

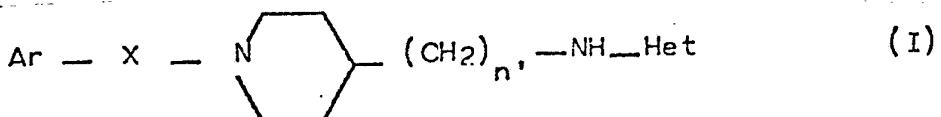


## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>3</sup> : C07D401/12, 413/12, 405/14 C07D413/14, 401/14; A61K 31/445 // C07D405/06, 401/06		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 84/ 00546  (43) Date de publication internationale: 16 février 1984 (16.02.84)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR83/00158</p> <p>(22) Date de dépôt international: 26 juillet 1983 (26.07.83)</p> <p>(31) Numéro de la demande prioritaire: 82/13010</p> <p>(32) Date de priorité: 26 juillet 1982 (26.07.82)</p> <p>(33) Pays de priorité: FR</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): BOUCHARA, Emile [FR/FR]; 75bis, avenue Foch, F-75116 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): CORNU, Pierre, Jean [FR/FR]; 100, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR). PERRIN, Claude [FR/FR]; 5, rue de l'Avenir, F-91400 Orsay (FR). DUMAITRE, Bernard [FR/FR]; 24, rue Chemin Vert, F-93000 Bobigny (FR). STREICHENBERGER, Gilles [FR/FR]; 30, bld du Château, F-92200 Neuilly sur Seine (FR).</p>		<p>(74) Mandataire: BURTIN, Jean-François; 5bis, rue Parmentier, F-92200 Neuilly sur Seine (FR).</p> <p>(81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), CF (brevet OAPI), CG (brevet OAPI), CH (brevet européen), CM (brevet OAPI), DE (brevet européen), DK, FR (brevet européen), GA (brevet OAPI), GB (brevet européen), JP, LU (brevet européen), MR (brevet OAPI), NL (brevet européen), SE (brevet européen), SN (brevet OAPI), TD (brevet OAPI), TG (brevet OAPI), US.</p> <p><b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>	

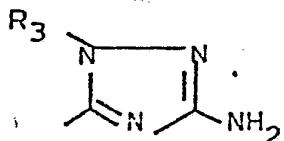
(54) Title: NEW SUBSTITUTED DERIVATIVES OF 2,5-DIAMINO 1,4-DIAZOLE, PREPARATION METHODS THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES SUBSTITUES DU 2,5-DIAMINO 1,4-DIAZOLE, LEURS PROCEDES DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES EN RENFERMANT

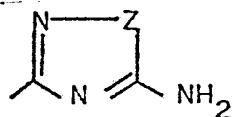


**(57) Abstract**

New chemical compounds which are derivatives of 2,5-diaminodiazole. The invention relates more particularly to new 2-amino 5-(aralkylamino piperidino alkyl)amino diazoles having the general formula (I), wherein Ar is a mono or bicyclic aromatic radical, X is an optionally substituted alkylene chain and Het is an aromatic radical selected among the compounds having the structure

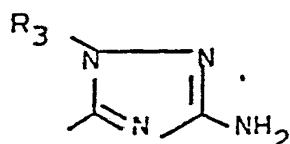


, and the compounds having the structure

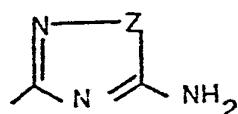


These compounds and their salts have interesting therapeutical properties, particularly anti-hypotensive properties which make them useful as an active drug principle.

(57) Abrégé Nouveaux composés chimiques dérivés du 2,5-diaminodiazole. L'invention a plus particulièrement pour objet de nouveaux 2-amino 5-(aralcoylamino pipéridino alcoyl) amino diazoles de formule générale (I) dans laquelle Ar est un radical aromatique mono ou bicyclique, X est une chaîne alcoyliène éventuellement substituée et Het un radical aromatique choisi parmi les composés de structure



et les composés de structure



Ces composés et leurs sels ont des propriétés thérapeutiques intéressantes, notamment anti-hypertensives qui les font utiliser comme principe actif de médicament.

#### **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

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

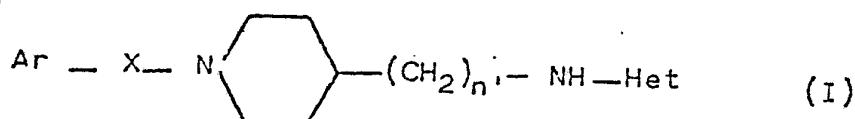
AT	Autriche	LI	Liechtenstein
AU	Australie	LK	Sri Lanka
BE	Belgique	LU	Luxembourg
BR	Brésil	MC	Monaco
CF	République Centrafricaine	MG	Madagascar
CG	Congo	MR	Mauritanie
CH	Suisse	MW	Malawi
CM	Cameroun	NL	Pays-Bas
DE	Allemagne, République fédérale d'	NO	Norvège
DK	Danemark	RO	Roumanie
FI	Finnlande	SE	Suède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

NOUVEAUX DERIVES SUBSTITUUES DU 2,5- DIAMINO 1,4 - DIAZOLE, LEURS  
PROCEDES DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES EN  
RENFERMANT

L'invention concerne de nouveaux dérivés hétérocycliques azotés, leurs procédés de préparation et les compositions pharmaceutiques en renfermant.

Elle a plus particulièrement pour objet de nouveaux  
5 dérivés du 2,5 - diamino 1,4 - diazole dont les groupes  
aminés peuvent être substitués.

Elle a spécifiquement pour objet les 2-amino  
5-[(aralcoyl-pipéridino alcoyl) amino] 1,4-diazoles de  
formule générale I



10 dans laquelle Ar est un radical aryle ou hétéroaryle, mono -  
ou bicyclique

X est une chaîne alcoylène éventuellement substituée,  
choisie dans le groupe constitué  $(\text{CH}_2)_n$ ,  $\text{CHOH} - (\text{CH}_2)_{n_1}$   
-  $\text{CO}(\text{CH}_2)_{n_1}$  - ou  $\text{C}=\text{K} - (\text{CH}_2)_{n_1}$

15 n est égal à 1, 2, 3 ou 4

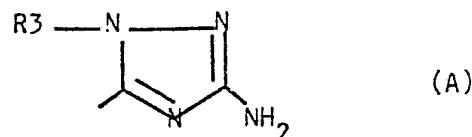
$n_1$  est égal à 1, 2 ou 3

n' est égal à 0, 1 ou 2

K est un groupe  $\begin{cases} \text{OR}_1 \\ \text{OR}_2 \end{cases}$  ou une chaîne alcoylènedioxy

Het est un radical choisi dans le groupe constitué  
par les composés de formule (A)

20

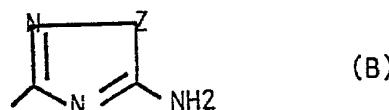


FEUILLE DE REMPLACEMENT



- 2 -

dans laquelle R<sub>3</sub> est de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, aryle ou aralcoyle inférieur / et les composés de formule B



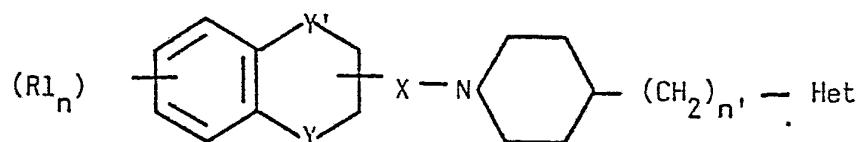
5 dans laquelle Z est un radical NH, N-R<sub>3</sub> ou de l'oxygène (dans lequel R<sub>3</sub> est un radical alcoyle inférieur, aryle ou aralcoyle inférieur).

L'invention concerne également les sels d'addition des composés de formule générale I avec un acide minéral ou organique, de préférence thérapeutiquement compatible.

10 L'invention concerne aussi les isomères optiques des composés de formule générale I. La molécule comporte au moins un carbone asymétrique et de ce fait on peut séparer les isomères droit ou gauche.

15 En outre, lorsque X est une chaîne  $[\text{CHOH}-(\text{CH}_2)]_n$  il apparaît un nouveau centre d'asymétrie et il est possible d'isoler les diastéréo isomères en résultant, qui à leur tour pourront être dédoublés en leurs isomères optiques.

20 Enfin, lorsque Ar est un radical bicyclique partiellement saturé, il existe un atome de carbone asymétrique supplémentaire, donnant naissance à une nouvelle possibilité de dédoublement. La molécule peut donc s'écrire dans ce cas de la manière suivante



.../...

FEUDI

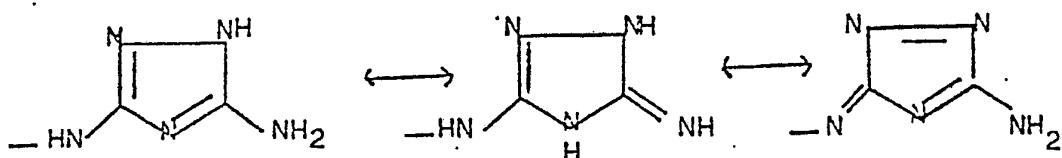


- 3 -

Dans cette structure Y et Y' sont, indépendamment l'un de l'autre, un radical - CH<sub>2</sub>-, - O-, - S- ou NH-

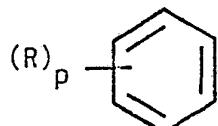
Lorsque le substituant Z représente de l'oxygène, la structure hétérocyclique est celle d'un 2,5 - diamino

5 -3- oxa 1,4 - diazole. Lorsque le substituant Z représente le radical imino - NH - la structure hétérocyclique est celle d'un 2,5 - diamino 1, 3, 4 - triazole. Celui-ci peut exister sous les deux formes imino triazole tautomères.



Parmi les différentes significations du groupe Ar  
10 on pourra distinguer

a) les radicaux aromatiques monocycliques comme la pyridine, l'oxazine, la pyrazine et le radical phényle de formule générale



dans laquelle R est de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur,  
15 un radical alcoxy inférieur, un halogène, un trifluorométhyle, un radical sulfonamido, un radical trifluorométhoxy, un radical cyano, un radical carboxy, un radical carbalcoxy, un radical carboxamido, un groupe nitro ou un groupe alcoylène-dioxy et p est un nombre entier variant de 1 à 3.

20 b) les radicaux aromatiques bicycliques saturés ou partiellement saturés comme le térahydronaphthyle, le naphtyle (1 ou 2), le benzodioxanyle, le benzodioxényle, le quinoléinyle, le thiachromanyle, ou l'indolyle (2 ou 3).

D'une manière préférée le groupe Ar est un radical phényle, substitué ou non, un radical pyridyle, un radical térahydronaphtyle ou un radical benzodioxanyle.

FEUILLE DE REMPLACEMENT



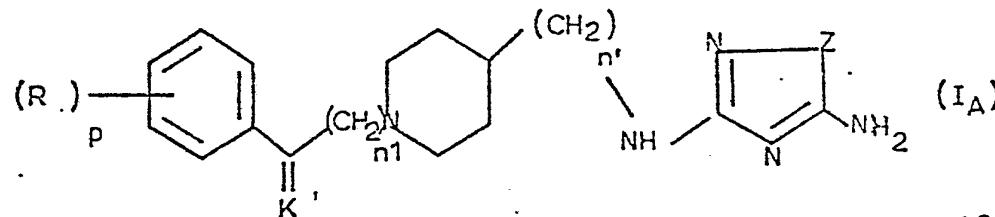
- 4 -

Le substituant X est une chaîne alcoylène ayant de 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, une chaîne hydroxy alcoylène ayant 2, 3 ou 4 atomes de carbone ou une chaîne oxoalcoylène ayant 2, 3 ou 4 atomes de carbone ou une chaîne oxoalcoylène cétalisée ayant 2, 3 ou 4 atomes de carbone.

