



# BREVET D'INVENTION

NUMERO DE PUBLICATION : 1003632A3

NUMERO DE DEPOT : 8901293

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

Classif. Internat.: C07H A61K

Date de délivrance : 12 Mai 1992

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 04 Décembre 1989 à 10h00  
à l' Office de la Propriété Industrielle

## ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : SANDOZ S.A.  
Lichtstrasse 35, 4002 BALE(SUISSE)

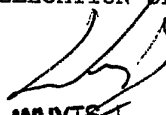
représenté(e)(s) par : WYMANN Gérard, SANDOZ A.G., Département des Brevets et Marques - CH 4002 Bale SUISSE.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : NOUVEAUX DERIVES DE L'ADENOSINE, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION COMME MEDICAMENTS.

Priorité(s) 13.12.88 DE DEA 3841881

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

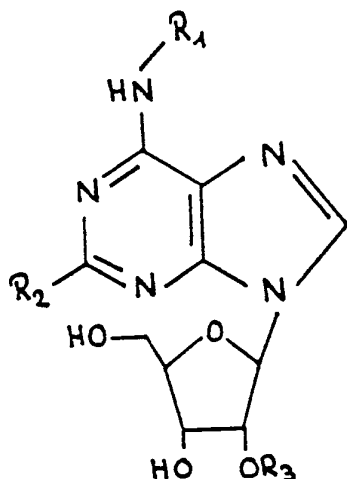
Bruxelles, le 12 Mai 1992  
PAR DELEGATION SPECIALE:

  
WUYTS  
Directeur

Nouveaux dérivés de l'adénosine, leur préparation et leur utilisation comme médicaments

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de l'adénosine, leur préparation et leur utilisation comme médicaments.

L'invention concerne en particulier les composés de formule I

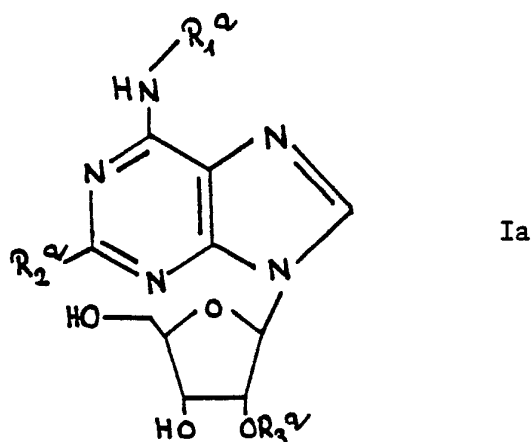


I

dans laquelle

- $R_1$  signifie un groupe allyle, méthallyle, alcynyle en  $C_3-C_7$ , cycloalkyle en  $C_3-C_8$  à chaîne droite ou ramifiée, phényle portant 1 ou 2 substituants choisis parmi les halogènes ayant un nombre atomique de 9 à 35 et les groupes alkyle en  $C_1-C_4$ , alcoxy en  $C_1-C_4$  et  $CF_3$ , ou (phényl)-alkyle en  $C_2-C_4$ , dans lequel le cycle phényle porte éventuellement 1 ou 2 substituants choisis parmi les halogènes ayant un nombre atomique de 9 à 35 et les groupes alkyle en  $C_1-C_4$ , alcoxy en  $C_1-C_4$  et  $CF_3$ ,
- $R_2$  signifie l'hydrogène, un halogène ayant un nombre atomique de 9 à 35 ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  ou cycloalkyle en  $C_3-C_5$  et
- $R_3$  signifie un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ .

