

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 470 128

A2

**DEMANDE
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

(21)

N° 79 28915

Se référant : au brevet n° 79.14979 du 12 juin 1979.

(54) Nouveaux dérivés du tétrahydropyridinyl-indole, leurs sels, procédé de préparation, application à titre de médicaments et compositions les renfermant.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 D 401/04; A 61 K 31/44.

(22) Date de dépôt..... 23 novembre 1979.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 22 du 29-5-1981.

(71) Déposant : ROUSSEL-UCLAF, société anonyme régie selon les articles 118 à 150 de la loi
sur les sociétés commerciales, résidant en France.

(72) Invention de : Lucien Nedelec, Jacques Guillaume et Claude Dumont.

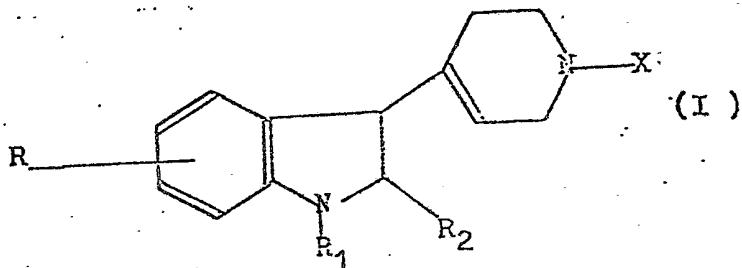
(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Hubert Fritel, Roussel-Uclaf,
102, route de Noisy, 93230 Romainville.

Certificat(s) d'addition antérieur(s) :

Dans sa demande de brevet français déposée le 12 Juin 1979 sous le numéro 79-14979, sous forme de division et transformée en demande de brevet indépendant le 5 Novembre 1979, la demanderesse a décrit et revendiqué de nouveaux 5 dérivés du tétrahydropyridin-4-yl-indole et leurs sels, le procédé de préparation, l'application à titre de médicaments desdits produits, et les compositions les renfermant.

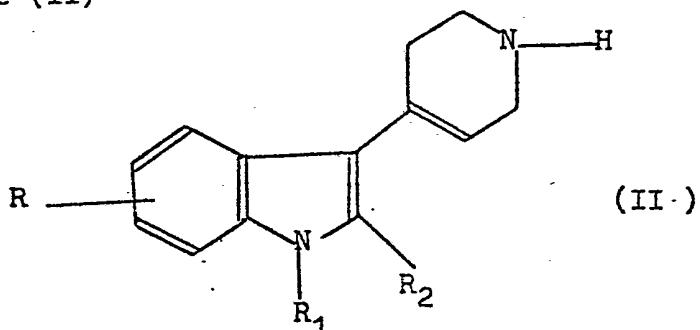
Le brevet principal, c'est-à-dire, la demande de brevet français numéro 79-14979 a décrit plus particulièrement de nouveaux 10 dérivés du tétrahydropyridin-4-yl-indole, ainsi que leur sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (I)



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical alcoxy renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, R₁ et R₂ représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, X représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle renfermant de 4 à 7 atomes de carbone 20 alcynyle ou alcényle, renfermant de 2 à 5 atomes de carbone ou aralcoyle renfermant de 7 à 12 atomes de carbone, étant entendu que si X représente un radical méthyle, un au moins des substituants R, R₁ et R₂ a plus d'un atome de carbone, que si X représente un radical alcoyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, R ne peut représenter un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy renfermant de 1 à 3 atomes de carbone, et que si X représente un radical benzyle, l'un au moins des substituants R, R₁ et R₂ ne représente pas un atome d'hydrogène.

Le brevet principal a revendiqué également un procédé 30 de préparation des dérivés du tétrahydropyridin-4-yl-indole répondant à la formule (I) ci-dessus, ainsi que leurs sels, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on fait réagir un produ

de formule (II)



(II -)

dans laquelle R , R₁ et R₂ ont la signification déjà énoncée, avec un halogénure de formule générale

5 Hal - X (III)

dans laquelle Hal représente un atome de chlore, de brome ou d'iode et X a la signification déjà énoncée, pour obtenir un produit de formule (I) que l'on isole et, le cas échéant, traite par un acide pour en former le sel.

