous, F-63000 Clermont-Ferrand (FR). **RAPP, Maryse** [FR/FR]; 3, allée des Figuiers, F-63960 Veyre-Monton (FR). **MAURIZIS, Jean-Claude** [FR/FR]; 3, impasse Lamartine, F-63170 Perignat-les-Sarliève (FR). **RENARD, Pierre** [FR/FR]; 3, avenue du Parc, F-78150 Le Chesnay (FR). **CAIGNARD, Daniel-Henri** [FR/FR]; 22, avenue de la République, F-78230 Le Pecq (FR). **BIZOT-ESPIARD, Jean-Guy** [FR/FR]; 2, rue de la Convention, F-75015 Paris (FR).

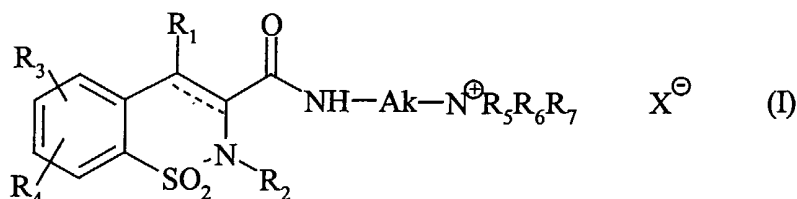
(74) Représentant commun : **LES LABORATOIRES SERVIER**; 1, rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: 1,1-DIOXO-2H-1, 2-BENZOTHAZINE-3-CARBOXAMIDE DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING SAME AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING SAME

(54) Titre : DERIVES DE 1, 1-DIOXO-2H-1, 2-BENZOTHAZINE-3-CARBOXAMIDES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



(57) Abstract: The invention concerns a compound of formula (I) wherein: (a) represents a single or double bond; R₁ represents a hydrogen atom or a hydroxy, alkoxy, acyloxy, alkylsulphonyloxy, arylsulphonyloxy or arylalkoxy group; R₂ represents a hydrogen atom or an alkyl group; R₃ and R₄, identical or different, represent each a hydrogen, a halogen atom or an alkyl, hydroxy or alkoxy group; Ak represents an alkylene chain; R₅, R₆ and R₇, identical or different, represent each an alkyl group, or R₅, R₆ and R₇ together with the nitrogen which bears them, form a saturated or unsaturated nitrogenous heterocycle; X represents a halogen atom; and its optical isomers when they exist.

(57) Abrégé : Formule (I) dans laquelle: (a) représente une liaison simple ou double, R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxy, alkoxy, acyloxy, alkylsulfonyloxy, arylsulfonyloxy ou arylalkoxy, R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement alkyle, hydroxy ou alkoxy, Ak représente une chaîne alkylène, R₅, R₆ et R₇, identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle, ou bien R₅, R₆ et R₇, pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte, forment un hétérocycle azoté saturé ou insaturé, X représente un atome d'halogène, ainsi que ses isomères optiques lorsqu'ils existent.



WO 02/50049 A1



DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

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

DERIVES DE 1,1-DIOXO-2H-1,2-BENZOTHAZINE-3-CARBOXAMIDES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de 1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxamides, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent, ainsi que leur utilisation pour le traitement des pathologies du cartilage.

Les antiinflammatoires actuellement commercialisés pour le traitement des pathologies articulaires comme l'arthrite ou l'arthrose présentent en général une faible affinité pour les tissus cibles et nécessitent des administrations à doses élevées pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité.

Ces administrations à forte dose de principes actifs ont pour conséquence une augmentation de la fréquence des effets secondaires. Il est notamment connu que la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens provoque une importante toxicité gastrointestinale.

Il était donc particulièrement intéressant d'obtenir de nouveaux composés capables d'atteindre de manière ciblée le tissu cartilagineux et ainsi de limiter, voire de supprimer, les effets indésirables observés avec les antiinflammatoires existants.

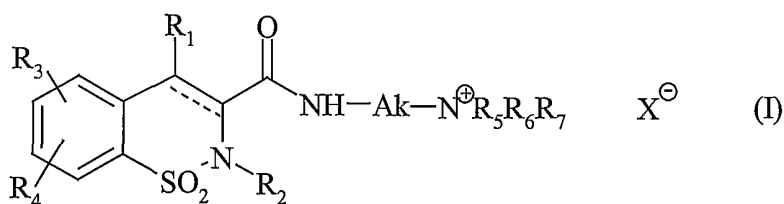
Des dérivés de 1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxamides ainsi que leur utilisation potentielle pour le traitement des pathologies du cartilage, ont déjà été décrits dans J. Med. Chem. 1999, 42, 5235-40.

Cependant, ces dérivés ne présentent qu'une activité modeste sur l'expression des protéoglycanes protecteurs du cartilage.

Les nouveaux composés, objets de la présente invention, conservent la très forte affinité pour les tissus cartilagineux déjà décrite pour les dérivés de l'art antérieur mais, en outre,

ils possèdent des propriétés protectrices du cartilage très nettement supérieures à celles des composés déjà décrits, ce qui, compte tenu de la proximité de leurs structures, était tout à fait imprévisible. Ces propriétés rendent donc les composés de l'invention extrêmement intéressants pour le traitement des pathologies telles que l'arthrite ou l'arthrose.

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



dans laquelle :

↪ ----- représente une liaison simple ou double,

10 ↪ R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, acyloxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkylsulfonyloxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylsulfonyloxy ou arylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

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

15 ↪ R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy ou alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

↪ Ak représente une chaîne alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifiée,

20 ↪ R₅, R₆ et R₇, identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
ou bien R₅, R₆ et R₇, pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte, forment un hétérocycle azoté saturé ou insaturé,

↪ X représente un atome d'halogène,

ainsi que ses isomères optiques lorsqu'ils existent,

à l'exclusion des composés pour lesquels, simultanément, $\equiv$ représente une liaison double, R_1 représente un groupement hydroxy, R_2 , R_5 et R_6 , représentent chacun un groupement méthyle, R_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène, et A_k représente un groupement $-(CH_2)_3-$.

Par hétérocycle azoté saturé ou insaturé, on entend un groupement monocyclique de 5 à 7 chaînons, saturé ou insaturé, aromatique ou non-aromatique, contenant un, deux ou trois hétéroatomes, l'un de ces hétéroatomes étant l'atome d'azote, et le ou les hétéroatomes supplémentaires éventuellement présents étant choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, étant entendu que l'hétérocycle azoté peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié. Les hétérocycles azotés préférés sont les groupements pyridyle et pipéridyle N-substitué par un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

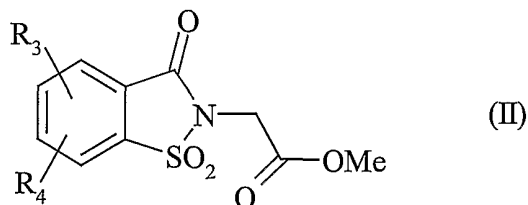
Les composés préférés de formule (I) sont ceux pour lesquels R_2 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

Les composés préférés de formule (I) sont ceux pour lesquels X représente un atome d'iode.

Selon une variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels R_6 et R_7 , identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié.