La nature et la longueur des chaînes alcoylène en fonction des substituants n, n1 et n' jouent un rôle important et conditionnent l'intensité ou la durée des effets pharmacologiques des composés de formule générale I.

Parmi les composés de formule générale I, on distingue plus particulièrement 5 sous-groupes actuellement préférés :

1) les (phénylalcoyl) pipéridines de formule 15 générale IA



dans laquelle K représente deux hydrogènes, un groupe dans lequel R1 et R2 représentent chacun un radical alcoyle inférieur ou forment ensemble une chaîne alcoylène ayant de 2 à 4 atomes de carbone, la paire  $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \swarrow \\ \text{H} \end{array}$  ou l'oxygène

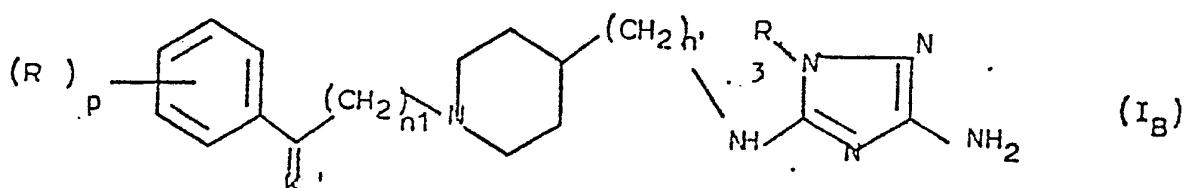
20 d'une fonction cétone.

n1 et n' sont définis comme précédemment et Z représente un groupe NH, NR3 ou de l'oxygène (R3 étant défini comme précédemment) sous forme racémique ou optiquement active.

.../...

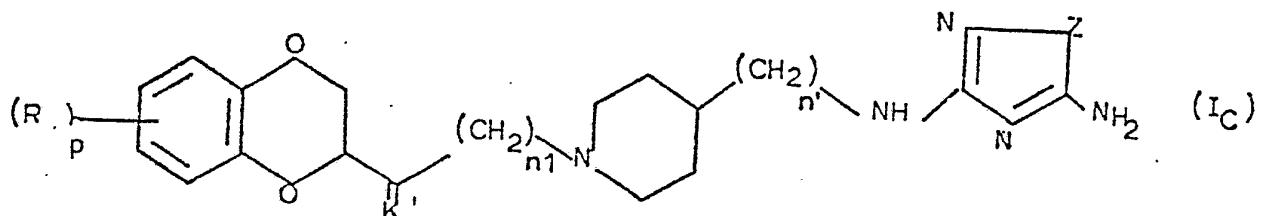
- 5 -

b) les (phénylalcoyl) pipéridines de formule générale IB



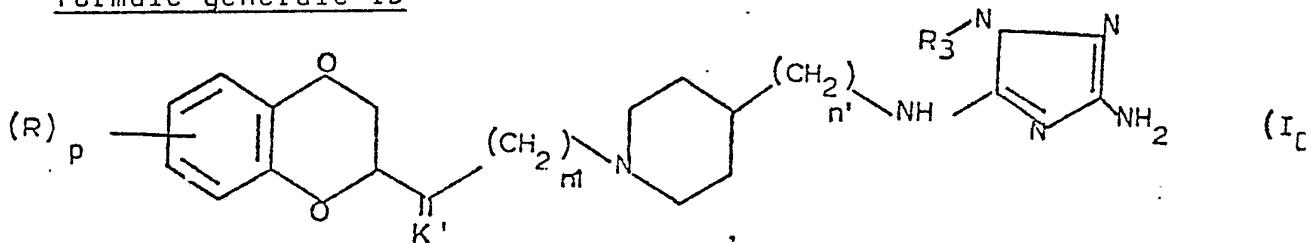
dans laquelle les substituants R, R<sub>3</sub>, K', p, n<sub>1</sub> et n' sont définis comme précédemment  
5 sous forme racémique ou optiquement active.

c) les (benzo 1,4 dioxanyl) alcoyl pipéridines de formule générale IC



dans laquelle R, K', Z, p, n' et n<sub>1</sub> ont les définitions antérieures sous forme racémique ou optiquement active.

10 d) les (benzo 1,4 dioxanyl) alcoyl pipéridines de formule générale ID

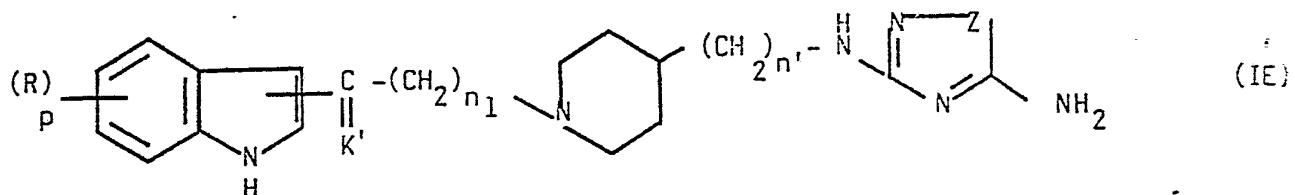


dans laquelle les substituants R, K', R<sub>3</sub>, n<sub>1</sub>, n' et p sont définis comme précédemment  
sous forme racémique ou optiquement active.

.../...

- 6 -

e) les indolyl (2 ou 3) alcoyl pipéridines de formule générale IE



dans laquelle les substituants R, K', Z, p,  $n_1$  et  $n'$  sont définis comme précédemment.

5 Pour autant que l'invention soit concernée, un radical alcoyle inférieur est un radical hydrocarboné ayant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, comme par exemple le méthyle, l'éthyle, l'isopropyle, le secbutyle, le terbutyle, le pentyle, le néopentyle et le  
10 n-hexyle.

Un radical alcoxy inférieur a de 1 à 6 atomes de carbone dans la chaîne alcoyle qui peut être droite ou ramifiée comme un méthoxy, un éthoxy, un isopropanoxy, un terbutoxy ou un n-pentyloxy.

15 On désigne par le vocable "Halogène" un atome de chlore, de brome, d'iode ou de fluor. Le substituant préféré est le fluor.

Le terme aryle désigne un radical aromatique monocyclique, homo ou hétérocyclique, éventuellement substitué  
20 par 1, 2 ou 3 substituants choisis dans le groupe constitué par un alcoyle inférieur, un halogène, un alcoxy inférieur, un alcoylène-dioxy et trifluorométhyle.

.../...

- 7 -

Le terme aralcoyle désigne un radical aromatique défini comme ci-dessus, substitué par une chaîne alcoyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, droite ou ramifiée.

Parmi les sels d'addition des composés de formule générale I, on pourra citer plus particulièrement les chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates, thiosulfates, les formiates, acétates, maléates, fumarates, benzoates, dichloro 2,6- benzoates, citrates, tartrates, (méthoxy salicylates), 3, 4, 5 - triméthoxy benzoates, les vanillates, les O-carbéthoxy syringoates, les naphtoates, les benzène sulfonates, les méthane sulfonates, les iséthionates, les nicotinates, les isonicotinates, les embonates et les glucose-phosphates.

Les sels d'acides qui ne sont pas utilisables en thérapeutique comme les Iodates, perchlorates, thiocyanates, ferrocyanures, oxalates, flavianates ou Reineckates peuvent servir de moyens d'identification, de purification ou d'isolement.

Les composés, selon l'invention, se distinguent par leurs propriétés pharmacologiques intéressantes et notamment par leurs propriétés anti-hypertensives associées à une action faiblement sédative sur le système nerveux central. Du fait de leur haut niveau d'activité, les composés de formule générale I ou leurs sels d'addition trouvent un emploi en thérapeutique humaine ou animale comme principes actifs de médicaments destinés à combattre ou à réduire les effets de la maladie hypertensive.

.../...

- 8 -

A ces fins ils sont utilisés sous forme de compositions pharmaceutiques destinées à l'administration par voie parentérale, buccale, rectale ou sublinguale.

Les compositions pharmaceutiques renferment, 5 comme principe actif, au moins un composé de formule générale I ou un de ses sels d'addition avec un acide minéral ou organique, en association ou en mélange avec un excipient ou un véhicule inerte pharmaceutiquement acceptable.

On pourra citer comme formes d'administration préférées, les comprimés nus ou enrobés, les capsules, 10 les gélules, les dragées, les comprimés à noyaux multiples, les gouttes, les solutions ou suspensions buvables ; les solutés ou suspensions injectables répartis en ampoules, 15 en flacons multidoses ou en seringues auto-injectables ; les suppositoires ; les comprimés sublinguaux.

Les compositions pharmaceutiques, selon l'invention, peuvent, en outre, renfermer un ou d'autres principes actifs d'action similaire, complémentaire ou synergique. 20 On pourra ainsi ajouter un diurétique du type thiazidique ou du type triaminoptéridine ; ou un agent beta-bloqueur comme le propranolol, le pindolol ou l'aténolol.

La posologie journalière peut varier entre des limites larges, fonction de l'indication thérapeutique, de 25 la voie d'administration, de l'âge du malade et de l'ancienneté de la maladie hypertensive. En règle générale, chez l'adulte, la posologie s'échelonne entre 0,1 et 50 mg par prise et entre 0,1 et 150 mg par jour.

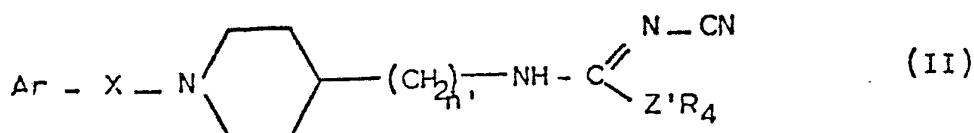
.../...



- 9 -

D'une manière préférée, les compositions pharmaceutiques, selon l'invention, renferment entre 0,1 et 25 mg par prise unitaire, de principe actif de formule générale I ou un de ses sels.

