



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

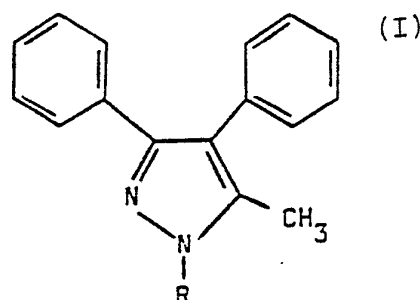
(51) Classification internationale des brevets³ : C07D231/12	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 83/ 00330 (43) Date de publication internationale: 3 février 1983 (03.02.83)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR82/00114 (22) Date de dépôt international: 6 juillet 1982 (06.07.82) (31) Numéro de la demande prioritaire: 81/13741 (32) Date de priorité: 15 juillet 1981 (15.07.81) (33) Pays de priorité: FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PHARMINDUSTRIE [FR/FR]; 35, quai du Moulin de Cage, F-92231 Gennevilliers (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : BONDIOU, Jean-Claude [FR/FR]; 36, place Jules Ferry, F-92120 Montrouge (FR). LEGRAND, Jean-Jacques [FR/FR]; 59, boulevard Saint-Marcel, F-75013 Paris (FR). (74) Mandataire: BLACHE, Yvon; P C U K Produits Chimiques Uguine Kuhlmann, Service Propriété Industrielle, Tour Manhattan-La Défense 2, 5 & 6, place de l'Iris, F-92400 Courbevoie (FR).		(81) Etats désignés: AU, DK, FI, HU, JP, NO, US. Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>

(54) Title: NEW PROCESS FOR THE PREPARATION OF DIPHENYL-3,4 METHYL-5 PYRAZOLE DERIVATIVES

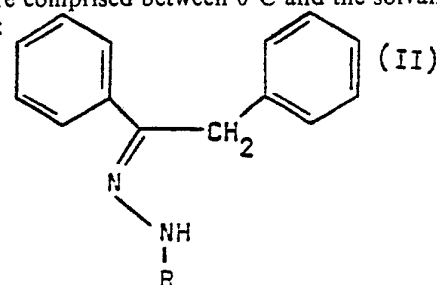
(54) Titre: NOUVEAU PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES DU DIPHENYL-3,4 METHYL-5 PYRAZOLE

(57) Abstract

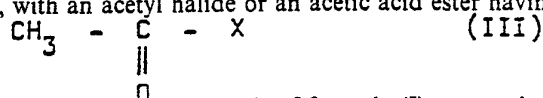
Process for the preparation of compounds having the formula:



wherein R is a straight or branched alkyl group, having from 1 to 6 atoms of carbon or a phenyl group, characterized in that a hydrazone is reacted within an aprotic polar solvent and at a temperature comprised between 0°C and the solvent boiling temperature, in presence of a base, said hydrazone having the formula:



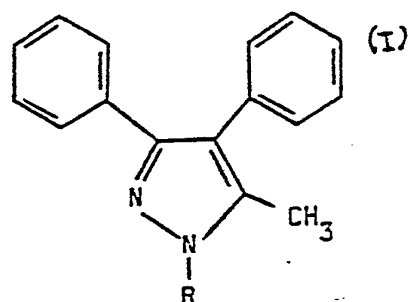
wherein R has the same meaning as in the formula (I), with an acetyl halide or an acetic acid ester having the formula:



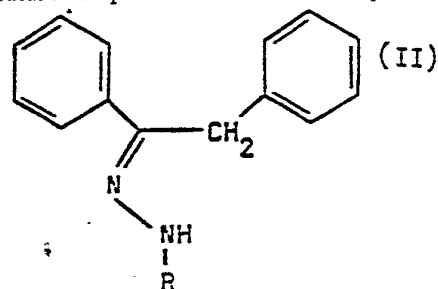
wherein X represents a halogen atom or a lower alkoxy group. The compounds of formula (I) are particularly useful for the preparation of drugs.