Parmi les composés de formule I, les composés préférés sont ceux de formule Ia



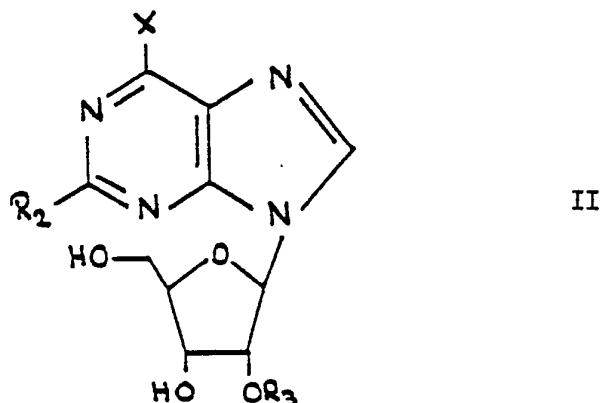
dans laquelle

- $R_1^a$  signifie un groupe allyle, prop-2-ynyle, cyclopropyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, p-méthoxyphényle, p-chlorophényle, p-fluorophényle ou (R)-phényl- $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}$ ,
- $R_2^a$  signifie l'hydrogène, le brome ou un groupe méthyle ou cyclopentyle et
- $R_3^a$  signifie un groupe méthyle ou éthyle.

Dans la formule I, halogène ayant un nombre atomique de 9 à 35 signifie le fluor, le chlore ou le brome, les groupes alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$  signifient un groupe méthyle, éthyle, n-propyle, iso-propyle, n-butyle, iso-butyle ou tert.-butyle et les groupes alcoxy en  $\text{C}_1\text{-C}_4$  signifient un groupe méthoxy, éthoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, iso-butoxy ou tert.-butoxy.

Lorsque  $R_1$  signifie un groupe (phényl)-alkyle en  $\text{C}_2\text{-C}_4$ , le groupe alkylène peut être à chaîne droite ou ramifié et signifie par exemple un groupe éthylène ou isopropylène. Le groupe alcynyle qui peut être à chaîne droite ou ramifiée, signifie spécialement un groupe prop-1-ynyle, prop-2-ynyle ou but-2-ynyle. Le groupe cycloalkyle en  $\text{C}_3\text{-C}_8$  signifie un groupe cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle ou cyclooctyle.

L'invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule I, procédé selon lequel on fait réagir un composé de formule II



dans laquelle

$R_2$  et  $R_3$  ont les significations indiquées plus haut et  $X$  signifie un halogène, avec un composé de formule



dans laquelle

$R_1$  a la signification indiquée plus haut.

Le procédé ci-dessus est effectué avantageusement en chauffant le composé de formule II avec le composé de formule III à une température comprise entre 80 et 120°C, de préférence à la température d'ébullition, éventuellement en présence d'un solvant tel que le dioxanne.

Dans les composés de formule II, qui sont utilisés comme produit de départ dans ce procédé,  $X$  signifie avantageusement le chlore ou le brome, spécialement le chlore. Les composés de formule II ainsi que leur procédé de préparation sont décrits dans la demande de brevet européen n° 269 574.

Les dérivés de l'adénosine de formule I selon l'invention sont désignés ci-après les composés

de l'invention.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Dans ces exemples, les températures sont indiquées en degrés Celsius et sont non corrigées.

Exemple 1: 6-cyclopentyl-2'-O-méthyladénosine

On chauffe au reflux pendant 2 heures 1,1 g de 6-chloro-9-purinyl-2'-O-méthyl-D-ribose dans 50 ml de cyclopentylamine. On concentre ensuite le mélange à siccité sous pression réduite et on élue le résidu sur gel de silice avec comme éluant un mélange chlorure de méthylène/éthanol (9:1). On cristallise le produit purifié dans un mélange de chlorure de méthylène/n-hexane. On obtient le composé du titre. F = 148-149°.

Le 6-chloro-9-purinyl-2'-O-méthyl-D-ribose utilisé comme produit de départ, peut être préparé comme suit, par exemple en procédant de manière analogue à celle décrite dans la demande de brevet européen n° 269 574:

