



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-121546-00000-0000

Fecha: 2011-09-19 14:07:31

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 94

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO NUEVOS DERIVADOS DE BENZOTIADIAZEPINAS , SU PROCEDIMIENTO
DE PREPARACION Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS
QUE LOS CONTIENEN

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE LES LABORATOIRES SERVIER

DOMICILIO FRANCIA

74. APODERADO MARIA VICTORIA LIEBBE

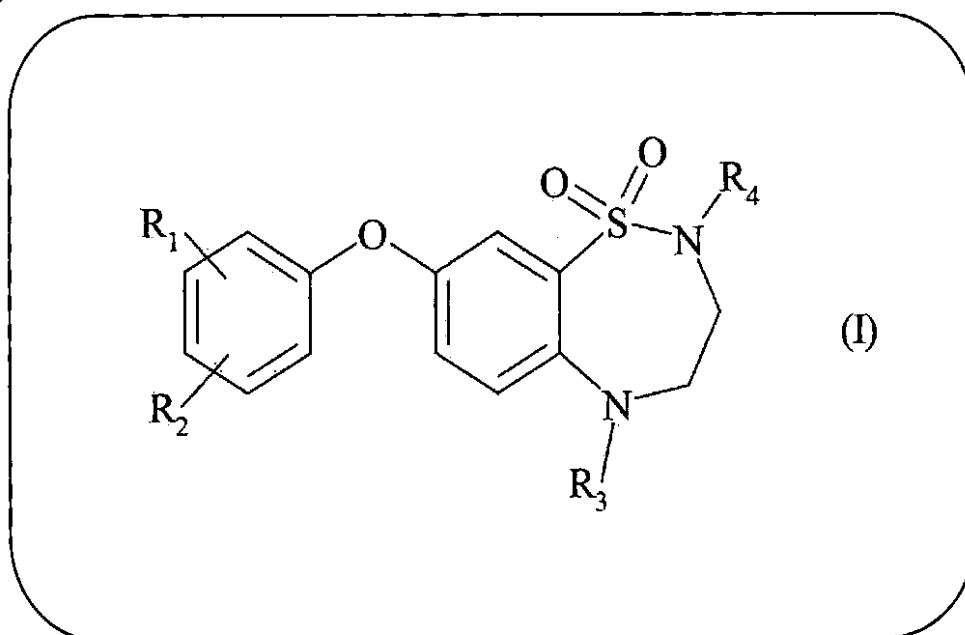
22. BOGOTÁ, D.C., SEPTIEMBRE 2011

PETITORIO		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO																
		 No. 11-121546-00000-0000 Fecha: 2011-09-19 14:07:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 94																
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTES PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL SOLICITUD DE:																		
1 ☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo I☐ Capítulo II																		
2 SOLICITANTE		IDENTIFICACIÓN ☐ C.C.☐ NIT ☐ C.E.☐ Otro Cúal: _____ Número: _____																
3 REPRESENTANTE O APODERADO		IDENTIFICACIÓN ☒ C.C.☐ NIT ☐ C.E.☐ Otro Cúal: _____ Número: 51.819.220 TP 54.845 En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de radicación (del poder): _____																
4 INVENTOR (ES) (72)		Nombre: VER ANEXO # 8 Dirección: Nacionalidad o Domicilio:																
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/FR2010/000227</u> Fecha <u>18-03-2010</u> Publicación internacional No. <u>WO 2010/106249 A1</u> Fecha <u>23-09-2010</u>																		
6 Titulo (54) NUEVOS DERIVADOS DE BENZOTIADIAZEPINAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN.																		
7 Clasificación Internacional (51)																		
8 Prioridad ☒ SI ☐ NO		<table border="1"><thead><tr><th>(33) País de Origen</th><th>(32) Fecha</th><th>(31) Número de Solicitud</th></tr></thead><tbody><tr><td>FRANCIA</td><td>20-03-2009</td><td>09/01300</td></tr><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></tbody></table>		(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud	FRANCIA	20-03-2009	09/01300									
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud																
FRANCIA	20-03-2009	09/01300																
9 Comprobante de pago No. <u>11</u> Fecha <u>19-09-2011</u>																		
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página																		

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no estén inscritas en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente:

NOMBRE MARTA VICTORIA LIEBE

FIRMA

C.C. 51.819.220

TPJ 54.845

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

ANEXO No. 1

DOCUMENTO QUE ACREDITA LA EXISTENCIA Y REPRESENTACION DEL SOLICITANTE

NUEVOS DERIVADOS DE BENZOTIADIAZEPINAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION
Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER



Greffier du Tribunal de Commerce de Nanterre
4 Rue de la République
92020 Nanterre Cedex
www.infogreffe.fr

085 480 796 R.C.S. NANTERRE
(1988 B 02123)

44858

Colombes

Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES

Extrait au 22 Mai 2011

IDENTIFICATION

Dénomination sociale : **LES LABORATOIRES SERVIER**
Sigle :
Numéro d'identification : **Servier - Ardix - Euthérapie - Biopharma -**
Numéro de gestion : **085 480 796 R.C.S. NANTERRE**
Date d'immatriculation : **1988 B 02123**
01 Juin 1988

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

Forme juridique : **Société par actions simplifiée**
Au capital de : **34 590 852,00 Euros**
Adresse du siège : **22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine**
Durée de la société : **Jusqu'au 30 NOVEMBRE 2047**
Date d'arrêté des comptes : **30 Septembre**
Constitution - Dépôt de l'acte constitutif : **Au Greffe du Tribunal de Commerce de ORLEANS le 28 Janvier 1949**
Publication : **LES PETITES AFFICHES DE L'ORLEANAIS du 29 Janvier 1949**
Transfert de : **ORLEANS**
Dépôt de l'acte : **Au Greffe du Tribunal de Commerce de NANTERRE le 03 Novembre 1995 sous le numéro 25805**
Publication au Greffe du nouveau siège : **Journal La Gazette du Palais du 24 Octobre 1995**

ADMINISTRATION

Président

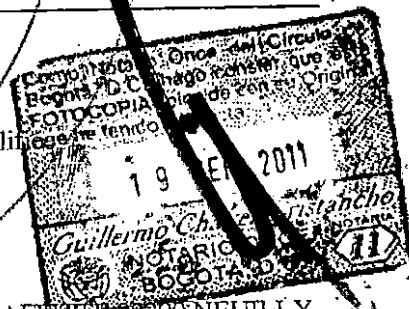
SERVIER SAS
(324 444 991 R.C.S. NANTERRE)
6 Des Pleiades 92415 Courbevoie Cedex
Forme juridique Société par actions simplifiée
représentée par
Monsieur SERVIER JACQUES
né(e) le 09/02/1922 à VATAN 36150
de nationalité Française
- DEMEURANT - 92 RUE CHARLES LAFFITTE 92200 NEUILLY
SUR SEINE

Vice président

Madame BANZET MARIE-NOELLE
né(e) le 20/12/1951 à COURBEVOIE 92400
de nationalité Française
demeurant 9 Rue Freville Le Vingt 92310 Sevres

Directeur général délégué et pharmacien
responsable

Madame MAILLIERE Patricia
nom d'usage PERCHELET
né(e) le 30/08/1959 à CLERMONT FERRAND 63000
de nationalité Française
demeurant 61 Rue Du Château 92250 La Garenne Colombes



Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES

Extrait au 22 Mai 2011

Commissaire aux comptes titulaire Monsieur DUVERNOIS STEPHANE
né(e) le 13/07/1953 à PARIS 75
de nationalité Française
demeurant 111 Rue Cardinet 75017 Paris

Commissaire aux comptes suppléant DUVERNOIS ET ASSOCIES SA
(412 029 357 R.C.S. PARIS)
111 Rue Cardinet 75017 Paris
Forme juridique Société anonyme

RENSEIGNEMENTS RELATIVES A L'ACTIVITE COMMERCIALE

Origine de la société : Transfert du siège et de l'établissement principal
905 ROUTE DE SARAN 45520 GIDY
à compter du 20 Octobre 1995
ancien numéro R.C.S. 000054B79
Origine du fonds ou de l'activité : Création d'un fonds de commerce
Activité : Exploitation de laboratoires de produits chimiques ou
pharmaceutiques
Nom commercial : SERVIER-ARDIX-EUTHÉRAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Adresse de l'établissement principal : 22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
Commencement d'activité le : 01 Décembre 1948
Mode d'exploitation : Exploitation directe

OBSERVATIONS

13 juillet 1996, numéro 24322
Fusion avec les sociétés : Ardix 1 rue Carle Hebert 92400 Courbevoie
Rcs Nanterre b 318 109 907 - laboratoires Biopharmaceutiques de
France (Biopharma) 29 rue du pont 92200 Neuilly sur seine Rcs
Nanterre b 542 073 499 et Euthérapie 27.29 rue du pont 92200
Neuilly sur seine Rcs Nanterre b 642 020 036 à compter du 29 mars
1996
9 SEP 2011
Fusion-absorption de la société Oril sa (b 582080172 Rcs Nanterre) -
à compter du : 29-06-2000--
Guille... 56121
Fusion absorption de la société Adir et compagnie (329 211 650 Rcs
Nanterre) à compter du 31 août 2001 -
... 73636

ETABLISSEMENTS DANS LE RESSORT DU GREFFE

Adresse : 35 Rue De Verdun 92284 Suresnes Cedex
Nom commercial : SERVIER-ARDIX-EUTHÉRAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Activité : EXPLOITATION DE LABORATOIRES DE PRODUITS
CHIMIQUES OU PHARMACEUTIQUES
Commencement d'activité le : 17 Mai 2002
Origine du fonds ou de l'activité : Création d'un fonds de commerce
Mode d'exploitation : Exploitation directe

Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 22 Mai 2011

Adresse : 6 Place Des Pléiades 92415 Courbevoie Cedex
Activité : Toutes opérations administratives se rapportant directement ou indirectement à l'exploitation de laboratoires pharmaceutiques.
Commencement d'activité le : 01 Septembre 2006
Origine du fonds ou de l'activité : Création d'un fonds de commerce
Mode d'exploitation : Exploitation directe

ETABLISSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

Grefe de ORLEANS (4502)
Etablissement Secondaire

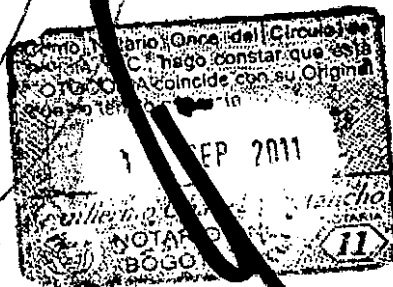
Extrait délivré à NANTERRE, le 23 mai 2011 sur 3 page(s)

Le Greffier,



3 pages / Fin de l'extrait
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française
2. Le présent acte public
3. a été signé par Néant
4. agissant en qualité de greffier
5. est revêtu du sceau/timbre de de Nanterre
6. le 27 JUIN 2011
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Versailles
8. sous le n° 13012
10. Signature : [Signature]



seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou
timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est
correct ou que la République française approuve son contenu.

ANEXO No. 2

PODER

NUEVOS DERIVADOS DE BENZOTIADIAZEPINAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION
Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER



PODER

bajo firmado, actuando en nombre y representación de **LES LABORATOIRES SERVIER**, sociedad domiciliada en **35 rue de Verdun F-92284 en Francia**, por el presente confiero poder a **MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO**, tpa. 54.845; y **CLAUDETTE VERNOT**, tpa. 57.111 domiciliada en la Carrera 11 No. 86-32 Oficina 101 de Bogotá D.C., Colombia, para que: (1) representen a la poderdante ante cualquier corporación, funcionarios o empleados del orden judicial o del administrativo en cualquiera juicio, actuación, actos, diligencias o gestiones en que la poderdante tenga que intervenir directa o indirectamente, sea como demandante, o como demandada, o como coadyuvante de cualquiera de las partes; sea para iniciar o seguir tales juicios, actuaciones, actos diligencias o gestiones, y (2) para obtener la protección de la poderdante en sus asuntos, a cuyo efecto autorizamos a las apoderadas para que nos representen ante cualquier entidad o persona, ejerza o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial; particularmente para adelantar todas las gestiones tendientes a la obtención de los derechos de Propiedad Intelectual que se soliciten ante la Superintendencia de Industria y Comercio (3) y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir y renunciar.

Dado y firmado hoy _____

En _____

Por _____

Firma _____

CERTIFICATION DE SIGNATURE

M^e François GUILLERMAIN
Notaire à SEVRES (92)
certifie UNIQUEMENT que la
signature apposée ci-contre est
celle de M. *BRUNEL Christine*

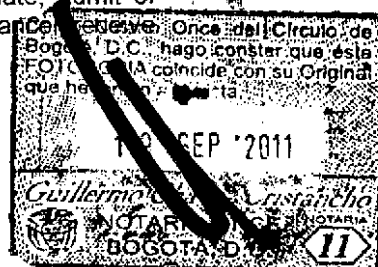
Le notaire ne certifie ni la
validité ni l'efficacité du présent
document, ni même la capacité
juridique du signataire pour
signer ce document.
Fait le 16 Juin 2011



BRUNEL Christine

POWER OF ATTORNEY

I, the undersigned, acting in representation of **LES LABORATOIRES SERVIER**, domiciled in **35 rue de Verdun F-92284 Suresnes Cedex in France**, hereby grant to **MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO**, tpa. 54.845; and **CLAUDETTE VERNOT**, tpa. 57.111 domiciled at Carrera 11 No. 86-32 Office 101 in Bogotá, Colombia, Power of Attorney to; (1) represent the grantor before any corporations, officials or employees of the Courts or the administration in any suits and proceedings or acts where the grantor has to intervene as plaintiff or defendant or as adjuvant of any part; be it to institute or follow up with those suits or proceedings or acts; (2) to obtain the protection of the grantor in your matters, which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial; in special to conduce all the steps necessary to obtain registries related with Intellectual Property requested before the Superintendence of Industry and Commerce (3) and that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit of the facts of the case, desist, cancel, receive and renounce.

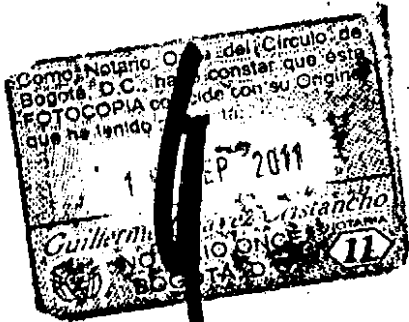


Given and signed this June 16, 2011

In Suresnes

By Christine BRUNEL,
proxy for Les Laboratoires Servier

[Signature]



APOSTILLE
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. République française COLOMBIE
Le présent acte public
2. a été signé par M. François GUILLERDIN
3. agissant en qualité de Notaire
4. est revêtu du sceau/timbre de son étude
A SEVES

Attesté

5. VERSAILLES
= 6 JUIL. 2011
6. Le Procureur Général près la Cour d'appel de Versailles

8. sous le n° 13842
9. scellé : [Signature]
10. Signature : [Signature]

Amélie CLADIÈRE
Substitut Général



Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu.

44858
44858
Colombie
2/12



CERTIFICADO NOTARIAL

El suscrito _____
debidamente nombrado Notario Público, por la
presente certifico que:

He visto los siguientes documentos:

1. Escritura de constitución de la sociedad **LES LABORATOIRES SERVIER**, de conformidad con las leyes de **FRANCIA**
2. Documento en el que se señala que la señora **Christine Brunel** esta autorizada por **LES LABORATOIRES SERVIER** para representarla y actuar en su nombre.

Los documentos anteriores prueban lo siguiente:

1. Que **LES LABORATOIRES SERVIER** fue constituida y existe de conformidad con las leyes de **FRANCIA**.
2. Que la dirección registrada de las oficinas de **LES LABORATOIRES SERVIER** es 35 rue de Verdun F-92284 **SURESNES Cedex** (Francia)
3. Que **LES LABORATOIRES SERVIER**, está desarrollando sus actividades empresariales y que el propósito por el que se otorga el presente poder está comprendido en el objeto social de la compañía.
4. Que **Christine Brunel** está autorizada para otorgar el presente poder.

En fe de lo cual, suscribo el presente en mi nombre y estampo el sello de la mencionada Notaria: (Si aplica estampar el sello)

Ciudad _____
País _____
Firma _____

Nota: Tanto el poder como el certificado notarial deben ser: 1) otorgados ante Notaria; 2) la firma del Notario debe ser certificada por la corporación respectiva que está en capacidad de afirmar que el Notario que firma dicho documento se encuentra registrado o certificado, y; 3) se requiere la legalización o apostilla de los documentos.

NOTARIAL CERTIFICATE

I M. Guillermain Notary Public, certify:

That I have seen the following documents:

1. Deed of incorporation of **LES LABORATOIRES SERVIER** according to the laws of **FRANCE**.
2. Document evidencing that Mrs. **Christine Brunel** are duly authorized by **LES LABORATOIRES SERVIER** to represent it and to act on its behalf.

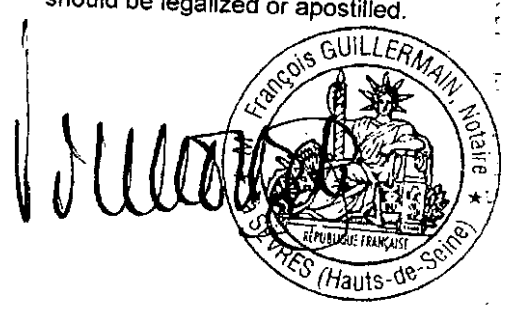
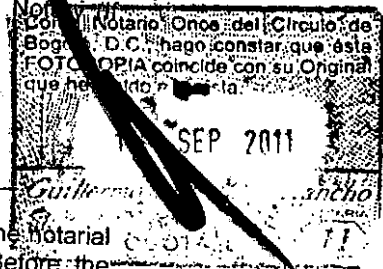
That the above documents prove:

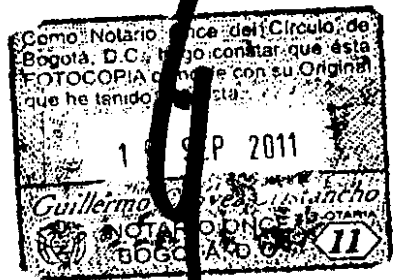
1. That **LES LABORATOIRES SERVIER** was incorporated and exists in accordance with the laws of **FRANCE**.
2. That the registered domicile of **LES LABORATOIRES SERVIER** is 35, rue de Verdun F-92284 **SURESNES Cedex** (France)
3. That **LES LABORATOIRES SERVIER** is developing its corporate or company activities and that the purpose for which the present power of attorney is granted is comprised within the company's purposes.
4. That **Christine Brunel** is authorized to grant the present power of attorney.