(57) Abrégé

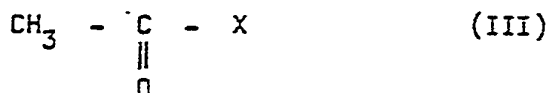
Procédé de préparation des composés de formule:



dans laquelle R est un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, ayant 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe phényle, caractérisé en ce que l'on fait réagir, au sein d'un solvant polaire aprotique et à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant, en présence d'une base, une hydrazone de formule:



dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I), avec un halogénure d'acétyle ou un ester de l'acide acétique de formule:



dans laquelle X désigne un atome d'halogène ou un groupe alcoxy bas. Les composés de formule (I) sont utilisables en particulier pour la préparation de médicaments.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

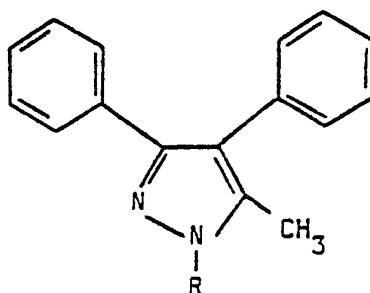
AT	Autriche	KP	République populaire démocratique de Corée
AU	Australie	LI	Liechtenstein
BE	Belgique	LK	Sri Lanka
BR	Brésil	LU	Luxembourg
CF	République Centrafricaine	MC	Monaco
CG	Congo	MG	Madagascar
CH	Suisse	MW	Malawi
CM	Cameroun	NL	Pays-Bas
DE	Allemagne, République fédérale d'	NO	Norvège
DK	Danemark	RO	Roumanie
FI	Finlande	SE	Suède
FR	France	SN	Sénégal
GA	Gabon	SU	Union soviétique
GB	Royaume-Uni	TD	Tchad
HU	Hongrie	TG	Togo
JP	Japon	US	Etats-Unis d'Amérique

- 1 -

Nouveau procédé de préparation de dérivés du diphényl-3,4
méthyl-5 pyrazole

La présente invention a pour objet un nouveau procédé de prépa-
5 ration de dérivés du diphényl-3,4 méthyl-5 pyrazole de formule
générale :

10



(I)

15

dans laquelle R représente un groupe alkyle, linéaire ou rami-
fié, comportant de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe phényle.

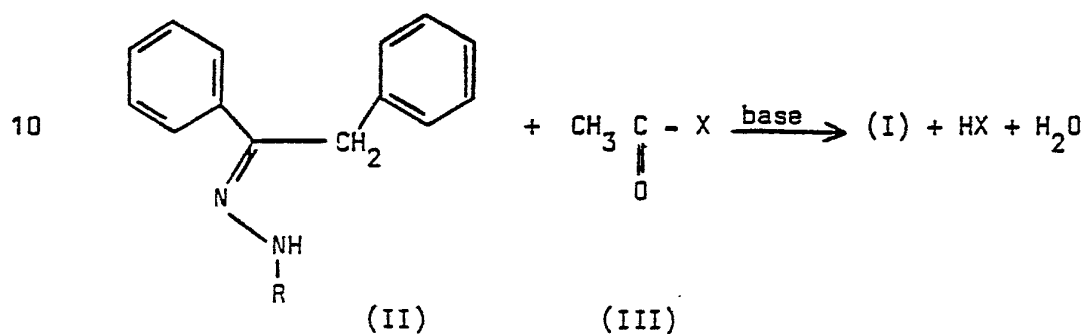
Il est déjà connu de préparer les composés de formule (I) par
20 réaction, à température élevée, d'une sydnone avec un hydrocar-
bure acétylénique (cf. brevet américain n° 3 254 093). Il est
également connu de préparer les diphényl-3,5 méthyl-1 pyrazole
et diphényl-1,3 pyrazole par réaction du butyllithium avec les
méthylhydrazone et phénylhydrazone dérivés de l'acétophénone,
25 condensation des produits obtenus avec respectivement le benzoate
de méthyle et le formiate de méthyle, et cyclisation en milieu
acide des produits obtenus (cf. BEAM, SANDIFER, FOOTE, HAUSER,
Synthetic Communications, 6 (1), 5-10, 1976).

