(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 659 080**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **90 02659**

(51) Int Cl[5] : C 07 D 213/74; A 61 K 31/44

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt** : 02.03.90.

(30) **Priorité** :

(43) **Date de la mise à disposition du public de la demande :** 06.09.91 Bulletin 91/36.

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

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

(71) **Demandeur(s) :** *ADIR ET COMPAGNIE* — FR.

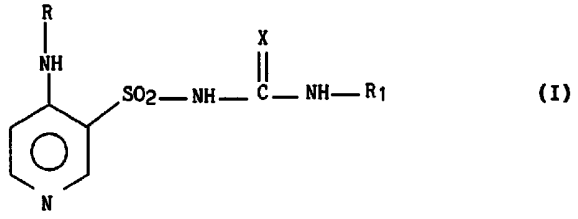
(72) **Inventeur(s) :** Delarge Jacques, Pirotte Bernard, Schynts Marc et Masereel Bernard.

(73) **Titulaire(s) :**

(74) **Mandataire :**

(54) Nouveaux dérivés de la pyridylsulfonylurée et de la pyridylsulfonylthiourée, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

(57) L'invention concerne les dérivés de formule (I)



(I)

dans laquelle:
- R représente un radical cycloalkyle, bicycloalkyle ou polycycloalkyle,
- X représente un atome d'oxygène ou de soufre,
- R_1 représente un radical alkyle, cycloalkyle, bicycloalkyle ou polycycloalkyle.

Médicaments.

FR 2 659 080 - A1

2659080

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la pyridylsulfonylurée et de la pyridylsulfonylthiourée, leur procédé de préparation et les préparations pharmaceutiques qui les contiennent.

On connait dans la littérature de nombreuses sulfonylurées ou sulfonylthiourées, dotées notamment de propriétés diurétiques ou hypoglycémiantes. On connait également des pyridylsulfonylurées comme le Torasémide qui est un diurétique puissant.

D'autres pyridylsulfonylurées ont également été décrites pour leur propriétés diurétiques et antiinflammatoires (Brevets Français N° 2 267 775 et N° 2 416 225).

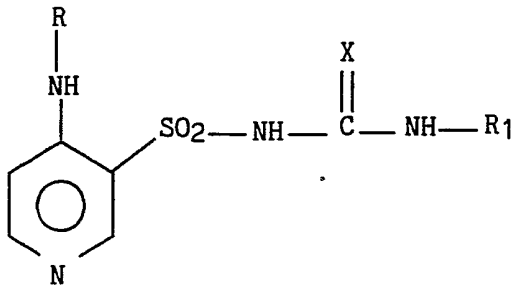
Leur effet antidiurétique est dû à une action inhibitrice du cotransport Na^+ K^+ $2Cl^-$ au niveau rénal.

La demanderesse a maintenant découvert de nouvelles pyridylsulfonylurées et pyridylsulfonylthiourées dotées non seulement de propriétés inhibitrices du cotransport Na^+ K^+ $2Cl^-$ et d'un canal chlorure rénal, mais également de propriétés bloquantes du canal potassique cellulaire au niveau rénal et pulmonaire.

Ces nouveaux dérivés, contrairement aux dérivés de l'art antérieur, ont également la propriété particulièrement intéressante de présenter un coefficient de partage et un pKa optimaux pour le passage de la barrière hémoméningée.

Les composés de l'invention sont donc particulièrement intéressants dans le traitement de maladies comme l'hypertension artérielle, les états oedémateux de toute étiologie, y compris l'oedème cérébral.

Plus spécifiquement, l'invention concerne les dérivés de formule (I)



(I)

dans laquelle :

- R représente un radical cycloalkyle, bicycloalkyle ou polycycloalkyle de 3 à 15 atomes de carbone éventuellement interrompus par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,

- X représente un atome d'oxygène ou de soufre.