- a) On agite pendant 2 heures à la température ambiante 18 g de 6-chloro-9-purinyl-D-ribose avec 20 ml de 1,3-dichloro-1,1,3,3-tétraisopropyl-disiloxane dans 350 ml de pyridine. On concentre ensuite le mélange à siccité sous le vide de la trompe à eau (11 mm Hg), la température du bain étant comprise entre 30 et 35°, on dissout le résidu dans du chlorure de méthylène et on lave la phase organique avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et ensuite avec de l'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium, on concentre le produit à siccité et on élue le résidu sur gel de silice avec un mélange acétate d'éthyle/n-hexane (3:7). Le 6-chloro-9-purinyl-3',5'-O-(1,1,3,3-tétraisopropyl-disilox-1,3-diyl)-D-ribose a une valeur Rf de 0,35.
- b) Dans 140 ml de benzène on dissout 4 g de 6-chloro-9-purinyl-3',5'-O-(1,1,3,3-tétraiso-

propylidisilox-1,3-diyl)-D-ribose, on ajoute 140 ml d'iodure de méthyle et 6 g d'oxyde d'argent et on chauffe le mélange au reflux pendant 2 heures. Pour compléter la réaction, on ajoute encore 6 g d'oxyde d'argent et on chauffe le mélange au reflux pendant encore 2 heures. On le refroidit ensuite, on le filtre sur Hyflo et on concentre le filtrat sous pression réduite. On utilise le 6-chloro-9-puriny-2'-O-méthyl-3',5'-O-(1,1,3,3-tétraisopropylidisilox-1,3-diyl)-D-ribose à l'état brut pour l'étape suivante, sans purification ultérieure.

- c) Dans 200 ml de tétrahydrofuranne, on agite pendant 20 minutes à la température ambiante 4 g du composé préparé sous b) et 9,3 g de trihydrate du fluorure de tétrabutylammonium. On concentre ensuite le mélange à siccité et on élue le résidu sur gel de silice avec un mélange de chlorure de méthylène/éthanol (9:1). Le 6-chloro-9-puriny-2'-O-méthyl-D-ribose a une valeur  $R_f$  de 2,5.

Les composés suivants de formule I dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels qu'indiqués, peuvent être obtenus de manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, en utilisant les composés de départ correspondants:

| Exemple | R <sub>1</sub>                                   | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub>                | F                                        |
|---------|--------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------|------------------------------------------|
| 2       | p-méthoxyphényle                                 | H               | CH <sub>3</sub>               | 190-192°                                 |
| 3       | cyclopentyle                                     | H               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | amorphe                                  |
| 4       | cyclopentyle                                     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>               | 180-181°                                 |
| 5       | cyclopentyle                                     | Br              | CH <sub>3</sub>               | 150-151°                                 |
| 6       | cyclopropyle                                     | H               | CH <sub>3</sub>               | 148-149°                                 |
| 7       | cyclohexyle                                      | H               | CH <sub>3</sub>               | 90-94°(contient 1 mole d'éther)          |
| 8       | cycloheptyle                                     | H               | CH <sub>3</sub>               | 70-80°décomp.(contient 1 mole d'éthanol) |
| 9       | p-fluorophényle                                  | H               | CH <sub>3</sub>               | 226-227°                                 |
| 10      | p-chlorophényle                                  | H               | CH <sub>3</sub>               | 238-239°                                 |
| 11      | (R)-phényl-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )- | H               | CH <sub>3</sub>               | amorphe                                  |
| 12      | allyle                                           | H               | CH <sub>3</sub>               | 119-121°                                 |
| 13      | prop-2-ynyle                                     | H               | CH <sub>3</sub>               | 156-158°                                 |

Les composés de l'invention présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques et peuvent donc être utilisés comme médicaments.

Les composés de l'invention exercent en particulier une activité anti-hypertensive, comme il ressort des essais suivants:

On mesure la liaison aux récepteurs A1 et A2 de l'adénosine dans les membranes de cortex de rat ou le cortex ou le striatum du cerveau de porc, en utilisant la méthode décrite par R.F. Bruns et coll., dans Molec. Pharmacol. 29, 331-346 (1986). On mesure également l'activité des composés de l'invention sur les reins isolés et perfusés de rats en recherchant les paramètres suivants:

- la sécrétion de la rénine,
- l'hémodynamique rénale (vasodilatation),
- l'inhibition de la libération de noradrénaline à partir des terminaisons nerveuses après une électro-stimulation des nerfs rénaux selon la

méthode décrite par H.J. Schurek et coll., dans la communication faite à la réunion de l'Association des Pharmacologistes à Louvain UCL le 4 juin 1977, et par P.M. Vanhoutte et coll., dans Hypertension 4, 251-256 (1982).