In faith of which, I signed the present in my behalf and stamp the seal of the mentioned Notary (If applicable, stamp seal)

City Suresnes
Country France
Signed _____

Note: Both the power of attorney and the Notarial certificate need to be executed: 1) Before the Notary public; 2) the signature of the Notary public needs to be certified by the corporation or association entitled to certify that the Notary public is duly registered and certified; and 3) should be legalized or apostilled.





APOSTILLE
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. République française COLOMBIE

Le présent acte public

2. a été signé par M. FRANCISCO GUILLERMIN

3. agissant en qualité de NOTAIRE

4. est revêtu du sceau/timbre de son étude
A SEVAES

Attesté

5. à VERSAILLES

6. le 06 JUIL. 2011

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Versailles

8. sous le n° 13842

9. sceau :

10. Signature : [Signature]

Amélie CLADIÈRE
Substitut Général



L'apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou
timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est
vrai ou que la République française approuve son contenu.

ANEXO No. 3

TRADUCCION SIMPLE DE LA PRIMERA SOLICITUD – DESCRIPCION DE LA INVENCION

NUEVOS DERIVADOS DE BENZOTIADIAZEPINAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION
Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER

**NUEVOS DERIVADOS DE BENZOTIADIAZEPINAS,
SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN**

**LES LABORATOIRES SERVIER
35 RUE DE VERDUN
92284 SURESNES CEDEX
FRANCIA**

**INVENTORES : A. CORDI
 P. DESOS
 P. LESTAGE
 L. DANOBER**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de benzotiadiazepinas, a su procedimiento de preparación, a las composiciones farmacéuticas que los contienen así como a su utilización como moduladores alostéricos positivos de los receptores AMPA y antagonistas de los receptores NMDA.

- 5 De aquí en adelante, se reconoce que los aminoácidos excitadores, y muy particularmente el glutamato, juegan un papel crucial en los procesos fisiológicos de plasticidad neuronal y en los mecanismos subyacentes al aprendizaje y la memoria. Los estudios patofisiológicos han indicado claramente que un déficit de la neurotransmisión glutamatérgica está asociado estrechamente con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 1992, 16, 13-24 ; Progress in Neurobiology, 1992, 39, 517-545).
- 10

Por otra parte, numerosos trabajos han demostrado la existencia de sub-tipos receptoriales de aminoácidos excitadores y de sus interacciones funcionales (Molecular Neuropharmacology, 1992, 2, 15-31).

- 15 Entre estos receptores, el receptor de AMPA ("ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico") es un receptor-canal del glutamato, permeable a Na^+ y a K^+ y poco permeable a Ca^{2+} . El receptor AMPA parece ser el más implicado en la transmisión sináptica excitadora fisiológica rápida y principalmente en los procesos de memorización. Por ejemplo, se ha mostrado que el aprendizaje estaba asociado a un aumento del número
- 20 de receptores AMPA a nivel de los contactos sinápticos en el hipocampo, una de las zonas cerebrales esenciales en los procesos mnemocognitivos. Asimismo, se ha descrito que los agentes nootropos tales como aniracetam modulan positivamente los receptores AMPA de las células neuronales (J. Neurochemistry, 1992, 58, 1199-1204).

- Un segundo receptor, el receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato), también pertenece a
- 25 una de las tres clases de receptor-canales de glutamato. La unión del glutamato y de su co-agonista, la glicina, es necesaria para dar lugar a la apertura del canal y permitir la entrada de Ca^{2+} en la célula (Progress in Neurobiology, 1998, 54, 581-618 ; Handb. Exp. Pharmacol., 2005, 169, 249-303). Los receptores NMDA tienen igualmente un papel

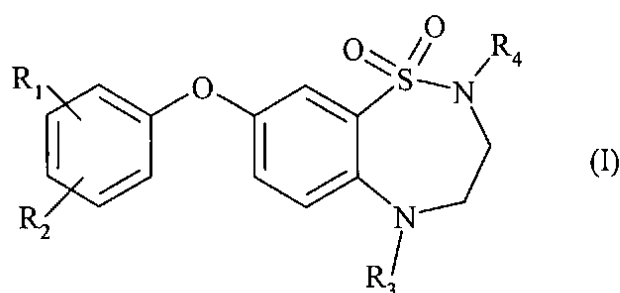
fisiológico importante en el aprendizaje y la memoria. No obstante, una activación excesiva de estos receptores, que aparecería durante la isquemia y anoxia cerebrales, crisis de epilepsia, trauma o enfermedades neurodegenerativas, da lugar a una entrada excesiva de Ca^{2+} en la célula que sería capaz de producir la muerte de ésta por un fenómeno de excitotoxicidad (Progress in Neurobiology, 1998, 54, 369-415 ; J. Pharmacol. Exp. Ther., 2002, 300, 717-723). En efecto, se ha mostrado que determinadas formas de neurotoxicidad inducida por glutamato son dependientes de una acumulación de Ca^{2+} en la célula, que da lugar a un aumento del estrés metabólico de las mitocondrias y al aumento de la producción de radicales libres. Por estas razones, se han desarrollado antagonistas de los receptores NMDA por sus propiedades neuroprotectoras, como la memantina que está indicada actualmente en el tratamiento de las formas moderadamente graves a graves de la enfermedad de Alzheimer (Neuropharmacology, 1999, 38, 735-767 ; Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 2005, 19, 229- 245).

En la bibliografía, se han descrito muy pocos compuestos de estructura benzotiadiazina como moduladores positivos de los receptores AMPA que también tienen una actividad antagonista del receptor NMDA (Neuropharmacology, 2004, 46, 1105-1113). El compuesto IDRA-21, en particular, es capaz de mejorar los rendimientos mnésicos.

La solicitud de patente WO 99/42456 describe, entre otros, derivados de benzotiadiazina y de benzotiadiazepina como moduladores de los receptores AMPA.

Los derivados de benzotiadiazepinas, objetos de la presente invención, además del hecho de que sean nuevos, presentan actividades farmacológicas a la vez para el receptor AMPA y para el receptor NMDA, superiores a las de los compuestos de estructuras cercanas descritos en la Técnica Anterior.

Más específicamente, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) :



en la que :

- 5
- 10
- 15
- 20
- R₁ y R₂, idénticos o diferentes, representan cada uno, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno, un grupo alcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquiltio (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alcóxicarbonilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo carboxi, un grupo acilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxí, un grupo hidroxialquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo amino sustituido con un grupo acilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo aminocarbonilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo aminosulfonilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilaminoalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo N-hidroxicarboximidamida o un grupo benciloxi,
 - R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo (C₃-C₈), o un grupo cicloalquil(C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,
 - R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno,

sus isómeros ópticos y de posición, cuando existen, así como sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables, se pueden citar a título no limitativo los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tártrico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, bencenosulfónico, canfórico.

- 5 Entre las bases farmacéuticamente aceptables, se pueden citar a título no limitativo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, tercbutilamina.

El grupo R_1 representa preferentemente un átomo de hidrógeno o el grupo hidroxilo ; el grupo hidroxialquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, y más particularmente el grupo hidroximetilo ; el grupo alcóxicarbonilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, y ventajosamente el grupo etóxicarbonilo ; el grupo amino, o el grupo aminocarbonilo sustituido con un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, y más particularmente el grupo *N*-metilaminocarbonilo. De manera preferida, el grupo R_1 se encuentra en posición meta o para. De una forma particularmente ventajosa, R_1 representa un átomo de hidrógeno.

Los grupos R_2 y R_4 preferidos son el átomo de hidrógeno.

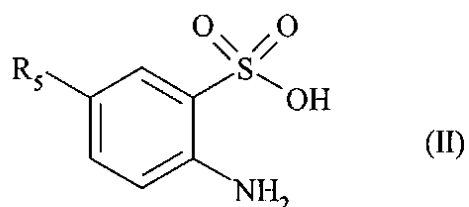
- 15 R_3 representa preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

Los compuestos preferidos de la invención son :

- 8-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina 1,1-dióxido ;
- 3-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]benzoato de etilo ;
- 20 • 3-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]-*N*-metilbenzamida ;
- {3-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]fenil}metanol ;
- 4-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]fenol ;
- 4-[(5-metil-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]fenol ;
- 25 • 4-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]anilina.

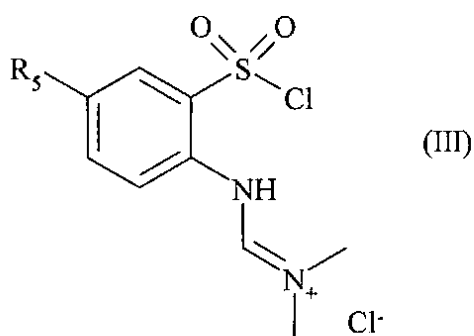
Las sales de adición a un ácido o una base farmacéuticamente aceptable de los compuestos preferidos de la invención forman parte integrante de la invención.

La invención engloba igualmente el procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I), caracterizado porque se utiliza como producto de partida un compuesto de
5 fórmula (II) :



en la que R₅ representa un grupo alcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado,

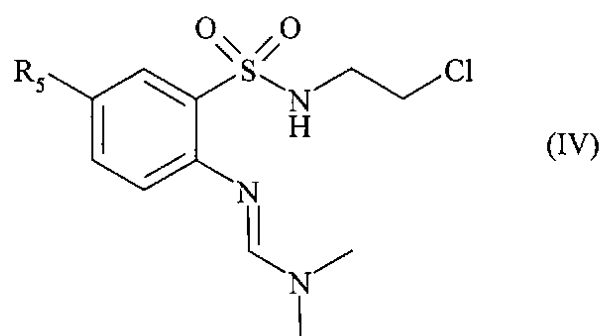
que se hace reaccionar con cloruro de tionilo en presencia de dimetilformamida, para dar lugar al compuesto de fórmula (III) :



10

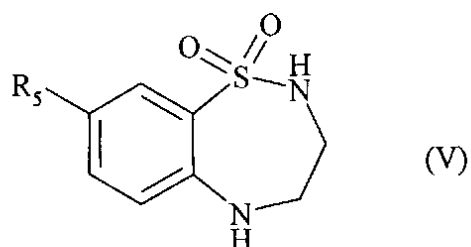
en la que R₅ es tal como se ha definido anteriormente,

que experimenta la acción de la 2-cloroetilamina en medio básico, para dar lugar al compuesto de fórmula (IV) :



en la que R_5 es tal como se ha definido anteriormente,

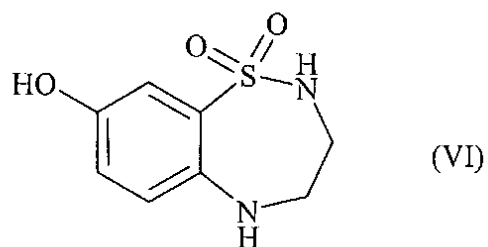
que, después de desprotección en medio ácido, se cicla para dar lugar al compuesto de fórmula (V) :



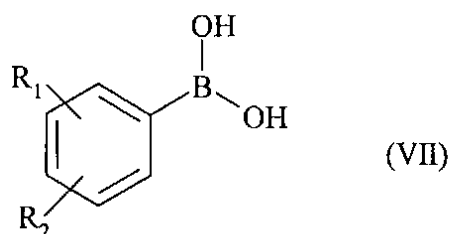
5

en la que R_5 es tal como se ha definido anteriormente,

que experimenta la acción del tribromuro de boro, para dar lugar al compuesto de fórmula (VI) :

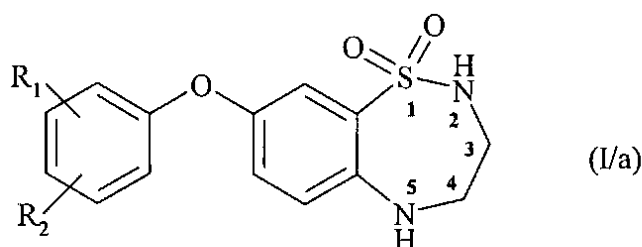


10 que se hace reaccionar con un derivado de ácido borónico de fórmula (VII) :



en la que R_1 y R_2 tienen el mismo significado que en la fórmula (I),

para dar lugar al compuesto de fórmula (I/a), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :

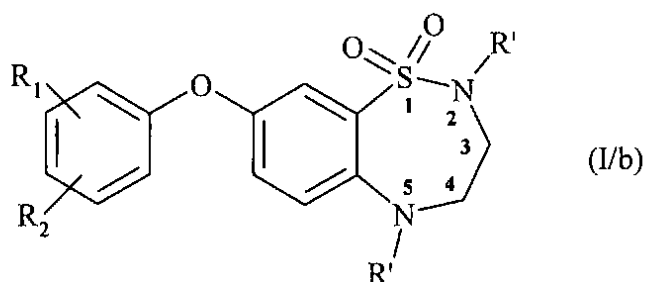


en la que R_1 y R_2 son tales como se han definido anteriormente,

consistiendo una variante en la preparación del compuesto de fórmula (I/a), una vez realizada la etapa de acoplamiento sobre el compuesto de fórmula (VI), en la utilización de reacciones clásicas de química con el fin de modificar, en segundo lugar, los sustituyentes del derivado del ácido borónico,

compuesto de fórmula (I/a) que puede experimentar, si es necesario :

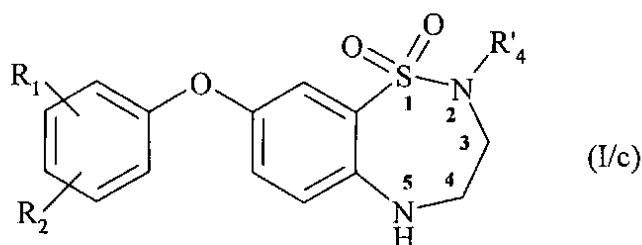
- **bien** una doble alquilación sobre los nitrógenos en posiciones 2 y 5, por acción de una base fuerte en presencia de un agente de alquilación $R'-X$ en el que R' representa un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado y X representa un átomo de halógeno,
- para dar lugar al compuesto de fórmula (I/b), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :



en la que R_1 , R_2 y R' son tales como se han definido anteriormente,

- **bien** una alquilación sobre el nitrógeno en posición 2, por acción de una base en presencia de un agente de alquilación R'_4-X en el que R'_4 representa un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno y X representa un átomo de halógeno,

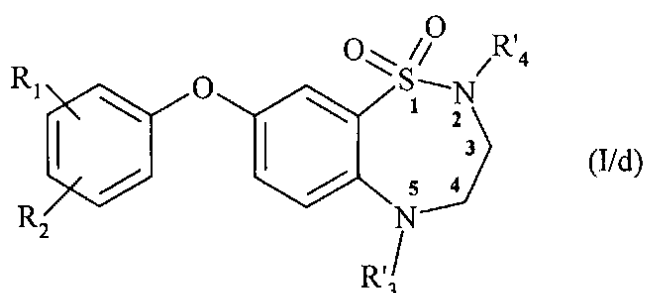
para dar lugar al compuesto de fórmula (I/c), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :



en la que R_1 , R_2 y R'_4 son tales como se han definido anteriormente,

que puede, opcionalmente, experimentar una alquilación sobre el nitrógeno en posición 5, por acción de una base en presencia de un agente de alquilación R'_3-X en el que R'_3 representa un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo (C_3-C_8) o un grupo cicloalquil(C_3-C_8)alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, y X representa un átomo de halógeno,

para dar lugar al compuesto de fórmula (I/d) :



en la que R_1 , R_2 , R'_3 y R'_4 son tales como se han definido anteriormente,

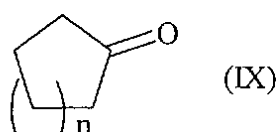
- 5
- **bien** una alquilación sobre el nitrógeno en posición 5, por una reacción de aminación reductora con un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro o cianoborohidruro de sodio, en presencia :

- bien de [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano,
- bien de un compuesto de fórmula (VIII) :



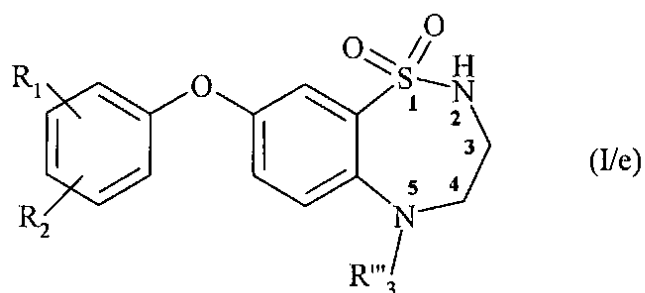
10 en la que R''_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1 - C_5) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo (C_3 - C_8) o cicloalquil(C_3 - C_8)alquilo (C_1 - C_5) lineal o ramificado,

- bien de un compuesto de fórmula (IX) :



en la que $0 \leq n \leq 4$,

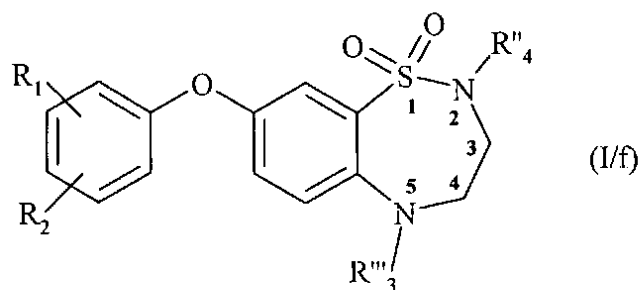
para dar lugar al compuesto de fórmula (I/e), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :



5 en la que R'''_3 representa un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, cicloalquilo (C_3-C_8) o cicloalquil(C_3-C_8)alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, y R_1 y R_2 son tales como se han definido anteriormente,

que puede, opcionalmente, experimentar una alquilación sobre el nitrógeno en posición 2, por acción de una base en presencia de un agente de alquilación R''_4-X en el que R''_4 representa un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado no sustituido o
10 sustituido con uno o varios átomos de halógeno y X representa un átomo de halógeno,

para dar lugar al compuesto de fórmula (I/f) :



en la que R_1 , R_2 , R'''_3 y R''_4 son tales como se han definido anteriormente,

15 los compuestos de fórmulas (I/a) a (I/f), que constituyen el conjunto de los compuestos de fórmula (I), pueden purificarse según una técnica clásica de separación, que se

transforman, si se desea, en sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable y de los que se separan opcionalmente los isómeros ópticos y de posición, si existen, según una técnica clásica de separación.

