



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

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 317/66, 317/58, C07C 217/58, 217/84, A61K 31/19, 31/335	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/20005 (43) Date de publication internationale: 14 mai 1998 (14.05.98)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/01963 (22) Date de dépôt international: 3 novembre 1997 (03.11.97) (30) Données relatives à la priorité: 96/13438 5 novembre 1996 (05.11.96) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): VIRBAC S.A. [FR/FR]; 1ère Avenue - 2065 M - L.I.D., F-06516 Carros (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): ARCHIMBAULT, Philippe [FR/MC]; 14, rue Comte Gastaldi, MC-98000 Monaco (MC). LECLERC, Gérard [FR/FR]; 16, rue du Docteur Mazet, F-38000 Grenoble (FR). STROSBERG, Arthur, Donny [BE/FR]; 66, rue de Javel, F-75015 Paris (FR). PIETRI-ROUXEL, France [FR/FR]; 69, boulevard Brune, F-75014 Paris (FR). (74) Mandataire: CABINET ORES; 6, avenue de Messine, F-75008 Paris (FR).	(81) Etats désignés: AU, BR, CA, JP, MX, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	

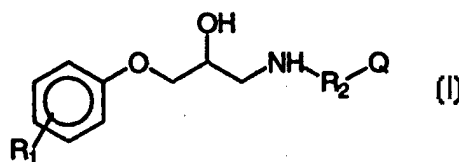
(54) Title: ARYLOXYPROPANOLAMINE DERIVATIVES, METHOD OF PREPARATION AND APPLICATIONS THEREOF**(54) Titre:** DERIVES ARYLOXYPROPANOLAMINES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEURS APPLICATIONS**(57) Abstract**

The invention concerns aryloxypropanolamine derivatives having at least an anti-diabetic and anti-fat activity and their methods of preparation and applications, particularly as human and veterinary medicine and animal food additive. These derivatives comply with the general formula (I) in which R₂ represents one of the following groups: -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)=CH-, -C(CH₃)₂-CH₂- or a bond; Q represents:

(i) a phenyl radical 3,4-disubstituted alkylene dioxy determining with the phenyl radical, a non-substituted benzodioxane unit, a non-substituted benzodioxol unit, or a 2-substituted benzodioxol unit, (ii) a phenyl radical 3 and/or 4-substituted, by a O-(CH₂)_x-COOR₅ group, (iii) a condensed polycyclic hydrocarbon comprising at least two condensed cycles, (iv) a cyclic hydrocarbon system, optionally cross-linked, and constituting a cycloalkane comprising 1, 2 or 3 cycles.

(57) Abrégé

Dérivés aryloxypropanolamines possédant au moins une activité anti-diabétique et anti-obésité ainsi que leurs procédés de préparation et leurs applications, notamment comme médicaments en médecine humaine et vétérinaire et comme additif alimentaire animal. Ces dérivés répondent à la formule générale (I), dans laquelle: R₂ représente l'un des groupes suivants: -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)=CH-, -C(CH₃)₂-CH₂- ou une liaison Q représente: (i) un radical phényle 3,4-disubstitué alkylène dioxy déterminant avec le radical phényle, un motif benzodioxane non substitué, un motif benzodioxol non substitué, ou un motif benzodioxol 2-substitué, (ii) un radical phényle 3 et/ou 4-substitué, par un groupe O-(CH₂)_x-COOR₅, (iii) un hydrocarbure polycyclique condensé comprenant au moins deux cycles condensés, (iv) un système hydrocarboné cyclique, éventuellement ponté, et constituant un cycloalkane comprenant 1, 2 ou 3 cycles.



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.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

DERIVES ARYLOXYPROPANOLAMINES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEURS APPLICATIONS.

La présente invention est relative à des dérivés aryloxypropanolamines possédant au moins une activité anti-diabétique et anti-obésité ainsi qu'à leurs
5 procédés de préparation et à leurs applications notamment comme médicaments en médecine humaine et vétérinaire et comme additif alimentaire animal.

Il existe deux formes majeures de diabète : le diabète de type I, insulino-dépendant, qui résulte d'une déficience complète en insuline et le diabète de type II ou insulino-indépendant, qui apparaît souvent en présence de taux normaux ou
10 même légèrement élevés d'insuline et qui semble être le résultat d'une incapacité des tissus à répondre de manière appropriée à la présence d'insuline, due à des anomalies métaboliques dans la production et l'utilisation du glucose ; de telles anomalies empêchent le maintien d'un taux de glucose sanguin physiologique ; il en résulte une hyperglycémie. La plupart des diabétiques de type II sont également obèses.

15 Les méthodes habituelles de traitement du diabète de type II et de l'obésité comprennent, outre des régimes particuliers, l'utilisation d'agents β -adrénergiques et plus particulièrement l'utilisation d'agents β 3-adrénergiques (agonistes), qui stimulent la lipolyse.

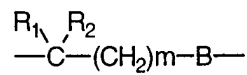
Les composés qui stimulent les récepteurs β 3-adrénergiques présentent également une activité anti-obésité. De plus, ils présentent une activité hypoglycémique (anti-hyperglycémique) et anti-diabétique, mais le mécanisme de cet effet
20 ne semble pas connu.

Parmi les produits présentant une activité β 3-adrénergique, on peut citer :

25 - des phényléthanolamines (Brevet US 4,478,849 au nom d'Ainsworth et al. ; Brevet US 5,106,867 au nom de Bloom et al. ; article publié dans Drugs Fut. 1993, 18(6) 541), qui sont considérés comme ayant une activité anti-obésité, anti-diabétique et anti-hyperglycémique ;

- des phénoxypropanolamines substituées à l'azote par des groupes
30 éthers du type aryloxyalkyl (Brevets européens 0 210 849 et 0 254 532), qui sont considérées comme ayant essentiellement une activité anti-obésité ; des phénoxy-

propanolamines substituées par un phénylsulfonamide, relié au groupe amine par l'un des groupes suivants : -CH₂-, CH₂-CH₂-, CH=CH ou CH₂O- (Brevet européen 0 611 003), qui sont considérées comme ayant une activité dans le traitement du diabète de type II, de l'obésité et en tant qu'agents antidépresseurs ; des phénoxypropanolamines substituées par un groupe 1,3-benzodioxole-2,2-acide dicarboxylique (Brevet US 5,488,064), relié au groupe amine par le groupe suivant :



, dans lequel B est une liaison ou un atome d'oxygène, m est égal à 1 ou à 2, R₁ et R₂ identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, qui sont considérées comme ayant, outre une activité anti-diabétique, une activité anti-obésité, une activité sur les désordres de l'hypermotilité intestinale, sur la dépression et le stress, sur la régulation de la pression intraoculaire, l'hypertriglycémie, l'hypercholestérolémie, l'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires.