- la mesure de la pression sanguine, du débit cardiaque, de la production d'urine et de l'activité de la rénine chez les rats éveillés, privés ou non de NaCl, normotendus ou spontanément hypertendus, ayant des cathéters implantés dans l'aorte abdominale et dans la veine cave, après administration par voie intraveineuse ou par perfusion ou en injection rapide des composés de l'invention, selon la méthode décrite par J.F.M. Smits et J.M. Brody, dans Am. J. Physiol. 247, R1 003 - R1 008 (1984).

Les résultats de ces essais montrent que l'inhibition de la sécrétion de la rénine et de la libération de noradrénaline à partir des terminaisons nerveuses ainsi que la vasodilatation directe, font partie de l'activité anti-hypertensive des composés de l'invention. Parallèlement à une baisse importante de la pression sanguine, la production d'urine et l'excrétion d'électrolytes demeurent inchangées. Les composés de l'invention peuvent donc non seulement être utilisés comme agents anti-hypertenseurs, mais également comme vasodilatateurs coronariens. En outre, ils protègent l'endothélium vasculaire en inhibant l'aggrégation des thrombocytes et l'activation des leucocytes. Ils abaissent également les taux de lipides dans le sang.

Pour les indications ci-dessus, le composé de l'exemple 2 est préféré parmi les composés de l'invention.

Pour une application comme agents anti-hypertenseurs, la dose utilisée varie selon la substance utilisée, le type d'administration et le

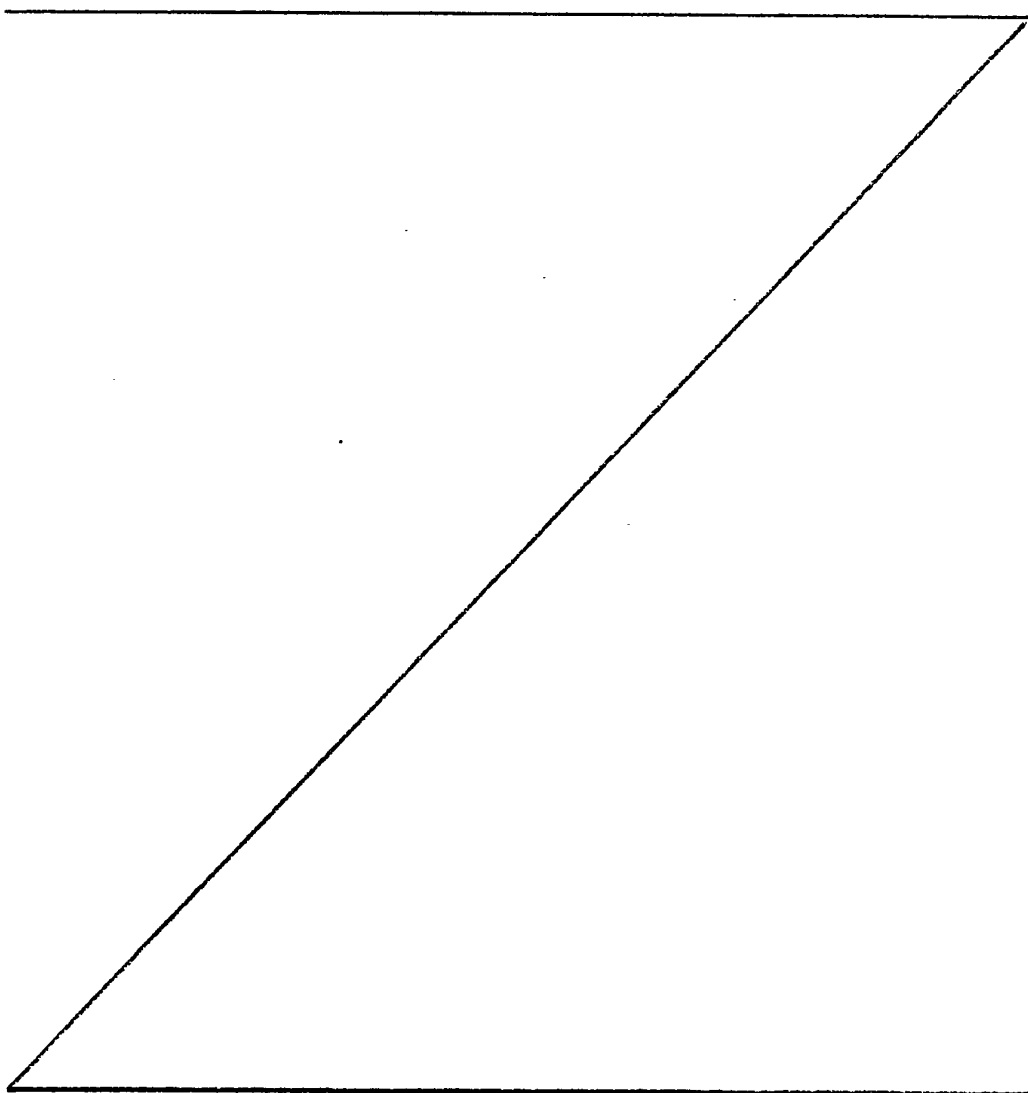
traitement désiré. Toutefois, des résultats satisfaisants sont en général obtenus avec une dose quotidienne d'environ 0,01 à environ 10 mg par kilo de poids corporel; si nécessaire, l'administration peut être effectuée en 2 à 4 fois ou également sous une forme à libération prolongée. Pour les humains, la dose quotidienne est comprise entre environ 1 et environ 500 mg; les formes de doses appropriées par exemple pour une administration par voie orale ou non orale, contiennent généralement d'environ 0,5 à 250 mg de substance active, en association avec un véhicule solide ou liquide.