Los compuestos de fórmula (II) y (VII) son comerciales o fácilmente accesibles para el experto en la técnica por reacciones de química clásicas o descritas en la bibliografía.

El compuesto de fórmula (VI) es nuevo y forma igualmente parte de la invención como intermedio de síntesis de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) según la invención presentan propiedades activadoras de los receptores AMPA y antagonistas de los receptores NMDA que les hacen útiles en el tratamiento o la prevención de las enfermedades neurodegenerativas progresivas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Korsakoff, esquizofrenia, enfermedades neurodegenerativas agudas, demencias frontales y sub-corticales, demencias vasculares, epilepsia, accidentes vasculares cerebrales así como estados depresivos y ansiosos.

La invención también engloba las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos un compuesto de fórmula (I) con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos y apropiados. Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se podrán citar más particularmente las que convienen para la administración oral, parenteral (intravenosa o sub-cutánea), nasal, percutánea, transcutánea, rectal, perlingual, ocular o respiratoria y, principalmente, los comprimidos simples o grageados, comprimidos sublinguales, sobres, paquetes, cápsulas, pastillas, comprimidos perlinguales, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, preparaciones inyectables, y suspensiones bebibles.

La posología útil se puede adaptar según la naturaleza y la gravedad de la afección, la vía de administración así como la edad y el peso del paciente. Esta posología varía de 0,01 mg a 1 g al día en una o varias tomas.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención pero no la limitan de ninguna forma.

Los productos de partida utilizados son productos conocidos o preparados según modos preparatorios conocidos.

5 Las estructuras de los compuestos descritos en los ejemplos se han determinado según las técnicas espectrofotométricas habituales (infrarrojo, RMN, espectrometría de masa).

EJEMPLO 1 : 8-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina 1,1-dióxido

Etapla A : Cloruro de N-[[[2-(clorosulfonyl)-4-metoxifenil]amino]metilen]-N-metil-metanaminio

10 A una suspensión de ácido 2-amino-5-metoxibencenosulfónico (0,152 moles) en cloruro de tionilo (0,763 moles), se añade gota a gota dimetilformamida (0,152 moles). El medio de reacción se calienta muy progresivamente a 70 °C y se mantiene a esta temperatura durante 1,5 horas. Después de enfriar, la disolución de reacción con agitación se trata por adición de 20 ml de tolueno. Se forma un precipitado que se filtra rápidamente, se lava con tolueno y se seca a 40 °C en vacío en presencia de pastillas de KOH, para dar lugar al producto del
15 título.

Etapla B : N-(2-cloroetil)-2-{{(1E)-(dimetilamino)metilen}amino}-5-metoxibencenosulfonamida

20 A una suspensión de una mezcla del producto de la etapa anterior (0,152 moles) y de hidrocloreuro de 2-cloroetilamina (0,182 moles) en 470 ml de diclorometano, se añade gota a gota trietilamina (0,517 moles) manteniendo la temperatura del medio de reacción inferior a 30 °C. Después de 2 horas de agitación, la reacción se diluye en diclorometano y la fase orgánica se lava dos veces con agua y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora bajo presión reducida. El resto se espesa en éter etílico para dar lugar, después de filtrar, al producto del título.

Punto de fusión : 89 °C

Microanálisis elemental :

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

Etapa C : 2-amino-N-(2-cloroetil)-5-metoxibencenosulfonamida

La totalidad del producto de la etapa anterior se pone en suspensión en una mezcla de
5 130 ml de dioxano y 110 ml de HCl 5 M. El medio de reacción se agita a 110 °C durante
16 horas. Después de evaporar el dioxano, el medio de reacción se diluye en agua y se
neutraliza por adición de una disolución al 10 % de NaHCO₃. A pH neutro, la fase acuosa
se extrae 3 veces con acetato de etilo. Las fase orgánicas se reúnen, se lavan con una
disolución saturada de NaCl y se secan sobre MgSO₄ para dar lugar, después de evaporar
10 bajo presión reducida, al producto del título en forma de un aceite.

Etapa D : 8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina 1,1-dióxido

En un reactor autoclave PAAR de 1 L con envoltura de vidrio, se pone en suspensión la
totalidad del producto de la etapa anterior en 300 ml de etanol. La reacción se lleva a
15 150 °C durante 8 horas. Después de completar el enfriamiento, el sólido se filtra para dar
lugar al producto del título.

Punto de fusión : 126 °C

Etapa E : 2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-ol 1,1-dióxido

A una suspensión del producto de la etapa anterior (12,3 mmoles) en 30 ml de
diclorometano, se añade gota a gota una disolución de tribromuro de boro 1 M en
20 diclorometano (37 ml) manteniendo la temperatura del medio de reacción inferior a 30 °C.
El medio heterogéneo se agita 20 horas a temperatura ambiente y se vierte sobre
aproximadamente 100 g de hielo. La disolución se neutraliza por adición de una disolución
al 10 % de Na₂CO₃. Después de evaporar a sequedad la fase acuosa, el resto se tritura en

2A

acetona. Las sales se filtran varias veces y los diferentes filtrados (que contienen el producto esperado así como el producto de partida) se reúnen. Estos últimos se absorben en sílice para proporcionar, después de cromatografía eluyendo con un gradiente diclorometano / acetona de 96 / 4 a 90 / 10 y de espesar en éter etílico, el producto del título en forma de un polvo blanco.

Punto de fusión : 183-188 °C

Etapa F : 8-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina 1,1-dióxido

Una suspensión de ácido fenilborónico (8,36 mmoles), del producto de la etapa anterior (5,60 mmoles), de Cu(OAc)₂ (8,42 mmoles), de piridina (16,8 mmoles) y 12 g de tamiz molecular en 200 ml de diclorometano se agita una noche al aire a temperatura ambiente. Se añade acetona y el medio de reacción se filtra sobre fritas. El filtrado se evapora, se recoge en diclorometano y se cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano / acetona 96 / 4 para proporcionar, después de espesar en éter etílico, el producto del título en forma de un polvo blanco.

Punto de fusión : 146-149 °C

Microanálisis elemental :

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

Los productos de los Ejemplos 2-9 siguientes se obtuvieron según el modo de operación de la etapa F del Ejemplo 1 a partir del intermedio 2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-ol 1,1-dióxido (etapa E del Ejemplo 1) y del ácido borónico apropiado como se indica.

EJEMPLO 2 : N-{4-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)-oxi]bencil}metanosulfonamida

Reacción con el ácido (4-[(metilsulfonyl)amino]metil)fenilborónico.

Punto de fusión : 115-117 °C

Microanálisis elemental :

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

EJEMPLO 3 : 8-(4-fluoro-fenoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina 1,1-dióxido

Reacción con el ácido (4-fluorofenil)borónico.

5 Punto de fusión : 153-156 °C

Microanálisis elemental :

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

EJEMPLO 4 : 8-(3-fluorofenoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina 1,1-dióxido

Reacción con el ácido (3-fluorofenil)borónico.

10 Punto de fusión : 128 °C

Microanálisis elemental :

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

EJEMPLO 5 : 8-(3,5-difluorofenoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina 1,1-dióxido

Reacción con el ácido (3,5-difluorofenil)borónico.

15 Punto de fusión : 90-95 °C

Microanálisis elemental :

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

EJEMPLO 6 : 3-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]-benzonitrilo

Reacción con el ácido (3-cianofenil)borónico.

5 Punto de fusión : 172-174 °C

Microanálisis elemental :

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

EJEMPLO 7 : 3-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]benzoato de etilo

Reacción con el ácido [3-(etoxicarbonil)fenil]borónico.

10 Punto de fusión : 110 °C

Microanálisis elemental :

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

EJEMPLO 8 : 8-[4-(benciloxi)fenoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina 1,1-dióxido

Reacción con el ácido [4-(benciloxi)fenil]borónico.

15 Punto de fusión : 134 °C

EJEMPLO 9 : 8-(4-nitrofenoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina 1,1-dióxido

Reacción con el ácido (4-nitrofenil)borónico.

Punto de fusión : 162 °C

5 **EJEMPLO 10 : 3-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]-N'-hidroxibencenocarboximidamida**

En 750 µl de DMSO, se añaden hidrocloreto de hidroxilamina (1,90 mmoles) y trietilamina (1,90 mmoles). Se forma un abundante precipitado blanco que se diluye añadiendo 3 ml de THF y la agitación se continúa 25 minutos a temperatura ambiente. El
10 THF se evapora bajo presión reducida y la suspensión se filtra. Al filtrado, se añade el producto del Ejemplo 6 (0,317 mmoles) y la disolución se agita una noche a temperatura ambiente. Después de añadir agua al medio de reacción, se forma una goma y se solidifica por adición de diclorometano y éter etílico. El sólido se filtra y se lava con agua y éter etílico para dar lugar al producto del título.

15 Punto de fusión : 197 °C

Microanálisis elemental :

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

EJEMPLO 11 : Ácido 3-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]benzoico

Una suspensión del éster del Ejemplo 7 (0,55 mmoles) en 5 ml de una disolución de sosa
20 1 N se agita durante 30 minutos a 80 °C. La mezcla de reacción se neutraliza con una disolución de HCl 1 N, se extrae con acetato de etilo, se lava (disolución saturada de NaCl), se seca (MgSO₄), se filtra y se evapora bajo presión reducida para dar lugar, después de triturar el resto en éter etílico y de filtrar, al producto del título.

Punto de fusión : 212-217 °C

28

Microanálisis elemental :

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

EJEMPLO 12 : 3-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]-*N*-metilbenzamida

El ácido del Ejemplo 11 (0,66 mmoles) se agita una noche a temperatura ambiente en 50 ml de diclorometano en presencia de tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,80 mmoles), de diisopropiletilamina (0,80 mmoles) y de una disolución de metilamina 2 M en THF (1,32 mmoles). El medio de reacción se neutraliza con una disolución de HCl 1 N, se extrae con acetato de etilo, se lava (disolución saturada de NaCl), se seca (MgSO₄), se filtra y se evapora bajo presión reducida, para dar lugar, después de triturar el resto en una mezcla diclorometano / metanol y de filtrar, al producto del título.

Punto de fusión : 205 °C

Microanálisis elemental :

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

EJEMPLO 13 : {3-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]fenil}metanol

El éster del Ejemplo 7 (0,805 mmoles) se pone en disolución en 10 ml de THF y se añade LiAlH₄ (2,43 mmoles) en pequeñas partes. Después de 30 minutos de agitación, se añaden 1 ml de isopropanol y 1 ml de disolución salina concentrada sucesivamente en el medio de reacción. La suspensión se filtra y el filtrado, después de evaporar bajo presión reducida, se cromatografía en columna de sílice (98 / 2 diclorometano / metanol) para dar lugar al producto del título.

Punto de fusión : 146 °C

**EJEMPLO 14 : 4-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]-
fenol**

El producto del Ejemplo 8 (0,76 mmoles) se hidrogena durante 1 hora a presión atmosférica en 60 ml de etanol en presencia de 30 mg de carbón paladiado al 10 % y de 2
5 gotas de una disolución de HCl 4 N en dioxano. El catalizador se elimina por filtración y el filtrado se evapora a sequedad. El resto se recoge en caliente en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución al 1 % de NaHCO₃, con una disolución saturada de NaCl, se seca (MgSO₄), se filtra y se evapora. El resto se tritura en una mezcla acetato de etilo / éter etílico para proporcionar, después de filtrar, el producto del título.

10 Punto de fusión : 175 °C

Microanálisis elemental :

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

**EJEMPLO 15 : 8-[4-(benciloxi)fenoxi]-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-
benzotiadiazepina 1,1-dióxido**

A una suspensión del producto del Ejemplo 8 (2,52 mmoles) en 10 ml de acetonitrilo, se
15 añade formaldehído acuoso al 37 % (12,6 mmoles). La suspensión se agita 1 hora a temperatura ambiente. Se añaden sucesivamente una punta de espátula de verde de bromocresol y cianoborohidruro de sodio (7,56 mmoles). La reacción se lleva a pH ácido por adición de una disolución de HCl 4 N en dioxano. El medio de reacción se agita una
20 noche a temperatura ambiente y se neutraliza por adición de una disolución al 10 % de NaHCO₃. Después de diluir el medio de reacción en agua, se forma un precipitado que se filtra. La purificación del producto del título se realiza por cromatografía en sílice eluyendo con una mezcla diclorometano / acetato de etilo 96 / 4.

Punto de fusión : 168-172 °C

EJEMPLO 16 : 4-[(5-metil-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]fenol

El compuesto se obtiene por hidrogenación catalítica del producto del Ejemplo 15 según el modo de operación del Ejemplo 14. La purificación se realiza por cromatografía en sílice eluyendo con una mezcla diclorometano / acetona 95 / 5.

Punto de fusión : 128-130 °C

Microanálisis elemental :

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

EJEMPLO 17 : Dihidrocloruro de 4-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]anilina

El producto del Ejemplo 9 (0,51 mmoles) se hidrogena durante 2 horas a presión atmosférica en 30 ml de metanol en presencia de 20 mg de carbón paladiado al 10 %. El catalizador se elimina por filtración y el filtrado se evapora a sequedad. El resto se recoge en caliente en metanol y la mezcla se acidifica con una disolución de HCl 4 N en dioxano. Después de evaporar a sequedad, el resto se tritura en acetonitrilo para proporcionar, después de filtrar, el producto del título.

Punto de fusión : 128-134 °C

Los productos de los Ejemplos 18-21 siguientes se obtienen por alquilación reductora del compuesto del Ejemplo 1.

EJEMPLO 18 : Hidrocloruro de 5-(ciclopropilmetil)-8-fenoxy-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina 1,1-dióxido

A una disolución del producto del Ejemplo 1 (1,38 mmoles) en 50 ml de CH₂Cl₂, se añaden ciclopropanocarbaldehído (4,17 mmoles), ácido acético (4,17 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (4,17 mmoles). El medio de reacción se agita una noche a

temperatura ambiente y se neutraliza por adición de una disolución al 10 % de NaHCO_3 . Después de extraer con diclorometano, las fases orgánicas se reúnen, se lavan (disolución saturada de NaCl), se secan (MgSO_4) y se evaporan. El producto bruto se purifica por cromatografía en sílice (diclorometano / metanol 98 / 2) y el producto se salifica en etanol por adición de una disolución de HCl 4 N en dioxano para dar lugar al producto del título.

Punto de fusión : 62 °C (merengue)

EJEMPLO 19 : 5-ciclobutil-8-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina 1,1-dióxido

El modo de operación es idéntico al del Ejemplo 18 pero la reacción se agita a 70 °C en dicloroetano utilizando ciclobutanona en lugar de ciclopropanocarbaldehído. El producto bruto se purifica por cromatografía en sílice eluyendo con una mezcla acetato de etilo / ciclohexano 2 / 8 para dar lugar, después de evaporar, al producto del título.

Punto de fusión : 55 °C (merengue)

Microanálisis elemental :

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

EJEMPLO 20 : 5-metil-8-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina 1,1-dióxido

El modo de operación es idéntico al del Ejemplo 18 utilizando formaldehído acuoso al 37 % en lugar de ciclopropanocarbaldehído. El producto bruto se purifica por cromatografía en sílice eluyendo con una mezcla diclorometano / metanol 98 / 2 para dar lugar al producto del título.

Punto de fusión : 128-131 °C

Microanálisis elemental :

	C	H	N	S
% teórico	59,19	5,30	9,20	10,54
% experimental	59,35	5,30	9,07	10,52

EJEMPLO 21 : 5-ctil-8-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina 1,1-dióxido

El modo de operación es idéntico al del Ejemplo 18 utilizando acetaldehído en lugar de ciclopropanocarbaldehído. El producto bruto se purifica por cromatografía en sílice eluyendo con una mezcla diclorometano / metanol 98 / 2 para dar lugar al producto del título.

Punto de fusión : 138 °C

Microanálisis elemental :

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

EJEMPLO 22 : 5-ciclopropil-8-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina 1,1-dióxido

El modo de operación es idéntico al del Ejemplo 18 pero la reacción se agita a 70 °C en dicloroetano utilizando [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano en lugar de ciclopropanocarbaldehído. El producto bruto se purifica por cromatografía en sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano / acetato de etilo 70 / 30 para dar lugar al producto del título.

Punto de fusión : 119 °C

Microanálisis elemental :

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

EJEMPLO 23 : 2,5-dimetil-8-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina 1,1-dióxido

A una suspensión del producto del Ejemplo 1 (1,016 mmoles) en 3 ml de dimetilformamida, se añade hidruro de sodio 60 % en aceite mineral (3,05 mmoles).

Después de 10 minutos de agitación, se añade gota a gota una disolución de yoduro de metilo 2 M en metiliterbutiléter (3,05 mmoles). El medio de reacción se agita una noche a temperatura ambiente, se diluye en agua, se extrae con acetato de etilo, se lava (disolución saturada de NaCl), se seca (MgSO₄), se filtra y se evapora a sequedad. El resto se
5 cromatografía en sílice eluyendo con una mezcla diclorometano / acetona para dar lugar al producto del título.

Punto de fusión : 130-131 °C

Microanálisis elemental :

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

EJEMPLO 24 : 2-(2-fluorocetil)-8-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina
10 **1,1-dióxido**

Una suspensión del producto del Ejemplo 1 (2,06 mmoles) en 100 ml de acetonitrilo se agita 24 horas en presencia de carbonato de cesio (4,12 mmoles) y de 1-bromo-2-fluoroetano (4,12 mmoles). El medio de reacción se filtra y el filtrado se evapora a sequedad. El producto bruto se cromatografía en sílice eluyendo con una mezcla
15 diclorometano / metanol 98 / 2. El producto se salifica en etanol por adición de una disolución de HCl 4 N en dioxano para dar lugar al producto del título en forma de un hidrocloreuro.

Punto de fusión : 95-98 °C

3A

ESTUDIO FARMACOLÓGICO

EJEMPLO A : Estudio del efecto de los productos sobre la despolarización membranaria inducida por AMPA sobre cultivos primarios de neuronas de rata.