5 L'invention comprend aussi un procédé pour préparer les composés de formule générale I caractérisé en ce que l'on soumet une N-cyano isothio- ou isourée de formule générale II



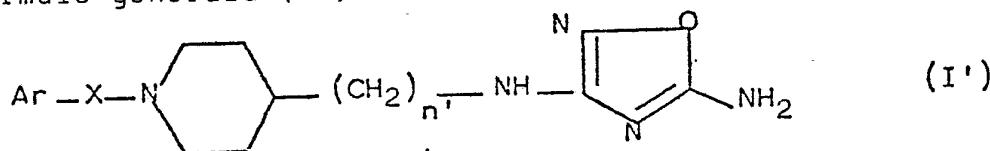
10 dans laquelle Ar, X et n' ont les définitions fournies antérieurement

$\text{Z}'$  est de l'oxygène ou du soufre  
et R4 est un radical alcoyle inférieur

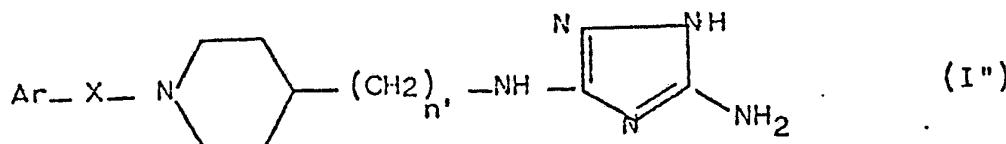
à l'action d'un dérivé aminé de formule générale III



15 dans laquelle Z est défini comme précédemment pour former -- lorsque Z est de l'oxygène - le 2-amino 3-oxa 1,4 diazole de formule générale (I')

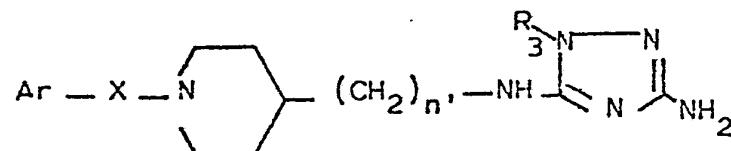


-- lorsque Z est le radical imino NH - un 2- amino 1, 3, 4-triazole de formule I"

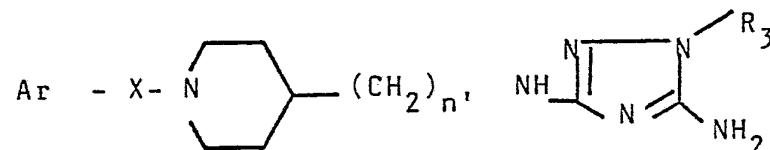


- 10 -

et lorsque Z est un radical NR<sub>3</sub> - un mélange de 2- amino 1, 3, 4- triazoles substitués de formule



et

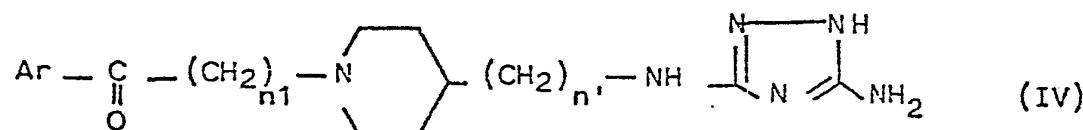


que l'on sépare par des moyens physiques.

5 Lorsque X est une chaîne  $\begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{K} \end{array}$  (CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub> - dans laquelle K

représente un groupe < OR<sub>1</sub> (dans lequel R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>  
OR<sub>2</sub>

sont définis comme précédemment), il est possible d'hydrolyser  
le cétal obtenu par un acide minéral ou organique, ou par  
échange de fonction avec un acide carbonylé, pour obtenir  
10 un composé carbonylé de formule générale IV

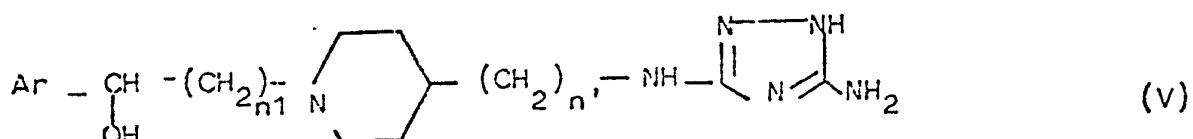


dans laquelle Ar, n1, n' et Het sont définis comme précédemment.

.../...

- 11 -

Le composé carbonylé de formule générale (IV) peut également être réduit en dérivé hydroxylé par action d'un hydrure mixte de métal alcalin comme un borohydrure de métal alcalin ou un aluminohydrure de métal alcalin, 5 par échange de fonction avec un alcool secondaire en présence d'isopropylate d'aluminium dans les conditions de la réaction de Meerwein ou par action d'un métal alcalin comme le sodium en présence d'un alcanol inférieur pour former un composé hydroxyalcoylé de formule générale V



10 Le composé carbonylé peut également être réduit en dérivé alcoylé par l'hydrazine dans les conditions de la réaction de Wolff-Kishner ou par le zinc en milieu chlorhydrique dans les conditions de la réaction de Clemmensen pour obtenir un composé alcoylé -

15 Le dédoublement des composés de formule générale I peut être effectué par salification à l'aide d'un acide optiquement actif comme l'acide d-tartrique, l'acide d-dibenzoyl-tartrique, l'acide d-diethyltartramique, l'acide pimarique, l'acide abietique, l'acide d-camphosulfonique, 20 l'acide naphtalène dioxyphosphonique optiquement actif ou l'acide glucose 6 - ou 1 - phosphorique.

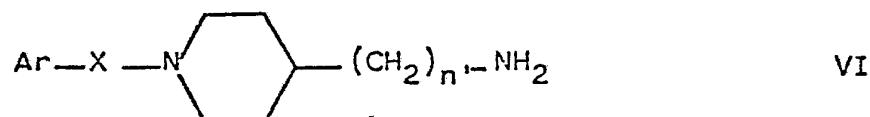
.../...

FEUILLE DE REMPLACEMENT



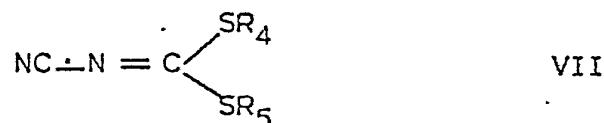
- 12 -

Les cyano isourées ou isothiourées de départ répondant à la formule générale II sont préparées selon un procédé qui consiste en ce que l'on fait réagir une 4- aminopipéridine de formule générale VI

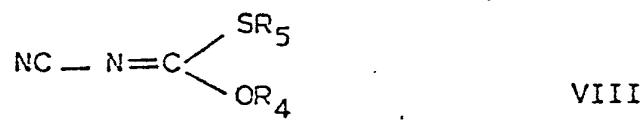


5 dans laquelle les substituants Ar, X et n' sont définis comme précédemment

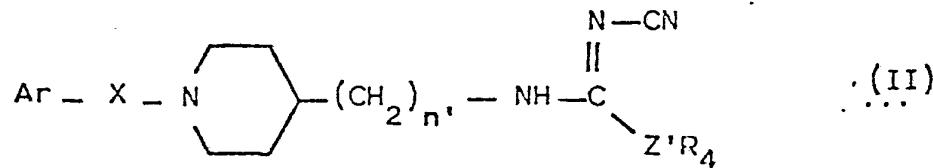
avec un réactif de cyano imination choisi dans le groupe constitué parmi les cyanoimino isodithiocarbonates d'alcoyle de formule générale VII



10 dans laquelle R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont des radicaux alcoyle inférieur, et les cyanoimino isothiocarbonates mixtes d'alcoyle de formule générale VIII



dans laquelle R<sub>5</sub> et R<sub>4</sub> sont définis comme précédemment pour former l'isothiourée ou l'isourée de formule générale II



15 dans laquelle les substituants Ar, R<sub>4</sub>, et n' sont définis comme précédemment et Z' est de l'oxygène ou du soufre.

.../...

FEUILLE DE REMPLACEMENT



- 13 -

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter en aucune façon.

Exemple 1

1- (1,4 benzodioxanne 2- yl méthyl) 4-(2- amino S-triazol -5  
5 ylaminométhyl) pipéridine

On porte 4 heures à l'ébullition un mélange de 7,2 g de 1-(1,4 benzodioxanne 2- yl méthyl) 4- (N-cyano S- méthylisothiouréidométhyl) pipéridine, de 4,5 ml d'hydrate d'hydrazine et 100 ml d'éthanol.

10 La solution est ensuite concentrée à sec pour donner une pâte qui, traitée à l'acétonitrile, donne des cristaux incolores qui sont séparés par filtration, lavés et séchés.

15 On obtient ainsi 5 g du produit cherché qui est recristallisé dans l'acétate d'éthyle. Son point de fusion est  $\text{F}_i = 157-8^\circ$ .

Exemple 2

1-(1,4 benzodioxanne 2- yl méthyl) 4-(2-amino S-triazol -5 yl  
amino) pipéridine

20 On porte 4 heures à l'ébullition un mélange de 4 g de 1-(1,4 benzodioxanne 2-yl méthyl) (N-cyano S-méthyl isothiouréido) pipéridine et 4 ml d'hydrate d'hydrazine dans 100 ml d'éthanol.

On concentre à sec et la pâte obtenue est reprise à l'acétonitrile ce qui donne 3,2 g de cristaux blancs.

25 On purifie par recristallisation dans l'isopropanol.

FEUILLE DE REMPLACEMENT



On obtient ainsi la 1-(1,4-benzodioxanne 2-yl méthyl) 4-(2-amino S-triazol 5-yl amino) pipéridine cherchée fondant à :  
Fi = 215-16°.

Exemple 3

5 1-(1,4 benzodioxanne 2-yl méthyl) 4-(2-amino-1, 3, 5 oxadiazol  
-4 yl amino) pipéridine

On porte 4 heures à l'ébullition un mélange de 7 g de 1-(1,4-benzodioxanne 2-yl méthyl) 4-(N-cyano S-méthylisothiourea) pipéridine, 4,2 g de chlorhydrate d'hydroxylamine, 5,2 g 10 de bicarbonate de sodium et 20 ml d'éthanol.

La solution est ensuite concentrée à sec ce qui permet d'isoler un solide vitreux qui est repris à l'acétonitrile.

Il y a d'abord dissolution, puis cristallisation.

Les cristaux sont filtrés, lavés à l'acétonitrile 15 et séchés.

On obtient 2,9 g du produit cherché qui présente un double point de fusion, 1ère fusion à 141-2° puis solidification et fusion à 167-8°.

Exemple 4

1- (1,4 benzodioxanne -2 yl éthyl) 4-(2-amino S-triazol -5 yl aminométhyl) pipéridine.

On porte 4 heures à l'ébullition, un mélange de 7,5 g 5 de 1-(1,4 benzodioxanne -2 yl éthyl) 4-(N-cyano S-méthylisothioureasdiméthyl) pipéridine, de 4,5 ml d'hydrate d'hydrazine dans 100 ml d'éthanol.

Après concentration à sec, on obtient une pâte qui cristallise par trituration avec l'acétonitrile.

10 Les cristaux sont filtrés, lavés à l'acétonitrile et séchés.

FEUILLE DE REMPLACEMENT



- 15 -

On purifie par recristallisation dans l'isopropanol ce qui permet d'obtenir 5 g du produit cherché fondant à :  
Fi = 148°.

Exemple 5

5 1-(1,4 benzodioxanne -2 yl éthyl) 4-(2-amino-1, 3, 5 oxadiazol  
-4 yl aminométhyl) pipéridine

On porte 20 heures à l'ébullition, un mélange de 7,5 g de 1-(1,4 benzodioxanne -2 yl éthyl) 4-(N-cyano S-méthylisothiouréidométhyl) pipéridine, 2,1 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 5,1 g de bicarbonate de sodium dans 100 ml d'éthanol.  
10

Après filtration, on concentre à sec pour obtenir une huile demi-solide que l'on dissout à nouveau dans 50 ml d'isopropanol à chaud.

Il y a cristallisation par refroidissement peu après 15 et les cristaux sont filtrés et séchés.

Après purification par recristallisation dans l'éthanol, on obtient 2,6 g du produit cherché qui cristallise avec 1/2 molécule d'eau. Il présente un double point de fusion Fi = d'abord 75° puis solidification et fusion à 128°.

20 Le produit de départ 1-(1,4 benzodioxanne -2yl éthyl) 4-(N-cyano S-méthylisothiouréidométhyl) pipéridine est obtenu de la façon suivante :

On porte 4 heures à l'ébullition un mélange de 73 g de 1-(1,4 benzodioxanne -2 yl éthyl) 4- aminométhyl pipéridine et 38,6 g de N-cyanoimino dithiocarbonate de diméthyle dans 25 500 ml d'éthanol.