En conséquence, les composés précités ont l'inconvénient majeur de ne pas être sélectifs vis-à-vis du récepteur β₃-adrénergique ; ils peuvent donc présenter une activité vis-à-vis des récepteurs β₁ et/ou β₂ adrénergiques ; en particulier, le large spectre d'activité des composés décrits dans le Brevet US 5,488,064 peut conduire à des effets secondaires défavorables au niveau respiratoire et/ou cardiaque.

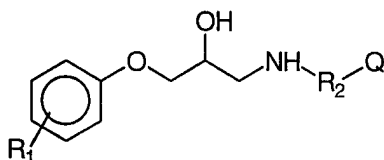
En conséquence, la Demanderesse s'est donné pour but de pourvoir à des composés présentant une activité β₃-adrénergique sélective, qui répondent mieux aux besoins de la pratique que les composés de l'art antérieur.

En effet, un composé qui stimule de manière sélective les récepteurs β₃-adrénergiques, c'est-à-dire qui a peu ou pas d'effets β₁ ou β₂, aura l'activité anti-diabétique et/ou anti-obésité recherchée, sans les effets indésirables liés à une stimulation concomitante β₁ (augmentation de la fréquence cardiaque) ou β₂ (tremblements musculaires).

La sélectivité de tels composés peut être déterminée en effectuant des études de liaison sur des cellules CHO-K1 β₃ bovin, réalisées selon le protocole décrit dans Eur. J. Biochem., 1995, 230, 350-358 (F. Pietri-Rouxel et al.) ; les produits sont testés à une concentration maximale de 10 μMolaire sur les cellules entières, pour leur

capacité à stimuler une accumulation d'AMPc (agoniste) ou à inhiber l'accumulation stimulée par une concentration (10 nM) d'isoprotérénol (antagoniste).

La présente invention a pour objet des composés qui répondent à la formule générale I suivante :



5

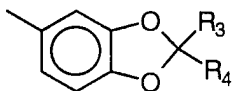
dans laquelle :

R_1 , substituant du groupe phényle, en position 2, 3 ou 4, représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou l'un des groupes suivants : hydroxyle, alkyle inférieur en C_1-C_{10} , notamment choisi parmi les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, tertibutyle ; alkyloxy en C_1-C_{10} et notamment méthoxy ; benzyloxy ; nitro ; cyano ; trifluorométhyle ; amino éventuellement substitué (mono ou di-substitué) par 1 ou 2 radicaux alkyles inférieurs, tels que précisés ci-dessus,

R_2 représente l'un des groupes suivants : $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)=CH-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$ ou une liaison ;

15 Q représente :

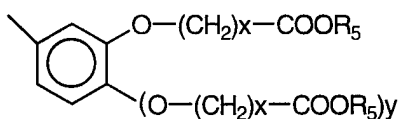
(i) un radical phényle 3,4-disubstitué alkylène dioxy déterminant avec le radical phényle, un motif benzodioxane non substitué, un motif benzodioxol non substitué, ou un motif benzodioxol 2-substitué par deux radicaux R_3 et R_4 , conformément à la formule suivante :



20

dans laquelle R_3 et R_4 sont sélectionnés de manière indépendante dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxyméthyle,

(ii) un radical phényle 3 et/ou 4-substitué, conformément à la formule II suivante



25

(formule II)

dans laquelle

R_5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur en C_1-C_6 , linéaire ou ramifié,

x est un nombre entier compris entre 1 et 3

5 y est 0 ou 1,

(iii) un hydrocarbure polycyclique condensé comprenant au moins deux cycles condensés et choisis parmi les motifs suivants : indène, indacène, naphthalène, azulène, biphenylène, acénaphtylène, fluorène, phénalène, phénanthrène, anthracène,

(iv) un système hydrocarboné cyclique, éventuellement ponté, et constituant un
10 cycloalkane comprenant 1, 2 ou 3 cycles, comportant éventuellement des substituants choisis parmi les groupes méthyle, éthyle, isopropyle, propyle, butyle, tertio-butyle, le cycle principal comportant 5 ou 6 chaînons.

A titre d'exemple, on entend par cycloalkane à un cycle, un cyclopentane ou un cyclohexane ; par cycloalkane à deux cycles, les terpènes et par cyclo-
15 alkane à trois cycles, notamment les adamantanes.

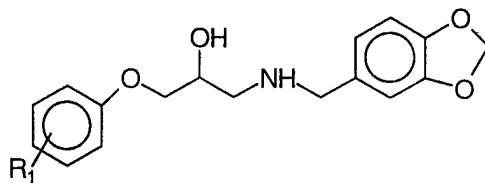
Les composés de formule (I) comprennent également les sels pharmacologiquement acceptables de ces dérivés ainsi que l'ensemble des isomères optiques et leurs composants ou mélanges de diastéréoisomères. Les produits basiques selon la présente invention peuvent être salifiés par les acides minéraux habituels et également
20 par les acides organiques couramment employés comme tartrique, maléique, malonique, fumarique, succinique, méthanesulfonique, éthènesulfonique, hydroxyéthanesulfonique. Les dérivés à caractère acide peuvent être salifiés par les bases minérales pharmacologiquement acceptables comme les agents alcalins ou alcalino-terreux, ou par les bases organiques non toxiques comme les amines aliphatiques, les aminoalcools
25 ou analogues.