- 5 El ensayo consiste en la medida *in vitro*, por fluorescencia, de la despolarización membranaria inducida sobre neuronas embrionarias de rata en cultivo, por la acción conjunta de AMPA y del producto ensayado, en comparación con la acción de AMPA solo. Las células de cerebro se ponen en cultivo y se mantienen en un incubador de cultivo celular durante 18 días. Después de la incubación, el medio de cultivo se retira y se
- 10 reemplaza por medio de carga de sonda de fluorescencia para medir el potencial membranario (20 µl ; kit de potencial de membrana de Molecular Devices) y se deja a temperatura ambiente durante 1 hora. Se lee la fluorescencia de base de los pocillos (aparato FDSS de Hamamatsu), se inyecta AMPA sobre las células (20 µl ; gama de concentración de 3 a 100 µM) y la acción de AMPA se mide en cinética. El producto
- 15 ensayado se introduce en los pocillos (20 µl; en gama de concentración, cruzada con la de AMPA) y la acción del producto se mide en cinética. Al final de cada uno de los 2 periodos de medida en cinética, el valor promedio para cada pocillo es la media de la lectura sobre los últimos 15 segundos del periodo. Se representan las curvas de efecto de AMPA a las diferentes concentraciones de producto. Para cada concentración de producto,
- 20 el valor promedio es el área bajo la curva de AMPA a esa concentración y se calcula CE_{2X} , concentración de producto que duplica el potencial membranario inducido por AMPA.

Los compuestos de la invención potencian fuertemente los efectos excitadores de AMPA. A título de ejemplo, el compuesto del Ejemplo 1 presenta una CE_{2X} de 25 µM.

EJEMPLO B : Reconocimiento de objeto en el ratón CD1

- 25 El ensayo de reconocimiento de objeto (Behav. Brain Res., 1988, 31, 47-59) se basa en la actividad exploratoria espontánea del animal y posee las características de la memoria

episódica en el ser humano. Sensible al envejecimiento (Eur. J. Pharm. 1997, 325, 173-180), así como a las disfunciones colinérgicas (Pharm. Biochem. Behav., 1996, 53(2), 277-283), este ensayo de memoria se basa en la exploración diferencial de 2 objetos de forma bastante similar, uno familiar y otro nuevo. El procedimiento experimental, adaptado al

5 ratón CD1, consta de 3 fases que se desarrollan en el mismo recinto experimental. Durante la 1ª fase que dura 40 minutos, los ratones se habitúan al entorno. Durante la 2ª fase, que tiene lugar el día siguiente, se pone un objeto en el recinto y el ratón es libre para explorarlo. Cuando esta exploración alcanza una duración de 20 segundos, el ratón se retira del recinto. A lo largo de la 3ª fase (5 minutos), 24 horas más tarde, el mismo objeto está

10 presente (adquiere el estatus de objeto « familiar »), así como un objeto nuevo. Se cronometra la duración de la exploración, expresada en segundos, de cada uno de los dos objetos. Los animales testigos, que han recibido previamente el vehículo por vía oral 60 minutos antes de cada una de las 3 fases, exploran durante una duración equivalente el objeto « familiar » y el objeto « nuevo », lo que significa el olvido del objeto ya presente.

15 Los animales que han recibido un compuesto facilitador mnemocognitivo, exploran de forma preferente el objeto nuevo, lo que significa el mantenimiento del recuerdo del objeto ya presente.

Ensayados según el protocolo del Ejemplo B, los compuestos de fórmula (I) según la invención se revelan eficaces en la mejora de la memorización. Por ejemplo, los resultados

20 obtenidos con el compuesto del Ejemplo 1 de la presente invención muestran una exploración significativamente más importante del objeto nuevo respecto al objeto familiar a las dosis de 1 y 3 mg/kg, PO.

EJEMPLO C : Efecto de los productos sobre la corriente inducida por NMDA sobre
ovocitos de *Xenopus laevis* inyectados con el ARN_m poli(A⁺) de
corteza de rata

25

Los registros electrofisiológicos se realizan en ovocitos de *Xenopus laevis* inyectados con el ARN_m poli(A⁺) de corteza de rata, y que expresan entre otros los receptores glutamatérgicos de tipo NMDA, en una cámara de registro de plexiglás perfundida en continuo con una disolución de OR2 que no contiene magnesio (que bloquea la apertura

del canal del receptor NMDA) y a temperatura ambiente. La corriente entrante inducida por una aplicación de NMDA se registra a un potencial de reposo de -60 mV utilizando una técnica estándar de potencial impuesto con dos electrodos. El NMDA ($3 \cdot 10^{-4}$ M) se aplica con la disolución de perfusión en presencia de $3 \cdot 10^{-5}$ M de glicina durante 30 segundos cada 5 minutos con una velocidad de perfusión constante de 3 ml/min. La amplitud de la corriente inducida por NMDA se mide en el pico de la corriente. Los productos ensayados se aplican a dosis crecientes sobre el mismo ovocito en la disolución de perfusión 45 segundos antes, 30 segundos durante y 30 segundos después de la aplicación de $3 \cdot 10^{-4}$ M de NMDA en presencia de $3 \cdot 10^{-5}$ M de glicina cada 5 minutos. La amplitud de la corriente inducida por NMDA en presencia del producto se normaliza y se expresa en porcentaje de la inducida sobre el mismo ovocito en ausencia de producto, correspondiente al 100 % de la respuesta. La CI_{50} correspondiente a la concentración de producto que inhibe un 50 % la corriente inducida por NMDA se determina por regresión no lineal con un modelo de concentración-respuesta de forma sigmoïdal con pendiente variable.

Los compuestos de la invención inhiben fuertemente los efectos de NMDA. A título de ejemplo, el compuesto del Ejemplo 1 presenta una CI_{50} de 9 μ M.

EJEMPLO D : Composición farmacéutica

20	Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos con dosis de 10 mg de 8-fenoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepina 1,1-dióxido (Ejemplo 1)	10 g
	Hidroxipropilcelulosa	2 g
	Almidón de trigo.....	10 g
	Lactosa.....	100 g
	Estearato de magnesio	3 g
25	Talco	3 g

ANEXO No. 4

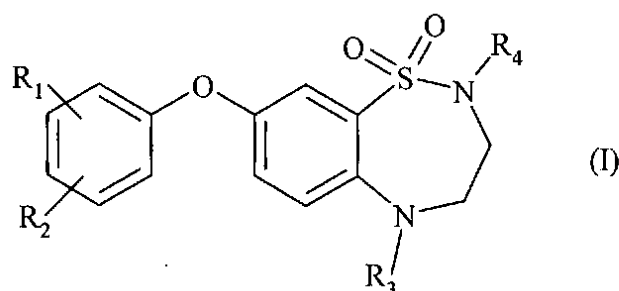
REIVINDICACIONES

NUEVOS DERIVADOS DE BENZOTIADIAZEPINAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION
Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I) :



en la que :

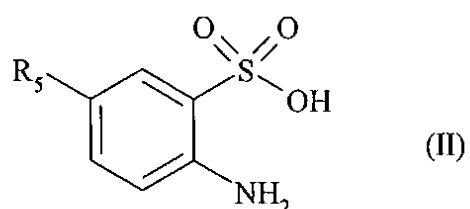
- 5 ➤ R₁ y R₂, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno, un grupo alcoxi (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquiltio (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alcoxycarbonilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo carboxi, un grupo acilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo amino sustituido con un grupo acilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo aminocarbonilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo aminosulfonilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilaminoalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, un grupo N-hidroxycarboximidamida o un grupo benciloxi,
- 10
- 15
- 20 ➤ R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, cicloalquilo (C₃-C₈) o cicloalquil(C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,

➤ R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno,

sus isómeros ópticos y de posición así como sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

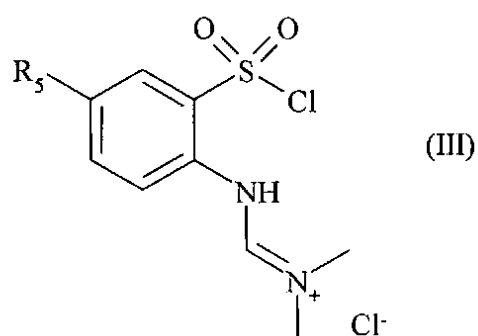
- 5 2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque el grupo R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxil, un grupo hidroximetil, un grupo etoxycarbonil, un grupo amino o un grupo *N*-metilaminocarbonil.
3. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, caracterizados porque el grupo R₁ se encuentra en posición meta o para.
- 10 4. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque los grupos R₂ y R₄ representan un átomo de hidrógeno.
5. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque el grupo R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metil.
- 15 6. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, que son :
- 8-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina 1,1-dióxido ;
 - 3-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]benzoato de etil ;
 - 3-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]-*N*-metilbenzamida ;
 - {3-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]fenil}metanol ;
 - 4-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]fenol ;
 - 4-[(5-metil-1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]fenol ;
 - 4-[(1,1-dióxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin-8-il)oxi]anilina,
- 20
- 25 así como sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

7. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza como producto de partida un compuesto de fórmula (II) :



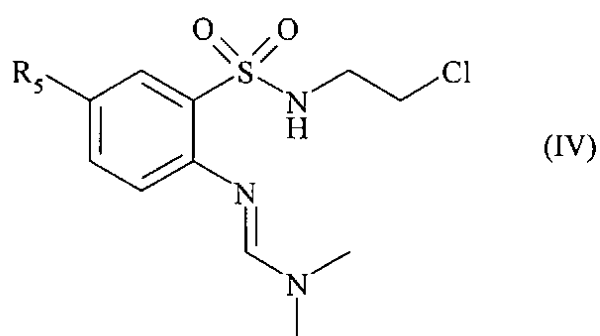
- 5 en la que R_5 representa un grupo alcoxi (C_1-C_6) lineal o ramificado,

que se hace reaccionar con cloruro de tionilo en presencia de dimetilformamida, para dar lugar al compuesto de fórmula (III) :



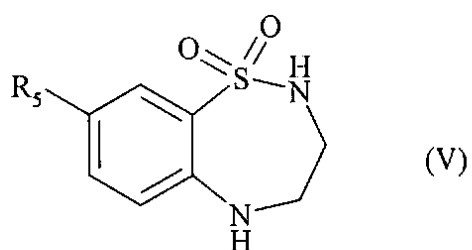
en la que R_5 es tal como se ha definido anteriormente,

- 10 que experimenta la acción de la 2-cloroetilamina en medio básico, para dar lugar al compuesto de fórmula (IV) :



en la que R_5 es tal como se ha definido anteriormente,

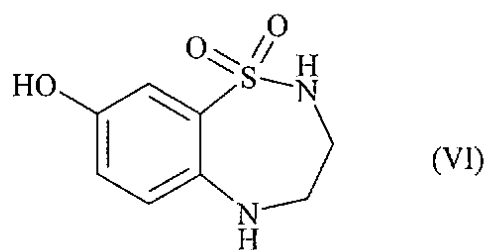
que, después de desprotección en medio ácido, se cicla para dar lugar al compuesto de fórmula (V) :



5

en la que R_5 es tal como se ha definido anteriormente,

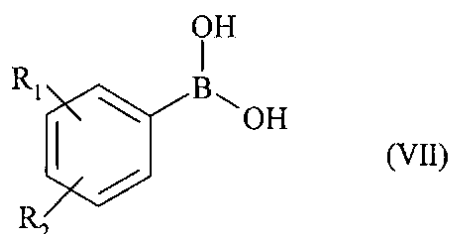
que experimenta la acción del tribromuro de boro, para dar lugar al compuesto de fórmula (VI) :



10

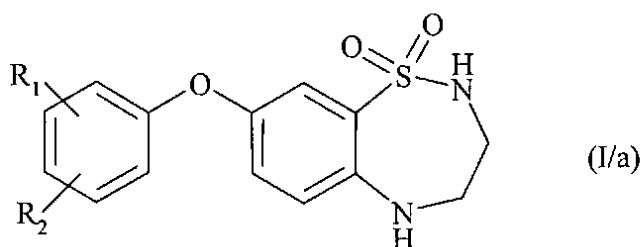
que se hace reaccionar con un derivado de ácido borónico de fórmula (VII) :

AZ



en la que R_1 y R_2 tienen el mismo significado que en la fórmula (I),

para dar lugar al compuesto de fórmula (I/a), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :



en la que R_1 y R_2 son tales como se han definido anteriormente,

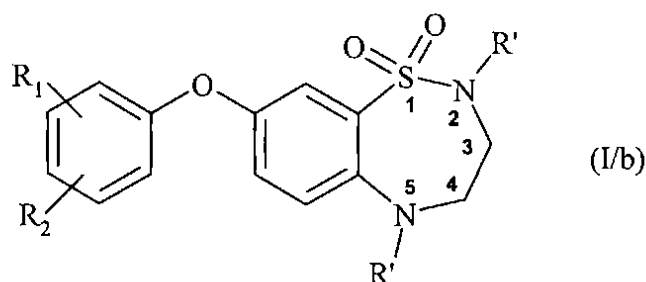
consistiendo una variante en la preparación del compuesto de fórmula (I/a), una vez realizada la etapa de acoplamiento sobre el compuesto de fórmula (VI), en la utilización de reacciones clásicas de química con el fin de modificar, en segundo lugar, los sustituyentes del derivado del ácido borónico,

compuesto de fórmula (I/a) que puede experimentar, si es necesario :

- **bien** una doble alquilación sobre los nitrógenos en posiciones 2 y 5, por acción de una base fuerte en presencia de un agente de alquilación $R'-X$ en el que R' representa un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado y X representa un átomo de halógeno,

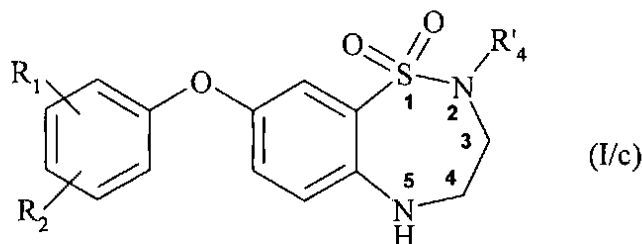
para dar lugar al compuesto de fórmula (I/b), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :

43



en la que R_1 , R_2 y R' son tales como se han definido anteriormente,

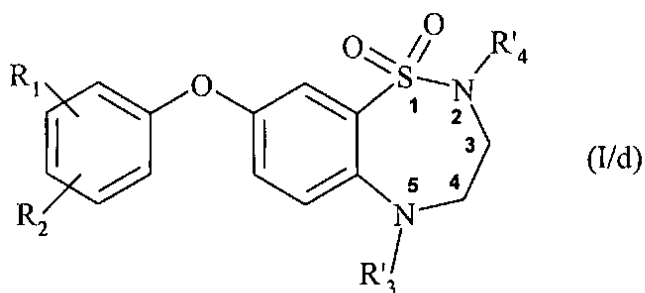
- **bien** una alquilación sobre el nitrógeno en posición 2, por acción de una base en presencia de un agente de alquilación R'_4-X en el que R'_4 representa un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado sustituido o no sustituido con uno o varios átomos de halógeno y X representa un átomo de halógeno, para dar lugar al compuesto de fórmula (I/c), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :



en la que R_1 , R_2 y R'_4 son tales como se han definido anteriormente,

que puede, opcionalmente, experimentar una alquilación sobre el nitrógeno en posición 5, por acción de una base en presencia de un agente de alquilación R'_3-X en el que R'_3 representa un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, cicloalquilo (C_3-C_8) o cicloalquil(C_3-C_8)alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, y X representa un átomo de halógeno,

para dar lugar al compuesto de fórmula (I/d) :



en la que R_1 , R_2 , R'_3 y R'_4 son tales como se han definido anteriormente,

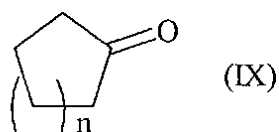
- **bien** una alquilación sobre el nitrógeno en posición 5, por una reacción de aminación reductora con un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro o cianoborohidruro de sodio, en presencia :

- bien de [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano,
- bien de un compuesto de fórmula (VIII) :



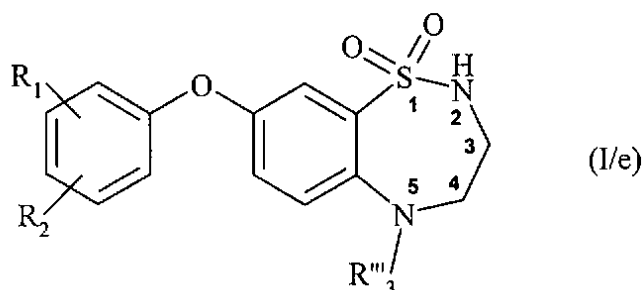
en la que R''_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ($C_1\text{-}C_5$) lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo ($C_3\text{-}C_8$) o cicloalquil($C_3\text{-}C_8$)alquilo ($C_1\text{-}C_5$) lineal o ramificado,

- bien de un compuesto de fórmula (IX) :



en la que $0 \leq n \leq 4$,

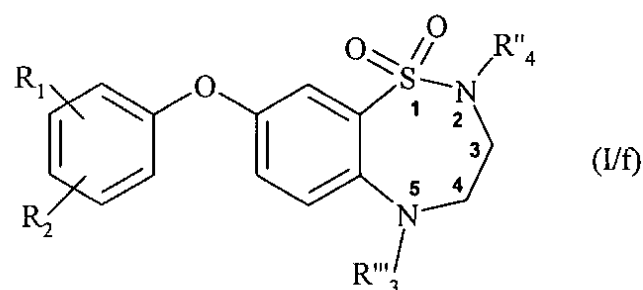
para dar lugar al compuesto de fórmula (I/e), caso particular de los compuestos de fórmula (I) :



en la que R'''_3 representa un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, cicloalquilo (C_3-C_8), o cicloalquil(C_3-C_8)alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, y R_1 y R_2 son tales como se han definido anteriormente,

que puede, opcionalmente, experimentar una alquilación sobre el nitrógeno en posición 2, por acción de una base en presencia de un agente de alquilación R''_4-X en el que R''_4 representa un grupo alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado no sustituido o sustituido con uno o varios átomos de halógeno y X representa un átomo de halógeno,

para dar lugar al compuesto de fórmula (I/f) :

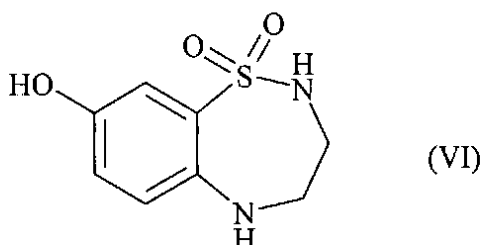


en la que R_1 , R_2 , R'''_3 y R''_4 son tales como se han definido anteriormente,

los compuestos de fórmula (I/a) a (I/f), que constituyen el conjunto de los compuestos de fórmula (I), pueden purificarse según una técnica clásica de separación, que se

transforman, si se desea, en sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable y de los que se separan opcionalmente los isómeros ópticos y de posición, si existen, según una técnica clásica de separación.