30 Le procédé selon l'invention consiste à faire réagir, au sein
d'un solvant polaire aprotique et en présence d'une base, à une
température qui peut aller de 0°C jusqu'à la température d'ébul-
lition du solvant et qui est de préférence de 20°C à 80°C, une
hydrazone de formule (II), dans laquelle R a la même significa-
35 tion que dans la formule (I), avec un halogénure d'acétyle ou

- 2 -

un ester de l'acide acétique de formule (III), dans laquelle X désigne un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore, ou un groupe alcoxy bas, en particulier méthoxy ou éthoxy.

5 La réaction peut être schématisée comme suit :



15

Comme solvants polaires aprotiques utilisables on peut citer en particulier la N-méthylpyrrolidone et le diglyme (éther diméthyl-
thylique du diéthylèneglycol). Comme bases utilisables on peut
citer en particulier l'hydru de sodium ou de potassium, l'hy-
droxyde de potassium et les alcoolates de métaux alcalins,
particulièrement le méthylate de sodium et le tertiobutylate de
potassium. Comme composé de formule (III) on emploie de préfé-
rence un halogénure d'acétyl, en particulier le chlorure
d'acétyl.

25

Selon une première variante du procédé selon l'invention, on
fait d'abord réagir l'hydrazone de formule (II) avec la base
au sein du solvant polaire aprotique, à une température qui
peut aller de 0°C jusqu'à la température d'ébullition du sol-
vant et qui est de préférence de 20°C à 80°C, puis on fait
réagir in situ le produit intermédiaire ainsi formé avec le
composé de formule (III), à une température qui peut aller de
0°C jusqu'à la température d'ébullition du solvant et qui est
de préférence de 20°C à 80°C. Dans cette première variante la
base utilisée de préférence est l'hydru de sodium ou l'hydru de

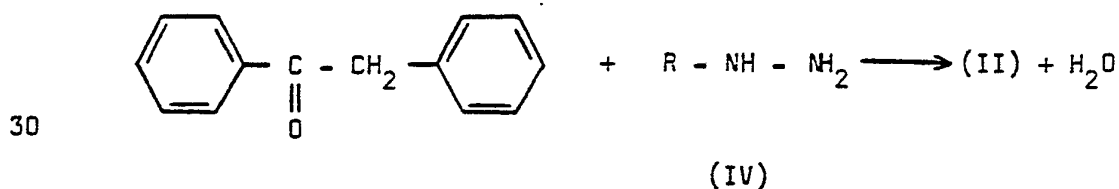
- 3 -

de potassium.

Selon une deuxième variante du procédé selon l'invention, on fait d'abord réagir l'hydrazone de formule (II) avec le composé de formule (III) sous forme d'halogénure d'acétyle au sein d'un solvant inerte tel qu'un hydrocarbure aromatique, en particulier le benzène ou le toluène, à une température de 0°C à 40°C et en présence d'une amine tertiaire telle que la pyridine ou la triéthylamine, puis on fait réagir le composé intermédiaire ainsi formé avec la base au sein du solvant polaire aprotique, à une température qui peut aller de 0°C jusqu'à la température d'ébullition du solvant et qui est de préférence de 20°C à 80°C. Dans cette deuxième variante la base utilisée de préférence est l'hydroxyde de sodium ou l'hydroxyde de potassium.

Les composés de formule (I) peuvent être isolés à partir des milieux réactionnels obtenus dans les procédés précédemment décrits en coulant le milieu réactionnel dans de l'eau à une température comprise entre 0°C et 20°C et en séparant le précipité formé.

Les hydrazones de formule (II) peuvent être préparées par condensation de la désoxybenzoïne avec les hydrazines de formule (IV), dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I), selon le schéma réactionnel suivant :



Cette condensation peut être effectuée en particulier au sein d'un hydrocarbure aromatique tel que le benzène ou le toluène, auquel cas il n'est pas nécessaire d'isoler l'hydrazone de

- 4 -

formule (II) si l'on pratique le procédé selon l'invention selon sa deuxième variante.

5 Les dérivés du diphenyl-3,4 méthyl-5 pyrazole de formule (I) sont des produits intermédiaires utilisables par exemple pour la préparation de médicaments.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans la limiter.