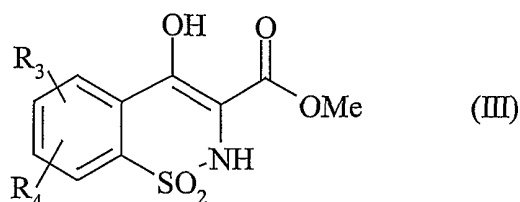
Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer l'iodure de {3-[(4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzothiazin-3-yl)-carbonylamino]-propyl}-diéthylméthylammonium.

L'invention s'étend également à un procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on met en réaction un composé de formule (II) :



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

5 en présence d'une base,
pour conduire au composé de formule (III) :



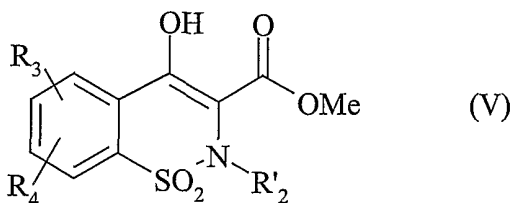
dans laquelle R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment,

que l'on met en réaction, lorsqu'on le souhaite, avec un composé de formule (IV) :



dans laquelle R'₂ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et Y₁ représente un groupement partant classique de la chimie organique,

pour conduire au composé de formule (V) :



15 dans laquelle R'₂, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment,

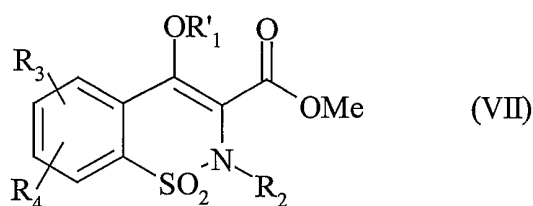
composés de formule (III) ou (V) que l'on met en réaction, lorsqu'on le souhaite,

- soit avec un composé de formule (VI) :



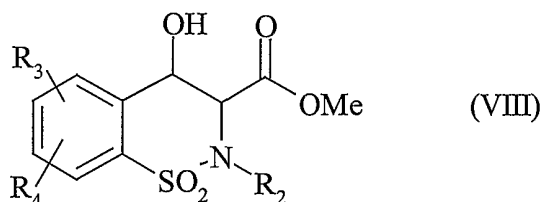
dans laquelle R'_1 représente un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, acyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, alkylsulfonyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, arylsulfonyle ou arylalkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, et Y_2 représente un groupement partant usuel de la chimie organique,

pour conduire au composé de formule (VII) :



dans laquelle R'_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment,

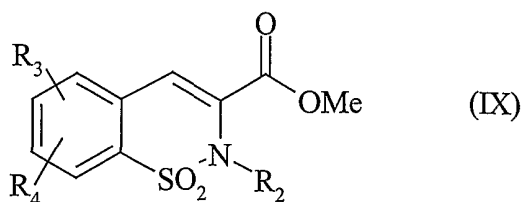
- soit avec un agent de réduction approprié, pour conduire au composé de formule (VIII) :



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

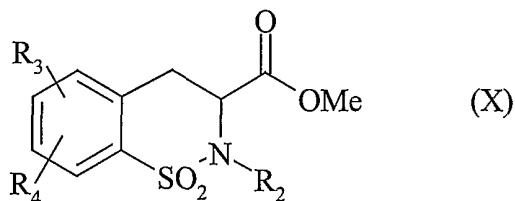
que l'on transforme éventuellement :

- * soit, par élimination, en composé de formule (IX), dans des conditions classiques de la chimie organique :



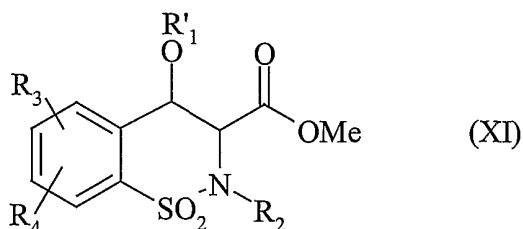
dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment,

que l'on réduit, lorsqu'on le souhaite, en composé de formule (X) :



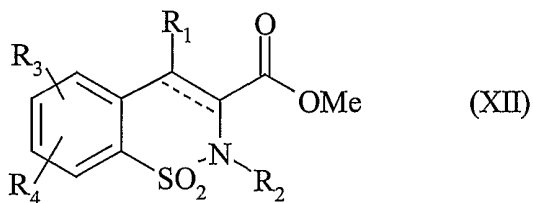
dans laquelle R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment,

- * soit par réaction avec un composé de formule (VI), pour conduire au composé de
5 formule (XI) :



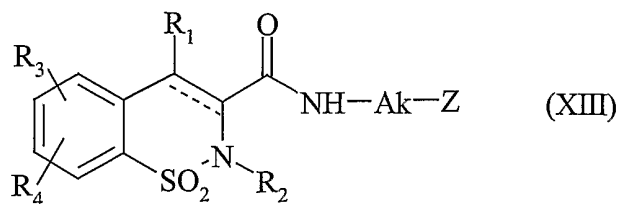
dans laquelle R'₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment,

les composés de formules (III), (V), (VII), (VIII), (IX), (X) et (XI) formant l'ensemble des
composés de formule (XII) :



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

que l'on transforme en un composé de formule (XIII) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 sont tels que définis précédemment, Ak a la même signification que dans la formule (I), et Z représente, soit un groupement X tel que défini dans la formule (I), soit un groupement $NR'_5R'_6$ dans lequel R'_5 et R'_6 , identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, ou forment ensemble un hétérocycle azoté saturé ou insaturé, non aromatique,

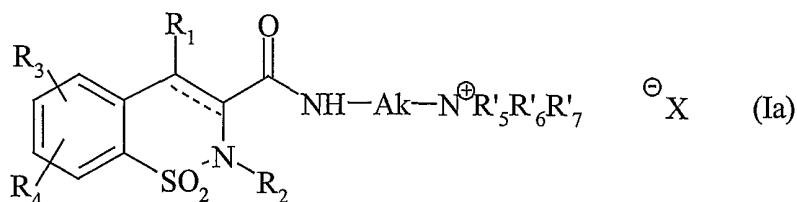
que l'on met en réaction,

- ◇ soit, lorsque Z représente un groupement $NR'_5R'_6$ tel que défini précédemment, avec un composé de formule (XIV) :



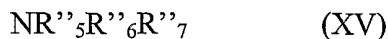
- 10 dans laquelle R'_7 représente un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, et X a la même signification que dans la formule (I),

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



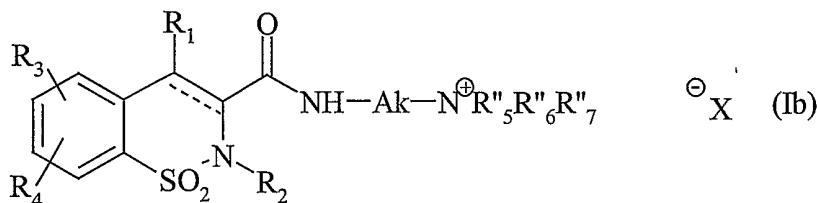
- 15 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Ak, R'_5 , R'_6 , R'_7 et X sont tels que définis précédemment,

- ◇ soit, lorsque Z représente un groupement X tel que défini précédemment, avec un composé de formule (XV) :



- 20 dans laquelle R''_5 , R''_6 et R''_7 forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle azoté aromatique,

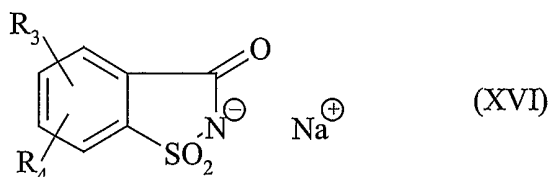
pour conduire au composé de formule (Ib), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Ak, R''_5 , R''_6 , R''_7 et X sont tels que définis précédemment,

composés de formule (Ia) et (Ib) qui constituent l'ensemble des composés de formule (I), que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, et dont on sépare les isomères optiques, le cas échéant, selon une technique classique de séparation.