8. Compuesto de fórmula (VI) según la reivindicación 7 :



caracterizado porque es útil como intermedio de síntesis de los compuestos de fórmula (I).

9. Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en combinación con uno o varios vehículos inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.
10. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 9 útiles para la fabricación de medicamentos útiles como moduladores del receptor AMPA y antagonistas del receptor NMDA.
11. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 9 útiles para la fabricación de medicamentos útiles para el tratamiento o la prevención de las enfermedades neurodegenerativas progresivas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Korsakoff, esquizofrenia, enfermedades neurodegenerativas agudas, demencias frontales y sub-corticales, demencias vasculares, epilepsia, accidentes vasculares cerebrales así como estados depresivos y ansiosos.

ANEXO No. 5

RESUMEN Y EXTRACTO PARA PUBLICACION

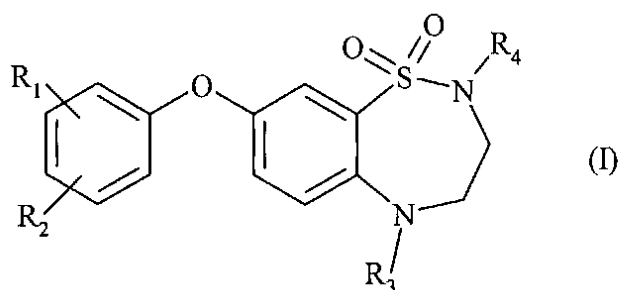
**NUEVOS DERIVADOS DE BENZOTIADIAZEPINAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION
Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN**

LES LABORATOIRES SERVIER

RESUMEN

NUEVOS DERIVADOS DE BENZOTIADIAZEPINAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

Compuestos de fórmula (I) :



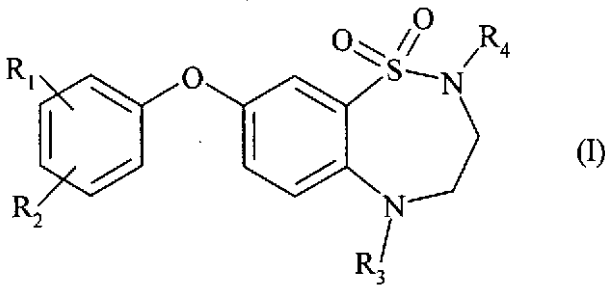
en la que :

- R₁ y R₂, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo alquilo, alcoxi, alquiltio, acilo, alcoxycarbonilo, carboxi, hidroxí, hidroxialquilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo sustituido o no, aminosulfonilo, alquilsulfonilaminoalquilo, N-hidroxycarboximidamida o benciloxi,
- R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo,
- R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo sustituido o no

Medicamentos.

Ael

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☐ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☒ PCT
---	---

(21) N° de solicitud:	(51) Clasificación
(22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s)
(30) Prioridad:	LES LABORATOIRES SERVIER
(31) No. Prioridad 09/01300	(72) Interventor(es)
(32) Fecha 20 - 03 - 2009	Alexis Cordi, Patrice Desos, Pierre Laurence Danober.
(33) País FRANCIA	(74) Apoderado (s)
	MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO
(54) Título: NUEVOS DERIVADOS DE BENZOTIADIAZEPINAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN.	
Las casillas identificadas con 85, 86, 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio fase Nacional 20 - 09 - 2011	(87) Publicación Internacional
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 23 - 09 - 2010
Fecha de presentación de la solicitud: 18 - 03 - 2010	No. Publicación: WO 2010/106249 A1
No. De Presentación: PCT/FR2010/000227	
Resumen reivindicación (es):	
Compuestos de fórmula (I) :	
 (I)	
en la que :	
R1 y R2, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo alquilo, alcoxi, alquiltio, acilo, alcoxicarbonilo, carboxi, hidroxil, hidroxialquilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo sustituido o no, aminosulfonilo, alquilsulfonilaminoalquilo, N-hidroxicarboximidamida o benciloxi,	
R3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo,	
R4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo sustituido o no	
Medicamentos.	

So

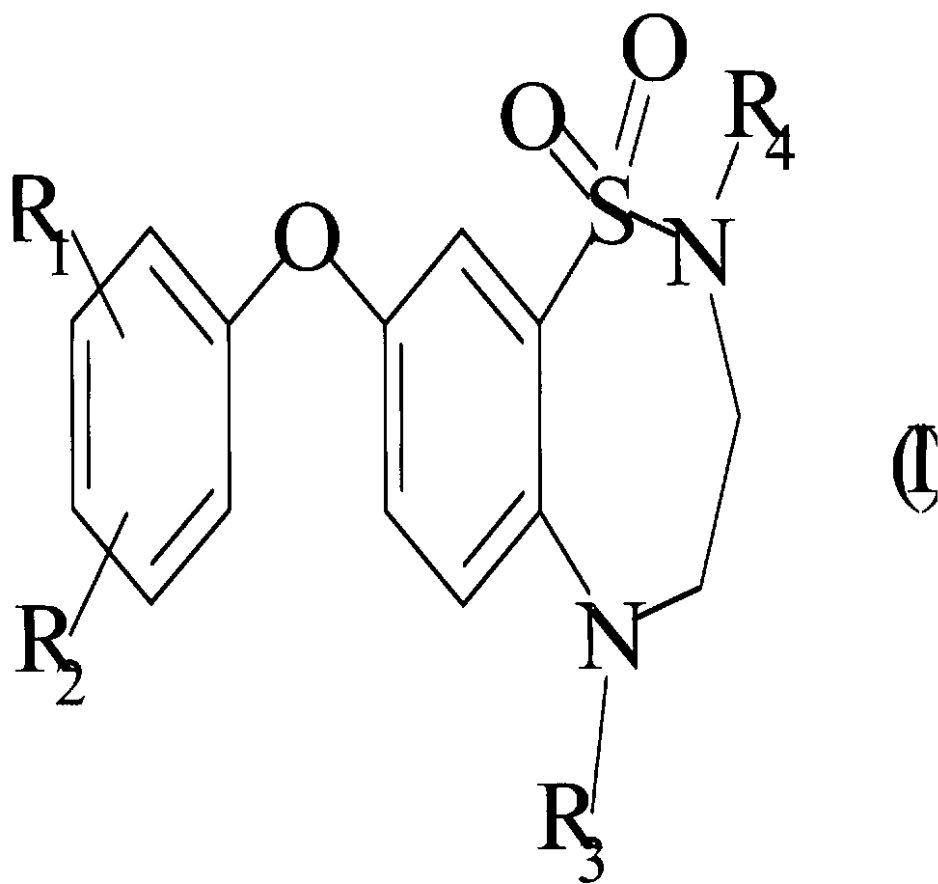
ANEXO No. 6

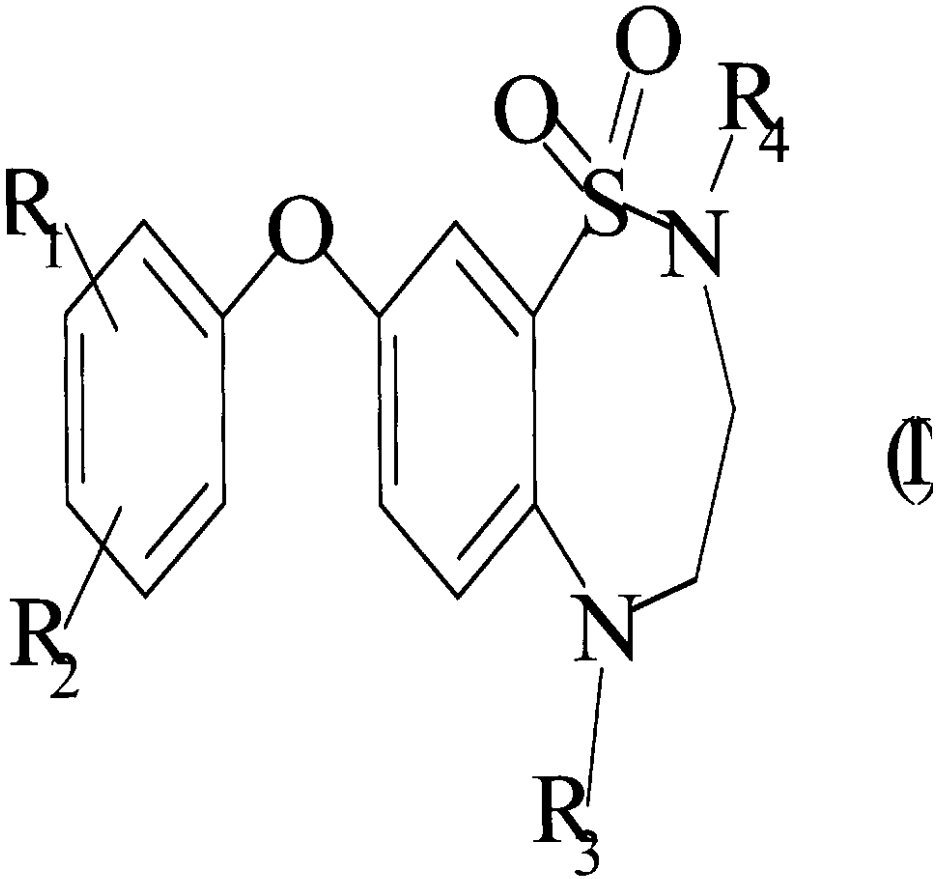
ARTES FINALES 12 X 12 Y 6 X 6

NUEVOS DERIVADOS DE BENZOTIADIAZEPINAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION
Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

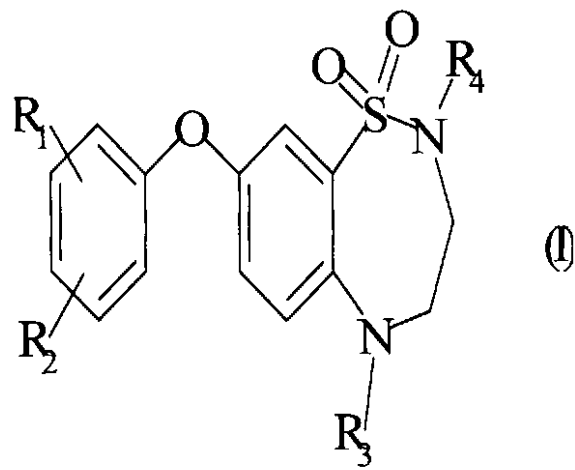
LES LABORATOIRES SERVIER

ARTES FINALES 12 X 12

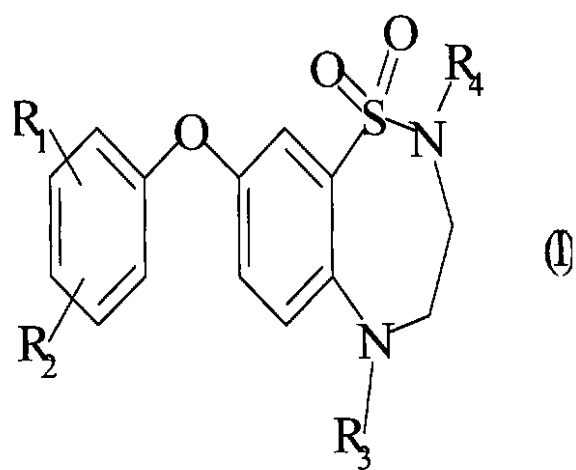




ARTES FINALES 6 X 6



ARTES FINALES 6 X 6



ANEXO No. 7

CONTRATO DE CESION DE LOS INVENTORES A LA SOLICITANTE

NUEVOS DERIVADOS DE BENZOTIADIAZEPINAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION
Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER

ASSIGNMENT OF RIGHTS

Witnesseth hereby, the Assignment of Rights Agreement entered into by and between 1/Alexis CORDI, 2/Patrice DESOS, 3/Pierre LESTAGE, 4/Laurence DANOBER domiciled for these purposes in France on the one hand and on the other hand, LES LABORATOIRES SERVIER, domiciled for these purposes in France, duly represented by Christine BRUNEL in the following terms and conditions:

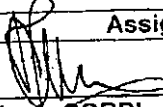
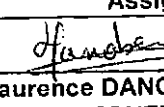
PREAMBLE

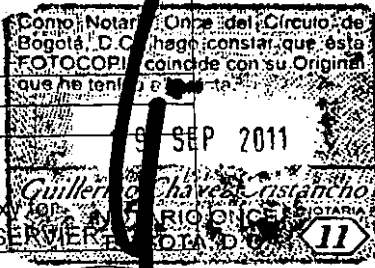
- 1/Alexis CORDI, 2/Patrice DESOS, 3/Pierre LESTAGE, 4/Laurence DANOBER are the authors of the patent
"NEW BENZOTHIADIAZEPINE COMPOUNDS, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM"
- 1/Alexis CORDI, 2/Patrice DESOS, 3/Pierre LESTAGE, 4/Laurence DANOBER have decided to assign all their rights over the patent referred in the above-mentioned clause.
- LES LABORATOIRES SERVIER, wishes to acquire the rights for the economic exploitation of the design referred to in clause 1).

AGREEMENTS

- 1/Alexis CORDI, 2/Patrice DESOS, 3/Pierre LESTAGE, 4/Laurence DANOBER assign in favor of LES LABORATOIRES SERVIER, without reserve and limitation whatsoever, all their rights over the patent referred to in clause 1) of the Preamble.
- The assignment is made on gratuitous basis.
- Both parties agree that ESTRATEGIA JURIDICA can file the application for registration of the patent referred to in clause 1) of the Preamble, before the Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia.

In witness whereof, this document is executed at Suresnes, On June 16, 2011.

1.  Assignor Alexis CORDI F-92160 SURESNES FRANCE	3.  Assignor Pierre LESTAGE F-78170 LA CELLE SAINT CLOUD FRANCE
2.  Assignor Patrice DESOS F-92270 BOIS-COLOMBES FRANCE	4.  Assignor Laurence DANOBER F-78360 MONTESSON FRANCE
	1.  Assignee Christine BRUNEL proxy LES LABORATOIRES SERVIER



CERTIFICATION DE SIGNATURE

M^e François GUILLERMAIN
Notaire à SEVRES (92)
certifie UNIQUEMENT que la
signature apposée ci-contre est
celle de M.

Le notaire ne certifie ni la
validité ni l'absence de tout
doute sur la capacité
juridique du signataire pour
signer le document.
Fait le 16 Juin 2011

Alexis CORDI
Patrice DESOS
Pierre LESTAGE
Laurence DANOBER
Christine BRUNEL



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par

3. agissant en qualité de

4. est revêtu du sceau/timbre de

Attesté

5. à VERSAILLES

6. le 27 JUIN 2011

7. par le Procureur général près la

8. sous le n° 13039

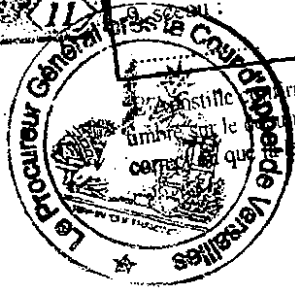
10. Signature

Amédée GLADIERE
Substitut Général

Como Notario del Circuito de Bogotá, D.C. hego constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a mi cargo.

1 SEP 2011

Guillermo Alvarez Estancho
NOTARIO ENCE



ne signifie pas que le contenu du document est approuvé par la République française.

44858

1/Alexis CORDI (Belgian)

8 bis, rue Ledru-Rollin
92150 SURESNES

2/Patrice DESOS (French)

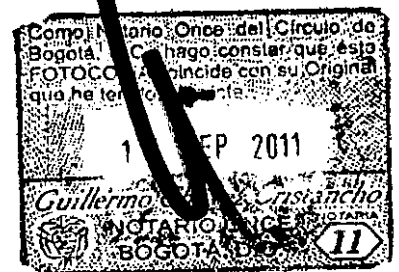
49, rue des Bourguignons
92270 BOIS-COLOMBES

3/Pierre LESTAGE (French)

9, allée de la Grande Terre
78170 LA CELLE SAINT CLOUD

4/Laurence DANOBER (French)

82, rue Henri Richaume
78360 MONTESSON



CESION DE DERECHOS

Testifico por medio de la presente el Acuerdo de Cesión de Derechos suscrito por y entre **1/Alexis CORDI**, **2/Patrice DESOS**, **3/Pierre LESTAGE**, **4/Laurence DANOBER** domiciliados para estos efectos en Francia, por un lado, y por la otra parte, **LES LABORATOIRES SERVIER**, domiciliada para estos efectos en Francia, debidamente representada por Christine BRUNEL, bajo los siguientes términos y condiciones:

PREAMBULO

1. **1/Alexis CORDI**, **2/Patrice DESOS**, **3/Pierre LESTAGE**, **4/Laurence DANOBER** son los autores de la patente "NUEVOS DERIVADOS BENZOTIADIAZEPINAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN".
2. **1/Alexis CORDI**, **2/Patrice DESOS**, **3/Pierre LESTAGE**, **4/Laurence DANOBER** han decidido ceder todos sus derechos sobre la patente previamente mencionada en la anterior clausula.
3. **LES LABORATOIRES SERVIER** desea adquirir la explotación de los derechos económicos sobre la patente referida en la Clausula 1.

ACUERDOS

1. **1/Alexis CORDI**, **2/Patrice DESOS**, **3/Pierre LESTAGE**, **4/Laurence DANOBER** ceden a favor de **LES LABORATOIRES SERVIER** sin reserva ni limitación alguna, todos los derechos sobre la patente referida en la Clausula 1 del Preámbulo.
2. La cesión se hace de forma gratuita.
3. Ambas partes acuerdan que **ESTRATEGIA JURIDICA** puede presentar la solicitud de patente relacionada en la Clausula 1 del Preámbulo, ante la Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia.

Este documento se otorga en Suresnes el Junio 16 de 2011.

