



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

<p>(51) Classification internationale des brevets³ : C07D405/04; A61K 31/415</p>	A1	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 83/ 04025 (43) Date de publication internationale: 24 novembre 1983 (24.11.83)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR83/00096 (22) Date de dépôt international: 18 mai 1983 (18.05.83) (31) Numéro de la demande prioritaire: 82/08810 (32) Date de priorité: 19 mai 1982 (19.05.82) (33) Pays de priorité: FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE (INSERM) [FR/FR]; 101, rue de Tolbiac, F-75013 Paris, (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : SCHMITT, Henri, Lucien [FR/FR]; 40, rue de Turenne, F-75003 Paris (FR). MEYER, Philippe [FR/FR]; 22, rue Georges Bizet, F-75116 Paris (FR). MALEN, Charles, Edouard [FR/FR]; 3, rue Traversière, F-94260 Fresnes (FR). DAUSSE, Jean-Pierre, Roger [FR/FR]; 8, rue Paul Cézanne, F-91230 Montgeron (FR). DABIRE, Hubert [FR/FR]; 711, bd. Jourdan, F-75690 Paris 14 (FR). MOUILLE, née VIROLLE, Paule, Eugénie [FR/FR]; 21, rue de Dunkerque, F-75010 Paris (FR).</p>	<p>(74) Mandataire: WARCOIN, Jacques; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).</p> <p>(81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), CH (brevet européen), DE (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), JP, LU (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US.</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>	
<p>(54) Title: OPTICAL ISOMERS OF (BENZODIOXANE-1,4 YL-2)-2Δ-2 IMIDAZOLINE, PREPARATION AND THERAPEUTICAL APPLICATION THEREOF</p> <p>(54) Titre: ISOMERES OPTIQUES DE LA (BENZODIOXANNE-1,4 YL-2)-2Δ-2 IMIDAZOLINE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to the isomers l and d of (benzodioxane-1,4 yl-2)-2Δ-2 imidazoline, the preparation and therapeutical application thereof. Said compounds have a separate activity on the receivers α₁ and α₂ and may used in therapy.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Isomères l et d de la (benzodioxanne-1,4 yl-2)-2Δ-2 imidazoline, leur préparation et leur application en thérapeutique. Ces composés ont une activité séparée sur les récepteurs α₁ et α₂ et peuvent être utilisés en thérapeutique.</p>		

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.

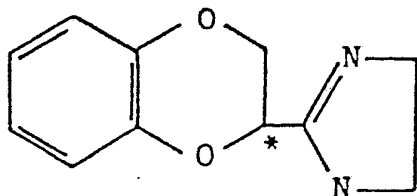
AT	Autriche	LI	Liechtenstein
AU	Australie	LK	Sri Lanka
BE	Belgique	LU	Luxembourg
BR	Brésil	MC	Monaco
CF	République Centrafricaine	MG	Madagascar
CG	Congo	MR	Mauritanie
CH	Suisse	MW	Malawi
CM	Cameroun	NL	Pays-Bas
DE	Allemagne, République fédérale d'	NO	Norvege
DK	Danemark	RO	Roumanie
FI	Finlande	SE	Suede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

Isomères optiques de la (benzodioxanne-1,4 yl-2)-2 Δ -2 imidazoline, leur préparation et leur application en thérapeutique.

La présente invention a pour objet les isomères optiques de la (benzodioxanne-1,4 yl-2)-2 Δ -2 imidazoline, leur préparation et leur application en thérapeutique.

La dl (benzodioxanne-1,4 yl-2)-2 Δ -2 imidazoline a été décrite comme adrénolytique dans le brevet des Etats-Unis n° 2.979 511 et étudié par H. SCHMITT et coll. (C.R. Acad. Sc. (Paris) 290, 1553). Or, nous avons maintenant trouvé de façon inattendue que les isomères optiques de ce composé ont des propriétés dissociées, l'isomère dextrogyre possédant l'activité antagoniste α_1 et l'isomère lévogyre l'activité antagoniste α_2 , c'est-à-dire que les isomères n'ont pas seulement des niveaux d'activité différents mais des activités différentes.