Parmi les composés de formule (I) préférés, on peut citer :

- les composés comprenant un benzodioxol non substitué :

⇒ répondant à la formule suivante :

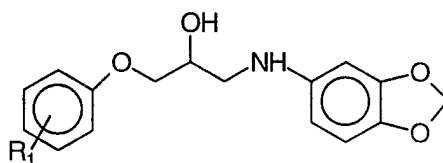
5



dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ; un méthoxy ou un atome de chlore en position para ; un atome de chlore, un groupe hydroxy, un groupe nitro, un groupe cyano ou un groupe trifluorométhyle en position méta ; ou

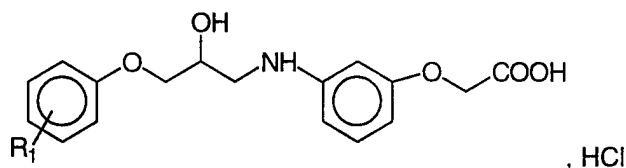
5

⇒répondant à la formule suivante :



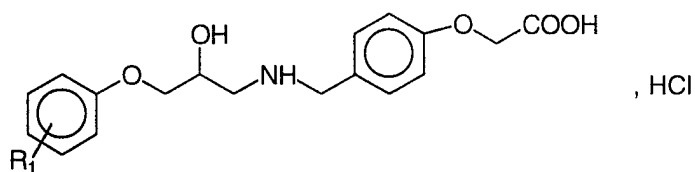
dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy en para ;

- le composé répondant à la formule suivante :



10 dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ;

- le composé répondant à la formule suivante :



dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ; et

- les composés dans lesquels :

15

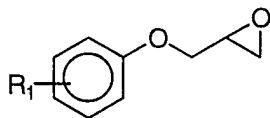
R_1 représente un atome d'hydrogène, un 4-O méthyle, un 3-OH, un groupe trifluorométhyle,

R_2 représente une liaison, ou l'un des groupes suivants : $-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-$ et

20 Q représente un groupe fluorène ou un système hydrocarboné cyclique, par exemple un cyclohexyle, un groupe adamantyl-1 ou un groupe adamantyl-

2.

Les composés de formule (I) peuvent être préparés par réaction :
 - d'un composé phénoxyépoxypropane de formule III

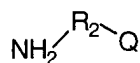


5

(formule III),

dans laquelle R₁ a la signification ci-dessus, avec

- une amine primaire répondant à la formule (IV)



10

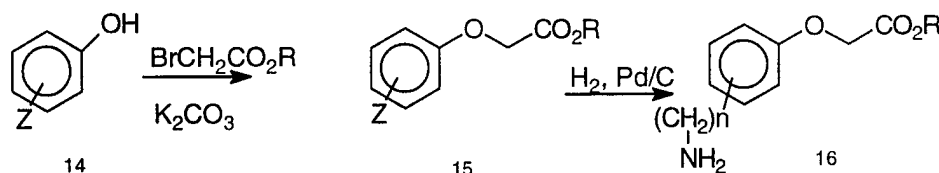
(formule IV)

dans laquelle R₂ et Q ont les significations ci-dessus.

Certains composés de formule (III) sont accessibles commercialement ; sinon ils peuvent être préparés par réaction d'un phénol convenablement choisi quant à l'identité de R₁, avec une épichlorhydrine ou une épibromhydrine, en présence
 15 d'un accepteur d'halogène dans un solvant polaire, de préférence. Si la nature du substituant R₁ le rend sensible à cette réaction de condensation, il est préférable de le protéger avant la réaction, selon une technique adaptée comme décrit par exemple dans "Protective Group in Organic Synthesis, 2nd, Ed., T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley and sons, New York, 1991".

20 Certains composés selon la formule (IV) sont commerciaux ; d'autres peuvent être préparés par différentes méthodes, dont celle représentée ci-après, pour ce qui concerne le produit de formule (I) dans laquelle Q représente un groupement selon la formule (II).

Le procédé de préparation est illustré au schéma 1 ci-après.



25

Z = CN ou NO₂

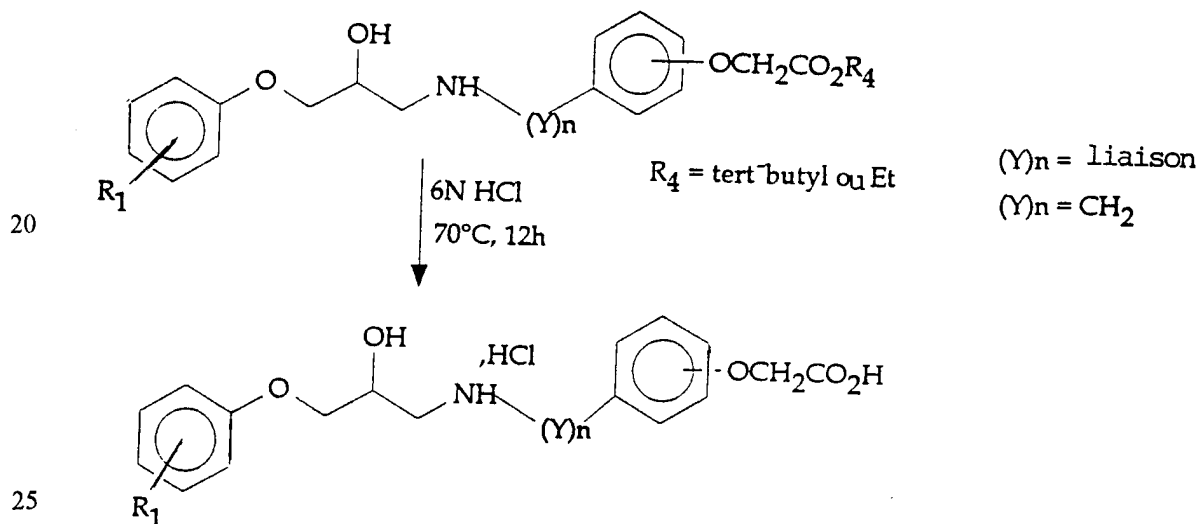
R = tBu ou Et

n = 0 ou 1

Le traitement du nitrophénol (ou du cyanophénol) 14 avec du tert-butylbromoacétate et du carbonate de potassium anhydre dans de l'acétone donne le produit 15 qui est soumis à une hydrogénation en présence de Pd/C(10 %) et qui conduit à l'amine 16 (schéma 1). Lorsque Z est un groupe cyano, la réduction catalytique en présence de Pd/C produit des dérivés mono- et dibenzylamine.