10 Le brevet principal a encore revendiqué l'application à titre de médicaments des dérivés répondant à la formule générale (I) ci-dessus, et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, ainsi que les compositions pharmaceutiques renfermant, à titre de principe actif un au moins des dérivés précités ou 15 un de ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

La présente demande de certificat d'addition, à la réalisation de laquelle ont participé Messieurs Lucien NEDELEC, Jacques GUILLAUME et Claude DUMONT a pour objet d'illustrer par 20 de nouveaux exemples, l'invention décrite dans le brevet principal.

Elle concerne plus particulièrement les dérivés répondant à la formule (I) du brevet principal dont les noms suivent :

25 Le 5-chloro 3-(1-pentyl 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4 yl) 1H-indole,

Le 5-chloro 3-/1-(2-phényléthyl) 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl/ 1H-indole,

Le 5-chloro 3-(1-butyl 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 1H-indole,

30 Le 5-chloro 3-/1-(2-propényl) 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 1H-indole,

Le 5-chloro 3-(1-méthyl 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 1H-indole,
et leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.

5 Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, propionique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alkanesulfoniques, tels que les acides méthane ou éthanesulfoniques, arylsulfoniques, tels que les acides benzène ou paratoluène sulfoniques ou arylcarboxyliques.

Parmi les dérivés préférés de l'invention, on retient plus particulièrement les produits préparés en exemples.

Le chlorhydrate du 5-chloro 3-(1-pentyl 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 1H-indole,

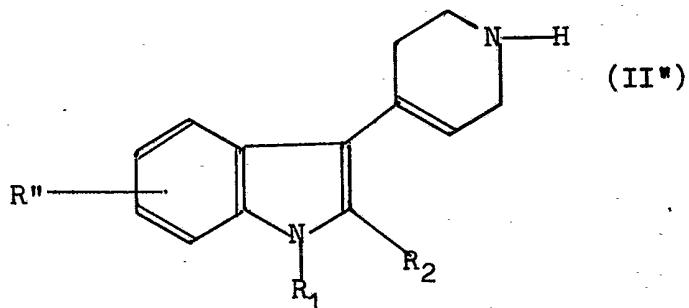
Le chlorhydrate du 5-chloro 3-(1-(2-phényléthyl) 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 1H-indole,

20 Le chlorhydrate du 5-chloro 3-(1-butyl 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 1H-indole,

Le chlorhydrate du 5-chloro 3-(1(2-propényl) 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 1H-indole,

25 Le chlorhydrate du 5-chloro 3-(1-méthyl 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 1H-indole.

La présente demande a également pour objet un procédé de préparation des dérivés de formule (I') tels que définis ci-dessus, ainsi que de leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques, caractérisé en ce que l'on fait réagir 30 un produit de formule (II")



dans laquelle R'' représente un atome de chlore en position 5

de l'indole, et R₁ et R₂ représentent un atome d'hydrogène,
avec un halogénure de formule générale:



dans laquelle Hal représente un atome de chlore, de brome
5 ou d'iode et X'' représente un radical pentyl, phénetyl,
butyl, propen-2-yl ou méthyle, pour obtenir un dérivé de
formule générale (I) tel que défini ci-dessus que l'on
isole et, le cas échéant, traite par un acide pour en for-
mer le sel.

10 Les produits objet de la présente demande comme les
produits du brevet principal possèdent de très intéressantes
propriétés pharmacologiques; ils sont doués, notamment, de
propriétés antidépressives, neuroleptiques et antiémétiques.