Le composé de formule (II) est obtenu à partir du composé de formule (XVI) :



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

selon le procédé décrit dans J. Med. Chem. 1999, 42, 5235-40.

Les dérivés de la présente invention ont démontré lors d'études biologiques un tropisme renforcé pour les tissus cartilagineux. Ces molécules ont, d'autre part, des propriétés sur le cartilage qui les rend particulièrement utiles pour le traitement des pathologies telles que l'arthrose et l'arthrite.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les

suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables, etc.

La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que selon l'âge et le poids du patient. Cette posologie varie de 0,5 mg à 2 g par 24 heures en une ou plusieurs prises.

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

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

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

EXEMPLE 1 : Iodure de {3-[(4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonylamino]propyl}diéthylméthylammonium

Stade A : N-[3-(diéthylamino)-propyl]-4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide

Une suspension de 10 mmoles de 4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate de méthyle (dont la préparation est décrite dans J. Med. Chem. 1999, 42, 5235-40) et de 11 mmoles de 3-(diéthylamino)-propylamine dans le xylène est portée à reflux sous atmosphère inerte pendant 18 heures. Après refroidissement et évaporation, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éluant : gradient d'éthanol dans le dichlorométhane allant de 0 à 50 %, puis dichlorométhane/éthanol/ammoniaque 50/48/2), puis recristallisé pour conduire au produit attendu sous la forme d'un solide beige.

Point de fusion : 107-110°C

Stade B : Iodure de {3-[(4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonylamino]propyl}diéthylméthylammonium

A 10 mmoles du composé décrit dans le stade A précédent en suspension dans l'acétone sont ajoutés 2,5 ml d'iodure de méthyle, puis le mélange réactionnel est porté à reflux sous atmosphère inerte pendant 6 heures. Après retour à température ambiante et évaporation du mélange, le résidu obtenu est filtré, lavé, séché puis recristallisé, pour conduire au produit attendu sous la forme d'un solide beige.

Point de fusion : 169-171°C

EXEMPLE 2 : Iodure de {3-[(4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonylamino]propyl}triéthylammonium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade A de l'exemple 1 et d'iodure d'éthyle.

Point de fusion : 204-206°C

EXEMPLE 3 : Iodure de {4-[(4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonylamino]butyl}triméthylammonium

Stade A : 4-(Diméthylamino)-butyronitrile

A une suspension de 10 mmoles de chlorhydrate de diméthylamine, de 15 mmoles de carbonate de potassium et de 1 mmole d'iodure de potassium dans l'acétonitrile est ajoutée, à 50°C, une solution de 10 mmoles de 4-bromobutyronitrile dans le même solvant. Le mélange est ensuite maintenu à cette température pendant 16 heures. Après évaporation, le résidu obtenu est repris par de l'acide chlorhydrique 1 N. La phase aqueuse est lavée à l'éther, neutralisée par une solution de soude 1 N et réextraite plusieurs fois à l'éther. Les différentes phases organiques sont ensuite regroupées, séchées, filtrées et évaporées pour conduire au produit attendu sous la forme d'une huile foncée.

Stade B : 4-(Diméthylamino)-butylamine

A une suspension d'hydrure de lithium et d'aluminium (26,7 mmoles) dans l'éther est ajoutée, sous atmosphère inerte, à 0°C, une solution du composé obtenu dans le stade A précédent (17,8 mmoles) dans l'éther. Le mélange est ensuite ramené à température ambiante et laissé sous agitation à cette température pendant 1 heure. Après hydrolyse
5 selon la méthode de Mihaïlovic (1 g d'eau, 1 g de soude 15 % et 3 g d'eau), le milieu réactionnel est filtré sur célite. L'évaporation du filtrat sous pression réduite permet d'isoler le produit attendu, sous la forme d'une huile claire.

Stade C : *N*-[4-(diméthylamino)-butyl]-4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide

- 10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 1, à partir de 4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate de méthyle (dont la préparation est décrite dans J. Med. Chem. 1999, 42, 5235-40) et du composé obtenu dans le stade B précédent.

SM (électrospray) m/z : 354,13 [M + H⁺]

- 15 **Stade D : Iodure de {4-[(4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonylamino]butyl}triméthylammonium**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans le stade C précédent et d'iodure de méthyle.

Point de fusion : 240-242°C

- 20 **EXEMPLE 4 : Iodure de {3-[(4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonylamino]propyl}pyridinium**

Stade A : *N*-[3-hydroxy-propyl]-4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide

- 25 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 1, à partir de 4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate de méthyle

(dont la préparation est décrite dans J. Med. Chem. 1999, 42, 5235-40) et de 3-amino-1-propanol.

Stade B : *N*-[3-iodo-propyl]-4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide

5 A 15 mmoles de triphénylphosphine et 15 mmoles d'imidazole en solution dans un mélange éther/acétonitrile 75/25 sont ajoutées, par portions et à 0°C, 15 mmoles d'iode, puis 10 mmoles du composé décrit dans le stade précédent en solution dans l'éther. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 2 heures, puis hydrolysé et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées,
10 séchées, filtrées puis concentrées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane) pour conduire au produit attendu.

Stade C : Iodure de {3-[(4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonylamino]propyl}pyridinium

Le produit attendu est obtenu à partir du composé décrit dans le stade précédent, selon le
15 procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1 en remplaçant l'iodure de méthyle par la pyridine.

EXEMPLE 5 : Iodure de {3-[(4-méthoxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonylamino]propyl}triméthylammonium

Stade A : 4-Méthoxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate de méthyle

20 Une suspension de 10 mmoles de 4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate de méthyle (dont la préparation est décrite dans J. Med. Chem. 1999, 42, 5235-40), de 20 mmoles de carbonate de potassium et de 15 mmoles de sulfate de diméthyle dans l'acétone est agitée à température ambiante sous atmosphère inerte pendant 24 heures. Après filtration, le mélange réactionnel est traité par 1 ml d'ammoniaque concentrée, puis
25 évaporé. Le résidu obtenu est repris par de l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau. La phase

organique est ensuite séchée, filtrée et évaporée. Le résidu huileux obtenu est alors purifié par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane) pour conduire au produit attendu sous la forme d'une huile claire qui cristallise.

Point de fusion : 79-80°C

5 **Stade B : N-[3-(diméthylamino)-propyl]-4-méthoxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans le stade A précédent et de 3-(diméthylamino)-propylamine.