Les intermédiaires de formule (III) et de formule (IV) $\text{NH}_2\text{-R}_2\text{-Q}$ sont couplés par chauffage (sous forme brut ou en solution dans un solvant polaire tel que le diméthylformamide anhydre), pendant 12 à 14 heures, à une température comprise entre 70 et 100°C, pour fournir des composés de formule (I). Certains composés de formule (I) sont obtenus avec une ou deux fonctions esters, qui réagissent respectivement avec HCl 6N à 80°C pendant 12 heures et avec NaOH 1N à température ambiante pendant 12 à 48 heures, pour obtenir le sel d'acide carboxylique comme illustré au schéma 2 :

15 Schéma 2



Les composés de formule (I) ont une activité agoniste particulièrement intéressante sur les récepteurs β_3 adrénergiques : ils possèdent, en particulier, une action intéressante sur la thermogénèse et peuvent donc être utilisés dans le traitement de l'obésité ou dans les troubles du fonctionnement métabolique. Ils peuvent, en outre, dans certains cas aussi, modifier le catabolisme des graisses et être utilisés dans l'élevage animal, améliorant la production des muscles au détriment des graisses.

Ces composés peuvent être employés en alimentation animale pour éviter un engraissement non fructueux des animaux et favoriser, au contraire, l'accroissement de la masse musculaire.

10 Leur activité β_3 se manifestant essentiellement sur le muscle lisse, la modération de la contraction intestinale ne se fait donc pas au détriment d'un effet cardio-vasculaire.

Une préparation contenant au moins un produit répondant à la formule (I) selon l'invention peut être administrée à l'animal, dont l'homme, atteint de diabète, d'obésité ou de dérèglement de la motilité intestinale.

Les produits selon l'invention sont administrés de préférence par voie orale ou sublinguale, mais d'autres voies d'administration peuvent aussi bien être utilisées (voies intranasale, transdermale, parentérale telles que sous-cutanée, intraveineuse, intrapéritonéale).

20 Les doses administrées, varient, selon le cas, de 0,1 à 100 mg/kg de poids vif, de préférence de 1 à 10 mg/kg de poids vif.

Si nécessaire, les composés selon la formule (I) peuvent être administrés en combinaison avec des produits β_1 ou β_2 adrénergiques.

25 Dans le traitement de l'obésité, éventuellement associé à un traitement du diabète, ces produits sont administrés à des doses de 1 à 10 mg/kg de poids corporel ; dans le cas de l'administration à l'animal des formes pharmaceutiques propres peuvent être employées suivant l'espèce et comporte notamment les solutions à étaler sur le corps de l'animal (solution à étaler manuellement, solution à étaler par vaporisation etc..).

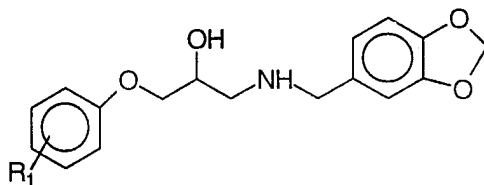
30 Les composés de la présente invention sont formulés en comprimés, capsules, gélules ou sirop destinés à l'administration par voie orale. Ces formes gélules, capsules, comprimés peuvent contenir des excipients habituellement utilisés en formu-

lition pharmaceutique tels que des adjuvants ou liants comme des amidons, des gommes, de la gélatine ainsi que des adjuvants comme le phosphate de calcium, des déli-
tants comme l'amidon de maïs ou les acides alginiques, un lubrifiant comme le stéarate
de magnésium, des agents édulcorants ou des arômes. Les solutions ou suspensions
5 peuvent être préparées en milieu aqueux ou non aqueux par l'addition de solvants
pharmacologiquement compatibles. Parmi ceux-ci, les glycols, polyglycols, propylène-
glycols, éther de polyglycol, DMSO et éthanol.

Ils peuvent également être formulés en suspension ou solution stérile
destinée à l'administration parentérale ou intranasale ou encore être présentés en patch
10 transdermique. La dose unitaire comprise entre 1 et 500 mg de composé de formule (I)
est mélangée avec un excipient adapté à la forme réalisée ; solvant, diluant, excipient,
conservateur, édulcorant, parfum. La quantité de principe actif présent dans chaque
dose unitaire est telle qu'elle puisse être administrée une ou plusieurs fois dans la jour-
née. Des formulations à relargage programmé peuvent être également préparées pour
15 obtenir un effet durable dans le temps permettant d'espacer les prises de traitement.

Les exemples cités illustrent le contenu de l'invention sans en limiter
la portée aux seuls exemples décrits.

EXEMPLE 1



20 **N-((1,3-benzodioxole-5-yl)méthyl)-2-hydroxy-3-(3-hydroxyphénoxy) propylamine**
1e

36,6 g (332,40 mmoles) de résorcinol et 42 g (331,78 mmoles) de
benzylchlorure sont mis à reflux pendant une nuit sous agitation, en présence de 46,6 g
de K_2CO_3 dans 250 ml de Me_2CO sec. Le mélange est refroidi, filtré et évaporé. Le
25 résidu obtenu est dilué dans 500 ml d'eau et extrait à l'éthanol. La couche organique est
lavée avec NaOH aqueux à 10 % et extraite à l'éthanol. L'huile de couleur rouge obte-
nue est distillée à l'aide d'un "appareil de distillation Kugelrohr" pour obtenir 18 g de
 $m-PhCH_2OC_6H_4OH$, b_{15} 240-245°C (litt. b_{11} 202-210°C). Une solution de 3,3 g (16,5

mmoles) de $m\text{-PhCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{OH}$ dans 50 ml de DMF est traitée avec 0,8 g (16,5 mmoles) d'hydruure de sodium et le mélange est agité pendant 15 minutes. Après l'addition de 13,75 ml (16,5 mmoles) d'épichlorhydrine, le mélange est agité à 60°C pendant une heure jusqu'à complète alkylation. Le réactif en excès et le solvant sont évaporés sous pression réduite et le résidu est réparti entre les deux phases suivantes : de l'éthylacétate et de l'eau. La phase organique fournit l'époxyde, qui est utilisé sans autre purification.