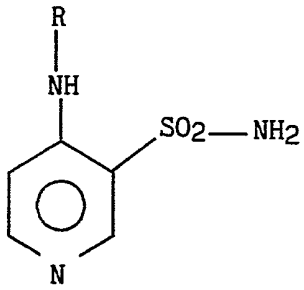
- R_1 représente un radical alkyle comportant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ou un radical cycloalkyle, bicycloalkyle ou polycycloalkyle renfermant de 3 à 15 atomes de carbone, éventuellement interrompus par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,
  avec la réserve que, lorsque X est un atome d'oxygène et que simultanément R est un radical monocyclique, R_1 ne peut pas représenter un radical alkyle linéaire ou ramifié ou un groupe hétéromonocyclique azoté saturé pouvant contenir un deuxième hétéroatome,

ainsi que leurs sels d'addition à un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable,

et, lorsque R ou R_1 représentent un radical comportant un ou plusieurs centres d'asymétrie, leurs isomères, énantiomères et diastéréoisomères.

L'invention s'étend aussi au procédé de préparation des dérivés de formule (I), caractérisé en ce que :

- soit l'on condense un dérivé de formule (II)



(II)

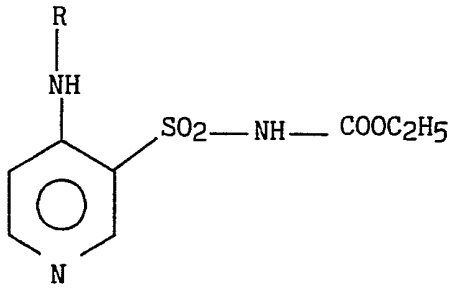
dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I),
avec un isocyanate, ou isothiocyanate de formule (III)

$$X = C = N - R_1 \qquad \text{(III)}$$

dans laquelle X et R_1 ont la même signification que dans la formule (I),

en présence d'un agent alcalin tel qu'un hydroxyde métallique ou une amine tertiaire dans un solvant polaire, pour conduire, après neutralisation du milieu réactionnel précédée si l'on désire de l'évaporation du solvant et reprise par l'eau, aux dérivés de formule (I) qui sont éventuellement salifiés par addition d'un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable,
ou si l'on désire séparés en leurs isomères puis éventuellement salifiés par addition d'un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable,

- soit l'on condense un dérivé de formule (IV)



(IV)

dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I) avec une amine de formule (V)

$$R_1 - NH_2 \qquad (V)$$

dans laquelle R_1 a la même signification que dans la formule (I),

par chauffage dans un solvant anhydre pour obtenir, après purification et neutralisation éventuelles, les composés de formule (I) dans lesquels X représente un atome d'oxygène,

qui sont ensuite éventuellement salifiés par un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.
ou si l'on désire séparés en leurs isomères puis éventuellement salifiés par addition d'un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables l'on peut citer, sans que cette liste soit limitative, les acides chlorhydrique, sulfurique, nitrique, acétique, tartrique, malique, maléïque, camphorique, méthanesulfonique, éthanesulfonique, camphosulfonique,...

Les composés de l'invention possèdent des propriétés pharmacologiques trés intéressantes.

Ils présentent des propriétés diurétiques dues à l'inhibition du cotransport Na^+ K^+ $2Cl^-$ et d'un canal chlorure, doublées de propriétés d'épargne du potassium liée à l'inhibition du canal potassique membranaire.

Les composés de l'invention trouvent donc une application dans le traitement de l'hypertension, d'autant plus intéressante que cette normalisation tensionnelle n'est pas accompagnée d'une fuite potassique dont on connait les effets néfastes, notamment pour le muscle cardiaque.

Par ailleurs, les composés de l'invention possèdent une lipophilie particulièrement bien adaptée au passage de la barrière hémoméningée et, dès lors, leur action inhibitrice du cotransport Na^+ K^+ $2Cl^-$ peut s'exercer directement au niveau des astrocytes, empéchant ainsi le gonflement astrocytaire qui représente une part très importante de l'oedème cérébral.

Les composés de l'invention trouvent donc une application dans le traitement des états oedémateux et notamment de l'oedème cérébral.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) ou un de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes atoxiques.