Les composés de l'invention peuvent être administrés seuls ou sous une forme appropriée, par exemple sous forme de solutions ou de comprimés obtenus selon les méthodes connues.

L'invention concerne également les composés de l'invention pour l'utilisation comme médicaments, en particulier comme vasodilatateurs coronariens, pour la protection de l'endothélium vasculaire, pour la baisse des taux de lipides dans le sang et pour le traitement de la pression sanguine élevée.

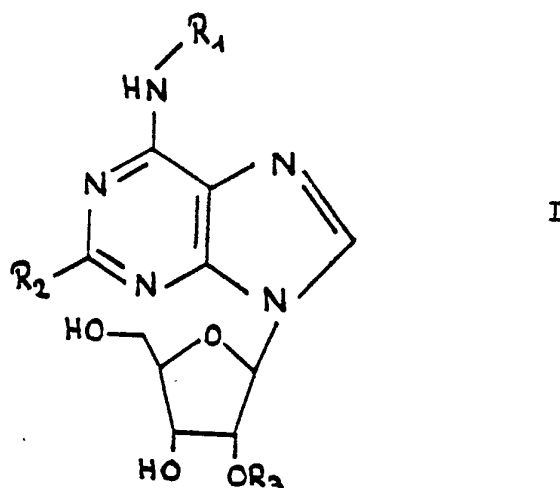
L'invention concerne également l'utilisation des composés de l'invention pour la préparation d'un médicament pour la vasodilatation coronarienne, pour la protection de l'endothélium vasculaire, pour l'abaissement des taux de lipides dans le sang et pour le traitement de la pression sanguine élevée.

En tant que médicaments, les composés de l'invention sont administrés avantageusement sous forme d'une composition pharmaceutique comprenant un composé de l'invention en association avec un adjuvant ou un véhicule pharmaceutiquement acceptable. De telles compositions, qui font également partie de l'invention, peuvent être préparées selon les méthodes habituelles et se présenter par exemple sous forme de solutions, de comprimés ou de gélules.