CEDENTE	CEDENTE
1. Alexis CORDI F-92150 SURESNES FRANCIA	3. Pierre LESTAGE F-78170 LA CELLE SAINT CLOUD FRANCIA
CEDENTE	CEDENTE
2. Patrice DESOS F-92270 BOIS-COLOMBES FRANCIA	4. Laurence DANOBER F-78360 MONTESSON FRANCIA
	CESIONARIO
	1. Christine BRUNEL por LES LABORATOIRES SERVIER

ANEXO No. 8

INFORMACION DE LOS INVENTORES

NUEVOS DERIVADOS DE BENZOTIADIAZEPINAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION
Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER

Los inventores son los siguientes:

Inventor / Cedente	Domicilio
Alexis CORDI	8 bis, rue Ledru-Rollin 92150 SURESNES
Patrice DESOS	49, rue des Bourguignons
Pierre LESTAGE	9, allée DE LA Grande Terre 78170 LA CELLE SAINT CLOUD
Laurence DANOBER	82, rue Henri Richaume 78360 MONTESSON

ANEXO No. 9

COPIA DE LA PUBLICACION DE LA OMPI

**NUEVOS DERIVADOS DE BENZOTIADIAZEPINAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION
Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN**

LES LABORATOIRES SERVIER

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/106249 A1

(43) Date de la publication internationale
23 septembre 2010 (23.09.2010)

PCT

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

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

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

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

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

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

(72) Inventeurs; et

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

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

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

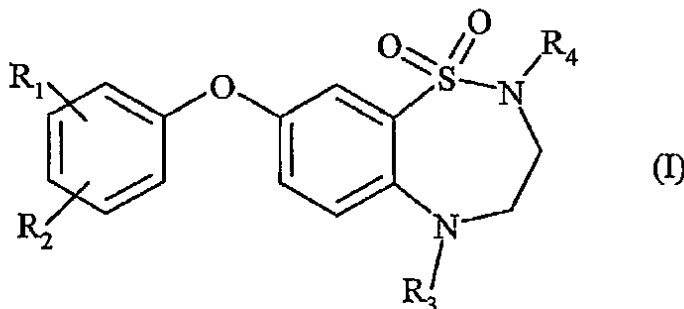
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,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

Publiée :

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

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

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



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

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

WO 2010/106249 A1

- 1 -

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

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

Il est désormais reconnu que les aminoacides excitateurs, et tout particulièrement le glutamate, jouent un rôle crucial dans les processus physiologiques de plasticité neuronale
10 et dans les mécanismes sous-tendant l'apprentissage et la mémoire. Des études pathophysiologiques ont indiqué clairement qu'un déficit de la neurotransmission glutamatergique est étroitement associé avec le développement de la maladie d'Alzheimer (Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 1992, 16, 13-24 ; Progress in Neurobiology, 1992, 39, 517-545).

15 Par ailleurs, de nombreux travaux ont démontré l'existence de sous-types réceptoriels aux aminoacides excitateurs et de leurs interactions fonctionnelles (Molecular Neuropharmacology, 1992, 2, 15-31).

Parmi ces récepteurs, le récepteur à l'AMPA (" α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid") est un récepteur-canal au glutamate, perméable au Na^+ et au K^+ et peu
20 perméable au Ca^{2+} . Le récepteur AMPA apparaît être le plus impliqué dans la transmission synaptique excitatrice physiologique rapide et notamment dans les processus de mémorisation. Pour exemple, l'apprentissage a été montré comme étant associé à une augmentation du nombre de récepteurs AMPA au niveau des contacts synaptiques dans l'hippocampe, l'une des zones cérébrales essentielles aux processus mnémocognitifs. De
25 même, les agents nootropes tels que l'aniracetam ont été décrits comme modulant positivement les récepteurs AMPA des cellules neuronales (J. Neurochemistry, 1992, 58, 1199-1204).

- 2 -

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

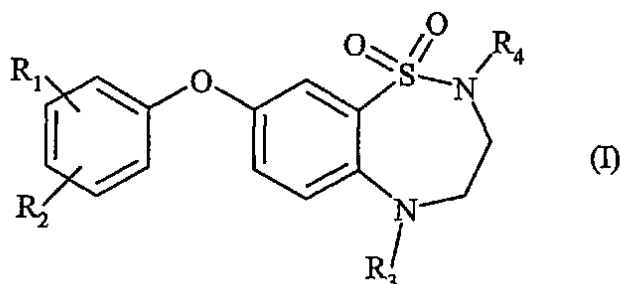
Dans la littérature, très peu de composés de structure benzothiadiazine ont été décrits comme étant des modulateurs positifs des récepteurs AMPA ayant aussi une activité antagoniste du récepteur NMDA (Neuropharmacology, 2004, 46, 1105-1113). Le composé IDRA-21, en particulier, est capable d'améliorer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

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

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

- 3 -

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



dans laquelle :

- 5 ➤ R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent chacun, un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement alkylthio (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement alkoxy-carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement carboxy ; un groupement acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement hydroxy ; un

10 groupement hydroxyalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement cyano ; un groupement nitro ; un groupement amino non-substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement amino substitué par un groupement acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement aminocarbonyle non-substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle

15 (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement aminosulfonyl non-substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement alkyl(C₁-C₆)sulfonylaminoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; un groupement N-hydroxycarboximidamide ou un groupement benzyloxy,
- 20 ➤ R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, un groupement cycloalkyle (C₃-C₈), ou un groupement cycloalkyl(C₃-C₈)alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non-substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

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

5 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.

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

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

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

Les composés préférés de l'invention sont le :

- 20
- 8-phénoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépine 1,1-dioxyde ;
 - 3-[(1,1-dioxydo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépin-8-yl)oxy]benzoate d'éthyle ;
 - 3-[(1,1-dioxydo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépin-8-yl)oxy]-*N*-méthyl benzamide ;

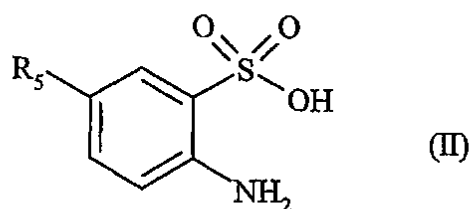
6X

- 5 -

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

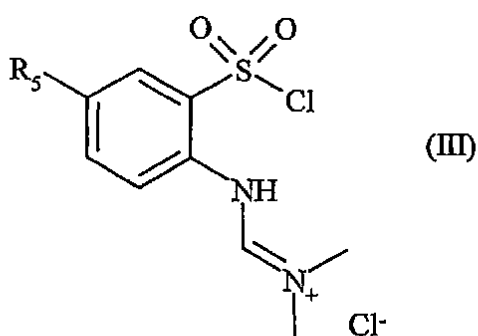
Les sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés de l'invention font partie intégrante de l'invention.

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



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

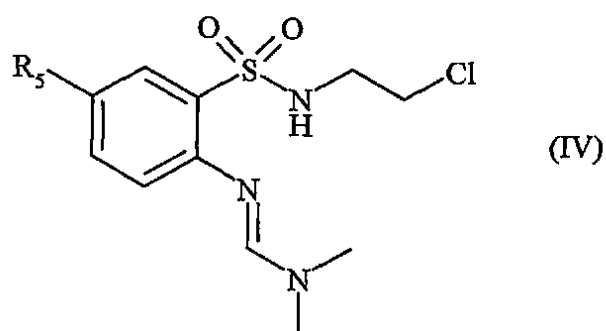
qui est mis en réaction avec le chlorure de thionyle en présence de diméthylformamide, pour conduire au composé de formule (III) :



dans laquelle R₅ est tel que défini précédemment,

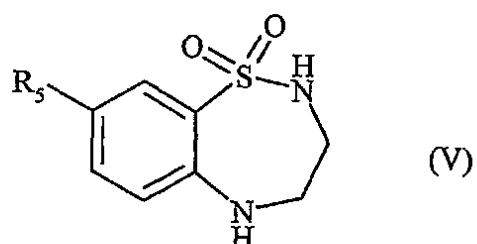
- 6 -

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



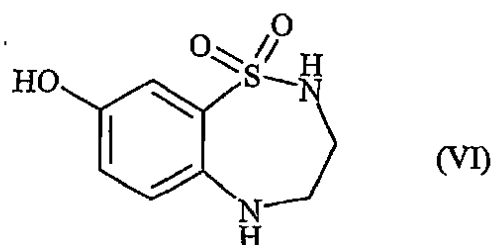
dans laquelle R_5 est tel que défini précédemment,

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



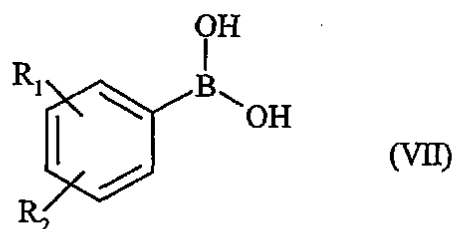
dans laquelle R_5 est tel que défini précédemment,

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



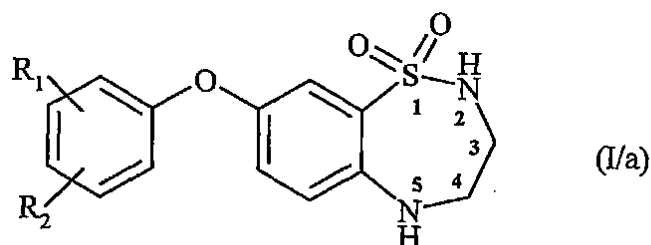
- 7 -

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



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

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



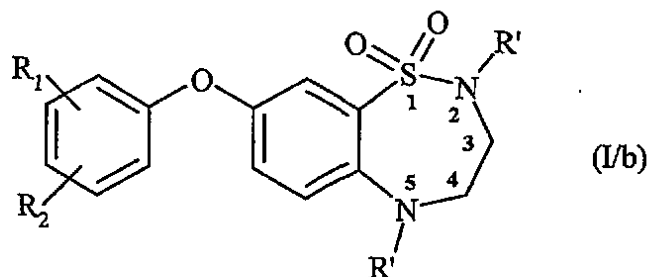
dans laquelle R₁ et R₂ sont tels que définis précédemment,

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

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

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

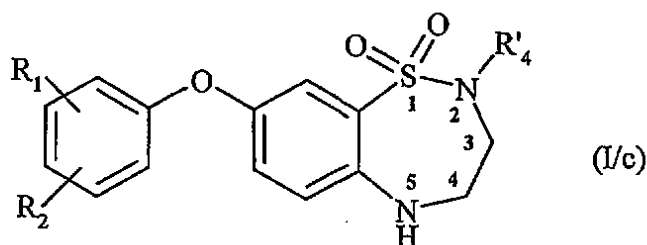
- 8 -



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

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

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



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

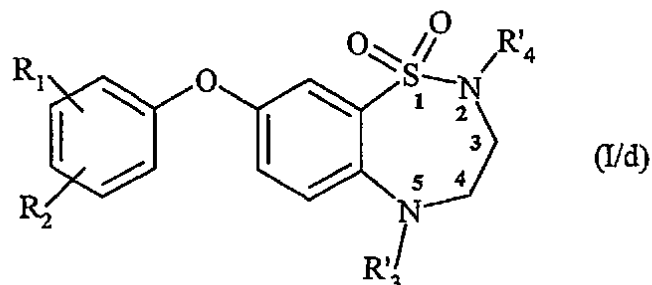
qui peut, éventuellement, subir une alkylation sur l'azote en position 5, par action d'une base en présence d'un agent d'alkylation R'_3 -X dans lequel R'_3 représente un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, un groupement cycloalkyle (C_3 - C_8) ou un groupement cycloalkyl(C_3 - C_8)alkyle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

15

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

66

- 9 -



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

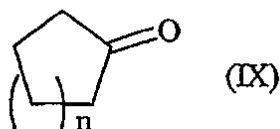
- soit une alkylation sur l'azote en position 5, par une réaction d'amination réductrice avec un agent réducteur, tel que le triacétoxyborohydrure ou le cyanoborohydrure de sodium, en présence :

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



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

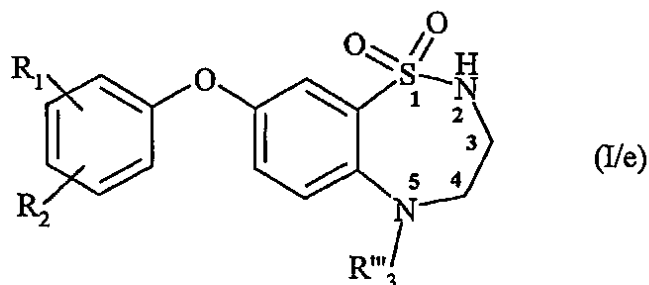
- soit d'un composé de formule (IX) :



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

- 10 -

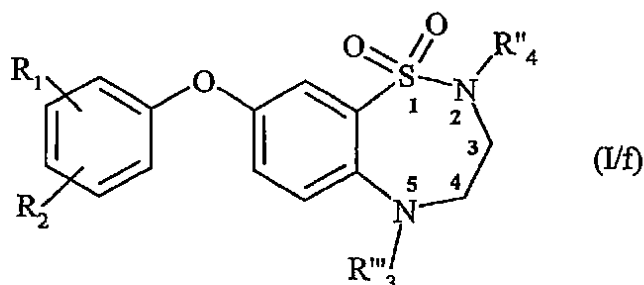
pour conduire au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



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

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

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



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

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

62

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

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

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

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

15 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, percutanée, transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et, notamment, les comprimés simples ou dragéifiés, 20 les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les tablettes, les glossettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, et les suspensions buvables.

25 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 mg à 1 g par jour en une ou plusieurs prises.

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

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

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

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

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

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

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

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

- 13 -

Point de fusion : 89 °C

Microanalyse élémentaire :

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

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

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

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

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

Point de fusion : 126 °C

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

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

- 14 -

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

Point de fusion : 183-188 °C

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

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

Point de fusion : 146-149 °C

Microanalyse élémentaire :

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

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

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

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

Point de fusion : 115-117 °C

69

- 15 -

Microanalyse élémentaire :

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

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

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

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

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

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

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

10 Point de fusion : 128 °CMicroanalyse élémentaire :

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

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

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

15 Point de fusion : 90-95 °C

- 16 -

Microanalyse élémentaire :

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

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

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

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

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

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

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

10 Point de fusion : 110 °CMicroanalyse élémentaire :

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

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

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

15 Point de fusion : 134 °C

20

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

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

Point de fusion : 162 °C

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

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

15 *Point de fusion* : 197 °C

Microanalyse élémentaire :

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

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

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

Point de fusion : 212-217 °C

- 18 -

Microanalyse élémentaire :

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

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

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

Point de fusion : 205 °CMicroanalyse élémentaire :

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

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

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

Point de fusion : 146 °C

71

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

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

Point de fusion : 175 °C

Microanalyse élémentaire :

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

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

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

Point de fusion : 168-172°C

- 20 -

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

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

Point de fusion : 128-130 °C

Microanalyse élémentaire :

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

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

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

Point de fusion : 128-134 °C

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

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

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

72

- 21 -

- température ambiante puis est neutralisé par addition d'une solution à 10 % en NaHCO_3 . Après extraction au dichlorométhane, les phases organiques sont rassemblées, lavées (solution saturée en NaCl), séchées (MgSO_4) puis évaporées. Le brut est purifié par chromatographie sur silice (dichlorométhane / méthanol 98 / 2) et le produit est salifié dans l'éthanol par addition d'une solution de HCl 4 N dans le dioxane pour conduire au produit du titre.

Point de fusion : 62 °C (meringue)

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

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

- 15 *Point de fusion* : 55 °C (meringue)

Microanalyse élémentaire :

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

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

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

Point de fusion : 128-131 °C

- 22 -

Microanalyse élémentaire :

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

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

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

Point de fusion : 138 °CMicroanalyse élémentaire :

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

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

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

Point de fusion : 119 °CMicroanalyse élémentaire :

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

73

- 23 -

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

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

Point de fusion : 130-131 °C

Microanalyse élémentaire :

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

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

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

Point de fusion : 95-98 °C

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

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

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

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

EXEMPLE B : Reconnaissance d'objet chez la souris CD1

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

- 25 -

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

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

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

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

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

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

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

Des enregistrements électrophysiologiques sont réalisés sur des ovocytes de *Xenopus laevis* injectés avec de l'ARN_m poly(A⁺) de cortex de rat, et exprimant entre autre des

25 récepteurs glutamatergiques de type NMDA, dans une chambre d'enregistrement en plexiglas perfusée en continu avec une solution d'OR2 ne contenant pas de magnésium (bloquant l'ouverture du canal du récepteur NMDA) et à température ambiante. Le courant entrant induit par une application de NMDA est enregistré à un potentiel de repos de

- 26 -

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

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

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

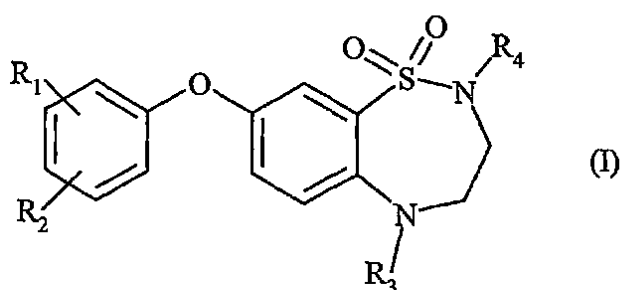
15 **EXEMPLE D : Composition pharmaceutique**

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg en 8-phénoxy-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,5-benzothiadiazépine 1,1-dioxyde (Exemple 1)..... 10 g
Hydroxypropylcellulose 2 g
Amidon de blé 10 g
20 Lactose..... 100 g
Stéarate de magnésium 3 g
Talc 3 g

75

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I) :



dans laquelle :

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

- 28 -

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

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

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

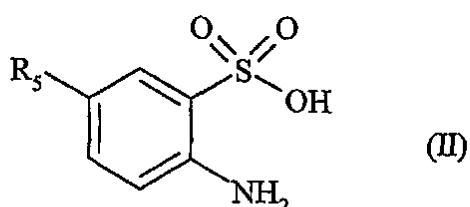
26

- 29 -

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

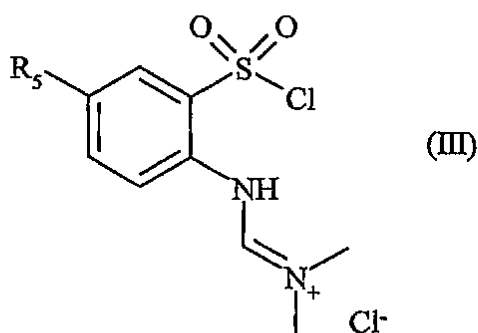
ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