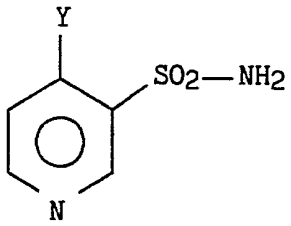
Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent à l'administration orale, parentérale, nasale, rectale ou cutanée, notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les cachets et sachets, les comprimés sublinguaux et les glossettes, les suppositoires, les crèmes et gels dermiques, les aérosols, les solutés injectables, les gouttes nasales, etc...

La posologie utile varie selon l'âge, le poids du patient, la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 0,1 mg à 500 mg en une à trois prises quotidiennes.

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

Les composés de départ de formule génarale (II) et (IV) sont décrits dans la littérature (Eur. J. Med. Chem. 15 (4), 299-304 (1980) et 16 (1) 65-68 (1981)) ou peuvent être préparés de manière analogue.

Les composés de formule (II) peuvent notamment être obtenus par action d'un excès d'une amine de formule RNH_2 où R à la même signification que dans la formule générale (I) sur un dérivé pyridinique de formule



dans laquelle Y représente un groupe partant tel que halogène ou SO_3H, par chauffage entre 80 et 140°C. Après dilution et alcalinisation éventuelles, puis si l'on désire une clarification au charbon les composés de formule (II) sont précipités à pH 7-8, essorés, séchés, et utilisés tels quels dans la suite des réactions.

Dans les exemples qui suivent, les analyses centésimales, les spectres infra-rouge et ^1H RMN sont en accord avec les structures attendues.

EXEMPLE 1 :
N-((4-(cyclohexylamino)-pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-cyclohexylurée

Une solution de 0,01 mole de (4-(cyclohexylamino)pyrid-3-yl)sulfonamide dans 80 ml du mélange eau-acétone (1:1) est additionnée de 0,01 mole de NaOH en solution dans un minimum d'eau. On agite avec un barreau magnétique et on ajoute 0,015 mole de cyclohexylisocyanate. On maintient sous agitation en suivant l'évolution de la réaction par c.c.m. (silicagel 60 F254, phase mobile: acétate d'éthyle 9, méthanol 1, triéthylamine 0,2).

Un léger chauffage peut accélérer la réaction. On évapore sous dépression et le résidu est repris par 100 ml de NaOH 0,2 N. L'insoluble éventuel est filtré et la solution est amenée à pH 6,5-7 et abandonnée à cristallisation pendant 1 heure au réfrigérateur. Le précipité recueilli est mis en suspension dans 100 ml du mélange eau-acétone (4:1) saturé par $NaHCO_3$. Le mélange est agité pendant 1 heure, filtré et le filtrat ramené à pH 6,5-7 est abandonné à cristallisation au réfrigérateur. Les cristaux sont recueillis, lavés à l'eau froide et séchés sous vide à température ordinaire. Le rendement est voisin de 50 à 60 %.

point de fusion : 165-167 °C.

EXEMPLE 2 :

N-((4-(cycloheptylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-cyclohexylurée

0,01 mole de N-(4-(cycloheptylamino)pyrid-3-yl)sulfonylcarbamate d'éthyle, 0,05 mole de cyclohexylamine et 3 g de tamis moléculaire de 4 Å sont additionnés de 40 ml de toluène anhydre et portés à reflux pendant quelques heures en suivant l'évolution de la réaction par c.c.m. (silicagel 60F254 phase mobile : acétate d'éthyle 9, méthanol 1, acide acétique 0,2). On sépare le tamis moléculaire et on évapore sous dépression. Le résidu est repris par 100 à 150 ml de NaOH 0,2 N et extrait 2 fois par 50 ml d'éther. La phase aqueuse est amenée à pH 6,5-7 et abandonnée à cristallisation pendant 1 heure au réfrigérateur. Les opérations sont alors poursuivies comme dans l'exemple 1). Le rendement est voisin de 50 à 60 %.

Point de fusion : 165-169 °C.

EXEMPLE 3 :

Nitrate de N-((4-(cyclooctylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-cyclooctylurée

On utilise les conditions opératoires de l'exemple 2 mais en employant du N-(4-(cyclooctylamino)pyrid-3-yl)sulfonylcarbamate d'éthyle et de la cyclooctylamine comme matières premières. Après séparation du tamis moléculaire et évaporation sous dépression on reprend par 75 à 100 ml de NaOH 0,2 N, on extrait deux fois par 50 ml d'éther et la phase aqueuse est additionnée de 5 à 10 ml d'acide nitrique. On abandonne une nuit au réfrigérateur.