Ces propriétés justifient l'utilisation des nouveaux
15 dérivés du tétrahydropyridin-4-yl-indole et de leurs sels à
titre de médicaments. La présente demande a ainsi, également
pour objet l'application, à titre de médicaments, des nouveaux
dérivés du tétrahydropyridin-4-yl-indole, tels que définis
ci-dessus, ainsi que de leurs sels d'addition avec les acides
20 pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les médicaments, objet de l'invention, on re-
tient, tout particulièrement les médicaments caractérisés en
ce qu'ils sont constitués par les nouveaux dérivés du tétra-
hydropyridin-4-yl-indole dont les noms suivent :

25 Le chlorhydrate du 5-chloro 3-(1-butyl 1,2,3,6-tétrahydropy-
ridin-4-yl) 1H-indole,
Le chlorhydrate du 5-chloro 3-(1-(2-propényl) 1,2,3,6-tétra-
hydropyridin-4-yl) 1H-indole,
Le chlorhydrate du 5-chloro 3-(1-méthyl 1,2,3,6-tétrahydro-
30 pyridin-4-yl) 1H-indole.

Les médicaments, objet de la présente invention,
trouvent, par exemple, leur emploi dans le traitement des
troubles psychiques, des troubles du comportement, des trou-
bles caractériels, ainsi que dans le traitement des vomisse-
35 ments et nausées de toutes origines.

La dose usuelle, variable selon le produit utilisé,
le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exem-
ple, de 5 mg à 200 mg par jour, par voie orale chez l'homme,

du produit de l'exemple 3.

L'invention a enfin pour objet les compositions pharmaceutiques qui renferment, au moins, un dérivé précité ou l'un de ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, à titre de principe actif.

A titre de médicaments, les dérivés, objets de la présente demande, et leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent être incorporés dans des préparations pharmaceutiquement destinées à la voie digestive ou parentérale.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être, par exemple, solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés, simples ou dragéifiés, les 15 gélules, les capsules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Elles ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabeique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Il va être donné maintenant, à titre non limitatif, des exemples de mise en oeuvre de l'invention.

EXEMPLE 1 : Chlorhydrate du 5-chloro 3-/(1-pentyl) 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl / 1H-indole.

Stade A : 5-chloro 3-/1-pentyl 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl/1H-indole.

On agite pendant 4 heures à température ambiante, sous atmosphère inerte 12 g du 5-chloro 3-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 1H-indole dissous dans 120 cm³ de diméthylformamide, avec 11 g de carbonate de sodium et 9,6 cm³ d'iodopentane, dilués avec 360 cm³ d'eau distillée, laisse précipiter, essore, rince à l'eau, puis à l'éthanol, sèche sous vide en présence d'un deshydratant, purifie par recristallisation dans l'éthanol et obtient 7,55 g du produit cherché fondant à 200-202°C.

Stade B : Chlorhydrate du 5-chloro 3-/(1-pentyl) 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl/ 1H-indole.

On met en suspension les 7,5 g du produit obtenu au stade A dans 75 cm³ d'éthanol, glace, ajoute jusqu'à pH acide de l'éthanol chlorhydrique en solution saturée, agite 1 heure à 0°C, essore, rince à l'éthanol, sèche sous vide, récupère 11,8 g de produit brut que l'on recristallise dans l'éthanol, et obtient 7,38 g de cristaux jaunes du produit cherché, fondant à 235°C.

10 Analyse : C₁₈ H₂₄ Cl₂ N₂ = 339,302
Calculé : C% 63,71 H% 7,13 Cl% 20,9 N% 8,26
Trouvé : 63,5 7,1 20,6 8,4

Le 5-chloro 3-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 1H-indole de départ peut être préparé selon un procédé décrit dans le brevet belge No 858 101.

Exemple 2 : Chlorhydrate du 5-chloro 3/1-(2-phényléthyl) 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl/ 1H-indole.

Stade A : 5-chloro 3-/1-(2-phényléthyl) 1,2,3,6-tétrahydro-pyridin-4-yl/ 1H-indole.

20 On agite pendant 5 heures à 47°C, sous atmosphère inerte, 8,147 g du 5-chloro 3-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 1H-indole dissous dans 105 cm³ de diméthylformamide, avec 7,42 g de carbonate de sodium et 5,95 cm³ de bromure de β-phényléthyle, laisse refroidir, dilue à l'eau jusqu'à 300 cm³, laisse cristalliser, agite une heure, essore, rince à l'eau, à l'éthanol à 50%, sèche sous vide en présence d'un deshydratant, purifie par chromatographie sur colonne de silice (éluant chloroforme-éthanol -TEA 6/3/1) puis par recristallisation dans l'éthanol et obtient 8,3 g du produit cherché fondant à 191°C.