La dl (benzodioxanne-1,4 yl-2)-2 Δ -2 imidazoline est obtenue facilement par les méthodes habituelles de préparation des imidazolines, à partir de l'acide benzodioxanne-1,4 carboxylique-2 ou l'un de ses dérivés fonctionnels. Sa formule est la suivante :



Les isomères du composé selon la présente invention peuvent être utilisés sous forme de sels, en particulier de sels avec un acide optiquement actif et pharmaceutiquement acceptable qui permettra de stabiliser l'isomère en évitant sa racémisation. Parmi les sels intéressants, il faut citer notamment les tartrates.

Bien entendu, dans le cadre de la présente description on entendra désigner par "isomère d" ou "isomère l" non seulement l'isomère pur mais également son mélange avec moins de 50%, de préférence moins de 10 %, de l'autre isomère puisqu'il est assez difficile d'obtenir les isomères purs.

Les isomères optiques d- ou l- de ce composé peuvent être préparés par salification du composé racémique par de l'acide tartrique optiquement actif, séparation du tartrate correspondant par cristallisation fractionnée et le cas échéant libération de la base optiquement active par une base forte. L'exemple suivant illustre cette opération.

EXEMPLE

Isomère dextrogyre (tartrate)

On traite 71,5 g (0,35 M) de dl-(benzodioxanne-1,4-yl-2)-2 Δ -2 imidazoline (F = 85-7°C) en solution dans 100-ml d'isopropanol par 52,5 g (0,35 M) d'acide tartrique (+) à l'ébullition.

On évapore le solvant sous vide et on recristallise trois fois le résidu cristallin dans l'eau à raison de 4 ml/ 1 g. On obtient ainsi 34 g de tartrate dextrogyre (contenant 6,7 % H₂O).

F = 158-62°C M.K. (Micro Kofler)

$$[\alpha]_{578}^{20,5^\circ} = +58,5 \quad [\alpha]_{365}^{20,5^\circ} = +177,6 \quad (0,5 \% \text{ H}_2\text{O})$$

Isomère lévogyre (tartrate)

On obtient l'isomère lévogyre de la même façon que ci-dessus, mais en utilisant de l'acide tartrique (-).

F = 160-64°C M.K.

$$[\alpha]_{578}^{21^\circ} = 58,2 \quad [\alpha]_{365}^{21^\circ} = 172 \quad (0,5 \% \text{ H}_2\text{O})$$

Bases

Les bases sont libérées des tartrates par la quantité calculée de soude 2N en présence d'éther.

Isomère d : F = 84-92°C MK $[\alpha]_{570}^{21^\circ} = +9,75$ $[\alpha]_{365}^{21^\circ} = +57,6$
(1% CCl₄)

Isomère l : F = 82-92°C MK $[\alpha]_{578}^{21^\circ} = -9,84$ $[\alpha]_{365}^{21^\circ} = -58,8$

Chacune de ces bases est racémisable en solution
- racémisation totale (4 h) en solution méthanolique
1 % à température ambiante.

- racémisation partielle (20 % ; 18 h) en solution
5 chloroformique à température ambiante.

- racémisation totale très rapide (5 mn) dans le
benzène et le cyclohexane à 80°.

Les bases ainsi obtenues peuvent être salifiées par
des acides pharmaceutiquement acceptables tels que l'acide
10 chlorhydrique.

Chlorhydrates

Les chlorhydrates sont obtenus à partir d'une solu-
tion des bases dans l'éther éthylique par addition d'éther
chlorhydrique.

15 - chlorhydrate (+) $[\alpha]_{578}^{21^\circ} = +74$ $[\alpha]_{365}^{21^\circ} = +231$ (0,5% H₂O)

- chlorhydrate (-) $[\alpha]_{578}^{21^\circ} = -72,7$ $[\alpha]_{365}^{21^\circ} = -230$ (0,5% H₂O)

Les sels sont stables à l'état cristallisé ou en
solution.