SM (électrospray) m/z : 354,15 [M + H⁺]

10 **Stade C : Iodure de {3-[(4-méthoxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonylamino]propyl}triméthylammonium**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1 à partir du composé décrit dans le stade B précédent et d'iodure de méthyle.

SM (électrospray) m/z : 368,15 [M⁺]

15 **EXEMPLE 6 : Iodure de {3-[(4-acétoxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonylamino]propyl}triméthylammonium**

Stade A : 4-Acétoxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate de méthyle

20 A 10 mmoles de 4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate de méthyle (dont la préparation est décrite dans J. Med. Chem. 1999, 42, 5235-40) en solution dans l'éther sont ajoutées 11,5 mmoles de pyridine, puis, à 0°C, 11,5 mmoles de chlorure d'acétyle. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 5 heures, puis hydrolysé et extrait par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées, séchées, filtrées puis concentrées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane) pour conduire au produit attendu.

Stade B : Iodure de {3-[(4-acétoxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonylamino]propyl}triméthylammonium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades B et C de l'exemple 5, à partir du composé décrit dans le stade précédent.

5 **EXEMPLE 7 : Iodure de {3-[(4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonylamino]propyl}triméthylammonium**

Stade A : 4-Hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate de méthyle

10 A 10 mmoles de 4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate de méthyle (dont la préparation est décrite dans J. Med. Chem. 1999, 42, 5235-40) dans le méthanol sont ajoutées 10 mmoles de borohydrure de sodium, puis le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures. Après évaporation du solvant, le résidu obtenu est hydrolysé puis extrait par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées, séchées, filtrées puis concentrées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur
15 silice (éluant : dichlorométhane) pour conduire au produit attendu.

Stade B : Iodure de {3-[(4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonylamino]propyl}triméthylammonium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades B et C de l'exemple 5, à partir du composé décrit dans le stade précédent.

20 **EXEMPLE 8 : Iodure de {3-[(4-acétoxy-2-méthyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonylamino]propyl}triméthylammonium**

Stade A : 4-Acétoxy-2-méthyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate de méthyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 6, à partir du composé décrit dans le stade A de l'exemple 7.

Stade B : *Iodure de {3-[(4-acétoxy-2-méthyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonylamino]propyl}triméthylammonium*

5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades B et C de l'exemple 5, à partir du composé décrit dans le stade précédent.

EXEMPLE 9 : Iodure de {3-[(2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonylamino]propyl}triméthylammonium

Stade A : *2-Méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate de méthyle*

10 A 10 mmoles du composé décrit dans le stade A de l'exemple 8 en solution dans le tétrahydrofurane sont ajoutées 10 mmoles de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène, puis le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 heures. Après hydrolyse et extraction par de l'acétate d'éthyle, les phases organiques rassemblées sont lavées, séchées, filtrées puis concentrées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice
15 (éluant : dichlorométhane) pour conduire au produit attendu.

Stade B : *Iodure de {3-[(2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonylamino]propyl}triméthylammonium*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades B et C de l'exemple 5, à partir du composé décrit dans le stade précédent.

20 **EXEMPLE 10 :** Iodure de {3-[(2-méthyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonylamino]propyl}triméthylammonium

Stade A : *2-Méthyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate de méthyle*

Une solution du composé décrit dans le stade A de l'exemple 9 (10 mmoles) dans le méthanol est placée sous hydrogène pendant une nuit en présence de Pd/C à 10 %. Après filtration du catalyseur, le solvant est évaporé pour conduire au produit attendu.

Stade B : Iodure de {3-[(2-méthyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonylamino]propyl}triméthylammonium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades B et C de l'exemple 5, à partir du composé décrit dans le stade précédent.

EXEMPLE 11 : Iodure de {3-[(4-(para-toluènesulfonyloxy)-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonylamino]propyl}triméthylammonium

Stade A : 2-Méthyl-4-(para-toluènesulfonyloxy)-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate de méthyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 6 en remplaçant le chlorure d'acétyl par le chlorure de para-toluènesulfonyl.

Stade B : Iodure de {3-[(4-(para-toluènesulfonyloxy)-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonylamino]propyl}triméthylammonium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades B et C de l'exemple 5, à partir du composé décrit au stade A précédent.

EXEMPLE 12 : Iodure de {3-[(4-(méthanesulfonyloxy)-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonylamino]propyl}triméthylammonium

Stade A : 2-Méthyl-4-(méthanesulfonyloxy)-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate de méthyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 6 en

remplaçant le chlorure d'acétyle par le chlorure de méthanesulfonyle.

Stade B : Iodure de {3-[(4-(méthanesulfonyloxy)-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonylamino]propyl}triméthylammonium

5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades B et C de l'exemple 5, à partir du composé décrit au stade A précédent.

EXEMPLE 13 : Iodure de {3-[(4-benzyloxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonylamino]propyl}triméthylammonium

Stade A : 4-Benzyloxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate de méthyle

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 6 en remplaçant le chlorure d'acétyle par le chlorure de benzyle.

Stade B : Iodure de {3-[(4-benzyloxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonylamino]propyl}triméthylammonium

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades B et C de l'exemple 5, à partir du composé décrit au stade A précédent.

EXEMPLE 14 : Bromure de {3-[(4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonylamino]propyl}diéthylméthylammonium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade A de l'exemple 1 et de bromométhane.

20 **EXEMPLE 15** : Chlorure de {3-[(4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzothiazin-3-yl)carbonylamino]propyl}diéthylméthylammonium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade A de l'exemple 1 et de chlorométhane.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES DERIVES DE L'INVENTION

EXEMPLE 16 : Etude pharmacocinétique : étude de la distribution tissulaire

5 Cette étude a été réalisée avec des molécules marquées au ^{14}C . L'étude de la distribution tissulaire a été réalisée par mesure directe de la radioactivité sur des coupes de corps entier selon la méthode suivante : des rats mâles de souche Sprague-Dawley ont reçu par voie intraveineuse ou par voie orale une dose de molécule marquée. Les animaux ont ensuite été
10 sacrifiés à des temps allant de 5 mn à 24 h par inhalation d'éther et congelés dans l'azote liquide.

Des coupes ont alors été préparées avec un cryomicrotome et après dessiccation, la répartition de la radioactivité a été mesurée à l'aide d'un analyseur d'images.

Les résultats obtenus avec les dérivés de l'invention montrent que ces composés ont un tropisme renforcé pour les tissus cartilagineux.

Exemple 17 : Expression de l'agrécane chez des chondrocytes articulaires traités par l'IL-1.

L'expression de l'agrécane a été analysée par « northern-blot ». Des ARNs totaux de cultures de chondrocytes articulaires de veau (CAV) cultivées dans du DMEM + 10 % SVF et traitées avec différentes concentrations des composés étudiés, en présence de l'IL-1 (10
20 ng/ml), ont été extraits. 10 µg d'ARN totaux ont été fractionnés par électrophorèse sur un gel à 1 % d'agarose en présence d'un tampon MOPS-formaldéhyde, transférés sur une membrane de nylon et hybridés avec une sonde d'ADNc spécifique de l'agrécane.