## REVENDICATIONS

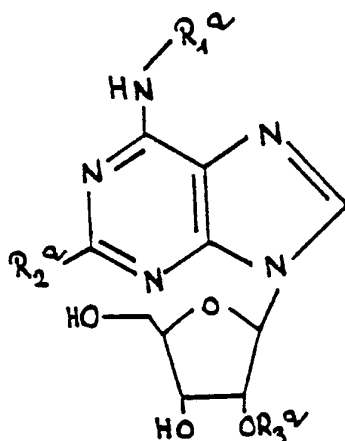
## 1. Les dérivés de l'adénosine de formule I



dans laquelle

- $R_1$  signifie un groupe allyle, méthallyle, alcynyle en  $C_3-C_7$ , cycloalkyle en  $C_3-C_8$  à chaîne droite ou ramifiée, phényle portant 1 ou 2 substituants choisis parmi les halogènes ayant un nombre atomique de 9 à 35 et les groupes alkyle en  $C_1-C_4$ , alcoxy en  $C_1-C_4$  et  $CF_3$ , ou (phényl)-alkyle en  $C_2-C_4$  dans lequel le cycle phényle porte éventuellement 1 ou 2 substituants choisis parmi les halogènes ayant un nombre atomique de 9 à 35 et les groupes alkyle en  $C_1-C_4$ , alcoxy en  $C_1-C_4$  et  $CF_3$ ,
- $R_2$  signifie l'hydrogène, un halogène ayant un nombre atomique de 9 à 35 ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$  ou cycloalkyle en  $C_3-C_5$  et
- $R_3$  signifie un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ .

2. Les dérivés de l'adénosine selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule Ia



Ia

dans laquelle

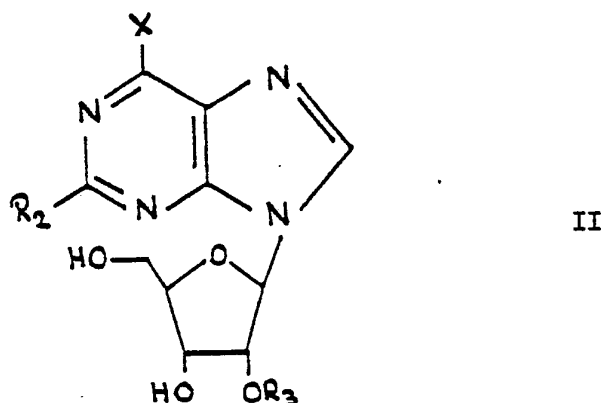
- $R_1^a$  signifie un groupe allyle, prop-2-ynyle, cyclopropyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, p-méthoxyphényle, p-chlorophényle, p-fluorophényle ou (R)-phényl- $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-}$ ,
- $R_2^a$  signifie l'hydrogène, le brome ou un groupe méthyle ou cyclopentyle et
- $R_3^a$  signifie un groupe méthyle ou éthyle.

3. Un composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi:

- la 6-cyclopentyl-2'-O-méthyladénosine
- la 6-p-méthoxyphényl-2'-O-méthyladénosine
- la 6-cyclopentyl-2'-O-éthyladénosine
- la 2-méthyl-6-cyclopentyl-2'-O-méthyladénosine
- la 2-bromo-6-cyclopentyl-2'-O-méthyladénosine
- la 6-cyclopropyl-2'-O-méthyladénosine
- la 6-cyclohexyl-2'-O-méthyladénosine
- la 6-cycloheptyl-2'-O-méthyladénosine
- la 6-p-fluorophényl-2'-O-méthyladénosine
- la 6-p-chlorophényl-2'-O-méthyladénosine
- la 6-(R)-phényl-isopropyl-2'-O-méthyladénosine
- la 6-allyl-2'-O-méthyladénosine et
- la 6-prop-2-ynyl-2'-O-méthyladénosine.