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



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

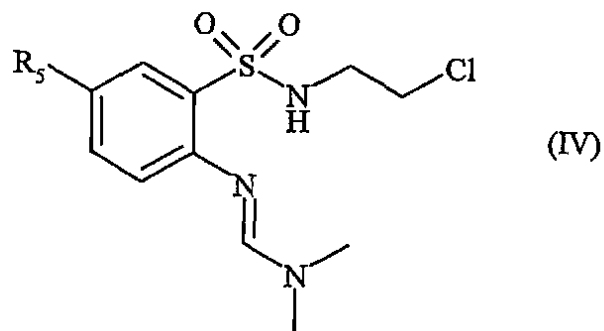
qui est mis en réaction avec le chlorure de thionyle en présence de diméthylformamide, pour conduire au composé de formule (III) :



dans laquelle R₅ est tel que défini précédemment,

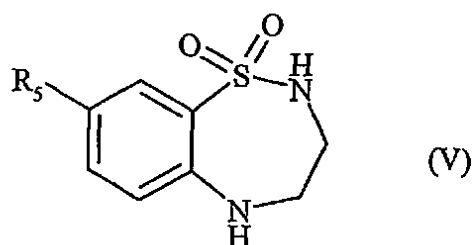
- 30 -

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



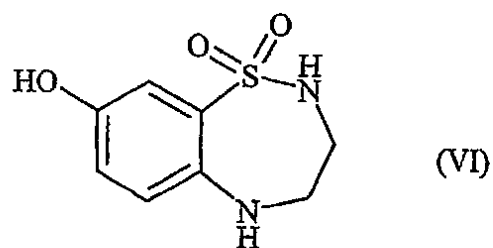
dans laquelle R_5 est tel que défini précédemment,

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



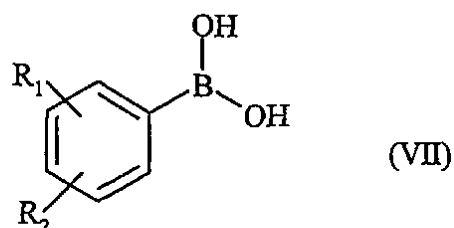
dans laquelle R_5 est tel que défini précédemment,

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



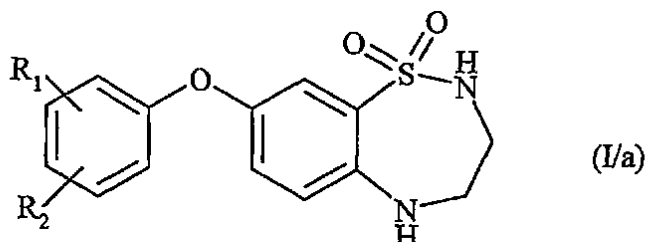
- 31 -

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



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

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



dans laquelle R₁ et R₂ sont tels que définis précédemment,

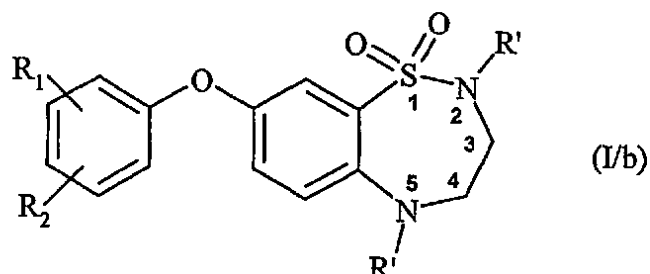
une variante dans la préparation du composé de formule (I/a) consistant, une fois l'étape de couplage sur le composé de formule (VI) réalisée, en l'utilisation des réactions classiques de chimie afin de modifier, dans un deuxième temps, les substituants du dérivé de l'acide boronique,

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

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

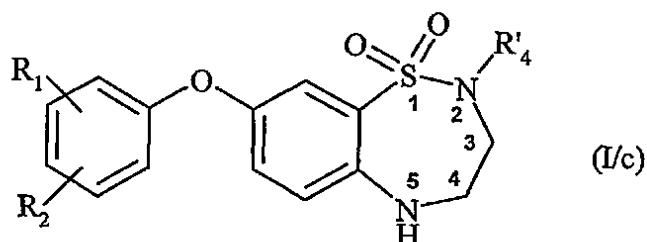
- 32 -

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



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

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



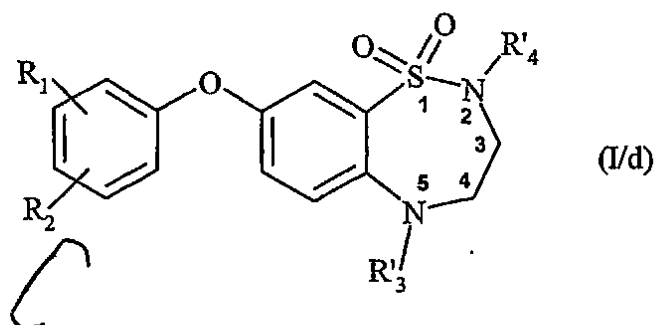
dans laquelle R_1 , R_2 et R'_4 sont tels que définis précédemment,

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

78

- 33 -

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



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

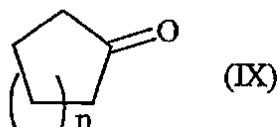
- 5 ▪ soit une alkylation sur l'azote en position 5, par une réaction d'amination réductrice avec un agent réducteur, tel que le triacétoxyborohydrure ou le cyanoborohydrure de sodium, en présence :

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



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

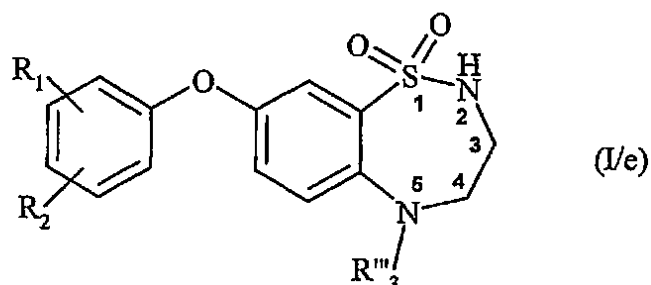
- soit d'un composé de formule (IX) :



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

- 34 -

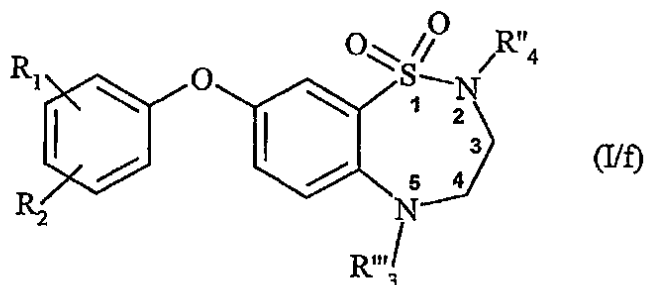
pour conduire au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



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

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

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



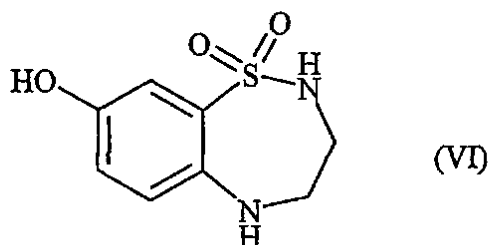
dans laquelle R_1 , R_2 , R'''_3 et R''_4 sont tels que définis précédemment,

79

- 35 -

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

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



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

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

ANEXO No. 10

COPIA DE LA BUSQUEDA INTERNACIONAL

NUEVOS DERIVADOS DE BENZOTIADIAZEPINAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION
Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 44858	POUR SUITE À DONNER voir le formulaire PCT/ISA/220 et, le cas échéant, le point 5 ci-après.	
Demande internationale n° PCT/FR2010/000227	Date du dépôt international (jour/mois/année) 18/03/2010	Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 20/03/2009
Déposant LES LABORATOIRES SERVIER		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 5 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

a. En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base

- ☒ de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée
☐ d'une traduction de la demande internationale dans la langue suivante _____, qui est la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (règles 12.3.a) et 23.1.b))

b. ☐ Le présent rapport de recherche internationale a été établi en prenant en considération la rectification d'une erreur évidente autorisée par ou notifiée à la présente administration vertu de la règle 91 (Règle 43.6bis(a)).

c. ☐ En ce qui concerne la ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale, (le cas échéant), voir le cadre n° I.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre n° II).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre n° III).

4. En ce qui concerne le titre,

- ☐ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
☒ le texte a été établi par l'administration chargée de la recherche internationale et a la teneur suivante:

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

5. En ce qui concerne l'abrégé,

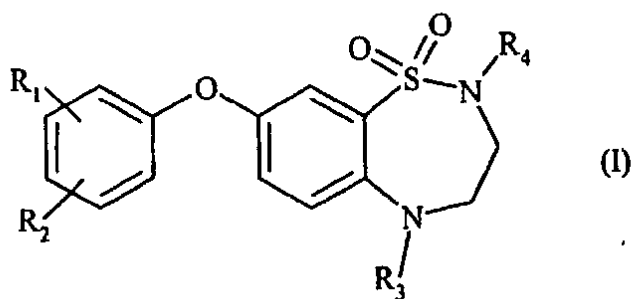
- ☐ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
☒ le texte, reproduit dans le cadre n° IV, a été établi par l'administration chargée de la recherche internationale conformément à la règle 38.2(b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration chargée de la recherche internationale dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

6. En ce qui concerne les dessins,

- a. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la figure n° _____
☐ proposée par le déposant
☐ proposée par l'administration chargée de la recherche internationale, parce que le déposant n'a pas proposé de figure
☐ proposée par l'administration chargée de la recherche internationale, parce que cette figure caractérise mieux l'invention
- b. ☐ Aucune des figures n'est publiée avec l'abrégé

Cadre n° IV Texte de l'abrégé (suite du point 5 de la première feuille)

Composés de formule (I) :



dans laquelle :

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

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/000227

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07D285/36 A61K31/554 A61P25/00
ADD.

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

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 1 655 030 A (SERVIER LAB [FR]) 10 mai 2006 (2006-05-10) page 12, ligne 45 - page 13, ligne 20; revendications -----	1-11
A	WO 93/21170 A (RHONE POULENC RORER SA [FR]; ALOUP JEAN CLAUDE [FR]; AUDIAU FRANCOIS []) 28 octobre 1993 (1993-10-28) page 116, ligne 12 - page 119, ligne 25; revendications; exemples -----	1-11
A	WO 99/41246 A (DU PONT PHARM CO [US]) 19 août 1999 (1999-08-19) table 1-exemples 19, 20; page 101, ligne 1 - page 106, ligne 30; revendications ----- -/--	1-11

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

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

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

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

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

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

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

11 mai 2010

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

21/05/2010

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

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

Fonctionnaire autorisé

Gavriliu, Daniela

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

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2010/000227

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

ANEXO No. 11

COPIA DE LA SOLICITUD DE PCT

NUEVOS DERIVADOS DE BENZOTIADIAZEPINAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION
Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER

PCT

REQUÊTE

Le soussigné requiert que la présente demande internationale soit traitée conformément au Traité de coopération en matière de brevets.

Réservé à l'office récepteur

Demande internationale n°

Date du dépôt international

Nom de l'office récepteur et "Demande internationale PCT"

Référence du dossier du déposant ou du mandataire (facultatif)
(12 caractères au maximum) 44858

Cadre n° I TITRE DE L'INVENTION

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

Cadre n° II DÉPOSANT

☐ Cette personne est aussi inventeur

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

LES LABORATOIRES SERVIER
35, rue de Verdun
F-92284 SURESNES Cedex
FRANCE

n° de téléphone
01.55.72.60.00

n° de télécopieur
01.55.72.57.72

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Autorisation de recourir au courrier électronique : En cochant l'une des cases ci-dessous, le déposant autorise l'office récepteur, l'administration chargée de la recherche internationale, le Bureau international et l'administration chargée de l'examen préliminaire international à utiliser l'adresse électronique mentionnée dans le présent cadre pour envoyer, si cet office le souhaite, les notifications établies en relation avec la présente demande internationale,

☐ en tant que notifications préliminaires suivies de notifications sur papier; ou ☐ exclusivement sous forme électronique (aucune notification sur papier ne sera envoyée)

Adresse électronique :

Nationalité (nom de l'Etat) :

FR

Domicile (nom de l'Etat) :

FR

Cette personne est déposant pour :

☐ tous les Etats désignés

☒ tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique

☐ les Etats-Unis d'Amérique seulement

☐ les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire

Cadre n° III AUTRE(S) DÉPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)

☐ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une feuille annexe.

Cadre n° IV MANDATAIRE OU REPRÉSENTANT COMMUN; OU ADRESSE POUR LA CORRESPONDANCE

La personne dont l'identité est donnée ci-dessous est/a été désignée pour agir au nom du ou des déposants auprès des autorités internationales compétentes, comme:

☐ mandataire

☒ représentant commun

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

LES LABORATOIRES SERVIER
35, rue de Verdun
F-92284 SURESNES Cedex
FRANCE

n° de téléphone
01.55.72.60.00

n° de télécopieur
01.55.72.57.72

n° sous lequel le mandataire est inscrit auprès de l'office

Autorisation de recourir au courrier électronique : En cochant l'une des cases ci-dessous, le déposant autorise l'office récepteur, l'administration chargée de la recherche internationale, le Bureau international et l'administration chargée de l'examen préliminaire international à utiliser l'adresse électronique mentionnée dans le présent cadre pour envoyer, si cet office le souhaite, les notifications établies en relation avec la présente demande internationale,

☒ en tant que notifications préliminaires suivies de notifications sur papier; ou ☐ exclusivement sous forme électronique (aucune notification sur papier ne sera envoyée)

Adresse électronique: christine.brunele@fr.netgrs.com

☐ Adresse pour la correspondance : cocher cette case lorsque aucun mandataire ni représentant commun n'est/n'a été désigné et que l'espace ci-dessus est utilisé pour indiquer une adresse spéciale à laquelle la correspondance doit être envoyée.

Cadre n° III AUTRE(S) DÉPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)

Si aucun des sous-cadres suivants n'est utilisé, cette feuille ne doit pas être incluse dans la requête.

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

CORDI Alexis
8 bis, rue Ledru Rollin
92150 SURESNES

Cette personne est :

- ☐ déposant seulement
☒ déposant et inventeur
☐ inventeur seulement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité (nom de l'État) :

BE

Domicile (nom de l'État) :

FR

Cette personne est déposant pour :

- ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

DESOS Patrice
49, rue des Bourguignons
92270 BOIS-COLOMBES

Cette personne est :

- ☐ déposant seulement
☒ déposant et inventeur
☐ inventeur seulement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité (nom de l'État) :

FR

Domicile (nom de l'État) :

FR

Cette personne est déposant pour :

- ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

LESTAGE Pierre
9, allée de la Grande Terre
78170 LA CELLE SAINT CLOUD

Cette personne est :

- ☐ déposant seulement
☒ déposant et inventeur
☐ inventeur seulement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité (nom de l'État) :

FR

Domicile (nom de l'État) :

FR

Cette personne est déposant pour :

- ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

DANOBER Laurence
82, rue Henri Richaume
78360 MONTESSON

Cette personne est :

- ☐ déposant seulement
☒ déposant et inventeur
☐ inventeur seulement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité (nom de l'État) :

FR

Domicile (nom de l'État) :

FR

Cette personne est déposant pour :

- ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

☐ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une feuille annexe.

Cadre n° V DÉSIGNATIONS

Le dépôt de la présente requête vaut, selon la règle 4.9.a), désignation de tous les États contractants liés par le PCT à la date du dépôt international, aux fins de la délivrance de tout titre de protection disponible et, le cas échéant, aux fins de la délivrance à la fois de brevets régionaux et nationaux.

Cependant,

- ☐ DE Allemagne n'est désignée pour aucun titre de protection nationale
☐ JP Japon n'est désigné pour aucun titre de protection nationale
☐ KR République de Corée n'est désignée pour aucun titre de protection nationale

(Les cases mentionnées ci-dessus peuvent seulement être utilisées pour exclure (irrévocablement) les désignations concernées si, au moment du dépôt ou ultérieurement en vertu de la règle 26bis.1, la demande internationale revendiquée dans le cadre n° VI la priorité d'une demande nationale antérieure déposée dans l'État considéré, afin d'éviter que cette demande nationale antérieure ne cesse de produire ses effets en vertu de la législation nationale.)

Cadre n° VI REVENDICATION DE PRIORITÉ

La priorité de la ou des demandes antérieures suivantes est revendiquée :

Date de dépôt de la demande antérieure (jour/mois/année)	Numéro de la demande antérieure	Lorsque la demande antérieure est une :		
		demande nationale : pays ou membre de l'OMC	demande régionale : office régional	demande internationale : office récepteur
point 1) 20 mars 2009 (20.03.2009)	09/01300	FR		
point 2)				
point 3)				

☐ D'autres revendications de priorité sont indiquées dans le cadre supplémentaire.

☐ Le Bureau international est prié de se procurer auprès d'une bibliothèque numérique une copie certifiée conforme de la ou des demandes antérieures (si la ou les demandes antérieures sont accessibles au Bureau international auprès d'une bibliothèque numérique) indiquées ci-dessus sous :*

☐ tous les points ☐ le point 1) ☐ le point 2) ☐ le point 3) ☐ autre, voir le cadre supplémentaire

☐ L'office récepteur est prié d'établir et de transmettre au Bureau international une copie certifiée conforme de la ou des demandes antérieures (si la ou les demandes antérieures ont été déposées auprès de l'office qui, aux fins de la présente demande internationale, est l'office récepteur) ou de se procurer une copie certifiée conforme de la ou des demandes antérieures auprès d'une bibliothèque numérique et de la ou les transmettre au Bureau international (si la ou les demandes antérieures sont accessibles à l'office récepteur auprès d'une bibliothèque numérique) indiquées ci-dessus sous :*

☐ tous les points ☐ le point 1) ☐ le point 2) ☐ le point 3) ☐ autre, voir le cadre supplémentaire

* Si la copie certifiée conforme de la ou des demandes antérieures ne sont pas détenues dans une bibliothèque numérique sous le numéro de la demande antérieure indiquée ci-dessus mais sous le numéro d'une autre demande qui en revendique également la priorité, indiquer ce numéro dans le cadre supplémentaire (sous le point 4).

Restaurer le droit de priorité : il est demandé à l'office récepteur de restaurer le droit de priorité concernant la ou les demandes antérieures indiquées plus haut ou dans le cadre supplémentaire sous les points _____. (Voir également les notes relatives au cadre n° VI; des renseignements complémentaires doivent être communiqués à l'appui de la requête en restauration du droit de priorité).

Incorporation par renvoi : lorsqu'un élément de la demande internationale visé à l'article 11.1)iii)d) ou e) ou une partie de la description, des revendications ou des dessins visée à la règle 20.5.a) n'est pas contenu ailleurs dans cette demande internationale mais est intégralement contenu dans une demande antérieure dont la priorité est revendiquée à la date à laquelle un ou plusieurs des éléments visés à l'article 11.1)iii) ont été initialement reçus par l'office récepteur, cet élément ou cette partie est, sous réserve de la confirmation selon la règle 20.6, incorporé par renvoi dans cette demande internationale aux fins de la règle 20.6.