Stade B : Chlo hydrate du 5-chloro 3/1-(2-phényléthyle) 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl/ 1H-indole.

On met en suspension 7,89 g du produit obtenu au stade A dans 75 cm³ d'éthanol, glace, ajoute jusqu'à pH acide de l'éthanol chlorhydrate en solution saturée, agite une heure, laisse reposer 2 heures à 0°C, essore, rince à l'éthanol, sèche sous vide, récupère 8,67 g de produit brut que l'on recristallise dans l'éthanol, et obtient 5,6 g de cristaux jaunes pâle du produit cherché, fondant à 240°C (Masuenne)

Analyse : C₂₁ H₂₂ Cl₂ N₂ = 373,328

Calculé : C% 67,56 H% 5,93 Cl% 18,99 N% 7,5

Trouvé : 67,3 5,9 19,3 7,3

Exemple 3 : Chlorhydrate du 5-chloro 3-/(1-butyl) 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl/ 1H-indole.

Stade A : 5-chloro 3-/1-butyl 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl/ 1H-indole.

On agite pendant 2 heures 30 à 50°C, sous atmosphère inerte,
9,5 g du 5-chloro 3-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 1H-
10 indole dissous dans 180 cm³ de diméthylformamide, avec 8,7g
de carbonate de sodium et 5,85 cm³ de bromure de n-butyle,
laisse refroidir, dilue avec 360 cm³ d'eau, laisse cristal-
liser, filtre, rince à l'eau, reprend à l'acétate d'éthyle,
lave à l'ammoniaque diluée,, à l'eau, à l'eau salée, sèche
15 en présence d'un deshydratant, évapore à sec, purifie par
recristallisation dans l'éthanol et obtient 6,27 g du pro-
duit cherché fondant à 198-199°C.

Stade B : Chlorhydrate du 5-chloro 3-/(1-butyl) 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl/ 1H-indole.

20 On met en suspension 8 g du produit tel qu'obtenu au stade
A dans 80 cm³ d'éthanol, glace, ajoute jusqu'à pH acide de
l'éthanol chlorhydrique en solution saturée, agite 3 heures
sous atmosphère inerte à 0°C, filtre, rince à l'éthanol,
sèche sous vide, récupère 8,35 g de produit brut que l'on
25 recristallise dans l'éthanol, et obtient 7,23 g de cristaux
jaune pâle du produit cherché, fondant à 233-235°C.

Analyse : C₁₇ H₂₂ Cl₂ N₂ = 325,294

Calculé : C% 62,77 H% 6,81 Cl% 21,80 N% 8,61

Trouvé : 62,7 6,9 21,6 8,4

30 Exemple 4 : Chlorhydrate du 5-chloro 3-/1-(2-propényl) 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl/ 1H-indole.

Stade A : 5-chloro 3-/1-(2-propényl) 1,2,3,6-tétrahydropyri-
din-4-yl/ 1H indole.

On agite pendant 1 heure 30 à température ambiante, sous
35 atmosphère inerte 11,6 g du 5-chloro 3-(1,2,3,6-tétrahydro-
pyridin-4-yl) 1H-indole dissous dans 170 cm³ de diméthyl-
formamide, avec 13,5 g de carbonate de sodium et 5,7 cm³ de
bromure d'allyle, ajoute en 15 mn 340 cm³ d'eau, laisse
précipiter en agitant 1 heure 30, essore, rince à l'eau,

puis à l'éthanol, sèche sous vide en présence d'un deshydratant, et obtient 6,13g du produit cherché fondant à 130 -131°C.

Stade B : Chlorhydrate du 5-chloro 3/1-(2-propényl) 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl/ 1H-indole.

- 5 On met en suspension les 6,13 g du produit obtenu au stade A dans 65 cm³ d'éthanol, glace, ajoute jusqu'au pH acide de l'éthanol chlorhydrique en solution saturée, agite 1 heure sous atmosphère inerte à 0°C, essore, rince à l'éthanol, sèche sous vide à 70°C, récupère 6,73 g de produit brut que 10 l'on recristallise dans l'éthanol, et obtient 5,07 g de cristaux jaunes du produit cherché, fondant à 203°C.