L'époxyde est dissous dans du DMF contenant un équivalent d'amine et chauffé une nuit à 80°C. Après refroidissement, le solvant est éliminé sous vide et le résidu huileux est chromatographié sur une colonne de gel de silice en utilisant un mélange de solvants et recristallisé comme indiqué au Tableau I.

TABLEAU I

Données chimiques des composés I

15	Composé	R ₁	Rdt %	Solvant de cristallisation	Pt de fusion °C
	I1a	H	67	MeOH	102-103
20	I1b	p-OCH ₃	80	MeOH	107-108
	I1c	m-Cl	62	MeOH	128-129
	I1d	p-Cl	74	EtOH	98-99
	I1e	m-OH	62	CH ₃ CN	230-231
	I1f	m-NO ₂	47	MeOH	129-130
25	I1g	m-CN	55	MeOH	138-139
	I1h	m-CF ₃	39	MeOH	121-122

Les spectres RMN de ¹H (δ) des composés selon l'exemple 1 sont illustrés ci-après :

Composé 1a (base libre), δ (ppm) : 2,59 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,90 (m, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,78 (m, 2H Ar), 6,90 (m, 4H Ar), 7,26 (dt, 2H Ar, J = 7,73, 1,02 Hz).

Composé 1b (base libre), δ (ppm) : 2,52 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,83 (m,

3H), 4,88 (b, NH), 5,95 (s, 2H), 6,75 (dd, 1H Ar, $J = 8,0, 1,38$ Hz), 6,81 (d, 1H Ar, $J = 8,0$ Hz), 6,83 (s, 4H), 6,89 (d, 1H Ar, $J = 1,1$ Hz).

Composé 1c (maléate), δ (ppm) : 2,90 (dd, 1H, $J = 13,56, 9,40$ Hz), 3,07 (dd, 1H, $J = 12,59, 2,94$ Hz), 3,97 (d, 2H, $J = 5,07$ Hz), 4,10 (s, 2H), 4,12 (m, 1H), 6,01 (s, 2H),
5 6,04 (s, 2H), 6,90 (dd, 1H Ar, $J = 8,31, 2,14$ Hz), 7,00 (m, 4H Ar), 7,09 (s, 1H Ar), 7,31 (t, 1H Ar, $J = 8,42$ Hz).

Composé 1d (maléate), δ (ppm) : 2,90 (dd, 1H, $J = 12,63, 9,20$ Hz), 3,08 (dd, 1H, $J = 12,67, 3,18$ Hz), 3,93 (d, 2H, $J = 5,18$ Hz), 4,10 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 6,03 (s, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,95 (m, 4H Ar), 7,09 (s, 1H), 7,34 (d, 2H, $J = 8,99$ Hz).

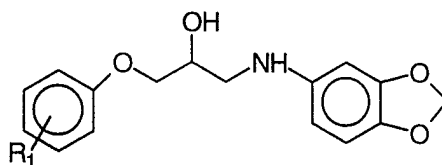
10 **Composé 1e** (base libre), δ (ppm) : 2,85 (dd, 1H, $J = 12,47, 8,89$ Hz), 3,04 (dd, 1H, $J = 12,63, 3,02$ Hz), 3,93 (d, 2H, $J = 5,18$ Hz), 4,07 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 5,85 (m, 1H Ar), 6,03 (s, 2H), 6,53 (m, 2H Ar), 6,92 (d, 1H Ar, $J = 8,0$ Hz), 7,02 (dd, 1H Ar, $J = 8,0, 1,58$ Hz), 7,19 (m, 2H Ar).

Composé 1f (base libre), δ (ppm) : 2,58 (t, 2H, $J = 5,64$ Hz), 3,62 (s, 2H), 3,89 (m, 1H),
15 3,97 (dd, 1H, $J = 15,59, 5,98$ Hz), 4,11 (dd, 1H, $J = 15,14, 4,0$ Hz), 4,99 (b, 1H), 5,94 (s, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,39 (ddd, 1H, $J = 8,29, 2,47, 0,95$ Hz), 7,55 (dd, 1H, $J = 6,93, 1,05$ Hz).

Composé 1g (base libre), δ (ppm) : 2,55 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,89-4,05 (m, 3H), 4,97 (s, 1H), 5,95 (s, 2H), 6,72-6,78 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,24-7,50 (m, 4H).

20 **Composé 1h** (base libre), δ (ppm) : 2,58 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,90-4,05 (m, 3H), 4,97 (s, 1H), 5,94 (s, 2H), 6,72-6,78 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,20-7,27 (m, 3H), 7,49 (t, 1H, $J = 7,69$ Hz).

EXEMPLE 2



25 **N-(benzodioxole-5-yl)-2-hydroxy-3-(alkoxyphénoxy)-propylamine**

De manière analogue à celle de l'Exemple 1, les composés selon l'exemple 2 sont préparés à partir d'un époxyde du commerce.

Les propriétés chimiques et les spectres RMN de ces produits sont illustrés ci-après :

TABLEAU II

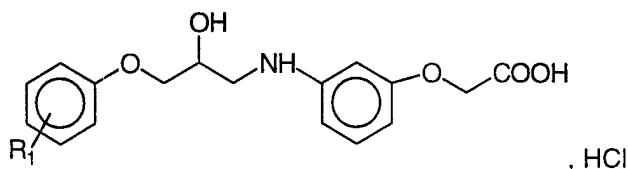
Données chimiques des composés selon l'exemple 2

Composé	R ₁	Rdt. %	Solvant	Pt de fusion °C
5 2a	H	45	EtOAc/cyclohex (2/8)	80 - 81
2b	p-OMe	65	Et ₂ O/cyclohex	80 - 81

Spectres RMN ¹H (δ) des composés 2

10 **Composé 2a** (base libre), δ (ppm) : 3,22 (dd, 1H, J = 12,77, 7,02 Hz), 3,37 (dd, 1H, J = 12,76, 4,21 Hz), 4,05 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 6,11 (dd, 1H Ar, J = 8,26, 2,27 Hz), 6,32 (d, 1H Ar, J = 2,25 Hz), 6,66 (d, 1H Ar, J = 8,26 Hz), 6,96 (m, 3H, Ar), 7,30 (m, 2H, Ar).