10 EXEMPLE 1 : Triphényl-1,3,4 méthyl-5 pyrazole

Sous atmosphère d'azote, 4,5 g d'hydruure de sodium à 80 %
($1,5 \cdot 10^{-1}$ mole) sont mis en suspension dans 50 ml de N-méthylpyrrolidone. On chauffe à 40°C et on introduit, en 30 minutes,
15 sous agitation, 14,25 g de la phénylhydrazone de la désoxybenzoïne ($5 \cdot 10^{-2}$ mole) dissous dans 90 ml de N-méthylpyrrolidone. On chauffe 4 heures à 60°C sous agitation, puis on refroidit à température ambiante et on introduit, en 15 minutes, 15 ml de chlorure d'acétyle dilués dans 10 ml de N-méthylpyrrolidone.
20 La solution rouge devient jaune. On agite 30 minutes à température ambiante, puis on coule dans 500 ml d'eau, sous agitation. On filtre le précipité obtenu et le lave par 3 fois 30 ml d'eau. On sèche sous vide jusqu'à poids constant. On obtient ainsi 14,5 g de triphényl-1,3,4 méthyl-5 pyrazole, ce qui correspond à un
25 rendement de 93,5 %.

Après recristallisation dans l'éthanol, ce produit fond à 148°C.

30 EXEMPLE 2 : Triphényl-1,3,4 méthyl-5 pyrazole

On opère comme à l'exemple 1, en partant de 2,85 g ($1 \cdot 10^{-2}$ mole) de la phénylhydrazone de la désoxybenzoïne, 3 ml de chlorure d'acétyle, et 1,62 g ($3 \cdot 10^{-2}$ mole) de méthylate de sodium à la place de l'hydruure de sodium. On obtient 1,25 g (ce qui
35 correspond à un rendement de 40 %) de triphényl-1,3,4 méthyl-5



- 5 -

pyrazole, qui fond à 147 - 148°C.

EXEMPLE 3 : Triphényl-1,3,4 méthyl-5 pyrazole

5 On opère comme à l'exemple 1, en partant de 2,85 g de la phénylhydrazone de la désoxybenzoïne, 3 ml de chlorure d'acétyle, et 1,12 g de tertiobutylate de potassium à la place de l'hydru de sodium. On obtient 1,56 g (ce qui correspond à un rendement de 50 %) de triphényl-1,3,4 méthyl-5 pyrazole, qui fond à 147-148°C.

10

EXEMPLE 4 : Triphényl-1,3,4 méthyl-5 pyrazole

On opère comme à l'exemple 1, en partant de 2,85 g de la phénylhydrazone de la désoxybenzoïne, 900 mg ($3 \cdot 10^{-2}$ mole) d'hydru de sodium à 80 %, et 3 ml d'acétate d'éthyle à la place du chlorure d'acétyle. On obtient 930 mg (ce qui correspond à un rendement de 30 %) de triphényl-1,3,4 méthyl-5 pyrazole, qui fond à 147 - 148°C.

20 EXEMPLE 5 : Triphényl-1,3,4 méthyl-5 pyrazole

On chauffe au reflux, pendant une heure, 25 g ($1,27 \cdot 10^{-1}$ mole) de désoxybenzoïne et 13,7 g ($1,27 \cdot 10^{-1}$ mole) de phénylhydrazine dans 100 ml de toluène. On refroidit à 40°C et on ajoute 14 g (1,78 . 10^{-1} mole) de pyridine. On introduit alors à 40°C, en 30 minutes, 13,9 g ($1,78 \cdot 10^{-1}$ mole) de chlorure d'acétyle. On agite 4 heures à 40°C. On ajoute 60 ml d'eau et on agite 10 minutes. On décante. La solution toluénique est concentrée sous pression réduite. L'huile obtenue est dissoute dans 175 ml de N-méthyl pyrrolidone. On ajoute 1,2 g de potasse en pastille et on agite 6 heures à température ambiante. On verse la solution rouge obtenue dans 300 ml d'eau. On essore le précipité formé. On obtient ainsi 31,2 g (ce qui correspond à un rendement de 79 % par rapport à la désoxybenzoïne) de triphényl-1,3,4 méthyl-5 pyrazole, dont le point de fusion, après recristallisa-

35



- 6 -

tion dans l'éthanol, est 148°C.