Analyse : C₁₆ H₁₈ Cl₂ N₂ = 309,24

Calculé : C% 62,14 H% 5,86 Cl% 22,92 N% 9,05

Trouvé : 61,9 5,9 22,7 8,9

- 15 Exemple 5 : Chlorhydrate du 5-chloro 3-/(1-méthyl) 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl/ 1H-indole.

En opérant selon un procédé identique à celui décrit à l'exemple 1, en partant d'iodure de méthyle, au lieu d'iodopente ne on obtient des cristaux du produit cherché fondant à 265°C.

20 Analyse : C₁₄ H₁₆ Cl₂ N₂ = 283,208

Calculé : C% 59,37 H% 5,69 Cl% 25,04 N% 9,89

Trouvé 58,5 5,6 24,7 9,6

Exemple 6 :

On a préparé des comprimés répondant à la formule :

- 25 - Chlorhydrate du 5-chloro 3-(1-butyl) 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 1H-indole 25 mg
 - Excipient q.s. pour un comprimé terminé à 100 mg
 (Détail de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium).

30 Exemple 7 :

On a préparé des comprimés répondant à la formule :

- Chlorhydrate du 5-chloro 3-1-méthyl 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 1H-indole 25 mg
 - Excipient q.s. pour un comprimé terminé à 100 mg
 35 (Détail de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium).

ETUDE PHARMACOLOGIQUE.

- 1) - Antagonisme à l'égard des stéréotypies à l'apomorphine.

Les essais sont utilisés sur des lots de 5 rats selon un

protocole inspiré de JANSSEN et col. (Arzneim. Forsch. 1965, 15, 104-117; 1967, 17, 841-854). Chaque animal est placé individuellement dans une boîte en plexiglas (20 X 10 X 10 cm; NICOLFT) dont le fond est recouvert d'une mince couche de 5 frisure de bois.

Une dose de 1,5 mg/kg de chlorhydrate d'apomorphine est injectée par voie intraveineuse, 1/2 heure après l'administration intrapéritonéale du composé étudié.

Les animaux sont observés pendant une minute, 15 minutes 10 après l'injection de l'anomorphine. Les mouvements stéréotypés de la sphère buccale sont évalués selon BOISSIER et SIMON (Thérapie, 1970, 25, 933-949) : pas de réaction caractéristique (0), quelques reniflements, léchages et mâchonnements (1), reniflements intenses et léchages continus (2), 15 mâchonnements continus (3).

L'intensité des stéréotypies est exprimée sous la forme d'un score compris entre 0 et 15 correspondant à la somme des valeurs obtenues sur les 5 rats d'un lot, 15 minutes après l'injection de l'apomorphine.

20 La dose des composés qui réduit d'environ 50% la somme des scores est de 15 mg/kg pour le composé de l'exemple 3 et de 6 mg/kg pour les composés des exemples 4 et 5.

2) - Antagonisme de la catalepsie induite par la prochlorpemazine.

25 Les essais sont réalisés sur des lots de 5 rats mâles de 100 g environ.

Le composé étudié est administré par voie intrapéritonéale simultanément avec une dose de 15 mg/kg de prochlorpemazine par voie intrapéritonéale.

30 La catalepsie est appréciée toutes les heures pendant 7 heures suivant le test de croissement des pattes homolatérales (BOISSIER, SIMON, Therapie, 1963, 18, 1257-1277) avec la cotation suivante :

35 L'animal refuse le croissement des pattes antérieures avec les pattes postérieures homolatérales (0), il accepte le croissement recherché seulement d'un côté (0,5), il accepte le croissement des deux côtés (1).

Le composé de l'exemple 3 s'oppose fortement à la catalepsie induite par la prochlorpemazine à la dose de 20 mg/kg.

3) - Activité antiémétique.

L'antagonisme vis-à-vis des vomissements provoqués par l'apomorphine est étudié chez le chien (CHEN et ENSOR J. Pharmac. Therap. 1959, 93, 245-250).