15 **Composé 2b** (base libre), δ (ppm) : 3,21 (dd, 1H, J = 12,75, 7,07 Hz), 3,35 (dd, 1H, J = 12,73, 4,22 Hz), 3,78 (s, 3H), 3,97 (dd, 1H, J = 9,55, 6,06 Hz), 4,03 (dd, 1H, J = 11,49, 6,18 Hz), 4,20 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 6,11 (dd, 1H Ar, J = 8,31, 2,34 Hz), 6,31 (d, 1H Ar, J = 2,30 Hz), 6,66 (d, 1H Ar, J = 8,28 Hz), 6,85 (s, 4H Ar).

EXEMPLE 3

20 **Acide 3-[(3-phénoxy-2-hydroxypropyl) amino]phénoxy-acétique, sel d'hydrochlorure (R₁ = H)**

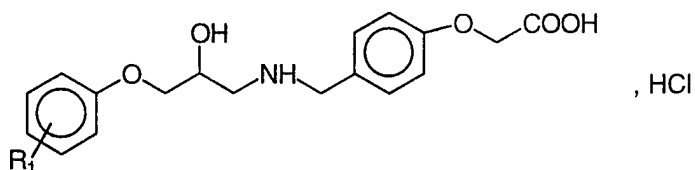
Un mélange de 3 g (21,56 mmoles) de 3-nitro-phénol, 4,3 g (22 mmoles) de tert-butylbromoacétate, 3,2 g de carbonate de potassium anhydre et 50 ml d'acétone est agité une nuit à température ambiante. Le mélange est filtré, lavé à l'acé-

25 tone et aussi bien le filtrat que le produit de lavage sont évaporés jusqu'à l'obtention d'une huile jaune. L'huile est purifiée sur colonne de chromatographie de gel de silice, éluée avec un mélange EtOAc/cyclohexane (50/50) pour obtenir 5 g (92 %) de tert-butyl-3-nitrophénoxyacétate (huile incolore). On ajoute à une solution de 4,8 g (18,95 mmoles) de tert-butyl-3-nitrophénoxyacétate dans 20 ml d'éthanol, 2 g de Pd/C (10 %)

30 et le mélange est hydrogéné une nuit à une atmosphère. Le catalyseur est éliminé par

filtration. Le solvant est évaporé pour obtenir 3,38 g (80 %) de tert-butyl-3-amido-phénoxyacétate, qui est chromatographié sur une colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange EtOAc/cyclohexane (50/50). Un mélange de l'amine obtenue (0,5 g, 2,24 mmoles) et de 1,2-époxy-3-phénoxypropane est chauffé à 70°C pendant 5 une nuit. Après refroidissement, le produit est lavé avec de l'éthanol et le précipité est filtré pour donner 0,6 g de tert-butyl ester. 0,6 g de cet ester et 15 ml d'HCl 6N sont mélangés une nuit à 80°C. Le solvant est évaporé et le résidu est lavé avec un mélange EtOH, CH₃CN puis recristallisé à partir du CH₃CN pour donner 0,36 g de sel dont les caractéristiques sont les suivantes : point de fusion 138-139°C ; RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 3,82 (m, 2H), 3,96 (m, 4H), 4,06 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 6,88-7,00 (m, 5H Ar), 10 7,24-7,45 (m, 4H Ar).

EXEMPLE 4



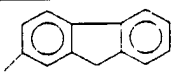
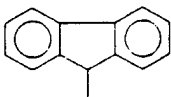
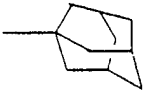

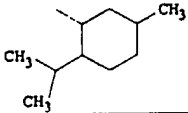
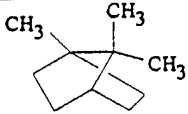
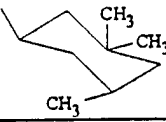
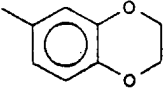
Acide 4-[(3-phénoxy-2-hydroxypropyl)amidométhyl]phén-oxyacétique, sel
15 **d'hydrochlorure (R₁ = H)**

Un mélange de 22,16 g (0,186 mole) de 4-cyanophénol, 32,07 g (0,192 mole) d'éthylbromoacétate, 27,6 g (0,199 mole) de K₂CO₃ et d'acétone (250 ml) est agité à température ambiante pendant 12 heures. Après filtration, le solvant est évaporé sous vide et le résidu réparti entre une phase organique (éthylacétate) et une phase aqueuse (eau). La couche organique est séchée (MgSO₄) et concentrée sous vide pour 20 donner 36,42 g (95 %) d'éthyl-4-cyanophénoxy-acétate (solide blanc, point de fusion : 49-50°C).

On ajoute 1,5 g de Pd/C (10 %) à une solution de l'ester obtenu (4,1 g, 20 mmoles) dans de l'éthanol (80 ml) et le mélange est hydrogéné sous une pression de 50 bars à température ambiante pendant 16 heures. Le catalyseur est éliminé par 25 filtration (Célite^R) et le filtrat est concentré sous vide, pour donner un mélange de 38 % de dérivé monobenzylamine et de 42 % de dérivé dibenzylamine, qui est chromatographié sur gel de silice en utilisant comme éluant, un mélange EtOAc/MeOH : (8/2).

0,4 g (1,9 mmole) d'amine 16 ($n = 1$ et $R = Et$) est dissous dans du DMF (5 ml) contenant un équivalent (0,3 g, 2 mmoles) de (\pm)-1,2-époxy-3-phénoxypropane et chauffé une nuit à 80°C. Après refroidissement, le solvant est éliminé sous vide et le résidu huileux est trituré avec Et_2O , filtré et lavé avec EtOH et MeOH pour
5 donner 0,25 g (37 %) d'acide éthyl-4-[3-phénoxy-2-hydroxypropyl]amido-méthyl]phénoxyacétique, un ester sous la forme d'un solide blanc, de point de fusion : 120°C, qui est hydrolysé avec HCl 6N, comme précisé à l'Exemple 3, pour donner le dérivé recherché, sous la forme d'un solide blanc.