A titre d'exemple, le composé de l'exemple 1, à 10^{-6} et 10^{-8} M, stimule l'expression de

l'agrécane de 150 % et de 200 % respectivement, par rapport aux cultures traitées avec 10 ng/ml d'IL-1.

A titre de comparaison, le "propoxicam N+" décrit dans la publication J. Med. Chem. 1999, 42, 5235-5240, à 10^{-6} et 10^{-8} M, ne stimule l'expression de l'agrécane que de 28 % et de 30 % respectivement, dans les mêmes conditions.

Ces résultats démontrent que les composés de l'invention possèdent des propriétés très intéressantes de protection du cartilage.

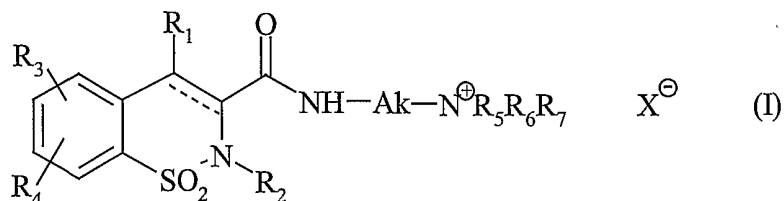
EXEMPLE 18 : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg

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

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :



dans laquelle :

↪ ——— représente une liaison simple ou double,

5 ↪ R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, acyloxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkylsulfonyloxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylsulfonyloxy ou arylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

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

10 ↪ R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy ou alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

↪ Ak représente une chaîne alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifiée,

15 ↪ R₅, R₆ et R₇, identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
ou bien R₅, R₆ et R₇, pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte, forment un hétérocycle azoté saturé ou insaturé,

✎ X représente un atome d'halogène,

ainsi que ses isomères optiques lorsqu'ils existent,

à l'exclusion des composés pour lesquels, simultanément, $\equiv$ représente une liaison double, R_1 représente un groupement hydroxy, R_2 , R_5 et R_6 , représentent chacun un groupement méthyle, R_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène, et A_k représente un groupement $-(CH_2)_3-$,

étant entendu que par hétérocycle azoté saturé ou insaturé, on entend un groupement monocyclique de 5 à 7 chaînons, saturé ou insaturé, aromatique ou non-aromatique, contenant un, deux ou trois hétéroatomes, l'un de ces hétéroatomes étant l'atome d'azote, et le ou les hétéroatomes supplémentaires éventuellement présents étant choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, étant entendu que l'hétérocycle azoté peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié. Les hétérocycles azotés préférés sont les groupements pyridyle, et pipéridyle N-substitué par un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel que R_2 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

3. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 tel que R_5 , R_6 et R_7 , identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

4. Composé de formule (I) selon la revendication 3 tel que R_6 et R_7 , identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié.

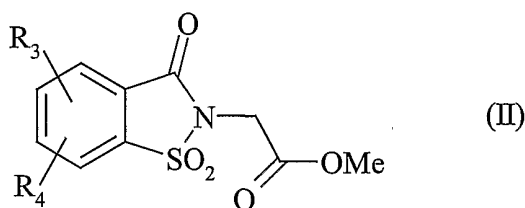
5. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 tel que R_5 , R_6 et R_7 , pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte, forment un hétérocycle azoté saturé ou insaturé.

6. Composé de formule (I) selon la revendication 5 tel que R_5 , R_6 et R_7 , pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte, forment un groupement pyridyle.

7. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 tel que X représente un atome d'iode.

5 8. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est l'iodure de {3-[(4-hydroxy-2-méthyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2-benzothiazin-3-yl)-carbonylamino]-propyl}-diéthylméthylammonium.

9. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on met en réaction un composé de formule (II) :

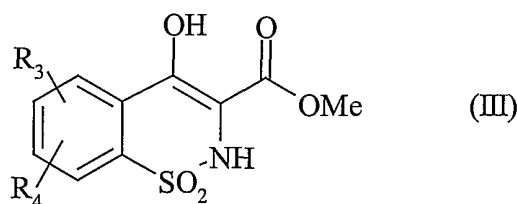


10

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

en présence d'une base,

pour conduire au composé de formule (III) :



15

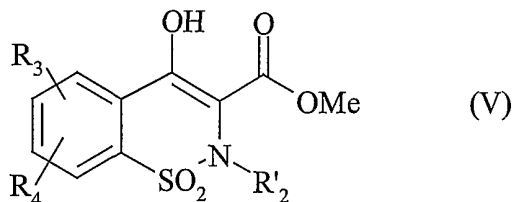
dans laquelle R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment,

que l'on met en réaction, lorsqu'on le souhaite, avec un composé de formule (IV) :



dans laquelle R'_2 représente un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, et Y_1 représente un groupement partant classique de la chimie organique,

pour conduire au composé de formule (V) :



dans laquelle R'_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment,

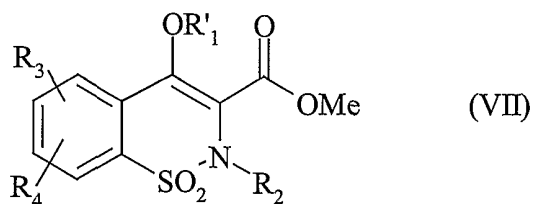
composés de formule (III) ou (V) que l'on met en réaction, lorsqu'on le souhaite,

- 5 – soit avec un composé de formule (VI) :



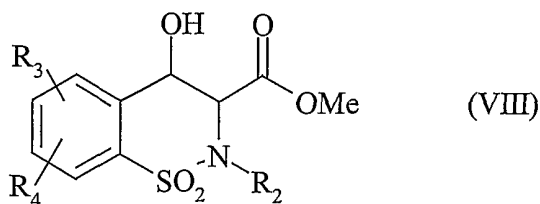
dans laquelle R'_1 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkylsulfonyl (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylsulfonyl ou arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, et Y_2 représente un groupement partant usuel de la chimie organique,

pour conduire au composé de formule (VII) :



dans laquelle R'_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment,

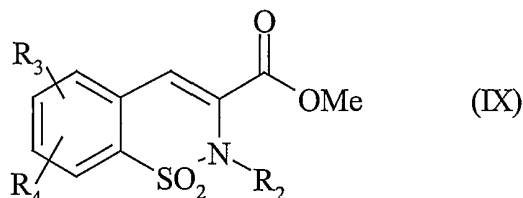
- soit avec un agent de réduction approprié, pour conduire au composé de formule (VIII) :



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

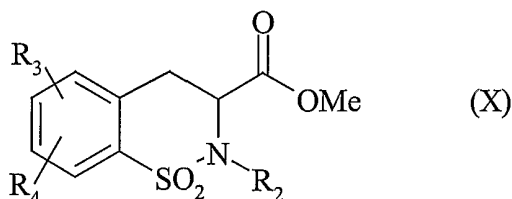
que l'on transforme éventuellement :

- * soit, par élimination, en composé de formule (IX), dans des conditions classiques de la chimie organique :



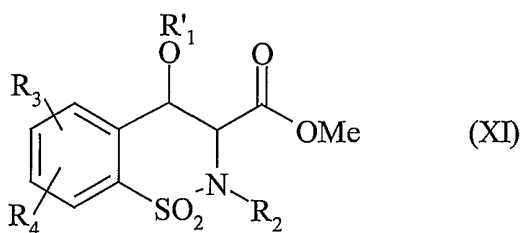
5 dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment,

que l'on réduit, lorsqu'on le souhaite, en composé de formule (X) :