La désoxybenzoïne utilisée comme produit de départ a été préparée par le procédé de A. ROSENTHAL et M. YALPANI, Can. J. Chem. 43 (12), 3449 - 3451, (1965).

EXEMPLE 6 : Diméthyl-1,5-diphényl-3,4 pyrazole

Sous atmosphère d'azote, 4 g d'hydrure de sodium à 80 %
10 (1,3 . 10⁻¹ mole) sont mis en suspension dans 30 ml de N-méthyl pyrrolidone. On ajoute à 40°C, sous agitation, en 30 minutes, 9 g (4 . 10⁻² mole) de la méthylhydrazone de la désoxybenzoïne en solution dans 60 ml de N-méthyl pyrrolidone. On chauffe
4 heures, sous agitation, à 60°C. Puis, après avoir refroidi
15 à température ambiante, on ajoute en 15 minutes 9 ml de chlorure d'acétyle en solution dans 10 ml de N-méthyl pyrrolidone. La solution jaune obtenue est alors versée, sous agitation, dans 500 ml d'eau. On essore le précipité obtenu, le lave par 3 fois 30 ml d'eau et le sèche sous vide. On obtient ainsi 5 g de
20 diméthyl-1,5 diphényl-3,4 pyrazole, qui fond à 122°C, ce qui correspond à un rendement de 55 %.

La méthylhydrazone de la désoxybenzoïne utilisée comme produit de départ a été préparée par le procédé décrit par Th. KAUFFMANN
25 et Coll. Angew. Chem. 72, 752, (1960).

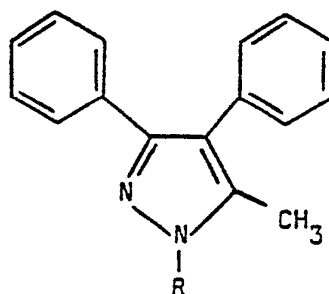
- 7 -

Revendications de brevet

1. Procédé de préparation des composés de formule :

5

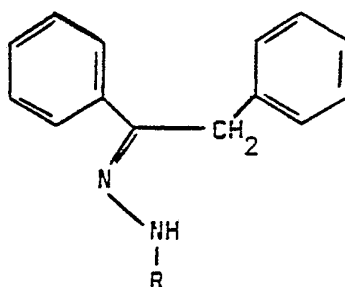
10



(I)

dans laquelle R est un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, ayant 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe phényle, caractérisé en ce que l'on fait réagir, au sein d'un solvant polaire aprotique et à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant, en présence d'une base, une

20



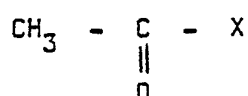
(II)

25

dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I), avec un halogénure d'acétyle ou un ester de l'acide acétique de

30

formule :



(III)

- 8 -

dans laquelle X désigne un atome d'halogène ou un groupe alcoxy bas.

5 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction est effectuée à une température de 20°C à 80°C.

10 3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait d'abord réagir l'hydrazone de formule (II) avec la base au sein du solvant polaire aprotique, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant, puis fait réagir in situ le produit intermédiaire ainsi formé avec le composé de formule (III), à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant.

15 4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que, dans les deux étapes de la réaction, la température est de 20°C à 80°C.

20 5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 et 4, caractérisé en ce que la base utilisée est l'hydruure de sodium ou l'hydruure de potassium.

25 6. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait d'abord réagir l'hydrazone de formule (II) avec le composé de formule (III) sous forme d'halogénure d'acétyle au sein d'un hydrocarbure aromatique, à une température de 0°C à 40°C et en présence d'une amine tertiaire, puis fait réagir le composé intermédiaire ainsi formé avec la base au sein du solvant polaire aprotique, à une température comprise entre 0°C
30 et la température d'ébullition du solvant.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que, dans la deuxième étape de la réaction, la température est de 20°C à 80°C.