Les cristaux sont recueillis sur filtre, lavés avec un minimum d'eau glacée et séchés sous vide à température ordinaire. Le rendement est voisin de 60 à 70 %.
Point de fusion : 144-146 °C.

EXEMPLE 4 :

N-((4-(cycloheptylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-cyclohexylthiourée.

Une solution de 0,01 mole de (4-(cycloheptylamino)pyrid-3-yl)sulfonamide dans 80 ml du mélange eau-acétone (1:1) est additionnée de 0,01 mole de NaOh en solution dans un minimum d'eau. On agite avec un barreau magnétique et on ajoute 0,015 mole de cyclohexylisothiocyanate. On maintient sous agitation en suivant l'évolution de la réaction par c.c.m. (silicagel 60F254, phase mobile : acétate d'éthyle 9, méthanol 1, triéthylamine 0,2). Un léger chauffage peut accélérer la réaction. On évapore sous dépression et le résidu est repris par 100 ml de NaOH 0,2 N. L'insoluble éventuel est filtré et la solution est amenée à pH 6,5-7 et abandonnée à cristallisation pendant 1 heure au réfrigérateur. Le précipité recueilli est mis en suspension dans 100 ml du mélange eau-acétone (4:1) saturé par $NaHCO_3$. Le mélange est agité pendant 1 heure, filtré et le filtrat ramené à pH 6,5-7 est abandonné à cristallisation au réfrigérateur. Les cristaux sont recueillis, lavés à l'eau froide et séchés sous vide à température ordinaire. Le rendement est voisin de 50 à 60 %.
Point de fusion : 195-197 °C.

EXEMPLE 5 :

N-((4-(norbornylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-isopropylthiourée

2 grammes de (4-(norbornylamino)pyrid-3-yl)sulfonamide sont dissous dans 20 ml d'acétone et additionnés de 5 ml d'isopropylisothiocyanate et de 5 ml de triéthylamine. On chauffe à reflux en suivant l'évolution de la réaction par c.c.m. (silicagel 60F254, phase mobile : acétate d'éthyle 9, méthanol 1, triéthylamine 0,2). On évapore à sec, on reprend par 120 ml de NaOH 0,2 N et on filtre. On extrait 3 fois par 150 d'éther, on clarifie au charbon et on amène à pH 7,5. Le produit cristallise. Le rendement est voisin de 50 %. Point de fusion : 194-196 °C.

EXEMPLE 6 :

N-((4-(cyclooctylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-éthylthiourée.

Le mode opératoire est identique à celui de l'exemple 5 en utilisant le (4-(cyclooctylamino)pyrid-3-yl)sulfonamide et l'éthylisothiocyanate comme matières premières. Le rendement est similaire. Point de fusion : 196-198 °C.

En utilisant les modes opératoires décrits dans les exemples précédents, on obtient de la même façon les dérivés des exemples 7 à 17.

EXEMPLE 7 :

N-((4-(cyclohexylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-cyclooctylurée

Point de fusion : 133-137 °C

EXEMPLE 8 :

N-((4-(cyclooctylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-cycloheptylurée

Point de fusion : 156-160 °C

EXEMPLE 9 :

N-((4-(cyclohexylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-cycloheptylurée

Point de fusion : 145-150 °C

EXEMPLE 10 :

N-((4-(cyclooctylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-cyclohexylurée

Point de fusion : 144-148 °C

EXEMPLE 11 :

N-((4-(cycloheptylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-cyclooctylurée

Point de fusion : 140-145 °C

EXEMPLE 12 :

N-((4-(cyclododécylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-éthylurée

Point de fusion : 195-196 °C

EXEMPLE 13 :

N-((4-(cyclododécylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-isopropylurée

Point de fusion : 126-128 °C

EXEMPLE 14 :

N-((4-(cycloheptylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-isopropylthiourée