D'autres composés sont préparés selon la technique décrite dans
10 l'Exemple 1 et présentent les caractéristiques ci-dessous :

Composé	R1	R2	Q	Rt %	pF °C
5a	H	liaison		55	138/9
5b	4- OMe	"	" "	64	119/20
5c	3- OH	"	" "	42	94/5
6a	H	"		63	96/7
6b	3- OH	"	" "	58	282/3
7	H	"		79	230/1
8	H	-CH2-	" "	65	195
9	CF3	-CH2-	" "	44	175
10	H	-CH2-CH2-	" "	47	170
11	H	liaison		82	62/3
12	H	-CH2-CH2-	" "	56	71
13	H	liaison		65	105
14	H	liaison		58	128
15	H	liaison		60	234/5 HCl
16	4- OMe	liaison	" "	62	185 HCl
17	H	liaison		58	87
18	4- OMe	liaison	" "	42	92

Spectres RMN ^1H (δ) des composés 5 à 8

Composé 5a (maléate), δ (ppm) : 3,17 (dd, 1H, J = 11,97, 5,21 Hz), 3,31 (dd, 1H, J = 12,0, 4,9 Hz), 3,74 (s, 2H), 4,01 (m, 3H), 6,25 (s, 2H), 6,68 (dd, 1H Ar, J = 8,27, 2,06 Hz), 6,88 (m, 4H Ar), 7,10 (m, 1H Ar), 7,27 (m, 3H Ar), 7,43 (d, 1H Ar, J = 7,16 Hz), 7,58 (m, 2H Ar).

Composé 5b (base libre), δ (ppm) : 3,16 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,90 (m, 3H), 5,16 (d, 1H, J = 4,84 Hz), 5,72 (t, 1H NH, J = 5,79 Hz), 6,66 (dd, 1H, J = 8,27, 2,01 Hz), 6,89 (m, 5H Ar), 7,10 (dt, 1H Ar, J = 7,36, 1,09 Hz), 7,25 (dt, 1H Ar, J = 7,43, 0,8 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 7,26 Hz), 7,54 (d, 1H Ar, J = 8,27 Hz), 7,60 (d, 1H Ar, J = 7,14 Hz).

Composé 5c (maléate), δ (ppm) : 3,58 (m, 2H), 3,94 (m, 4H), 4,11 (m, 1H), 6,17 (s, 2H), 6,37 (s, 1H Ar), 6,56 (d, 2H, J = 7,96 Hz), 6,81 (d, 1H Ar, J = 7,58 Hz), 6,97-7,23 (m, 4H Ar), 7,42 (m, 1H Ar), 7,57 (m, 2H Ar).

Composé 6a (HCl), δ (ppm) : 3,54 (m, 2H), 3,85 (m, 3H), 4,15 (m, 1H), 5,64 (s, 1H); 6,75-6,92 (m, 4H Ar), 7,17-7,25 (m, 2H), 7,38-7,56 (m, 4H Ar), 7,96 (m, 2H Ar), 8,14 (m, 1H Ar).

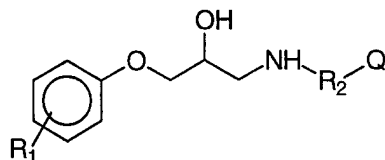
Composé 7 (HCl), δ (ppm) : 1,61 (m, 5H), 1,91 (m, 6H), 2,10 (m, 4H), 2,94 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,99 (dd, 2H, J = 5,08 Hz), 4,22 (m, 1H), 6,90-6,97 (m, 3H Ar), 7,29 (t, 2H Ar, J = 8,29 Hz).

Composé 8 (HCl), δ (ppm) : 1,59-1,92 (m, 10H), 2,41 (m, 4H), 3,62 (m, 3H), 4,03 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 6,92-6,99 (m, 3H Ar), 7,29 (t, 2H Ar, J = 7,31 Hz).

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en oeuvre, de réalisation et d'application qui viennent d'être décrits de façon plus explicite ; elle en embrasse au contraire toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écarter du cadre, ni de la portée, de la présente invention.

REVENDICATIONS

1°) Composés qui répondent à la formule générale I suivante :



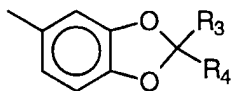
dans laquelle :

- 5 R_1 , substituant du groupe phényle, en position 2, 3 ou 4, représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou l'un des groupes suivants : hydroxyle, alkyle inférieur en C_1-C_{10} , notamment choisi parmi les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, tertio-butyle ; alkyloxy en C_1-C_{10} ; benzyloxy ; nitro ; cyano ; trifluorométhyle ; amino éventuellement substitué (mono ou di-substitué) par 1 ou 2 radicaux alkyles
- 10 inférieurs, tels que précisés ci-dessus,

R_2 représente l'un des groupes suivants : $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)=CH-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$ ou une liaison ;

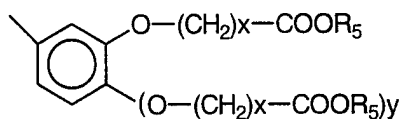
Q représente :

- (i) un radical phényle 3,4-disubstitué alkylène dioxy déterminant avec le radical
- 15 phényle, un motif benzodioxane non substitué, un motif benzodioxol non substitué, ou un motif benzodioxol 2-substitué par deux radicaux R_3 et R_4 , conformément à la formule suivante :



- dans laquelle R_3 et R_4 sont sélectionnés de manière indépendante dans le groupe
- 20 constitué par un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxyméthyle,

(ii) un radical phényle 3 et/ou 4-substitué, conformément à la formule II suivante