- 9 -

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 6 et 7, caractérisé en ce que la base utilisée est l'hydroxyde de sodium ou l'hydroxyde de potassium.
- 5 9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le composé de formule (III) utilisé est un halogénure d'acétyl.
- 10 10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 6 à 9, caractérisé en ce que l'halogénure d'acétyl utilisé est le chlorure d'acétyl.
- 15 11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que le solvant polaire aprotique est la N-méthylpyrrolidone ou le diglyme.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 82/00114

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ³ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl. ³ : C 07 D 231/12														
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; margin: 5px 0;">Minimum Documentation Searched ⁴</div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 25%; border-bottom: 1px solid black;">Classification System</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 5px;">Int. Cl.³</td> <td style="padding: 5px;">C 07 D 231/00</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; margin: 5px 0;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵</div>			Classification System	Classification Symbols	Int. Cl. ³	C 07 D 231/00								
Classification System	Classification Symbols													
Int. Cl. ³	C 07 D 231/00													
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴ <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black;">Category ⁶</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷</th> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black;">Relevant to Claim No. ¹⁸</th> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">FR, A, 1562151 (J.R.GEIGY S.A.) 04 April 1969, see page 3 ---</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">GB, A, 1373212 (J. WYETH and BROTHER) 06 November 1974, see page 2 ---</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">Chemistry of Heterocyclic Compounds, volume 22, 1967, R.L. Wiley Inter-science (New York, US) "Synthesis from \propto - halocarbonyl compounds with mono- and di-thiocarbohydrazides" pages 20-22 -----</td> <td></td> </tr> </table>			Category ⁶	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸	A	FR, A, 1562151 (J.R.GEIGY S.A.) 04 April 1969, see page 3 ---	1	A	GB, A, 1373212 (J. WYETH and BROTHER) 06 November 1974, see page 2 ---	1	A	Chemistry of Heterocyclic Compounds, volume 22, 1967, R.L. Wiley Inter-science (New York, US) "Synthesis from \propto - halocarbonyl compounds with mono- and di-thiocarbohydrazides" pages 20-22 -----	
Category ⁶	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸												
A	FR, A, 1562151 (J.R.GEIGY S.A.) 04 April 1969, see page 3 ---	1												
A	GB, A, 1373212 (J. WYETH and BROTHER) 06 November 1974, see page 2 ---	1												
A	Chemistry of Heterocyclic Compounds, volume 22, 1967, R.L. Wiley Inter-science (New York, US) "Synthesis from \propto - halocarbonyl compounds with mono- and di-thiocarbohydrazides" pages 20-22 -----													
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>[*] Special categories of cited documents: ¹⁵</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>														
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> Date of the Actual Completion of the International Search ¹ 02 September 1982 (02.09.82) </td> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> Date of Mailing of this International Search Report ² 24 September 1982 (24.09.82) </td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> International Searching Authority ¹ European Patent Office </td> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> Signature of Authorized Officer ²⁰ </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search ¹ 02 September 1982 (02.09.82)	Date of Mailing of this International Search Report ² 24 September 1982 (24.09.82)	International Searching Authority ¹ European Patent Office	Signature of Authorized Officer ²⁰								
Date of the Actual Completion of the International Search ¹ 02 September 1982 (02.09.82)	Date of Mailing of this International Search Report ² 24 September 1982 (24.09.82)													
International Searching Authority ¹ European Patent Office	Signature of Authorized Officer ²⁰													

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 82/00114

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ¹		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB. ³ : C 07 D 231/12		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ		
Documentation minimale consultée ⁴		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB. ³ :	C 07 D 231/00	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁵		
III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁴		
Catégorie ⁶	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹⁷	N° des revendications visées ¹⁸
A	FR, A, 1562151 (J.R. GEIGY S.A.) 4 avril 1969, voir page 3 ---	1
A	GB, A, 1373212 (J. WYETH and BROTHER) 6 novembre 1974, voir page 2 ---	1
A	Chemistry of Heterocyclic Compounds, volume 22, 1967, R.L. Wiley Inter- science (New York, US) "Synthesis from α-halocarbonyl compounds with mono- and di-thiocarbohydrazides" pages 20-22 -----	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités: ¹⁵</p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« 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)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à 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</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« 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.</p> <p>« & » document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée ¹	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale ²	
2 septembre 1982	24 septembre 1982	
Administration chargée de la recherche internationale ¹	Signature du fonctionnaire autorisé ²⁰	
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	G. L. N. Kruidenier	