Pureté optique

20 La pureté optique des échantillons de bases n'a pu
être déterminée que par R.M.N. C₁₃.

Le produit, sous forme de sel ou de base, donne un
endotherme de fusion inexploitable pour la mesure de la pu-
reté optique. En solution, le produit sous forme de base se
25 racémise à des vitesses différentes suivant la température
et le solvant utilisé (temps de racémisation : 4 h, C = 1 %
CH₃OH, T = 21°C). Les réactifs de dérivation ne permettent
pas d'obtenir un dérivé unique. Dans ces conditions, le do-
sage ne peut pas être effectué en DSC ("differential scan-
30 ning calorimetry", calorimétrie différentielles par bala-
yage), CPV (chromatographie en phase vapeur) ou HPLC
(chromatographie en phase liquide à haute pression).

La RMN du proton en présence de chélates chiraux de terres rares ne permet pas, compte tenu de la complexité des signaux, de différentier nettement les deux isomères.

L'estimation de la pureté optique a donc été réalisée par RMN du carbone 13, en présence de tris-(3-heptafluoroproyl-hydroxyméthylène)-d-camphorato) europium, souvent désigné "Eu (hfc)₃". La mesure est effectuée sur le signal correspondant au carbone C $\left\langle\begin{smallmatrix} N \\ N \end{smallmatrix}\right\rangle$

(C = 15 % dans CD Cl₃ ; $[\text{Eu}(\text{hcf})_3]/[\text{S}] = 0,32$; $\Delta\Delta\delta = 0,6$ ppm).

Dans ces conditions, les bases d et l ont une composition, exprimée en excès énantiomérique, supérieure ou égale à 0,9.

Les isomères selon l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques.

Chez le chien anesthésié au pentobarbital, les isomères l et d inversent les effets de l'adrénaline. A la dose de 1 mg/kg IV, l'isomère d déplace la courbe dose-réponse de l'adrénaline de 3,6 unités logarithmiques, tandis que l'isomère l de 1 unité logarithmique.

Chez le rat amyélé et traité par un bêta-bloquant, la courbe dose-action de l'adrénaline est déplacée de 0,3 unité logarithmique pour le dérivé d tandis que le l est inactif.

Vis à vis de la cirazoline, agoniste α_1 pur (Lefevre et coll., Eur. J. pharmacolo. 43, 85 (1977), le dérivé l est inactif à la dose de 1 mg/kg et il faut atteindre une dose très élevée de 10 mg/kg pour obtenir un déplacement de la courbe. Par contre, le dérivé d déplace la courbe dose-action de la cirazoline de 5 unités logarithmiques à la dose de 1 mg/kg. Ce déplacement paraît maximal car les doses supérieures n'ont pas d'effets plus importants.

Ces expériences indiquent que seul l'isomère d est très actif sur les adrénorécepteurs α_1 .

L'action des deux isomères a été comparée sur les effets hypertenseurs de l'azépaxole, agoniste α_2 , sur le rat amyélé. L'isomère d est actif sur ce test, alors que l'isomère l n'a qu'une faible activité.

5 Chez le chien, l'injection de 0,1 mg/kg IV du dérivé l accroît significativement la tachycardie provoquée par l'excitation des nerfs cardioaccélérateurs et antagonise les effets inhibiteurs que la clonidine exerce sur cette tachycardie. En présence du dérivé l, il est nécessaire
10 d'augmenter les doses de clonidine pour obtenir la même inhibition qu'en l'absence du dérivé l. En outre, si on administre le dérivé lorsque les effets de la clonidine sont établis, il réverse ces derniers. Le dérivé l se comporte comme le pipéroxane ou la yohimbine mais est plus
15 actif. Par contre, le dérivé d, même à la dose de 1 mg/kg IV, n'augmente pas la tachycardie du nerf cardioaccélérateur du chien, mais bloque les effets inhibiteurs de la clonidine sur les effets tachycardisants de la stimulation du nerf. De plus à cette dose, il ne réverse pas les effets
20 de la clonidine lorsqu'ils sont établis sur les membranes cellulaires du cortex de rat, les K_i des isomères sont respectivement : l : 680 nM vis-à-vis du 3H prazosine, 18 nM vis-à-vis de la 3H rauwolscine ; d : 54 nM vis-à-vis du 3H prazosine et 300 nM vis-à-vis de la rauwolscine.