4. Un procédé de préparation des dérivés de

l'adénosine de formule I selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule II



dans laquelle

$R_2$  et  $R_3$  ont les significations indiquées à la revendication 1 et

$X$  signifie un halogène,  
avec un composé de formule



dans laquelle

$R_1$  a la signification indiquée à la revendication 1.

5) Les dérivés de l'adénosine selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, pour l'utilisation comme médicaments pour la vasodilatation coronarienne, pour protéger l'endothélium vasculaire, pour abaisser les taux de lipides dans le sang et pour traiter la pression sanguine élevée.

6) L'utilisation des dérivés de l'adénosine selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, pour la préparation d'un médicament approprié pour la vasodilatation coronarienne, la protection de l'endothélium vasculaire, l'abaissement des taux de lipides dans le sang et pour le traitement de la pression sanguine élevée.

7) Une composition pharmaceutique contenant, comme substance active, un dérivé de l'adénosine selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, en association avec un véhicule et/ou un diluant pharmaceutiquement acceptables.



Office européen  
des brevets

## RAPPORT DE RECHERCHE

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2  
de la loi belge sur les brevets d'invention  
du 28 mars 1984

Numero de la demande  
nationale

BE 8901293  
BO 2043

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Catégorie                                                                                                                                                                                                                           | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes                                                                                                                                                                                                                                                                 | Revendication concernée                                                                                                                                                                                                                                                  | CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)       |
| Y                                                                                                                                                                                                                                   | EP-A-0 269 574 (NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO., LTD)<br>* Abrégé *<br>---                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1-7                                                                                                                                                                                                                                                                      | C 07 H 19/167<br>A 61 K 31/70              |
| Y                                                                                                                                                                                                                                   | EP-A-0 152 944 (BOEHRINGER MANNHEIM GmbH)<br>* Abrégé; revendication 1 *<br>---                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1-7                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                            |
| Y                                                                                                                                                                                                                                   | EP-A-0 139 358 (THE WARNER-LAMBERT CO.)<br>* Abrégé; revendication 1 *<br>---                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1-7                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                            |
| Y                                                                                                                                                                                                                                   | EP-A-0 260 852 (THE WELLCOME FOUNDATION LTD)<br>* Abrégé *<br>---                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1-7                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                            |
| Y                                                                                                                                                                                                                                   | EP-A-0 251 339 (THE WARNER-LAMBERT CO.)<br>* Abrégé; revendication 1 *<br>---                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1-7                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                            |
| Y                                                                                                                                                                                                                                   | EP-A-0 181 129 (THE WARNER-LAMBERT CO.)<br>* Abrégé *<br>---                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1-7                                                                                                                                                                                                                                                                      | DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5) |
| A                                                                                                                                                                                                                                   | BIOCHEMISTRY, vol. 12, no. 12, 5 juin 1973, pages 2179-2187, The American Chemical Society; M.J. ROBINS et al.: "Sugar-modified N6-(3-methyl-2-butenyl)adenosine derivatives, N6-benzyl analogs, and cytokinin-related nucleosides containing sulfur or formycin"<br>* Abrégé; page 2181, colonne 1, ligne 47 - colonne 2, ligne 4 *<br>--- -/- | 1                                                                                                                                                                                                                                                                        | C 07 H 19/00<br>A 61 K 31/00               |
| Date d'achèvement de la recherche                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Examineur                                                                                                                                                                                                                                                                |                                            |
| 15-03-1991                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | SCOTT J.R.M.                                                                                                                                                                                                                                                             |                                            |
| CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                            |
| X : particulièrement pertinent à lui seul<br>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie<br>A : arrière-plan technologique<br>O : divulgation non-écrite<br>P : document intercalaire |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | T : théorie ou principe à la base de l'invention<br>E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date<br>D : cité dans la demande<br>L : cité pour d'autres raisons<br>.....<br>& : membre de la même famille, document correspondant |                                            |



Office européen  
des brevets

## RAPPORT DE RECHERCHE

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2  
de la loi belge sur les brevets d'invention  
du 28 mars 1984