Cadre n° VII ADMINISTRATION CHARGÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE

Choix de l'administration chargée de la recherche internationale (ISA) (si plus d'une administration chargée de la recherche internationale est compétente pour procéder à la recherche internationale, indiquer l'administration choisie; le code à deux lettres peut être utilisé) :

ISA /EP

Suite du Cadre n° VII **UTILISATION DES RÉSULTATS D'UNE RECHERCHE ANTÉRIEURE; MENTION DE CETTE RECHERCHE**

☐ L'administration chargée de la recherche internationale indiquée dans le cadre n° VII est priée de prendre en considération les résultats de la ou des recherches antérieures mentionnées ci-dessous (voir également les notes relatives au cadre n° VII; utilisation des résultats de plus d'une recherche antérieure)

Date de dépôt (jour/mois/année)

20/03/2009

Numéro de dépôt

FR 09/01300

Pays (ou office régional)

FRANCE

☐ **Déclaration (règle 4.12.ii)** : la présente demande internationale est identique, ou pratiquement identique à la demande pour laquelle la recherche antérieure a été effectuée, mais, le cas échéant, elle a été déposée dans une langue différente.

☒ **Disponibilité des documents** : les documents suivants sont à la disposition de l'administration chargée de la recherche internationale sous une forme et d'une manière qu'elle accepte et, en conséquence, le déposant n'a pas à les fournir (règle 12bis.1.f) :

☒ une copie des résultats de la recherche antérieure,*

☐ une copie de la demande antérieure,

☐ une traduction de la demande antérieure dans une langue acceptée par l'administration chargée de la recherche internationale,

☐ une traduction des résultats de la recherche antérieure dans une langue acceptée par l'administration chargée de la recherche internationale,

☐ une copie de tout document cité dans les résultats de la recherche antérieure. (Si possible, indiquer ci-après le(s) document(s) disponible(s) pour l'administration chargée de la recherche internationale):

☐ **Transmettre une copie des résultats de la recherche antérieure et d'autres documents (si la recherche antérieure n'a pas été effectuée par l'administration chargée de la recherche internationale mentionnée ci-dessus mais par l'office qui agit en tant qu'office récepteur)** : l'office récepteur est prié de préparer et de transmettre à l'administration chargée de la recherche internationale (règle 12bis.1.c) :

☐ une copie des résultats de la recherche antérieure,*

☐ une copie de la demande antérieure,

☐ une copie de tout document cité dans les résultats de la recherche antérieure.

* Lorsque les résultats de la recherche antérieure ne sont ni disponibles auprès d'une bibliothèque numérique ni transmis par l'office récepteur, il appartient au déposant de les lui remettre (règle 12bis.1.a)). (voir également le point 11 du bordereau et les notes relatives au cadre n° VII)

Date de dépôt (jour/mois/année)

Numéro de dépôt

Pays (ou office régional)

☐ **Déclaration (règle 4.12.ii)** : la présente demande internationale est identique, ou pratiquement identique à la demande pour laquelle la recherche antérieure a été effectuée, mais, le cas échéant, elle a été déposée dans une langue différente.

☐ **Disponibilité des documents** : les documents suivants sont à la disposition de l'administration chargée de la recherche internationale sous une forme et d'une manière qu'elle accepte et, en conséquence, le déposant n'a pas à les fournir (règle 12bis.1.f) :

☐ une copie des résultats de la recherche antérieure,*

☐ une copie de la demande antérieure,

☐ une traduction de la demande antérieure dans une langue acceptée par l'administration chargée de la recherche internationale,

☐ une traduction des résultats de la recherche antérieure dans une langue acceptée par l'administration chargée de la recherche internationale,

☐ une copie de tout document cité dans les résultats de la recherche antérieure. (Si possible, indiquer ci-après le(s) document(s) disponible(s) pour l'administration chargée de la recherche internationale):

☐ **Transmettre une copie des résultats de la recherche antérieure et d'autres documents (si la recherche antérieure n'a pas été effectuée par l'administration chargée de la recherche internationale mentionnée ci-dessus mais par l'office qui agit en tant qu'office récepteur)** : l'office récepteur est prié de préparer et de transmettre à l'administration chargée de la recherche internationale (règle 12bis.1.c) :

☐ une copie des résultats de la recherche antérieure,*

☐ une copie de la demande antérieure,

☐ une copie de tout document cité dans les résultats de la recherche antérieure.

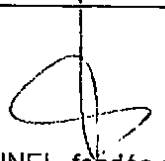
* Lorsque les résultats de la recherche antérieure ne sont ni disponibles auprès d'une bibliothèque numérique ni transmis par l'office récepteur, il appartient au déposant de les lui remettre (règle 12bis.1.a)). (voir également le point 11 du bordereau et les notes relatives au cadre n° VII)

☐ D'autres recherches antérieures sont indiquées sur une feuille annexe.

Cadre n° VIII DÉCLARATIONS

Les déclarations suivantes figurent dans les cadres n° VIII.i) à v) (cocher ci-dessous la ou les cases appropriées et indiquer dans la colonne de droite le nombre de chaque type de déclaration) :

		Nombre de déclarations
☐ cadre n° VIII.i)	déclaration relative à l'identité de l'inventeur	:
☐ cadre n° VIII.ii)	déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de demander et d'obtenir un brevet	:
☐ cadre n° VIII.iii)	déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de revendiquer la priorité d'une demande antérieure	:
☐ cadre n° VIII.iv)	déclaration relative à la qualité d'inventeur (seulement aux fins de la désignation des États-Unis d'Amérique)	:
☐ cadre n° VIII.v)	déclaration relative à des divulgations non opposables ou à des exceptions au défaut de nouveauté	:

Cadre n° IX BORDEREAU relatif aux dépôts sur PAPIER – cette feuille doit être utilisée exclusivement en cas de dépôt d'une demande internationale sur PAPIER			
La présente demande internationale contient les éléments suivants:	Nombre de feuilles	Le ou les éléments suivants sont joints à la présente demande internationale (cocher la ou les cases appropriées et indiquer dans la colonne de droite le nombre de chaque élément):	Nombre d'éléments
a) formulaire de requête (PCT/RO/101) (y compris la ou les déclarations et les feuilles supplémentaires) :	5	1. ☐ feuille de calcul des taxes :	
b) description (à l'exception de la partie de la description réservée au listage des séquences, (voir le point f), ci-dessous) :	26	2. ☒ original du pouvoir distinct :	1
c) revendications :	9	3. ☐ original du pouvoir général :	
d) abrégé :	1	4. ☐ copie du pouvoir général; le cas échéant, numéro de référence :	
e) dessins (le cas échéant) :		5. ☐ explication de l'absence d'une signature :	
f) partie de la description réservée au listage des séquences (le cas échéant) :		6. ☒ document(s) de priorité indiqué(s) dans le cadre n° VI au(x) point(s) :	1
Nombre total de feuilles :	41	7. ☐ traduction de la demande internationale en (langue) :	
		8. ☐ indications séparées concernant des micro-organismes ou autre matériel biologique déposés :	
		9. ☐ copie sous forme électronique du listage des séquences ne faisant pas partie de la demande internationale (en format texte selon la norme de l'annexe C/ST.25), sur support(s) matériel(s), qui est remise exclusivement aux fins de la recherche internationale en vertu de la règle 13ter (indiquer type et nombre de supports) :	
		10. ☐ avec la déclaration quant à "l'identité entre le contenu de la copie remise sous forme électronique, selon la règle 13ter, et celui du listage des séquences contenu dans la demande internationale" telle que déposée sur papier :	
		11. ☐ copie des résultats de la recherche antérieure (règle 12bis.1.a) :	
		12. ☐ autres éléments (préciser) :	
Figure des dessins qui doit accompagner l'abrégé :		Langue de dépôt de la demande internationale : FRANCAIS	
Cadre n° X SIGNATURE DU DÉPOSANT, DU MANDATAIRE OU DU REPRÉSENTANT COMMUN			
À côté de chaque signature, indiquer le nom du signataire et à quel titre l'intéressé signe (si cela n'apparaît pas clairement à la lecture de la requête).			
 Christine BRUNEL, fondée de pouvoir LES LABORATOIRES SERVIER			

Réservé à l'office récepteur	
1. Date effective de réception des pièces supposées constituer la demande internationale :	2. Dessins : ☐ reçus : ☐ non reçus :
3. Date effective de réception, rectifiée en raison de la réception ultérieure, mais dans les délais, de documents ou de dessins complétant ce qui est supposé constituer la demande internationale :	
4. Date de réception, dans les délais, des corrections demandées selon l'article 11.2) du PCT :	
5. Administration chargée de la recherche internationale (si plusieurs sont compétentes) : ISA /	6. ☐ Transmission de la copie de recherche différée jusqu'au paiement de la taxe de recherche

Réservé au Bureau international
Date de réception de l'exemplaire original par le Bureau international :

ANEXO No. 12

OTROS DOCUMENTOS OMPI

NUEVOS DERIVADOS DE BENZOTIADIAZEPINAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION
Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER

ADVANCE E-MAIL

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

PREMIER AVIS INFORMANT LE DÉPOSANT
DE LA COMMUNICATION DE LA DEMANDE
INTERNATIONALE (AUX OFFICES DÉSIGNÉS
QUI N'APPLIQUENT PAS LE DÉLAI DE
30 MOIS SELON L'ARTICLE 22.1))

(règle 47.1.c) du PCT)

Destinataire :

LES LABORATOIRES SERVIER
35, rue de Verdun
F-92284 Suresnes Cedex
FRANCE

Reçu le

03 NOV. 2010

Date d'expédition (jour/mois/année)
21 octobre 2010 (21.10.2010)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
44858

AVIS IMPORTANT

Demande internationale n°
PCT/FR2010/000227

Date du dépôt international (jour/mois/année)
18 mars 2010 (18.03.2010)

Date de priorité (jour/mois/année)
20 mars 2009 (20.03.2009)

Déposant

LES LABORATOIRES SERVIER etc

1. **ATTENTION** : Pour tout office désigné auquel le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1^{er} avril 2002 (30 mois à compter de la date de priorité) **s'applique**, se reporter au formulaire PCT/IB/308(Deuxième avis supplémentaire) (qui sera émis à bref délai après l'expiration du délai de 28 mois à compter de la date de priorité).

2. Il est notifié par la présente que l'office ou les offices désignés suivants – auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1^{er} avril 2002 **ne s'applique pas** – ont demandé que la communication de la demande internationale, prévue à l'article 20, soit effectuée conformément à la règle 93bis.1. Le Bureau international a adressé cette communication à la date indiquée ci-dessous :
23 septembre 2010 (23.09.2010)

Aucun

Conformément à la règle 47.1.c-bis)i), ces offices accepteront le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien été effectuée à la date d'expédition indiquée ci-dessus et il ne sera pas exigé du déposant qu'il fournisse une copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés.

3. Les offices désignés suivants, auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1^{er} avril 2002 **ne s'applique pas**, n'ont pas demandé, à la date d'expédition du présent avis, que la communication de la demande internationale soit effectuée conformément à la règle 93bis.1 :

LU, TZ, UG

Conformément à la règle 47.1.c-bis)ii), ces offices accepteront le présent avis comme preuve déterminante du fait que l'État contractant pour lequel cet office agit en tant qu'office désigné n'exige pas du déposant qu'il fournisse en vertu de l'article 22 une copie de la demande internationale.

4. **DÉLAIS pour l'ouverture de la phase nationale**

Pour le ou les offices désignés mentionnés ci-dessus et à moins qu'une demande d'examen préliminaire international ait été présentée avant l'expiration du délai de 19 mois à compter de la date de priorité (voir l'article 39.1)), le délai applicable pour l'ouverture de la phase nationale sera, sous réserve de ce qui est dit au paragraphe suivant, de **20 MOIS** à compter de la date de priorité.

En pratique, des délais autres que celui de 20 mois continueront de s'appliquer, pour des durées diverses, en ce qui concerne certains offices désignés mentionnés ci-dessus. Pour obtenir les **misés à jour régulières relatives aux délais applicables** (20 ou 21 mois, ou autre délai), office par office, on se reportera à la *Gazette du PCT*, au bulletin *PCT Newsletter* ainsi qu'aux chapitres nationaux pertinents dans le volume II du *Guide du déposant du PCT*, accessibles sur le site Internet de l'OMPI à l'adresse suivante : <http://www.wipo.int/pct/fr/index.html>.

Le déposant est **seul responsable** du respect de tous les délais visés ci-dessus.

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

Fonctionnaire autorisé

Beate Giffo-Schmitt

n° de télécopieur +41 22 338 82 70

courriel : pt03.pct@wipo.int

REÇU LE

22 JUIL

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

WO 2010/106249
PCT/FR2010/000227

ADVANCE E-MAIL

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

DEUXIÈME AVIS SUPPLÉMENTAIRE INFORMANT
LE DÉPOSANT DE LA COMMUNICATION DE LA
DEMANDE INTERNATIONALE (AUX OFFICES
DÉSIGNÉS QUI APPLIQUENT LE DÉLAI DE
30 MOIS SELON L'ARTICLE 22.1))

(règle 47.1.c) du PCT)

Date d'expédition (jour/mois/année)

21 juillet 2011 (21.07.2011)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire

44858

AVIS IMPORTANT

Demande internationale n°

PCT/FR2010/000227

Date du dépôt international (jour/mois/année)

18 mars 2010 (18.03.2010)

Date de priorité (jour/mois/année)

20 mars 2009 (20.03.2009)

Déposant

LES LABORATOIRES SERVIER etc

1. **ATTENTION** : Pour tout office désigné auquel le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 (30 mois à compter de la date de priorité) **ne s'applique pas**, se reporter au formulaire PCT/IB/308(Premier avis) émis antérieurement.

2. Il est notifié par la présente que l'office ou les offices désignés suivants – auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 **s'applique** – ont demandé que la communication de la demande internationale, prévue à l'article 20, soit effectuée conformément à la règle 93bis.1. Le Bureau international a adressé cette communication à la date indiquée ci-dessous :
23 septembre 2010 (23.09.2010)

AU, AZ, BY, CN, CO, DZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MY, MZ, NA, NG, PG, RU, SY, TM, US

Conformément à la règle 47.1.c-bis)i), ces offices accepteront le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien été effectuée à la date d'expédition indiquée ci-dessus et il ne sera pas exigé du déposant qu'il fournisse une copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés.

3. Les offices désignés suivants, auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 **s'applique**, n'ont pas demandé, à la date d'expédition du présent avis, que la communication de la demande internationale soit effectuée conformément à la règle 93bis.1 :

AE, AG, AL, AM, AO, AP, AT, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BZ, CA, CH, CL, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KM, KN, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LY, MA, ME, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PE, PH, PL, PT, RO, RS, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, TH, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

Conformément à la règle 47.1.c-bis)ii), ces offices accepteront le présent avis comme preuve déterminante du fait que l'État contractant pour lequel cet office agit en tant qu'office désigné n'exige pas du déposant qu'il fournisse en vertu de l'article 22 une copie de la demande internationale.

4. DÉLAIS pour l'ouverture de la phase nationale

Pour le ou les offices désignés ou élus mentionnés ci-dessus, le délai applicable pour l'ouverture de la phase nationale sera, **sous réserve de ce qui est dit au paragraphe suivant**, de **30 MOIS** à compter de la date de priorité.

En pratique, **des délais autres que celui de 30 mois** continueront de s'appliquer, pour des durées diverses, en ce qui concerne certains offices désignés ou élus mentionnés ci-dessus. Pour obtenir **les mises à jour régulières relatives aux délais applicables** (30 ou 31 mois, ou autre délai), office par office, on se reportera à la *Gazette du PCT*, au bulletin *PCT Newsletter* ainsi qu'aux chapitres nationaux pertinents dans le volume II du *Guide du déposant du PCT*, accessibles sur le site Internet de l'OMPI à l'adresse suivante : <http://www.wipo.int/pct/fr/index.html>.

Le déposant est **seul responsable** du respect de tous les délais visés ci-dessus.

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

Fonctionnaire autorisé

Beate Giffo-Schmitt

n° de télécopieur +41 22 338 82 70

courriel : pt03.pct@wipo.int

ANEXO No. 13

**COMPROBANTE DE PAGO DE LA TASA DE PRESENTACION DE LA
SOLICITUD**

NUEVOS DERIVADOS DE BENZOTIADIAZEPINAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION
Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0091681

Bogotá D.C., Septiembre 19 de 2011 - 13:47:16

RECIBIDO DE : ESTRATEGIA JURIDICA NACIONAL E INTERNACIONAL LTDA.

NI 830.042.424

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325083054	19/09/2011	571.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-121546- -00000-0000

Fecha: 2011-09-19 14:07:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 94

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 19 de 2011 - 13:47:17

92

ANEXO No. 14

**COMPROBANTE DE PAGO DE LA TASA POR REIVINDICACIONES
ADICIONALES**

NUEVOS DERIVADOS DE BENZOTIADIAZEPINAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION
Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0091684
		Bogotá D.C., Septiembre 19 de 2011 - 13:48:25

RECIBIDO DE : ESTRATEGIA JURIDICA NACIONAL E INTERNACIONAL LTDA.					NI 830.042.424
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325081971	09/09/2011	27.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00
			=====	

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
*****_
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-121546- -00000-0000
Fecha: 2011-09-19 14:07:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 94

94

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

PATENTE	X	MODELO DE UTILIDAD		DISEÑO INDUSTRIAL	
SOLICITANTES. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES <u>LES LABORATOIRES SERVIER</u>					
DOMICILIO	<u>FRANCIA</u>				
APODERADO	<u>MARIA VICTORIA LIEBEE LOZANO</u>				
TITULO	<u>NEVOS DERIVADOS DE BENZOTIAZEPINAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y COMPOSICION FARMACUTICAS QUE LOS CONTIENEN</u>				
EXPEDIENTE No.		CLASIFICACION			
CERTIFICADO No.		FECHA DE SOLICITUD		ROLLO MICROFILM	
PRORROGA		FECHA DE CONCESION		VIGENCIA DESDE	HASTA
TRASPASO A		CAMBIO DE NOMBRE			
INVENTOR (ES)					
OTROS					

☐ Indicación que se solicita una patente.

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Descripción de la invención

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒ Indicación que se solicita una PCT

☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒ Dibujos de ser estos pertinentes

☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita Diseño industrial

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