Le produit qui cristallise au refroidissement est filtré, lavé à l'éthanol et séché.



- 16 -

On obtient ainsi 85 g du produit cherché sous forme de cristaux blancs présentant un double point de fusion d'abord 145° puis solidification et fusion à 155°.

Exemple 6

- 5 1-[(6-méthyl 1,4 benzodioxanne) -2 yl méthyl] 4-(2-amino S-triazol -5 yl aminométhyl) pipéridine

Stade A

1-[(6-méthyl 1,4 benzodioxanne) -2 yl méthyl] 4-(N-cyano S-méthylisothiouréido méthyl) pipéridine

- 10 On chauffe 4 heures à l'ébullition un mélange de 58,4 g de 1-[(6-méthyl 1,4 benzodioxanne) -2 yl méthyl] 4-amino-méthyl - pipéridine et 31 g de N-cyanoimino isodithiocarbonate de diméthyle dans 400 ml d'éthanol.

- 15 Le produit qui cristallise par refroidissement est filtré, lavé à l'éthanol et séché. Il se présente sous forme de cristaux blancs fondant à : Fi = 145°.

Stade B

- On chauffe 4 heures au reflux 7,5 g de 1-[(6-méthyl 1,4 benzodioxanne)-2 yl méthyl]4-(N-cyano S-méthylisothiouréido) 20 pipéridine avec 4,5 ml d'hydrate d'hydrazine dans 100 ml d'éthanol.

Après concentration à sec, on obtient une pâte qui, reprise à l'acétonitrile, cristallise.

- 25 On obtient ainsi 6,5 g de cristaux blancs qui peuvent être purifiés par recristallisation dans l'isopropanol.

La 1-[(6-méthyl 1,4- benzodioxanne)- 2 yl méthyl] 4-(2-amino S-triazol -5 yl aminométhyl) pipéridine se présente sous forme de cristaux pratiquement incolores fondant à Fi = 138°.

- 17 -

Exemple 7

1- [(6-méthyl 1,4 benzodioxanne)- 2 yl méthyl] 4-(2- amino  
1, 3, 5-oxadiazol -4 yl amino méthyl) pipéridine

On chauffe 20 heures à l'ébullition un mélange de  
5 7,5 g de 1-[(6-méthyl 1,4 benzodioxanne -2 yl méthyl] 4- (N-  
cyano S- méthylisothiouréidométhyl) pipéridine, de 4,2 g de  
chlorhydrate d'hydroxylamine et de 10,2 g de bicarbonate de  
sodium dans 100 ml d'éthanol.

Après filtration, on concentre à sec la solution  
10 éthanolique et reprend par l'eau le résidu sec puis l'extrait  
au chloroforme.- On sépare la phase organique -

Après séchage et concentration à sec, on obtient  
5,7 g d'un produit qui est recristallisé dans l'isopropanol.  
Il fond à : Fi = 146°.

15 Exemple 8

1- (1,4 benzodioxanne -2 yl méthyl) 4-(2-amino 1, 3, 5-oxadiazol  
-4 yl amino méthyl) pipéridine

On porte 4 heures à l'ébullition, un mélange de  
7,2 g de 1-(1,4 benzodioxanne 2- yl méthyl) 4-(N-cyano S-  
20 méthylisothiouréidométhyl) pipéridine, de 2,1 g de chlorhydrate  
d'hydroxylamine, de 5,1 g de bicarbonate de sodium dans 100 ml  
d'éthanol.

Après filtration, on concentre à sec ce qui permet  
d'obtenir un produit amorphe semi-solide incristallisable.

25 Ce produit est purifié par passage sur une colonne  
de silice H-Merck avec le mélange chloroforme - isopropylamine  
9:1 comme éluant.

- 18 -

Le produit obtenu par élution et évaporation du solvant cristallise alors par traitement avec le minimum d'acétonitrile.

On obtient aussi 3,8 g du produit cherché sous 5 forme de cristaux blancs fondant à :  $\text{PF}_i = 130\text{--}131^\circ$ .

Exemple 9

1-[1,4 benzodioxanne -2 yl (hydroxy -2 éthyl)] 4-(2-amino 1, 3, 5 oxadiazol -4 yl aminométhyl) pipéridine

Stade A

10 1-[1,4 benzodioxanne -2 yl (hydroxy-2 éthyl)] 4-(N-cyano S-méthylisothiouréidométhyl) pipéridine

On chauffe 4 heures à l'ébullition, un mélange de 58 g de 1-[1,4 benzodioxanne -2 yl (hydroxy -2 éthyl)] 4- aminométhyl pipéridine et de 29 g de N-cyanoimino dithio- 15 carbonate de diméthyle dans 400 ml d'éthanol.

La solution est ensuite concentrée à sec et reprise par l'éther isopropylique, ce qui permet d'obtenir des cristaux qui sont séparés par filtration, lavés à l'éther isopropylique et séchés.

20 Par recristallisation dans l'isopropanol, on obtient 58 g du produit cherché fondant à :  $\text{Fi} = 128^\circ$ .

Stade B

On porte 20 heures à l'ébullition, un mélange de 7,8 g de 1-[1,4 benzodioxanne - 2 yl (hydroxy - 2 éthyl)] 4-(N-cyano S-méthylisothiouréidométhyl) pipéridine, de 2,1 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et de 5,1 g de bicarbonate de sodium dans 100 ml d'éthanol.

FEUILLE DE REMPLACEMENT



- 19 -

Après filtration, on concentre à sec le mélange réactionnel et on obtient un solide pâteux qui est repris à chaud par de l'isopropanol.

Après 24 heures, il y a déposition d'un solide qui 5 est séparé par filtration, lavé à l'éther isopropylique et recristallisé dans le minimum d'éthanol.

On obtient ainsi 1,7 g de produit cherché sous forme de cristaux qui cristallisent avec 1/2 molécule d'eau. Il fond à  $\text{F}_i = 148-150^\circ$ .

10 Exemple 10

1-[1,4 benzodioxanne -2 yl (hydroxy -2 éthyl)] 4-(2-amino S- triazol -5 yl aminométhyl) pipéridine.

On porte 4 heures à l'ébullition, un mélange de 7,8 g de 1-[1,4 benzodioxanne - 2 yl(hydroxy -2 éthyl)]4- 15 (N-cyano S- méthylisothiouréidométhyl) pipéridine obtenue à l'ex 8 stade A et de 5 ml d'hydrate d'hydrazine dans 100 ml d'éthanol.

Après concentration à sec, on obtient une pâte qui se solidifie par traitement à l'acétonitrile.

Le produit est filtré, lavé à l'éther isopropylique, séché 20 et recristallisé dans l'isopropanol.

On obtient ainsi 2 g de produit cherché sous forme de cristaux de  $\text{PF}_i = 164^\circ$ .

Exemple 11

1- (1,4 benzodioxanne - 2 yl méthyl) 4-(2-amino 3-méthyl S- triazol -5 yl aminométhyl) pipéridine et 25 1-(1,4 benzodioxanne 2- yl méthyl) 4-(2-amino 4-méthyl S- triazol -5 yl aminométhyl) pipéridine



- 20 -

On porte 18 heures à l'ébullition 3,6 g de (1,4 benzodioxane 2- yl méthyl) 4- (N-cyano S- méthylisothiouréido méthyl) pipéridine, 8 ml de méthylhydrazine et 50 ml d'éthanol.

Après concentration à sec, on obtient une huile  
5 qui présente 2 taches en chromatographie couche mince dans le système chloroforme isopropylamine 9-1.

Les deux produits sont séparés sur une colonne de silice H Merck, avec un mélange chloroforme -isopropylamine 9-1.

On obtient ainsi 1,4 g du produit passant en tête  
10 sous forme d'huile qui cristallise par traitement à l'éther isopropylique.

Ce produit correspond au dérivé 3- méthylé. Il fond à : Fi = 129-130°.

En continuant l'élution, on sépare 0,7 g d'huile  
15 cristallisant par traitement à l'éther isopropylique, correspondant au dérivé 4- méthylé. Ce produit fond à : Fi = 139-40°.

Si on utilise à la place de la méthylhydrazine la phénylhydrazine, on obtient de la même façon un mélange de dérivé 3- phénylé et de dérivé 4- phénylé que l'on sépare par chromatographie sur silice.  
20

Si on utilise de la même manière la p. méthoxyphényl hydrazine on obtient un mélange de dérivé 3- (4-méthoxyphényl) et de dérivé 4- (4- méthoxyphényl) que l'on sépare par chromatographie sur colonne de silice.

25 Si l'on utilise l'isopropylhydrazine on obtient de la même façon un mélange de dérivé 3- isopropylé et de dérivé 4- isopropylé que l'on sépare par chromatographie sur colonne de silice.



- 21 -

Exemple 12

1- (4-phényl 4-oxo)- 1 butyl 4-(2-amino S-triazol -5 ylamino-méthyl) pipéridine

Stade A

5 [(4- phényl 4,4- éthylènedioxy)-1 butyl -1](N-cyano S- méthylisothiouréidométhyl) -4 pipéridine

On chauffe 4 heures à reflux une solution de 82,3 g de 1-[(4- phényl 4,4 éthylènedioxy)-1 butyl]4-aminométhyl pipéridine et 39,5 g de N-cyanoimino dithiocarbonate de diméthyle dans 400 ml d'éthanol.

On concentre ensuite à sec et l'huile obtenue est reprise par l'éther isopropylique.

On obtient ainsi 105 g du produit cherché sous forme de cristaux blancs de PFi = 136°.

15 Stade B

On chauffe 18 heures au reflux 8 g de 1-[(4- phényl 4- amino éthylènedioxy)-1 butyl] 4-[N-cyano S-méthylisothiouréido méthyl -4] pipéridine avec 4,5 ml d'hydrate d'hydrazine dans 100 ml d'éthanol.

20 Après concentration à sec, on obtient une huile vitreuse que l'on fait cristalliser par dissolution dans l'acétate d'éthyle et refroidissement.

On obtient ainsi 6,3 g de produit fondant à 134°.

25 On hydrolyse l'acétal par dissolution dans 150 ml d'acide chlorhydrique N et un repos de 18 heures à la température ambiante.



FEUILLE DE REMPLACEMENT

- 22 -

On amène ensuite à pH = 10 avec une solution de soude ce qui provoque une cristallisation.

Après filtration, lavage à l'eau et séchage on obtient 5,2 g de produit qui est recristallisé dans l'alcool isopropylique.

5 Le produit pur fond à : Fi = 154°.

Exemple 13

1-[(4- phényl 4-oxo) -1 butyl]] 4 (2-amino 1, 3,5 oxadiazol -4 yl-cminométhyl) . pipéridine

On chauffe 18 heures au reflux un mélange de 16,1 g  
10 1-[(4- phényl 4,4 éthylènedioxy)-1 butyl] 4-(N-cyano S-méthyl isothiouréidométhyl) pipéridine, de 8,4 g de bicarbonate de sodium et de 7,2 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 200 ml d'éthanol.

Après filtration, on concentre à sec et obtient un  
15 produit semi-solide vitreux que l'on fait cristalliser par traitement à l'acétate d'éthyle à chaud.

Après filtration, lavage et séchage des cristaux, on obtient 6,1 g de produit blanc fondant à : Fi = 126°.

On hydrolyse le cétal par dissolution dans 150 ml  
20 d'acide chlorhydrique normal et un repos de 18 heures à la température ambiante.