(formule II)

dans laquelle

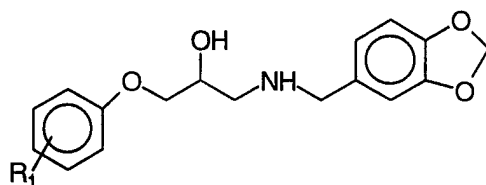
R_5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur en C_1-C_6 , linéaire ou ramifié,

x est un nombre entier compris entre 1 et 3

y est 0 ou 1,

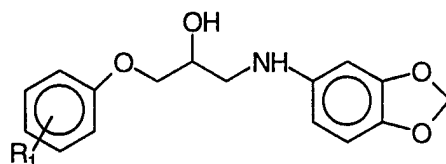
- 5 (iii) un hydrocarbure polycyclique condensé comprenant au moins deux cycles condensés et choisis parmi les motifs suivants : indène, indacène, naphtalène, azulène, biphénylène, acénaphthylène, fluorène, phénalène, phénanthrène, anthracène,
- (iv) un système hydrocarboné cyclique, éventuellement ponté, et constituant un cycloalkane comprenant 1, 2 ou 3 cycles, comportant éventuellement des substituants
- 10 choisis parmi les groupes méthyle, éthyle, isopropyle, propyle, butyle, tertio-butyle, le cycle principal comportant 5 ou 6 chaînons.

2°) Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule suivante :



- 15 dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ; un méthoxy ou un atome de chlore en position para ; un atome de chlore, un groupe hydroxy, un groupe nitro, un groupe cyano ou un groupe trifluorométhyle en position méta.

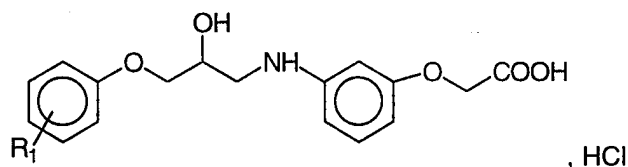
3°) Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule suivante :



20

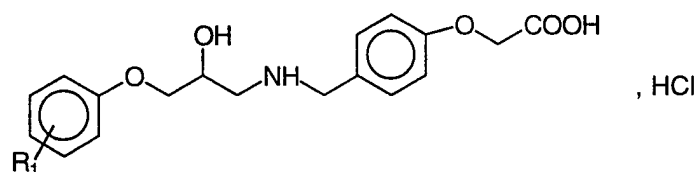
dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy en para.

4°) Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule suivante :



dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène.

5°) Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule suivante :



5

dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène.

6°) Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que :

R_1 représente un atome d'hydrogène, un 4-O méthyle, un 3-OH, un groupe trifluorométhyle,

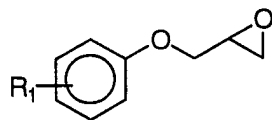
10

R_2 représente une liaison, ou l'un des groupes suivants : $-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ et

Q représente un groupe fluorène ou un système hydrocarboné cyclique.

7°) Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une
15 quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il comprend la réaction :

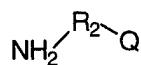
- d'un composé phénoxyépoxypropane de formule III



(formule III),

20 dans laquelle R_1 a la signification ci-dessus, avec

- une amine primaire répondant à la formule (IV)



(formule IV)

dans laquelle R_2 et Q ont les significations ci-dessus.

8°) Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que les intermédiaires de formule (III) et de formule (IV) NH_2-R_2-Q sont couplés par chauffage (sous forme brut ou en solution dans un solvant polaire tel que le diméthylformamide anhydre), pendant 12 à 14 heures, à une température comprise entre 70 et 100°C, pour
5 fournir des composés de formule (I).

9°) Procédé selon la revendication 7 ou la revendication 8, caractérisé en ce que lorsque lesdits composés de formule (I) comportent une ou deux fonctions esters, lesdits composés estérifiés sont mis en contact respectivement avec HCl
10 6N à 80°C pendant 12 heures et avec NaOH 1N à température ambiante pendant 12 à 48 heures, pour obtenir le sel d'acide carboxylique correspondant.

10°) Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend au moins un des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, à l'état pur ou à l'état de sels avec des acides ou des bases pharmaceutiquement acceptables et au moins un
15 véhicule pharmaceutiquement acceptable.

11°) Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend au moins un des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, à l'état pur ou à l'état de sels avec des acides ou des bases pharmaceutiquement acceptables et au moins un véhicule pharmaceutiquement acceptable, destiné à combattre les problèmes de poids
20 et/ou les troubles du fonctionnement métabolique.

12°) Additif alimentaire dans l'élevage animal, caractérisé en ce qu'il comprend au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/01963

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D317/66 C07D317/58 C07C217/58 C07C217/84 A61K31/19
A61K31/335

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 300 290 A (HOFFMAN LA ROCHE) 25 January 1989 see page 1 - page 4 ---	1, 7, 10, 11
A	EP 0 714 883 A (BRISTOL-MYERS) 5 June 1996 see claims -----	1, 10, 11

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "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)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "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
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "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.
- "&" document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search 27 January 1998	Date of mailing of the international search report 09/02/1998
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/01963

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 300290 A	25-01-89	DE 3866984 A	30-01-92
		JP 1040450 A	10-02-89
		US 4892886 A	09-01-90
EP 714883 A	05-06-96	US 5541204 A	30-07-96
		AU 3918295 A	13-06-96
		CA 2164246 A	03-06-96
		JP 8239349 A	17-09-96

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
le Internationale No

PCT/FR 97/01963

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07D317/66 C07D317/58 C07C217/58 C07C217/84 A61K31/19
A61K31/335

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

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

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

CIB 6 C07D C07C

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 300 290 A (HOFFMAN LA ROCHE) 25 janvier 1989 voir page 1 - page 4	1, 7, 10, 11
A	EP 0 714 883 A (BRISTOL-MYERS) 5 juin 1996 voir revendications	1, 10, 11

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

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

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

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 janvier 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

09/02/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Francois, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De de internationale No

PCT/FR 97/01963

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 300290 A	25-01-89	DE 3866984 A	30-01-92
		JP 1040450 A	10-02-89
		US 4892886 A	09-01-90

EP 714883 A	05-06-96	US 5541204 A	30-07-96
		AU 3918295 A	13-06-96
		CA 2164246 A	03-06-96
		JP 8239349 A	17-09-96