25 L'ensemble de ces expériences montre que l'isomère l possède une activité sélective des adrénorécepteurs α_2 tandis que l'isomère d est plus sélectif des adrénorécepteurs α_1 .

30 Toutefois, dans les expériences de sommeil induit par la clonidine et l'azépéxole sur les poussins, l'isomère d s'est révélé être un antagoniste puissant, étant 3,5 fois plus actif que le mélange dl et beaucoup plus puissant que le pipéroxane (environ 10 à 100 fois). Par contre, l'isomère l est un antagoniste faible dans cette expérience.
25

Ces résultats sont étonnants car les agents antagonistes du sommeil induit chez les poussins par la clonidine sont des dérivés agissant sur les adrénorécepteurs α_2 .

5 Bien que l'on ne puisse pas éliminer une action particulière due à l'espèce, on peut envisager qu'il existe deux types d'adrénorécepteurs α_2 , les uns centraux, les autres périphériques. Dans ce cas, le dérivé I serait un antagoniste des adrénorécepteurs α_2 périphériques alors que le dérivé d est plus actif sur les adrénorécepteurs
10 α centraux responsable du sommeil.

Par conséquent, l'isomère l peut être utilisé en thérapeutique pour le traitement des dépressions, de l'asthme, de l'hypotension orthostatique et éventuellement du diabète et de l'obésité. De son côté, l'isomère d est utilisable
15 dans le traitement de l'hypertension et comme psychotrope.

L'intérêt de la présente invention provient de la mise en évidence de la spécificité d'action de l'isomère l, car on dispose maintenant d'un produit agissant uniquement sur les récepteurs α_2 .

20 La l ou la d.(benzodioxanne-1,4 yl-2)-2 Δ -2 imidazoline ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être administrés par voie orale ou parentérale à la dose quotidienne de 5 à 100 mg. Les compositions en vue de l'administration par voie orale peuvent être sous forme de
25 comprimés, gélules, ou de dragées, par exemple contenant de 5 à 25 mg de substance active et les excipients pharmaceutiques compatibles habituels tels que lactose, amidon, talc et stéarates.

30 Les compositions par voie parentérale peuvent comprendre des solutions aqueuses ou salines de la substance active, de préférence sous forme de sel tel que le chlorhydrate et à une dose unitaire allant de 5 à 20 mg.

A titre d'exemple, on peut utiliser des gélules contenant 10 mg de chlorhydrate de l.(benzodioxanne-1,4 yl-2)-
35 2 Δ -2 imidazoline et 40 mg de talc.

REVENDICATIONS

1.- L'isomère 1 de la (benzodioxanne-1,4 yl-2)-2 Δ -
2 imidazoline et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

2.- L'isomère d de la (benzodioxanne-1,4 yl-2)-2 Δ -
2 imidazoline et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

5 3.- Isomère selon l'une des revendications 1 et 2,
caractérisé en ce qu'il est sous forme de sel avec un acide
optiquement actif.

4.- Le tartrate dextrogyre de la (benzodioxanne-1,4
yl-2)- 2- Δ -2 imidazoline et le tartrate lévogyre de la
10 (benzodioxanne-1,4 yl-2)-2- Δ -2 imidazoline.

5.- Procédé de préparation des composés selon l'une
des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'on salifie
la dl. (benzodioxanne-1,4 yl-2)-2- Δ -2 imidazoline par l'acide
tartrique(+) ou (-), on sépare les tartrates correspondants
15 par cristallisation fractionnée et, le cas échéant, on libère
les bases par une base forte et les salifie par un acide
pharmaceutiquement compatible.

6.- Composition pharmaceutique caractérisé en ce
qu'elle contient à titre de principe actif au moins l'isomère
20 I de la (benzodioxanne-1,4 yl-2)-2- Δ -2 imidazoline en excès
énantiomérique supérieur ou égal à 0,9 par rapport à l'isomère
d ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant et des
excipients pharmaceutiquement compatibles.