Point de fusion : 196-198 °C

EXEMPLE 15 :

N-((4-(cyclooctylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-isopropylthiourée

Point de fusion : 194-195 °C

EXEMPLE 16 :

N-((4-(cyclohexylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-éthylthiourée

Point de fusion : 186-187 °C

EXEMPLE 17 :

N-((4-(2-(aza-2-bicyclo [3.3.0]octyl)-amino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-isopropylurée

Point de fusion : 185-186 °C

EXEMPLE 18 :

Détermination des coefficients de partage et des pKa

Les coefficients de partage entre n-noctanol et eau ont été déterminés à pH = 7,4 selon les techniques classiques et sont exprimés sous forme de logarithme décimal (Log P)

Les pKa représentent la constante d'acidité du proton SO_2-NH-CO-

EXEMPLES	Log P	pKa
Torasemide	0,449	6,82
Ex 1	1,331	9,02
Ex 2	1,665	9,39
Ex 3	2,704	7,74
Ex 7	2,074	9,13
Ex 8	2,449	9,15
Ex 10	2,063	8,95

Ces résultats indiquent une lipophilie au pH physiologique en faveur du passage de la barrière hémoméningée.

EXEMPLE 19 :

Inhibition du cotransport Na^+ K^+ 2 Cl^- et du canal Cl^-

La concentration inhibant à 50 % le cotransport Na^+ K^+ 2 Cl^- présent chez l'animal est réduite, avec le composé de l'exemple 3, d'environ 60 % par rapport au Torasémide (membrane luminale de la branche ascendante de l'anse de Henlé du néphron de lapin perfusé (Arzneim. Forsch. (1988) 38 (1a), 151-152)) et de 85 % par rapport au Torasémide avec le composé de l'exemple 10 (membrane de globules rouges de rat normotendu).
La concentration inhibant à 50 % le canal Cl^- au niveau rénal chez l'animal est, avec le composé de l'exemple 8, réduite d'environ 50 % par rapport au Torasémide.

EXEMPLE 20 :

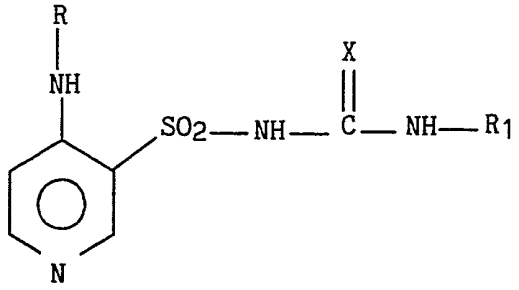
Comprimés dosés à 5 mg de N-((4-(cyclohexylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-cyclohexylurée

Formule pour 10 000 comprimés

N-((4(cyclohexylamino)pyrid-3yl)sulfonyl N'-cyclohexylurée	50	grammes
Lactose	150	grammes
Amidon de maïs	750	grammes
Silice colloïdale	2	grammes
Stéarate de magnésium	1	gramme

REVENDICATIONS

1/ Dérivés de formule (I)



(I)

dans laquelle :

- R représente un radical cycloalkyle, bicycloalkyle ou polycycloalkyle de 3 à 15 atomes de carbone éventuellement interrompus par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,

- X représente un atome d'oxygène ou de soufre.

- R_1 représente un radical alkyle comportant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ou un radical cycloalkyle, bicycloalkyle ou polycycloalkyle renfermant de 3 à 15 atomes de carbone, éventuellement interrompus par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,
  avec la réserve que, lorsque X est un atome d'oxygène et que simultanément R est un radical monocyclique, R_1 ne peut pas représenter un radical alkyle linéaire ou ramifié ou un groupe hétéromonocyclique azoté saturé pouvant contenir un deuxième hétéroatome,

ainsi que leurs sels d'addition à un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable,

et, lorsque R ou R_1 représentent un radical comportant un ou plusieurs centres d'asymétrie, leurs isomères, énantiomères et diastéréoisomères.

2/ Composés selon la revendication 1 tels que R et R_1 représentent un radical cycloalkyle, bicycloalkyle ou polycycloalkyle de à 3 à 15 atomes de carbone éventuellement interrompus par un ou plusieurs atomes d'azote, ainsi que leurs sels, énantiomères et diastéréoisomères.