On rend le milieu basique par une solution de soude ce qui donne une huile qui cristallise par trituration.

Après filtration, lavage à l'eau et séchage, on  
25 obtient 5 g de produit qui est recristallisé dans l'isopropanol. Fi = 80-2°.

.../...

- 23 -

Exemple 14

1-[<sup>p.</sup> fluorophényl 4-oxo)-1 butyl] 4-[2-amino  
S-triazol -5 yl aminométhyl] pipéridine

On porte 16 heures à l'ébullition un mélange de  
 5 33,6 g de [(4 p.-fluorophényl 4,4-éthylènedioxy)-1 butyl]-1  
(N-cyano S-méthylisothiouréidométhyl)-4 pipéridine, 15 ml  
d'hydrate d'hydrazine et 400 ml d'éthanol.

Après concentration à sec, on obtient une huile  
épaisse qui cristallise par traitement à l'acétate d'éthyle.

10 On obtient ainsi 27,5 g de cristaux de  $\text{P}_\text{F} = 145^\circ$ .

L'hydrolyse du cétal est réalisé par dissolution  
dans 600 ml d'une solution d'acide chlorhydrique normale et  
repos de 18 heures à la température ambiante.

15 On rend ensuite le milieu basique par addition de  
soude à  $\text{pH} = 10$ , filtre, lave à l'eau et sèche le précipité.

On obtient ainsi 25 g de cristaux blancs qui sont  
recristallisés dans l'acetonitrile.  $\text{F}_\text{i} = 165^\circ$ , solidification  
et fusion à  $185^\circ$  (double PF).

Exemple 15

20 1-[<sup>p.</sup> fluorophényl 4- hydroxy)-1 butyl] 4-(2-amino  
S-triazol -5 yl aminométhyl) pipéridine

A une solution de 3,9 g de 1-[<sup>p.</sup> fluorophényl  
4-oxo)-1 butyl] 4-[2-amino S- triazol- 5 yl)aminométhyl]  
pipéridine, dans 100 ml de méthanol refroidi à  $10^\circ$ , on ajoute  
 25 en agitant 1 g de borohydrure de sodium par petites portions.

.../...



- 24 -

Après 1h30 d'agitation à la température ambiante, il y a apparition de cristaux qui sont filtrés, lavés à l'eau et à l'éthanol.

Après recristallisation dans l'éthanol, on obtient 5 2,1 g du produit cherché sous forme de cristaux blancs de PFi = 210°.

Exemple 16

1- (4- p. fluorophényl 4-oxo)- 1 butyl 4-(2-amino 1, 3, 5-oxadiazol- 4 yl aminométhyl ) pipéridine

10 On porte 17 heures à l'ébullition un mélange de 1-[(4- p. fluorophényl 4,4 éthylènedioxy)-1 butyl] 4-(N-cyano S-méthyl isothiouréidométhyl) pipéridine, 3,6 g de chlorhydrate d'hydroxylamine, 4,2 g de bicarbonate de sodium et de 100 ml d'éthanol.

15 Après filtration, on concentre à sec le cétal formé qui se présente sous forme d'une huile vitreuse qui est mise en solution dans 200 ml d'acide chlorhydrique normal, afin d'hydrolyser la fonction cétal.

20 Après 20 heures à la température ambiante, cette solution est rendue basique par la soude et extraite au chloroformé.

25 L'huile obtenue après évaporation du solvant est purifiée par passage sur une colonne de silice H. Merck en utilisant le mélange chloroforme 9 - isopropylamine 1 comme éluant.

On obtient ainsi 2,2 g d'huile qui cristallise par traitement à l'acetonitrile.

Le produit cherché est obtenu sous forme de cristaux blancs de PFi = 134°.

FICHE



- 25 -

Exemple 17

1-[4-(p.fluorophényl 4,4- éthylènedioxy)-1 butyl] 4-(2-amino 3-méthyl S- triazol -5 yl aminométhyl) pipéridine et  
1-[ (4- p. fluorophényl 4,4 éthylènedioxy) -1 butyl ] - 4-  
5 (2-amino 4- méthyl S-triazol -5 yl aminométhyl) pipéridine

On porte 18 heures à l'ébullition un mélange de 40 g de 1-[ (4- p. fluorophényl 4,4 éthylènedioxy) -1 butyl ] 4-(N-cyano S- méthylisothiouréidométhyl) pipéridine et de 100 ml de méthyl-hydrazine dans 300 ml d'éthanol.

10 Après évaporation à sec, on obtient 47 g d'une huile qui est redissoute à chaud dans 250 ml d'autonitrile. Cette solution cristallise après une nuit de repos. Les cristaux sont séparés, filtrés, lavés à l'acétonitrile et séchés.

15 On obtient 14 g d'un produit incolore fondant à 100° et homogène en chromatographie couche mince ( $R_f = 0,25$ ). Les liqueurs mères sont concentrées à sec. Le résidu sec huileux montre deux taches en chromatographie couche mince l'une de  $R_f 0,25$  et l'autre de  $R_f 0,1$ .

20 Les deux composés sont séparés par chromatographie sur colonne de silice H Merck 1,600 kg en employant le solvant chloroforme - isopropylamine comme éluant.

Exemple 18

1-[ (4- p. fluorophényl 4-oxo)-1 butyl ] 4-(2-amino 4-méthyl S- triazol -5 yl aminométhyl) pipéridine

.../...

- 26 -

12,5 g de l-[<sup>5</sup>(4- p. fluorophénol - 4,4 éthylènedioxy) 1-butyl] 4-[<sup>10</sup>(2- amino 4- méthyl S- triazol - 5 yl) aminométhyl] pipéridine sont mis en solution dans 500 ml d'acide chlorhydrique N et laissés 17 heures à la température ambiante.

On rend alcalin le milieu, ensuite, par la soude et on épouse à l'acétate d'éthyle.

Après lavage à l'eau de la phase organique, séchage et concentration, on obtient une huile qui traitées à l'acétonitrile fournissent 3,9 g de cristaux blancs.

La l-[<sup>15</sup>(4 p. fluorophénol 4-oxo) -1 butyl] 4-[<sup>20</sup>(2- amino 4- méthyl S-triazol - 5 yl) aminométhyl] pipéridine fond à 114-115°.

Exemple 19

1-[<sup>15</sup>(4- p. fluorophénol 4-oxo)-1 butyl] 4-[<sup>20</sup>(2- amino 3- méthyl S- triazol - 5 yl) aminométhyl] pipéridine

On prépare une solution de 3,5 g de l- (<sup>20</sup>4- p. fluorophénol 4,4 éthylènedioxy)-1 butyl 4-[<sup>25</sup>(2-amino 3- méthyl S- triazol - 5 yl) aminométhyl] pipéridine dans 100 ml d'acide chlorhydrique normal.

Après 18 heures à la température ambiante, on alcalinise par la soude et extrait à l'acétate d'éthyle la solution aqueuse. Après concentration du solvant on obtient un solide qui est recristallisé dans l'acétonitrile.

On obtient ainsi 1,3 g du produit cherché sous forme de cristaux de  $F_i = 162^\circ$ .

.../...



Exemple 20

1-(4-p. fluorophényl 4- oxobutyl-1) 4[(2-amino 4-méthyl  
1, 3, 4- triazolyl-5 amino) méthyl] pipéridine

Stade A

On chauffe à reflux pendant 30 mn 10g65 de benzal-déhyde et 4g6 de méthylhydrazine dans 100 ml d'éthanol. Après concentration à sec on obtient la N-méthylhydrazone du benzaldiohyde sous forme d'une huile claire. On la reprend par 100 ml d'éthanol et on y ajoute 14g6 de N-cyano iminodithiocarbonate de méthyle. On porte deux heures au reflux puis on distille le solvant à sec. On recueille un résidu huileux qui cristallise par trituration avec l'éther isopropylique.

Après filtration, les cristaux sont lavés puis séchés, on obtient ainsi la (cyanoimino) (methylthio) méthyl N- méthyl N'- benzylidényl hydrazine sous forme de cristaux incolores fondant à 114°.

Stade B

On porte 2 heures à l'ébullition un mélange de 3g25 de l'hydrazine du stade A, 4g5 de 1-(p.fluorophényl 4,4-éthylènedioxy butyl-1) 4-(aminométhyl) pipéridine dans 50 ml d'éthanol. On évapore ensuite le solvant à sec. L'huile orangée obtenue est redissoute dans 100 ml d'acide chlorhydrique 2N.

La solution acide est portée à l'ébullition pendant 15 mn puis laissée reposer pendant 18 heures à température ambiante. La solution est ensuite épuisée à l'éther pour extraire le benzaldéhyde. La phase aqueuse est séparée puis rendue alcaline par addition de lessive de soude.

.../...



- 28 -

On épuise alors à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée et évaporée à sec. Le résidu huileux pesant 4g75 est trituré avec un peu d'éther d'où il cristallise.

5 Le dérivé triazolique est ensuite recristallisé de l'acétonitrile en quantité minimale. On obtient ainsi 1g4 de produit sous forme de cristaux F = 96°.

10 Le produit montre un spectre IR identique à celui de l'isomère F = 114-115° obtenu par réaction directe avec la méthylhydrazine. De même en chromatographie en couche mince les Rf dans le système chloroforme-isopropylamine 9:1 sont identiques.

15 Les différences entre les points de fusion trouvent leur explication dans le fait que la micro-analyse montre pour le produit F 96° la cristallisation avec une molécule d'eau.

Le composé fondant à 162° est de ce fait indubitablement le dérivé (2-amino 3-méthyl S-triazolyl-5) aminé

Exemple 21

20 1-(indol-3-yl éthyl) 4-(2-amino S-triazolyl-5 amino) pipéridine

Stade A

1-(indol-3-yl éthyl) 4-acétylaminopipéridine

25 On maintient sous agitation à température ambiante pendant 20 heures un mélange de 18g7 de 4-acétylaminopipéridine, de 29g5 de 3-(2-bromoéthyl) indole et de 13g3 de triéthylamine préalablement dissoute dans 70 ml de diméthylformamide. On concentre ensuite à sec et le résidu est repris par le minimum d'eau contenant quelques ml d'ammoniaque puis on épuise la phase aqueuse au chloroforme.

- 29 -

La solution chloroformique est lavée à l'eau, séchée puis concentrée. On obtient ainsi 30 g du produit cherché sous forme de cristaux incolores fondant à 160°.

Après purification par recristallisation de l'acétonitrile, on obtient un produit spécimen fondant à 165°.

Stade B

1-(indol-3 yl éthyl) 4-aminopipéridine.

On dissout 26 g de 1- indol 3-yl éthyl) 4- acétyl aminopipéridine obtenue au stade A, dans 260 ml d'acide chlorhydrique 2N puis on amène progressivement à l'ébullition que l'on maintient pendant 2 heures trente. Après refroidissement on filtre le milieu et alcalinise le filtrat par addition de soude concentrée. Il apparaît un précipité huileux qui se concrétise rapidement en cristaux.

On sépare les cristaux qu'on essore, rince à l'eau et sèche. On obtient ainsi 23 g de l'aminopipéridine sous forme de cristaux crème F = 105-110°.

En chromatographie en couche mince le produit est homogène (une seule trace de Rf 0,45) en utilisant le système méthanol-isopropylaminé 9 : 1 comme solvant d'élution. Le composé est assez pur pour pouvoir être utilisé pour le stade suivant de la synthèse.