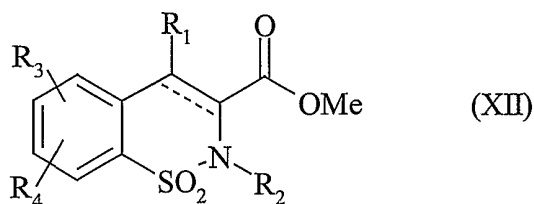
dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment,

- * soit par réaction avec un composé de formule (VI), pour conduire au composé de formule (XI) :



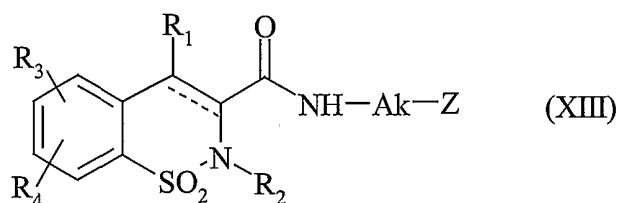
dans laquelle R'_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment,

les composés de formules (III), (V), (VII), (VIII), (IX), (X) et (XI) formant l'ensemble des composés de formule (XII) :



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

que l'on transforme en un composé de formule (XIII) :



- 5 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 sont tels que définis précédemment, Ak a la même signification que dans la formule (I), et Z représente, soit un groupement X tel que défini dans la formule (I), soit un groupement $\text{NR}'_5\text{R}'_6$ dans lequel R'_5 et R'_6 , identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, ou forment ensemble un hétérocycle azoté saturé ou insaturé, non aromatique,

10 que l'on met en réaction,

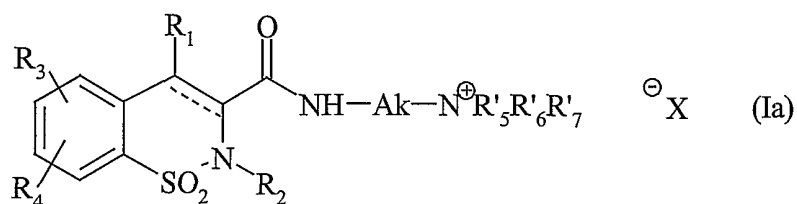
- ◇ soit, lorsque Z représente un groupement $\text{NR}'_5\text{R}'_6$ tel que défini précédemment, avec un composé de formule (XIV) :



dans laquelle R'_7 représente un groupement alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, et X a la même signification que dans la formule (I),

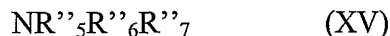
15

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



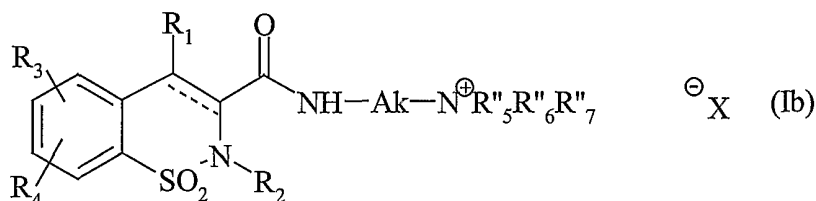
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Ak, R'_5 , R'_6 , R'_7 et X sont tels que définis précédemment,

- ◇ soit, lorsque Z représente un groupement X tel que défini précédemment, avec un composé de formule (XV) :



- 5 dans laquelle R''_5 , R''_6 et R''_7 forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle azoté aromatique,

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



- 10 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Ak, R''_5 , R''_6 , R''_7 et X sont tels que définis précédemment,

- composés de formule (Ia) et (Ib) qui constituent l'ensemble des composés de formule (I), que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, et dont on sépare les isomères optiques, le cas échéant, selon une technique classique de séparation.
- 15

10. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.

- 11.** Composition pharmaceutique selon la revendication 10 utile comme médicament pour le traitement de l'arthrose ou de l'arthrite.
- 20

Inter International Application No
PCT/FR 01/04135

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D279/02 C07D417/12 A61K31/54 //(C07D417/12,279:00,
213:00)

B. FIELDS SEARCHED

IPC 7 C07D A61K A61P

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BIOSIS

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	NICOLAS, COLETTE ET AL: "New Quaternary Ammonium Oxicam Derivatives Targeted toward Cartilage: Synthesis, Pharmacokinetic Studies, and Antiinflammatory Potency" J. MED. CHEM. (1999), 42(25), 5235-5240, XP002165071 cited in the application the whole document	1-11
Y	EP 0 066 459 A (PFIZER) 8 December 1982 (1982-12-08) abstract; claims	1-11
Y	LU 85 536 A (PFIZER) 29 April 1985 (1985-04-29) claims	1-11
	--- -/--	

☒ Patent family members are listed in annex.

- *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

18 March 2002

27/03/2002

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL – 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer _____

Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/04135

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FR 2 551 755 A (PFIZER) 15 March 1985 (1985-03-15) abstract; claims	1-11
Y	EP 0 208 404 A (PFIZER) 14 January 1987 (1987-01-14) abstract; claims	1-11
A	POEPEL W ET AL: "DERIVATE VON 6,7-DIMETHOXY-1-THIAISOCHROMAN-1,1-DIOXID UND 3,4-DIHYDRO-6,7-DIMETHOXY-2H-1,2-BENZOTHIA ZIN-1,1-DIOXID" PHARMAZIE, DD, VEB VERLAG VOLK UND GESUNDHEIT. BERLIN, vol. 35, no. 5/06, 1980, pages 266-278, XP000887295 ISSN: 0031-7144 * composés VIII, table 10 *	1-11
A	ZINNES H ET AL: "1,2-BENZOTHIAZINES. 6.1 3-CARBAMOYL-4-HYDROXY-2H-1, 1,2-BENZOTHIAZINE 1, 1-DIOXIDES AS ANTIINFLAMMATORY AGENTS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, vol. 16, no. 1, 1973, pages 44-48, XP002047510 ISSN: 0022-2623 the whole document	1-11
A	EP 0 115 748 A (IBN ISTITUT BIOTERAP NAZIONALE) 15 August 1984 (1984-08-15) abstract	1-9
A	WO 98 21186 A (CEPHALON INC) 22 May 1998 (1998-05-22) claims	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/04135