3/ La N-(4-(cyclohexylamino)-pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-cyclohexylurée et ses sels.

4/ La N-((4-(cycloheptylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-cyclohexylurée et ses sels.

5/ La N-((4-(cyclooctylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-cyclooctylurée et ses sels.

6/ La N-((4-(cycloheptylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-cyclohexylthiourée et ses sels.

7/ La N-((4-(norbornylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-isopropylthiourée et ses sels.

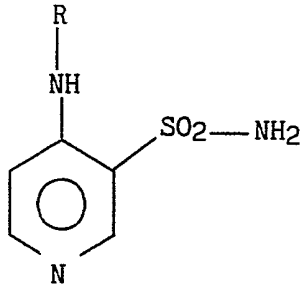
8/ La N-((4-(cyclooctylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-éthylthiourée et ses sels.

9/ La N-((4-(cyclododécylamino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-éthylurée et ses sels.

10/ La N-((4-(2-(aza-2-bicyclo [3.3.0]octyl)-amino)pyrid-3-yl)sulfonyl)-N'-isopropylurée, ses sels et ses diastéréoisomères.

11/ Procédé de préparation des dérivés de formule (I), caractérisé en ce que :

- soit l'on condense un dérivé de formule (II)



(II)

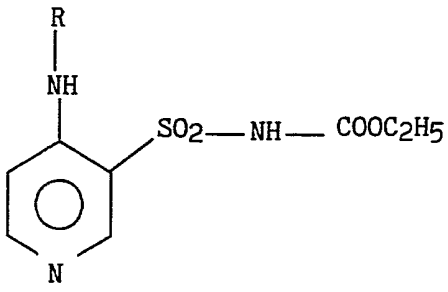
dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I), avec un isocyanate, ou isothiocyanate de formule (III)

$$X = C = N - R_1 \qquad \text{(III)}$$

dans laquelle X et R_1 ont la même signification que dans la formule (I),

en présence d'un agent alcalin tel qu'un hydroxyde métallique ou une amine tertiaire dans un solvant polaire, pour conduire, après neutralisation du milieu réactionnel précédée si l'on désire de l'évaporation du solvant et reprise par l'eau, aux dérivés de formule (I) qui sont éventuellement salifiés, par addition d'un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable,
ou si l'on désire séparés en leurs isomères puis éventuellement salifiés par addition d'un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable,

- soit l'on condense un dérivé de formule (IV)



(IV)

dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I) avec une amine de formule (V)

$R_1 - NH_2$ (V)

dans laquelle R_1 a la même signification que dans la formule (I),

par chauffage dans un solvant anhydre pour obtenir, après purification et neutralisation éventuelles, les composés de formule (I) dans lesquels X représente un atome d'oxygène,

qui sont ensuite éventuellement salifiés par un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable,
ou si l'on désire séparés en leurs isomères puis éventuellement salifiés par addition d'un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

12/ Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients inertes non toxiques.

13/ Compositions pharmaceutiques selon la revendication 12 utiles dans le traitement de l'hypertension artérielle et des états oedémateux.

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

2659080

N° d'enregistrement national

FR 9002659
FA 439464

RAPPORT DE RECHERCHE

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

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendications concernées de la demande examinée
X	EP-A-0 003 383 (A. CHRISTIAENS SA) * exemple 18; revendications 1,3,6,7 *; & FR-A-2416225 (cat. D)	1,11,12
Y	* exemples 18,20,24,27,32-35,37,41; revendications 1,3,6,7 *; & FR-A-2416225	1-8,11, 12
Y,D	FR-A-2 267 775 (A. CHRISTIAENS SA) * exemples 3,26,33,39,44-46,53,89; revendications 1,9-12,15 *	1-8,11, 12

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)

C 07 D 213/00
C 07 D 401/00

Date d'achèvement de la recherche
15-10-1990

Examinateur
VAN AMSTERDAM L.J.P.

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant

EPO FORM 1503 03.82 (P0413)