7.- Composition pharmaceutique caractérisé en ce qu'elle
25 contient à titre de principe actif au moins l'isomère d de la
(benzodioxanne-1,4 yl-2)-2- Δ -2 imidazoline en excès énantiomé-
rique supérieur ou égal à 0,9 par rapport à l'isomère I ou un
sel pharmaceutiquement acceptable correspondant et des excipients
pharmaceutiquement compatibles.

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 83/00096

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ³		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. ³ : C 07 D 405/04; A 61 K 31/415		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁴		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. ³	C 07 D 405/00	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴		
Category *	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸
X	US, A, 2979511 (OLIN MATHIESON CORPORATION) 11 April 1961, see columns 1-3; example 1	1-3,6,7
X	Comptes Rendus de l'Académie des Sciences de Paris, serial D t.290, 30 June 1980, P. Mouillé et al. "Etude pharmacologique de quelques dérivés adréno-lytiques", see page 1.553.5	1-3,6,7
X	Chemical Abstracts, volume 96, 1982 (Columbus Ohio, US) H. Dabire et al. "Pre- and postsynaptic α -adrenoceptor blockade by (imidazoliny-1-2)-2-benzo-dioxane 1-4 (170 150) antagonistic action on the central effects of clonidine", see page 60, abstract 115832 x, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1981, 254(2), 252-70	1,3,6,7
X	Journal Of Medicinal Chemistry, volume 25, 1982 (Washington, US) J.M. Caroon et al. "Structure-activity relationships for 2-substituted imidazoles α 2 adrenoceptors antagonists", see pages 666-69, composed 23 and table I	1,3,6,7
A	GB, A, 2068376 (RECKITT & COLMAN) 12 August 1981, see pages 1-3, examples 1,3,4; pages 5-8 and claim 3	1,3,6,7
<p>* Special categories of cited documents: ¹⁵</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search ²	Date of Mailing of this International Search Report ²	
11 August 1983 (11.08.83)	05 September 1983 (05.09.83)	
International Searching Authority ¹	Signature of Authorized Officer ²⁰	
European Patent Office		

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/ER 83/00096 (SA 5179)²

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 31/08/83

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
US-A- 2979511		None	
GB-A- 2068376	12/08/81	EP-A- 0033655 JP-A- 56122378 AU-A- 6675881	12/08/81 25/09/81 13/08/81

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 83/00096

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ³		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB. ³ : C 07 D 405/04; A 61 K 31/415		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ		
Documentation minimale consultée ⁴		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB. ³ :	C 07 D 405/00	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁵		
III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁴		
Catégorie *	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹⁷	N° des revendications visées ¹⁸
X	US, A, 2979511 (OLIN MATHIESON CORPORATION) 11 avril 1961, voir colonnes 1-3; exemple 1	1-3, 6, 7
X	Comptes Rendus de l'Académie des Sciences de Paris, série D t. 290, 30 juin 1980, P. Mouillé et al. "Etude pharmaco- logique de quelques dérivés α -adréno- lytiques", voir page 1.553.5	1-3, 6, 7
X	Chemical Abstracts, volume 96, 1982 (Columbus Ohio, US) H. Dabire et al. "Pre- and postsynaptic α -adrenoceptor blockade by (imidazoliny-2)-2-benzo- dioxane 1-4 (170 150) antagonistic action on the central effects of clonidine", voir page 60; abrégé 115832x, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1981, 254(2), 252-70	1, 3, 6, 7
X	Journal of Medicinal Chemistry, volume 25, 1982 (Washington, US) J.M. Caroon et al. "Structure-activity relationships ./."	
<p>* Catégories spéciales de documents cités: ¹⁵</p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« Y » document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>« & » document qui fait partie de la même famille de brevets</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée ²	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale ³	
11 août 1983	05 SEP. 1983	
Administration chargée de la recherche internationale ¹	Signature du fonctionnaire autorisé ¹⁰	
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	G.L.M. Kruidenberg	

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE RELATIF

A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO: PCT/FR 83/00096 (SA 5179)

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 31/08/83

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

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets	Date de publication
US-A- 2979511		Aucun	
GB-A- 2068376	12/08/81	EP-A- 0033655	12/08/81
		JP-A- 56122378	25/09/81
		AU-A- 6675881	13/08/81

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