Numero de la demande  
nationale  
Page 2

BE 8901293

BO 2043

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Catégorie                                                                                                                                                                                                                              | Citation du document avec indication, en cas de besoin,<br>des parties pertinentes                                   | Revendication<br>concernée                                                                                                                                                                                                                                                  | CLASSEMENT DE LA<br>DEMANDE (Int. Cl.5)       |
| A                                                                                                                                                                                                                                      | DE-A-2 628 202 (MAX-PLANCK<br>GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER<br>WISSENSCHAFTEN e.V.)<br>* Revendication 1 *<br>----- | 1                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                             | DOMAINES TECHNIQUES<br>RECHERCHES (Int. Cl.5) |
|                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                               |
| Date d'achèvement de la recherche                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                      | Examineur                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                               |
| 15-03-1991                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                      | SCOTT J.R.M.                                                                                                                                                                                                                                                                |                                               |
| CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                      | T : théorie ou principe à la base de l'invention<br>E : document de brevet antérieur, mais publié à la<br>date de dépôt ou après cette date<br>D : cité dans la demande<br>L : cité pour d'autres raisons<br>.....<br>& : membre de la même famille, document correspondant |                                               |
| X : particulièrement pertinent à lui seul<br>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un<br>autre document de la même catégorie<br>A : arrière-plan technologique<br>O : divulgation non-écrite<br>P : document intercalaire |                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                               |

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BE 8901293  
B0 2043

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 03/04/91

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|-------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------|------------------------|
| EP-A- 0269574                                   | 01-06-88               | JP-A- 63239294                          | 05-10-88               |
|                                                 |                        | US-A- 4843066                           | 27-06-89               |
| EP-A- 0152944                                   | 28-08-85               | DE-A- 3406533                           | 29-08-85               |
|                                                 |                        | JP-A- 60193998                          | 02-10-85               |
|                                                 |                        | US-A- 4704381                           | 03-11-87               |
| EP-A- 0139358                                   | 02-05-85               | AU-B- 570058                            | 03-03-88               |
|                                                 |                        | AU-A- 3078284                           | 07-02-85               |
|                                                 |                        | CA-A- 1239397                           | 19-07-88               |
|                                                 |                        | DE-A- 3475074                           | 15-12-88               |
|                                                 |                        | EP-A- 0251339                           | 07-01-88               |
|                                                 |                        | JP-A- 60075494                          | 27-04-85               |
|                                                 |                        | US-A- 4657897                           | 14-04-87               |
|                                                 |                        | US-A- 4657898                           | 14-04-87               |
| EP-A- 0260852                                   | 23-03-88               | US-A- 4780452                           | 25-10-88               |
|                                                 |                        | AU-A- 7812387                           | 10-03-88               |
|                                                 |                        | JP-A- 63107995                          | 12-05-88               |
| EP-A- 0251339                                   | 07-01-88               | AU-B- 570058                            | 03-03-88               |
|                                                 |                        | AU-A- 3078284                           | 07-02-85               |
|                                                 |                        | CA-A- 1239397                           | 19-07-88               |
|                                                 |                        | DE-A- 3475074                           | 15-12-88               |
|                                                 |                        | EP-A, B 0139358                         | 02-05-85               |
|                                                 |                        | JP-A- 60075494                          | 27-04-85               |
|                                                 |                        | US-A- 4657897                           | 14-04-87               |
|                                                 |                        | US-A- 4657898                           | 14-04-87               |
| EP-A- 0181129                                   | 14-05-86               | AU-B- 575438                            | 28-07-88               |
|                                                 |                        | AU-A- 4888885                           | 08-05-86               |
|                                                 |                        | CA-A- 1260931                           | 26-09-89               |
|                                                 |                        | JP-A- 61148194                          | 05-07-86               |
| DE-A- 2628202                                   | 29-12-77               | CH-A- 628065                            | 15-02-82               |
|                                                 |                        | GB-A- 1521644                           | 16-08-78               |
|                                                 |                        | US-A- 4145531                           | 20-03-79               |