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0066459	A	08-12-1982	US 4434164 A	28-02-1984
			AT 11414 T	15-02-1985
			AT 9346 T	15-09-1984
			AU 529386 B2	02-06-1983
			AU 8432282 A	09-12-1982
			AU 529387 B2	02-06-1983
			BG 37376 A3	15-05-1985
			BG 37377 A3	15-05-1985
			CA 1209571 A1	12-08-1986
			CA 1196639 A1	12-11-1985
			CS 228929 B2	14-05-1984
			CS 228930 B2	14-05-1984
			DD 202568 A5	21-09-1983
			DD 211560 A5	18-07-1984
			DE 3260718 D1	18-10-1984
			DE 3262028 D1	07-03-1985
			DK 241682 A ,B,	02-12-1982
			DK 241782 A ,B,	02-12-1982
			EG 15811 A	30-12-1986
			EP 0066458 A1	08-12-1982
			EP 0066459 A1	08-12-1982
			ES 512723 D0	01-08-1983
			ES 8307775 A1	01-11-1983
			ES 512724 D0	01-03-1983
			ES 8304569 A1	01-06-1983
			FI 74705 B	30-11-1987
			FI 74706 B	30-11-1987
			GB 2101126 A	12-01-1983
			GB 2101589 A	19-01-1983
			GR 76822 A1	04-09-1984
			GR 75476 A1	23-07-1984
			HK 52587 A	17-07-1987
			HK 65386 A	12-09-1986
			HU 189586 B	28-07-1986
			HU 189587 B	28-07-1986
			IE 53160 B1	03-08-1988
			IE 53240 B1	14-09-1988
			IL 65917 A	30-08-1985
			IL 65918 A	30-08-1985
			IN 160683 A1	25-07-1987
			IN 158469 A1	22-11-1986
			JP 1506990 C	13-07-1989
			JP 57209288 A	22-12-1982
			JP 63050355 B	07-10-1988
			JP 57209289 A	22-12-1982
			KE 3706 A	03-04-1987
			KR 8501883 B1	28-12-1985
			KR 8501884 B1	28-12-1985
			MX 154619 A	03-11-1987
			MX 6984 E	19-01-1987
LU 85536	A	29-04-1985	AU 546676 B2	12-09-1985
			AU 3289684 A	21-03-1985
			BE 900550 A1	11-03-1985
			CA 1197845 A1	10-12-1985
			CH 660189 A5	31-03-1987
			CS 8406867 A2	15-08-1985
			DD 219194 A5	27-02-1985

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intel nal Application No

PCT/FR 01/04135

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
LU 85536	A	DE 3431588 A1	04-04-1985
		DK 432684 A	13-03-1985
		EG 16948 A	30-03-1991
		ES 535781 D0	16-07-1985
		ES 8506668 A1	16-11-1985
		FI 843563 A	13-03-1985
		FR 2551755 A1	15-03-1985
		GB 2146328 A	17-04-1985
		GR 80314 A1	08-01-1985
		HU 37425 A2	28-12-1985
		IT 1176701 B	18-08-1987
		JP 60084285 A	13-05-1985
		LU 85536 A1	29-04-1985
		NL 8402768 A	01-04-1985
		NO 843597 A	13-03-1985
		NZ 209502 A	23-01-1987
		PH 19092 A	19-12-1985
		PL 249551 A1	07-05-1985
		PT 79178 A ,B	01-10-1984
		SE 8404553 A	13-03-1985
		YU 155784 A1	31-10-1986
		ZA 8407123 A	30-04-1986
FR 2551755	A	15-03-1985	
		AU 546676 B2	12-09-1985
		AU 3289684 A	21-03-1985
		BE 900550 A1	11-03-1985
		CA 1197845 A1	10-12-1985
		CH 660189 A5	31-03-1987
		CS 8406867 A2	15-08-1985
		DD 219194 A5	27-02-1985
		DE 3431588 A1	04-04-1985
		DK 432684 A	13-03-1985
		EG 16948 A	30-03-1991
		ES 535781 D0	16-07-1985
		ES 8506668 A1	16-11-1985
		FI 843563 A	13-03-1985
		FR 2551755 A1	15-03-1985
		GB 2146328 A	17-04-1985
		GR 80314 A1	08-01-1985
		HU 37425 A2	28-12-1985
		IT 1176701 B	18-08-1987
		JP 60084285 A	13-05-1985
		LU 85536 A1	29-04-1985
		NL 8402768 A	01-04-1985
		NO 843597 A	13-03-1985
		NZ 209502 A	23-01-1987
		PH 19092 A	19-12-1985
		PL 249551 A1	07-05-1985
		PT 79178 A ,B	01-10-1984
		SE 8404553 A	13-03-1985
		YU 155784 A1	31-10-1986
		ZA 8407123 A	30-04-1986
EP 0208404	A	14-01-1987	
		US 4623486 A	18-11-1986
		AT 56010 T	15-09-1990
		AU 557396 A1	18-12-1986
		CA 1270485 A1	19-06-1990
		CN 86103603 A ,B	21-01-1987

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/04135

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0208404	A	DD 247451 A5	08-07-1987
		DE 3673710 D1	04-10-1990
		DK 249086 A	30-11-1986
		EG 17811 A	30-08-1990
		EP 0208404 A2	14-01-1987
		ES 555374 D0	16-07-1987
		ES 8707211 A1	01-10-1987
		FI 862252 A ,B,	30-11-1986
		GR 861389 A1	17-09-1986
		HU 43597 A2	30-11-1987
		HU 199839 B	28-03-1990
		IL 78912 A	12-07-1990
		JP 1863267 C	08-08-1994
		JP 5075754 B	21-10-1993
		JP 61277683 A	08-12-1986
		KR 8700913 B1	06-05-1987
		NO 862124 A ,B,	01-12-1986
		NZ 216310 A	28-10-1988
		PH 23146 A	11-05-1989
		PT 82649 A ,B	01-06-1986
		SU 1538896 A3	23-01-1990
		SU 1531855 A3	23-12-1989
		YU 90686 A1	31-10-1987
		ZA 8603986 A	27-01-1988
EP 0115748	A	IT 1206525 B	27-04-1989
		EP 0115748 A1	15-08-1984
WO 9821186	A	US 5952328 A	14-09-1999
		AU 7179598 A	03-06-1998
		EP 0938477 A1	01-09-1999
		NO 992315 A	11-06-1999
		WO 9821186 A1	22-05-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der. Internationale No
PCT/FR 01/04135

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D279/02 C07D417/12 A61K31/54 //(C07D417/12,279:00,
213:00)

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

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

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

CIB 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	NICOLAS, COLETTE ET AL: "New Quaternary Ammonium Oxidation Derivatives Targeted toward Cartilage: Synthesis, Pharmacokinetic Studies, and Antiinflammatory Potency" J. MED. CHEM. (1999), 42(25), 5235-5240, XP002165071 cité dans la demande le document en entier	1-11
Y	EP 0 066 459 A (PFIZER) 8 décembre 1982 (1982-12-08) abrégé; revendications	1-11
Y	LU 85 536 A (PFIZER) 29 avril 1985 (1985-04-29) revendications	1-11
	--- -/--	

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

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

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

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

G document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

18 mars 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

27/03/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Frelon, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den Internationale No

PCT/FR 01/04135

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	FR 2 551 755 A (PFIZER) 15 mars 1985 (1985-03-15) abrégé; revendications ---	1-11
Y	EP 0 208 404 A (PFIZER) 14 janvier 1987 (1987-01-14) abrégé; revendications ---	1-11
A	POEPEL W ET AL: "DERIVATE VON 6,7-DIMETHOXY-1-THIAISOCHROMAN-1,1-DIOXID UND 3,4-DIHYDRO-6,7-DIMETHOXY-2H-1,2-BENZOTHIA ZIN-1,1-DIOXID" PHARMAZIE, DD, VEB VERLAG VOLK UND GESUNDHEIT. BERLIN, vol. 35, no. 5/06, 1980, pages 266-278, XP000887295 ISSN: 0031-7144 * composés VIII, table 10 * ---	1-11
A	ZINNES H ET AL: "1,2-BENZOTHIAZINES. 6.1 3-CARBAMOYL-4-4-HYDROXY-2H-1, 1,2-BENZOTHIAZINE 1, 1-DIOXIDES AS ANTIINFLAMMATORY AGENTS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, vol. 16, no. 1, 1973, pages 44-48, XP002047510 ISSN: 0022-2623 le document en entier ---	1-11
A	EP 0 115 748 A (IBN ISTITUT BIOTERAP NAZIONAL) 15 août 1984 (1984-08-15) abrégé ---	1-9
A	WO 98 21186 A (CEPHALON INC) 22 mai 1998 (1998-05-22) revendications -----	1-9