Stade C

1-[indol-3 éthyl) 4-[( N-cyano S-méthyl isothiouréido)] pipéridine

On ajoute 24 g de 1-(indol-3 yl éthyl) 4-amino pipéridine à un mélange de 13g25 de N-cyanoimino isothiocarbonate de diméthyle et de 300 ml d'éthanol.



- 30 -

On porte 4 heures à l'ébullition puis on sépare l'insoluble que l'on triture avec de l'éther. Les cristaux ainsi formés sont filtrés, essorés puis lavés et séchés. On obtient ainsi 27 g d'isothiourée ( $F = 44^\circ$ ).

5      Stade D

1[(indol-3yl éthyl) 4-(2-amino S triazolyl- 5 amino) pipéridine

On dissout dans 100 ml d'éthanol 6g8 de 1-(indol-3yl éthyl) 4-(N- cyano S-méthyl isothiouréido) pipéridine et 4ml5 d'hydrate d'hydrazine. On porte 20 heures le mélange au reflux puis on évapore à sec le solvant. On obtient une huile orangée, qui remise en solution dans l'acetonitrile cristallise après quelques heures.

10     On sépare les cristaux qu'on rince, lave à l'éther et sèche. On obtient ainsi 5g6 de triazole désiré. On purifie celui-ci par recristallisation de l'éthanol.

15      $PF = 200^\circ$ . Le produit est cristallisé avec  $\frac{1}{2}$  molécule d'eau.

Exemple 22

1-(indol-3yl éthyl) 4-[{(2-amino S- triazolyl-5 amino) méthyl} pipéridine

20     Stade A

1-(indol-3yl éthyl) 4- pipéridino carboxamide

25     On met en suspension dans 200 ml de diméthyl formamide à température ordinaire 22g4 de 3-(bromo-2 éthyl) indole, 12g8 de pipéridine-4 carboxamide et 10gl de triéthylamine.

.../...



Après 18 heures d'agitation, le mélange est concentré à sec et le résidu huileux est triturée avec de l'eau ammoniacale jusqu'à début de cristallisation. Après une nuit de repos en glacière, les cristaux sont séparés par filtration, 5 lavés à l'eau puis à l'hexane et séchés. Après recristallisation de l'éthanol, on obtient 19 g d'indolyléthyl pipéridino carboxamide sous forme de cristaux incolores fondant à 184°.

En chromatographie en couche mince le produit est 10 homogène (une tache de Rf 0,70 avec le système éluant méthanol-isopropylamine 9 : 1).

Stade B

1-(indol-3 yl éthyl) 4- aminométhyl pipéridine

On prépare une suspension de 10 g d'aluminohydure de lithium et d'aluminium dans 150 ml de tétrahydrofurane 15 sous agitation et on y ajoute, tout en maintenant l'agitation et en évitant toute montée en température, 20 g de 1-(indol-3 yl éthyl) pipéridino-4 carboxamide. Une fois l'addition terminée on chauffe le mélange pendant 4 heures 20 à ébullition du solvant.

L'excès de réactif est détruit par addition lente d'eau en maintenant un refroidissement énergique pour éviter que la température du milieu ne monte au dessus de 0°.

Après filtration sur une argile vendue sous la 25 dénomination CELITE, la solution est évaporée à sec. On recueille un résidu huileux que l'on reprend par le minimum d'éthanol, filtre et concentre à nouveau à sec.

.../...

- 32 -

On obtient ainsi 19 g de l'aminométhylpipéridine sous forme d'un produit liquide qui cristallise progressivement.

Le produit présente un double point de fusion :  
5 80° puis après résolidification, fusion à 130-132°.

Stade C

1-(indol-3 yl éthyl) 4-(N-cyano S- méthyl isothiouréidométhyl) pipéridine.

On chauffe pendant 4 heures à l'ébullition du  
10 solvant un mélange de 18g8 de 1-(indol-3 yl éthyl) 4- amino- méthyl pipéridine et de 10g7 de N- cyano imino dithiocarbonate de méthyle dans 300 ml d'éthanol.

On laisse refroidir puis on concentre à sec. Le  
produit huileux isolé est repris par un peu d'éther jusqu'à  
15 début de cristallisation. On laisse reposer les cristaux  
qu'on sépare par filtration, essore, rince à l'éther et sèche.  
On recueille ainsi 18 g de 1-(Indol-3 yl éthyl) 4-(N-cyano S- méthyl isothiouréido méthyl) pipéridine sous forme de  
cristaux incolores fondant à 150°.

20 Stade D

1(indol-3 yl éthyl) 4-[ (2-amino S- triazolyl S- amino) méthyl ]  
pipéridine

On porte 18 heures à l'ébullition du solvant une  
solution de 7g1 de 1-(indol-3 yl éthyl) 4-(N-cyano S- méthyl  
25 isothiouréidométhyl) pipéridine et de 4 ml d'hydrate d'hydrazine  
dans 100 ml d'éthanol.

..../....



- 33 -

Après concentration à sec, le résidu est repris par l'acétonitrile d'où le produit cristallise. On laisse la suspension reposer quelques heures puis on filtre, lave les cristaux à l'acétonitrile et les sèche sous vide. On obtient ainsi 6g<sup>3</sup> du triazole cherché. Il se présente sous forme de cristaux incolores fondant à 172°.

#### Exemple 23

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 ou de l'exemple 14 on a préparé les composés suivants :

- 10 1-[4- (p.fluorophényl)4-oxobutyl-1] 4-(2-amino 1, 3, 4- triazolyl-5) aminopipéridine F = 216°
- 1-[4- (p.fluorophényl)4-oxobutyl-1] 4-(2-amino 1, 3, 5-oxadiazolyl-4) aminopipéridine F = 186°
- 1-[4-(p.fluorophényl) 4-oxobutyl-1] 4-(2-amino 4-méthyl 1, 3, 4-triazolyl-5) aminopipéridine F = 152°
- 1-[4-(p.fluorophényl) 4-oxobutyl-1] 4-(2-amino 3- méthyl 1, 3, 4-triazolyl-5) aminopipéridine F = 162°
- 1-[2-(indolyl-3) éthyl] 4-[ (2 amino 1, 3, 4 oxadiazolyl-5) aminométhyl ] pipéridine

20 Exemple 24

Comprimés à 2mg5 de principe actif

1-[4(p. fluorophényl) 4- oxobutyl] -1] 4-(2-amino 1, 3, 4 - oxadiazolyl -5 méthylamino) pipéridine 25 g

Amidon de blé	650 g
Lactose	175 g
Cellulose microcristalline	45 g
Phosphate dicalcique	900 g
Stéarate de magnésium	25 g
Carboxyméthylamidon	17 g 5

30 pour 10.000 comprimés terminés au poids moyen de 0g185



- 34 -

Exemple 25

Comprimés à 5 mg de principe actif

1- (benzodioxanne- 2 yl méthyl) 4- (2-amino 1, 3, 4- triazolyl  
-5 méthylamino) pipéridine 50 g

5	Amidon de blé	400 g
	Amidon de maïs	220 g
	Cellulose microcristalline	375 g
	Sulfate de calcium	510 g
	Carboxyméthyl cellulose	20 g
10	Ethylcellulose	15 g

pour 10.000 comprimés finis au poids moyen de 0g150.

Exemple 26

Etude pharmacologique des composés selon l'invention

a) Détermination de la toxicité aiguë

15 Une dose léthale moyenne ( $DL_{50}$ ) approchée a été déterminée après administration par voie orale des composés, selon l'invention, à doses croissantes à des lots de 10 Souris femelles EOPS d'élevage CESAL par la méthode de D.E.J.

Campbell et W. Richter (Acta Pharm. and Toxicol. 25 (1967) 20 345). Les animaux sont gardés en observation pendant 5 jours. Les morts, quand il y en a, sont dénombrés. Les résultats montrent que les doses léthales moyennes s'échelonnent de 360 mg/kg à 1200 mg/kg selon les composés.

b) Détermination de l'effet anti-hypertensif

25 L'essai est réalisé sur des lots de Rats mâles vigiles rendus hypertendus par ligature de l'aorte abdominale.

Les produits, selon l'invention, sont administrés par voie orale aux doses de 1,2 et 5 mg/kg. Ils entraînent une baisse de pression nette et prolongée.

.../...



- 35 -

Par ailleurs, les composés, selon l'invention, administrés par voie intraveineuse aux Rats normo-tendus ou aux chiens normotendus sous anesthésie à des doses variant de 2 à 10 $\mu$ g/kg pour les composés les plus actifs et de 20 à 50 $\mu$ g/kg pour les autres composés, entraînent une hypotension très marquée.

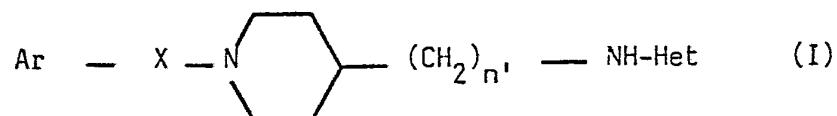
Recherche d'un effet vasodilatateur

Les composés, selon l'invention, ne provoquent pas d'effet vasodilatateur périphérique. On ne constate aux doses administrées aucune vaso-dilatation ni aucune augmentation de la température cutanée des pattes postérieures du Rat.

R E V E N D I C A T I O N S

L'invention a pour objet :

1) Les 2-amino 5-[(aralcoyl pipéridino alcoyl)amino 1,4-diazoles]  
de formule générale I



5 dans laquelle Ar est un radical aryle ou hétéroaryle, mono ou bi-cyclique

X est une chaîne alcoylène, éventuellement substituée, choisie dans le groupe, constituée par un radical  $(\text{CH}_2)_n$ , ; un radical  $\text{CHOH}-(\text{CH}_2)_n$  ; un radical  $\text{CO}-(\text{CH}_2)_n$  et un radical  $\text{C}=\text{O}-$

10  $(\text{CH}_2)_n$  pour lesquels n est égal à 1, 2, 3 ou 4

$n_1$  est égal à 1, 2 ou 3

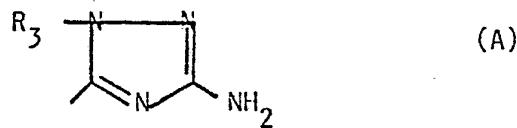
$n'$  est égal à 0, 1 ou 2

K est un groupe  $\begin{array}{c} \text{OR}_1 \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{OR}_2 \end{array}$  - dans lequel

15  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  sont des radicaux alcoyle inférieur - identiques ou différents - ou une chaîne alcoylène inférieur

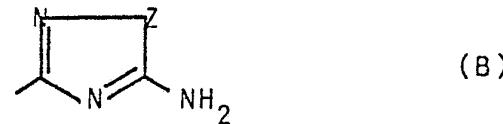
et Het est un radical hétérocyclique choisi dans le groupe constitué par

- les aminotriazoles de formule A



dans laquelle  $\text{R}_3$  est de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, un radical aryle ou un radical aralcoyle inférieur

## - et les 1,4 - diazoles de formule B

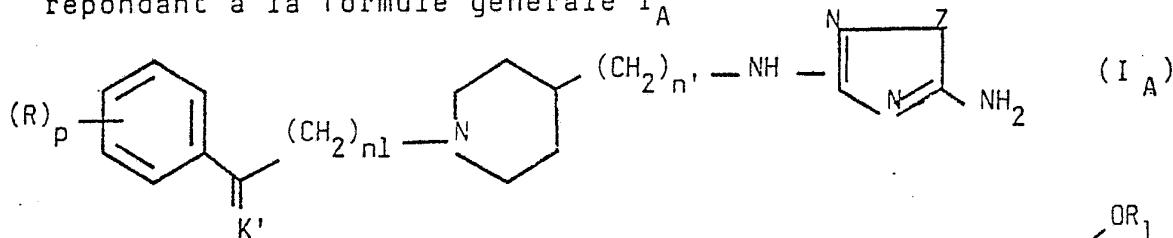


dans laquelle Z est un radical  $-NH-$ ,  $NR_3$  ou de l'oxygène ( $R_3$  ayant les mêmes significations que précédemment).