5 Le nombre des vomissements provoqués par une injection sous cutanée de 0,1 mg/kg de chlorhydrate d'apomorphine est déterminé sur chaque animal 8 jours avant l'essai.
Le composé étudié, mis en solution aqueuse, est administré par voie sous-cutanée à des doses variables une demi-heure 10 avant le chlorhydrate d'apomorphine.

Le composé de l'exemple 2 réduit d'environ 50% les vomissements provoqués par l'apomorphine à la dose de 2 mg/kg.

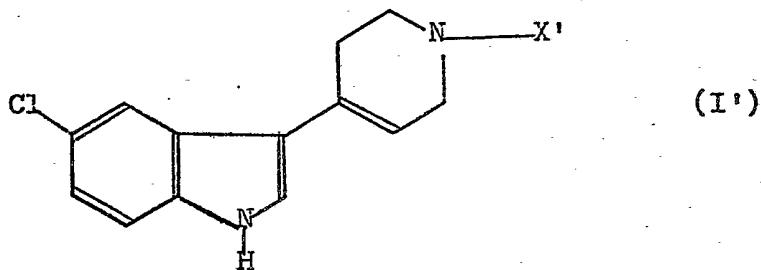
4) - Etude de la toxicité aigüe.

La toxicité aigüe est déterminée sur des lots de dix souris pesant 20 g environ, auxquelles on administre par voie intraperitoneale des doses croissantes du composé étudié.
La mortalité est relevée 48 heures après l'administration du composé.

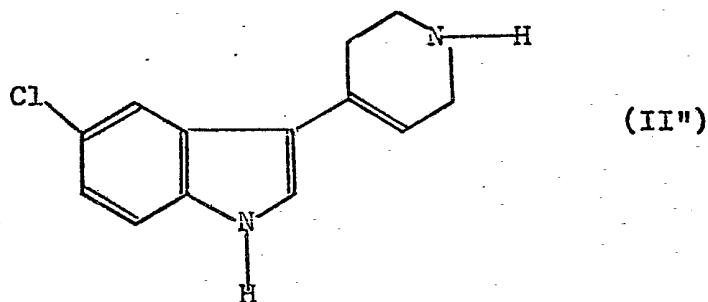
La dose létale 50 (DL_{50}) des composés des exemples 3 et 4 20 est égale à 400 mg/kg: celle des composés des exemples 1 et 2 est respectivement égale à 70 et 500 mg/kg et celle du composé de l'exemple 5 est supérieure à 200 mg/kg.

REVENDICATIONS

1) - Les produits conformes à la formule (I) de la revendication 1 du brevet principal qui sont représentés par la formule générale (I'), dans laquelle X' représente un radical pentyl, 2-phénylethyl, butyl ou propén-2-yl, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.



- 2) - Le chlorhydrate du 5-chloro 3-(1-pentyl 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 1H-indole.
- 3) - Le chlorhydrate du 5-chloro 3-(1-(2-phénylethyl) 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 1H-indole.
- 4) - Le chlorhydrate du 5-chloro 3-(1-butyl 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 1H-indole.
- 5) - Le chlorhydrate du 5-chloro 3-(1-(2-propényl) 1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl) 1H-indole.
- 15 6) - Procédé de préparation des dérivés du tétrahydropyridin-4-yl-indole tels que définis à la revendication 1, ainsi que leurs sels, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II'')



avec un halogénure de formule générale

Hal - X" (III")

dans laquelle Hal représente un atome de chlore, de brome ou d'iode et X" représente un radical pentyl, phénéthyl, butyl, ou propèn-2-yl, pour obtenir un dérivé de formule générale (I') tel que défini à la revendication 1, que l'on isole et, le cas échéant, traite par un acide pour en former le sel.

7) - Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouveaux dérivés du tétrahydropyridin-4-yl-indole tels que définis à la revendication 1, ainsi que par leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

8) - Médicaments, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les nouveaux dérivés du tétrahydropyridin-4-yl-indole tels que définis à la revendication 4 ou 5.

9) - Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à la revendication 7 ou 8.