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den Internationale No

PCT/FR 01/04135

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0066459 A	08-12-1982	US 4434164 A	28-02-1984
		AT 11414 T	15-02-1985
		AT 9346 T	15-09-1984
		AU 529386 B2	02-06-1983
		AU 8432282 A	09-12-1982
		AU 529387 B2	02-06-1983
		BG 37376 A3	15-05-1985
		BG 37377 A3	15-05-1985
		CA 1209571 A1	12-08-1986
		CA 1196639 A1	12-11-1985
		CS 228929 B2	14-05-1984
		CS 228930 B2	14-05-1984
		DD 202568 A5	21-09-1983
		DD 211560 A5	18-07-1984
		DE 3260718 D1	18-10-1984
		DE 3262028 D1	07-03-1985
		DK 241682 A ,B,	02-12-1982
		DK 241782 A ,B,	02-12-1982
		EG 15811 A	30-12-1986
		EP 0066458 A1	08-12-1982
		EP 0066459 A1	08-12-1982
		ES 512723 D0	01-08-1983
		ES 8307775 A1	01-11-1983
		ES 512724 D0	01-03-1983
		ES 8304569 A1	01-06-1983
		FI 74705 B	30-11-1987
		FI 74706 B	30-11-1987
		GB 2101126 A	12-01-1983
		GB 2101589 A	19-01-1983
		GR 76822 A1	04-09-1984
		GR 75476 A1	23-07-1984
		HK 52587 A	17-07-1987
		HK 65386 A	12-09-1986
		HU 189586 B	28-07-1986
		HU 189587 B	28-07-1986
		IE 53160 B1	03-08-1988
		IE 53240 B1	14-09-1988
		IL 65917 A	30-08-1985
		IL 65918 A	30-08-1985
		IN 160683 A1	25-07-1987
		IN 158469 A1	22-11-1986
		JP 1506990 C	13-07-1989
		JP 57209288 A	22-12-1982
		JP 63050355 B	07-10-1988
		JP 57209289 A	22-12-1982
		KE 3706 A	03-04-1987
		KR 8501883 B1	28-12-1985
		KR 8501884 B1	28-12-1985
		MX 154619 A	03-11-1987
		MX 6984 E	19-01-1987
LU 85536 A	29-04-1985	AU 546676 B2	12-09-1985
		AU 3289684 A	21-03-1985
		BE 900550 A1	11-03-1985
		CA 1197845 A1	10-12-1985
		CH 660189 A5	31-03-1987
		CS 8406867 A2	15-08-1985
		DD 219194 A5	27-02-1985

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Def Internationale No

PCT/FR 01/04135

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
LU 85536 A		DE 3431588 A1	04-04-1985
		DK 432684 A	13-03-1985
		EG 16948 A	30-03-1991
		ES 535781 D0	16-07-1985
		ES 8506668 A1	16-11-1985
		FI 843563 A	13-03-1985
		FR 2551755 A1	15-03-1985
		GB 2146328 A	17-04-1985
		GR 80314 A1	08-01-1985
		HU 37425 A2	28-12-1985
		IT 1176701 B	18-08-1987
		JP 60084285 A	13-05-1985
		LU 85536 A1	29-04-1985
		NL 8402768 A	01-04-1985
		NO 843597 A	13-03-1985
		NZ 209502 A	23-01-1987
		PH 19092 A	19-12-1985
		PL 249551 A1	07-05-1985
		PT 79178 A ,B	01-10-1984
		SE 8404553 A	13-03-1985
		YU 155784 A1	31-10-1986
		ZA 8407123 A	30-04-1986
FR 2551755 A	15-03-1985	AU 546676 B2	12-09-1985
		AU 3289684 A	21-03-1985
		BE 900550 A1	11-03-1985
		CA 1197845 A1	10-12-1985
		CH 660189 A5	31-03-1987
		CS 8406867 A2	15-08-1985
		DD 219194 A5	27-02-1985
		DE 3431588 A1	04-04-1985
		DK 432684 A	13-03-1985
		EG 16948 A	30-03-1991
		ES 535781 D0	16-07-1985
		ES 8506668 A1	16-11-1985
		FI 843563 A	13-03-1985
		FR 2551755 A1	15-03-1985
		GB 2146328 A	17-04-1985
		GR 80314 A1	08-01-1985
		HU 37425 A2	28-12-1985
		IT 1176701 B	18-08-1987
		JP 60084285 A	13-05-1985
		LU 85536 A1	29-04-1985
		NL 8402768 A	01-04-1985
		NO 843597 A	13-03-1985
		NZ 209502 A	23-01-1987
		PH 19092 A	19-12-1985
		PL 249551 A1	07-05-1985
		PT 79178 A ,B	01-10-1984
		SE 8404553 A	13-03-1985
		YU 155784 A1	31-10-1986
		ZA 8407123 A	30-04-1986
EP 0208404 A	14-01-1987	US 4623486 A	18-11-1986
		AT 56010 T	15-09-1990
		AU 557396 A1	18-12-1986
		CA 1270485 A1	19-06-1990
		CN 86103603 A ,B	21-01-1987

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den : Internationale No

PCT/FR 01/04135

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0208404	A	DD 247451 A5	08-07-1987
		DE 3673710 D1	04-10-1990
		DK 249086 A	30-11-1986
		EG 17811 A	30-08-1990
		EP 0208404 A2	14-01-1987
		ES 555374 D0	16-07-1987
		ES 8707211 A1	01-10-1987
		FI 862252 A ,B,	30-11-1986
		GR 861389 A1	17-09-1986
		HU 43597 A2	30-11-1987
		HU 199839 B	28-03-1990
		IL 78912 A	12-07-1990
		JP 1863267 C	08-08-1994
		JP 5075754 B	21-10-1993
		JP 61277683 A	08-12-1986
		KR 8700913 B1	06-05-1987
		NO 862124 A ,B,	01-12-1986
		NZ 216310 A	28-10-1988
		PH 23146 A	11-05-1989
		PT 82649 A ,B	01-06-1986
		SU 1538896 A3	23-01-1990
		SU 1531855 A3	23-12-1989
		YU 90686 A1	31-10-1987
		ZA 8603986 A	27-01-1988
EP 0115748	A	IT 1206525 B	27-04-1989
		EP 0115748 A1	15-08-1984
WO 9821186	A	US 5952328 A	14-09-1999
		AU 7179598 A	03-06-1998
		EP 0938477 A1	01-09-1999
		NO 992315 A	11-06-1999
		WO 9821186 A1	22-05-1998