2) Les sels d'addition avec un acide minéral ou organique des  
5 composés selon la revendication 1)

3) Les formes optiquement-actives des composés selon la revendication 1<sup>o</sup> ou la revendication 2<sup>o</sup>

4) Les composés selon l'une des revendications précédentes répondant à la formule générale I<sub>A</sub>

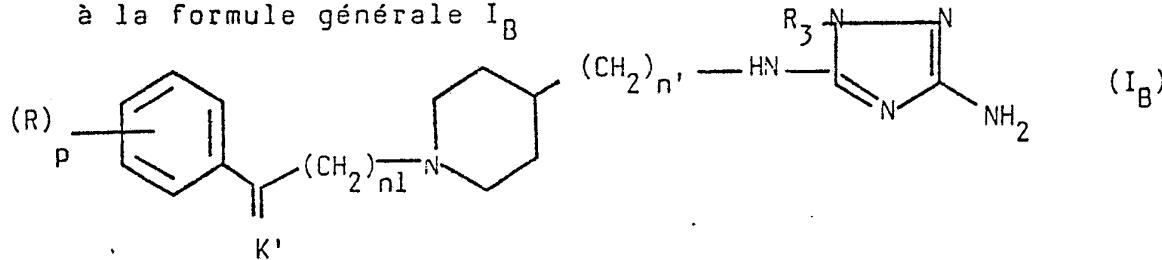


10 dans laquelle K' représente deux hydrogènes, un groupe  $\begin{array}{c} OR_1 \\ \swarrow \quad \searrow \\ OH \end{array}$  ou  $\begin{array}{c} OR_2 \\ \swarrow \quad \searrow \\ H \end{array}$

dans lequel R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont définis comme précédemment, un groupe  $\begin{array}{c} OH \\ \swarrow \quad \searrow \\ H \end{array}$  ou l'oxygène d'une fonction cétone

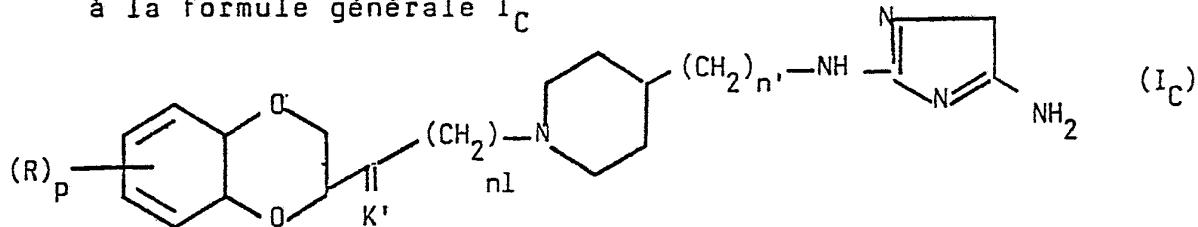
15 n<sub>1</sub> et n' sont définis comme précédemment et Z représente un groupe NH, NR<sub>3</sub> ou de l'oxygène (R<sub>3</sub> étant défini comme précédemment)

5) Les composés selon l'une des revendications 1<sup>o</sup> à 4<sup>o</sup> répondant à la formule générale I<sub>B</sub>



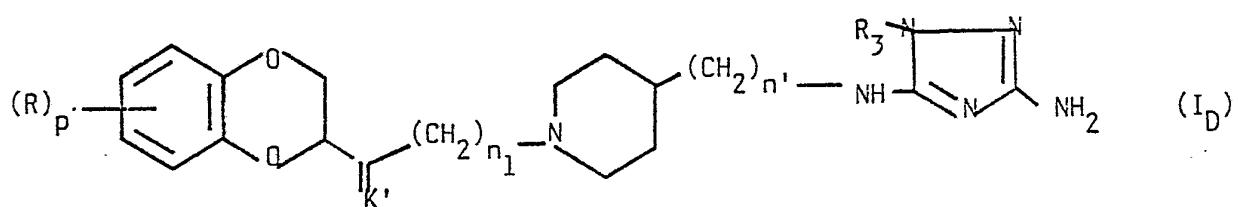
dans laquelle les substituants R, R<sub>3</sub>, K', p, n<sub>1</sub> et n' ont les significations fournies précédemment

- 6) Les composés selon l'une des revendications 1<sup>o</sup> à 4<sup>o</sup> répondant à la formule générale I<sub>C</sub>



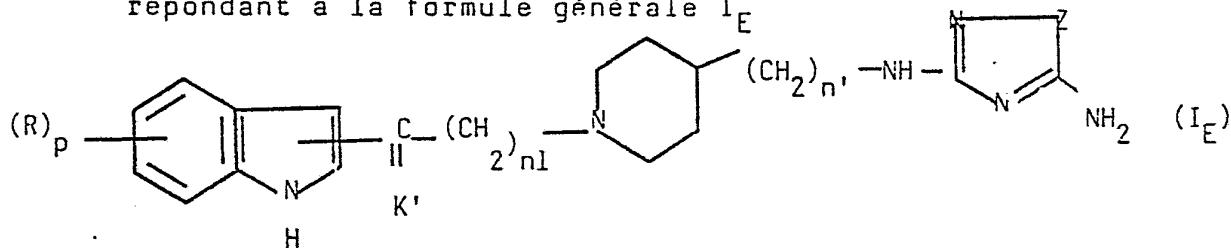
5 dans laquelle les substituants R, K, Z, p, n' n<sub>1</sub> ont les significations fournies antérieurement

- 7) Les composés selon l'une des revendications 1<sup>o</sup> à 4<sup>o</sup> répondant à la formule générale I<sub>D</sub>



10 dans laquelle les substituants R, K', p, n<sub>1</sub>, n' et R<sub>3</sub> ont les mêmes significations que précédemment -

- 8) Les composés selon l'une des revendications 1<sup>o</sup> à 4<sup>o</sup> répondant à la formule générale I<sub>E</sub>



.../...

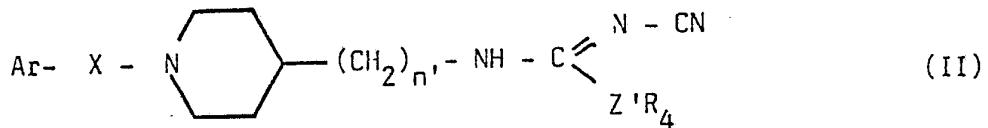
FEUILLE DE REMPLACEMENT



- 39 -

dans laquelle les substituants R, K', p, Z, n<sub>1</sub> et n' sont définis comme précédemment

- 9) Un composé selon la revendication 1<sup>o</sup> ou la revendication 2<sup>o</sup> à savoir le 1-[ (4-p. fluorophényl)4- oxobutyl-1] 4- (2-amino 5 1, 3, 4-triazolyl-5) aminométhyl pipéridine et son chlorhydrate
- 10) Les compositions pharmaceutiques renfermant à titre de principe actif au moins un composé selon l'une des revendications 1<sup>o</sup> à 9<sup>o</sup> en association ou en mélange avec un excipient ou un véhicule inerte non-toxique, pharmaceutiquement acceptable
- 10 11) Les compositions selon la revendication 10 présentées sous l'une des formes convenant pour l'administration par voie parentérale, buccale, rectale, sublinguale ou percutanée
- 12) Une composition pharmaceutique selon l'une des revendications 10 ou 11 dans laquelle la quantité de principe actif s'échelonne 15 de 0,1 à 50 mg par prise.
- 13) Un procédé d'obtention des composés selon l'une des revendications 1 à 9 caractérisé en ce que l'on soumet une N-cyano isothio- ou isourée de formule générale II



dans laquelle Ar, X et n' ont les définitions fournies 20 antérieurement

Z' est de l'oxygène ou du soufre  
et R<sub>4</sub> est un radical alcoyle inférieur

à l'action d'un dérivé aminé de formule générale III

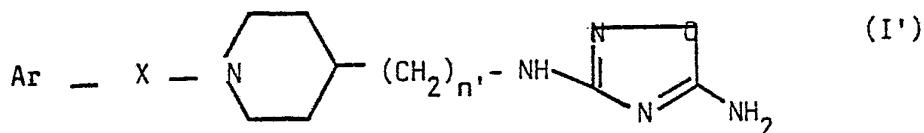
.../...

FEUILLE DE REMPLACEMENT

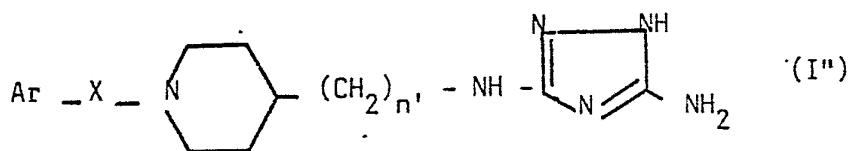




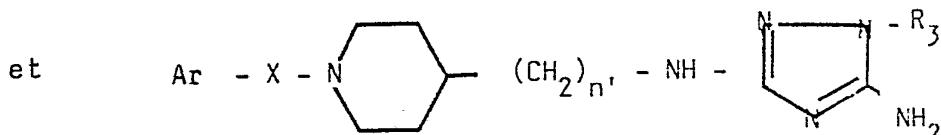
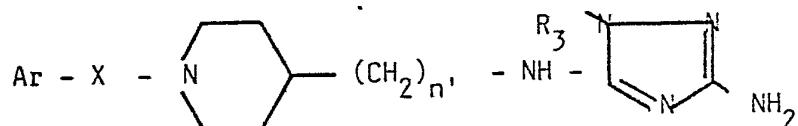
dans laquelle Z est défini comme précédemment pour former, lorsque Z est de l'oxygène, un 2-amino 3-oxa 1,4 - diazole de formule générale I'



ou - lorsque Z est un radical imino - un 2-amino 1, 3, 4-triazole de formule I"



ou - lorsque Z est un radical  $\text{NR}_3$  - un mélange de 2- amino 1, 3, 4- triazoles substitués de formule



que l'on sépare par des moyens physiques

- 14) Un procédé selon la revendication 13 qui comporte l'étape supplémentaire de salification par addition d'un acide minéral ou organique
- 15) Un procédé selon la revendication 13 ou la revendication 14 qui comporte l'étape supplémentaire de dédoublement par salification à l'aide d'un acide optiquement-actif.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 83/00158

## I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>3</sup>

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl. <sup>3</sup> : C 07 D 401/12; 413/12; 405/14; 413/14; 401/14; A 61 K 31/445 // C 07 D 405/06;  
C 07 D 401/06

## II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched <sup>4</sup>

Classification System	Classification Symbols
Int. Cl. <sup>3</sup> :	C 07 D 401/00; C 07 D 405/00; C 07 D 413/00
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>5</sup>	

## III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>14</sup>

Category <sup>6</sup>	Citation of Document, <sup>15</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>17</sup>	Relevant to Claim No. <sup>18</sup>
Y	FR, M, 7787 (WYETH) 31 March 1970, see claims; pages 28-30	1, 2, 3, 8, 10, 11, 12
Y	US, A, 3238215 (B.L.ZENITZ) 01 March 1966, see examples 56, 108, 109, 141; columns 1-13	1, 2, 3, 8, 10, 11, 12
Y	FR, A, 2213059 (JANSSEN) 02 August 1974, see claims	1, 2, 3, 6, 7, 10, 11, 12
Y	FR, A, 2183683 (SUMITOMO) 21 December 1973, see claims	1-5, 10, 11, 12
Y	US, A, 3966748 (CORRIS MABELLE et al.) 29 June 1976, see the whole document	1-5, 10, 11, 12
Y	FR, A, 2105223 (JOHN WYETH) 28 April 1974, see claims	1-5, 10, 11, 12
Y	US, A, 4140781 (C.F. HUEBNER) 20 February 1979, see columns 1-8	1, 2, 3, 8, 10, 11, 12

\* Special categories of cited documents: <sup>15</sup>

- "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

"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

## IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search <sup>19</sup>  19 October 1983 (19.10.83)	Date of Mailing of this International Search Report <sup>20</sup>  08 November 1983 (08.11.83)
International Searching Authority <sup>1</sup>  European Patent Office	Signature of Authorized Officer <sup>20</sup>

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

-----  
INTERNATIONAL APPLICATION NO.

PCT/FR 83/00158 (SA 5538)

-----  
This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 03/11/83

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

---

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-M- 7787	31/03/70	NL-A- 6807187 FR-A- 1582086 GB-A- 1218570 US-A- 3527761 CH-A- 516572 BE-A- 715545 DE-A, B, C 1770460 CH-A- 528525 CH-A- 540916 CH-A- 542221 CH-A- 551428 CH-A- 553796 US-A- 3238215	25/11/68 26/09/69 06/01/71 08/09/70 15/12/71 22/11/68 10/05/72 30/09/72 15/10/73 15/11/73 15/07/74 13/09/74
US-A- 3238215		NL-A- 6807187 FR-A- 1582086 GB-A- 1218570 US-A- 3527761 FR-M- 7787 CH-A- 516572 BE-A- 715545 DE-A, B, C 1770460 CH-A- 528525 CH-A- 540916 CH-A- 542221 CH-A- 551428 CH-A- 553796	25/11/68 26/09/69 06/01/71 08/09/70 31/03/70 15/12/71 22/11/68 10/05/72 30/09/72 15/10/73 15/11/73 15/07/74 13/09/74
FR-A- 2213059	02/08/74	NL-A- 7400132 BE-A- 809410 DE-A- 2400094 US-A- 3910930 AU-A- 6418474 JP-A- 49095980 US-A- 3929801	08/07/74 04/07/74 18/07/74 07/10/75 10/07/75 11/09/74 30/12/75
FR-A- 2183683	21/12/73	NL-A- 7303854 DE-A- 2313258 BE-A- 796893 AU-A- 5346873	20/09/73 27/09/73 17/09/73 19/09/74

---

For more details about this annex :  
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONAL APPLICATION NO.

PCT/FR 83/00158 (SA 5538)

GB-A-	1423576	04/02/76
AT-B-	332399	27/09/76
US-A-	3979390	07/09/76
AU-B-	470114	04/03/76
CH-A-	589626	15/07/77
CH-A-	599939	15/06/78
CA-A-	1024984	24/01/78
CA-A-	1027947	14/03/78
JP-A-	48092378	30/11/73
SE-B-	419441	03/08/81
AT-A,B	334372	10/01/76
JP-A-	49014476	07/02/74

-----  
US-A- 3966748      29/06/76

None

FR-A- 2105223	28/04/72	NL-A-	7112176	07/03/72
		DE-A-	2144080	09/03/72
		GB-A-	1345872	06/02/74
		CA-A-	955252	24/09/74
		AT-A,B	316553	15/06/74
		AT-B-	319239	10/12/74
		AU-A-	3300571	08/03/73
		CA-A-	969861	24/06/75
		US-A-	3907810	23/09/75
		US-A-	3917614	04/11/75
		US-A-	3919242	11/11/75
		AU-B-	461209	22/05/75
		US-A-	3992389	16/11/76
		US-A-	4028352	07/06/77
		US-A-	4028365	07/06/77
		US-A-	4029801	14/06/77
		US-A-	4045444	30/08/77
		US-A-	4046767	06/09/77
		CH-A-	593258	30/11/77
		US-A-	4061640	06/12/77
		BE-A-	772190	17/01/72
		CH-A-	598218	28/04/78
		CH-A-	598219	28/04/78
		SE-B-	402284	26/06/78
		US-A-	3910931	07/10/75

For more details about this annex :  
 see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONAL APPLICATION NO.

PCT/FR 83/00158 (SA 5538)

-----  
US-A- 3910932 07/10/75  
US-A- 3912741 14/10/75

-----  
US-A- 4140781 20/02/79 None

---

For more details about this annex :  
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 83/00158

## I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>3</sup>

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB  
 CIB. <sup>3</sup>: C 07 D 401/12; 413/12; 405/14; 413/14; 401/14;  
 A 61 K 31/445 // C 07 D 405/06; C 07 D 401/06

## II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ

Documentation minimale consultée <sup>4</sup>

Système de classification	Symboles de classification
CIB. <sup>3</sup> :	C 07 D 401/00; C 07 D 405/00; C 07 D 413/00
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté <sup>5</sup>	

## III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS <sup>14</sup>

Catégorie *	Identification des documents cités, <sup>16</sup> avec indication, si nécessaire, des passages pertinents <sup>17</sup>	N° des revendications visées <sup>18</sup>
Y	FR, M, 7787 (WYETH) 31 mars 1970 voir revendications; pages 28-30	1, 2, 3, 8, 10, 11, 12
Y	--	
Y	US, A, 3238215 (B.L. ZENITZ) 1er mars 1966 voir exemples 56, 108, 109, 141; colonnes 1-13	1, 2, 3, 8, 10, 11, 12
Y	--	
Y	FR, A, 2213059 (JANSSEN) 2 août 1974 voir revendications	1, 2, 3, 6, 7, 10, 11, 12
Y	--	
Y	FR, A, 2183683 (SUMITOMO) 21 décembre 1973 voir revendications	1-5, 10, 11, 12
Y	--	
Y	US, A, 3966748 (CORRIS MABELLE et al.) 29 juin 1976 voir le document en entier	1-5, 10, 11 12 ./.

\* Catégories spéciales de documents cités: <sup>15</sup>

- « 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 postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive

« 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

## IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <sup>2</sup>

19th October 1983

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <sup>2</sup>

08 NOV 1983

Administration chargée de la recherche internationale <sup>1</sup>

OFFICE EUROPEEN DES BREVETS

Signature du fonctionnaire autorisé <sup>20</sup>

G.L.M. Kuyderberg

<b>(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE)</b>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS<sup>14</sup></b>	<b>Identification des documents cités, <sup>16</sup> avec indication, si nécessaire des assages pertinents<sup>17</sup></b>	<b>N° des revendications visées<sup>18</sup></b>
Y	FR, A, 2105223 (JOHN WYETH) 28 avril 1974 voir revendications	1-5, 10, 11, 12
Y	-- US, A, 4140781 (C.F. HUEBNER) 20 février 1979 voir colonnes 1-8	1, 2, 3, 8, 10 11, 12
	-----	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE RELATIF**

---

**A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO. PCT/FR 83/00158 (SA 5538)**

---

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche international visé ci-dessus. Lesdits membres sont ceux contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 03/11/83

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

<b>Document brevet cité au rapport de recherche</b>	<b>Date de publication</b>	<b>Membre(s) de la famille de brevets</b>	<b>Date de publication</b>
FR-M- 7787	31/03/70	NL-A- 6807187 FR-A- 1582086 GB-A- 1218570 US-A- 3527761 CH-A- 516572 BE-A- 715545 DE-A, B, C 1770460 CH-A- 528525 CH-A- 540916 CH-A- 542221 CH-A- 551428 CH-A- 553796 US-A- 3238215	25/11/68 26/09/69 06/01/71 08/09/70 15/12/71 22/11/68 10/05/72 30/09/72 15/10/73 15/11/73 15/07/74 13/09/74
US-A- 3238215		NL-A- 6807187 FR-A- 1582086 GB-A- 1218570 US-A- 3527761 FR-M- 7787 CH-A- 516572 BE-A- 715545 DE-A, B, C 1770460 CH-A- 528525 CH-A- 540916 CH-A- 542221 CH-A- 551428 CH-A- 553796	25/11/68 26/09/69 06/01/71 08/09/70 31/03/70 15/12/71 22/11/68 10/05/72 30/09/72 15/10/73 15/11/73 15/07/74 13/09/74
FR-A- 2213059	02/08/74	NL-A- 7400132 BE-A- 809410 DE-A- 2400094 US-A- 3910930 AU-A- 6418474 JP-A- 49095980 US-A- 3929801	08/07/74 04/07/74 18/07/74 07/10/75 10/07/75 11/09/74 30/12/75
FR-A- 2183683	21/12/73	NL-A- 7303854 DE-A- 2313258 BE-A- 796893 AU-A- 5346873	20/09/73 27/09/73 17/09/73 19/09/74

Pour tout renseignement concernant cette annexe :  
voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No. 12/82

DEMANDE INTERNATIONALE NO. · PCT/FR 83/00158 (SA 5538)

---

GB-A-	1423576	04/02/76
AT-B-	332399	27/09/76
US-A-	3979390	07/09/76
AU-B-	470114	04/03/76
CH-A-	589626	15/07/77
CH-A-	599939	15/06/78
CA-A-	1024984	24/01/78
CA-A-	1027947	14/03/78
JP-A-	48092378	30/11/73
SE-B-	419441	03/08/81
AT-A, B	334372	10/01/76
JP-A-	49014476	07/02/74

---

US-A-	3966748	29/06/76	Aucun
-------	---------	----------	-------

---

FR-A-	2105223	28/04/72	NL-A-	7112176	07/03/72
			DE-A-	2144080	09/03/72
			GB-A-	1345872	06/02/74
			CA-A-	955252	24/09/74
			AT-A, B	316553	15/06/74
			AT-B-	319239	10/12/74
			AU-A-	3300571	08/03/73
			CA-A-	969861	24/06/75
			US-A-	3907810	23/09/75
			US-A-	3917614	04/11/75
			US-A-	3919242	11/11/75
			AU-B-	461209	22/05/75
			US-A-	3992389	16/11/76
			US-A-	4028352	07/06/77
			US-A-	4028365	07/06/77
			US-A-	4029801	14/06/77
			US-A-	4045444	30/08/77
			US-A-	4046767	06/09/77
			CH-A-	593258	30/11/77
			US-A-	4061640	06/12/77
			BE-A-	772190	17/01/72
			CH-A-	598218	28/04/78
			CH-A-	598219	28/04/78
			SE-B-	402284	26/06/78
			US-A-	3910931	07/10/75

---

Pour tout renseignement concernant cette annexe :  
voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No. 12/82

DEMANDE INTERNATIONALE NO.

PCT/FR 83/00158 (SA 5538)

-----  
US-A- 3910932 07/10/75  
US-A- 3912741 14/10/75

-----  
US-A- 4140781 20/02/79 Aucun  
-----

---

Pour tout renseignement concernant cette annexe :  
voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No. 12/82