

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 726 558

②1 N° d'enregistrement national : **94 13087**

⑤1 Int Cl[®] : C 07 D 263/06, A 61 K 31/42

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 03.11.94.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 10.05.96 Bulletin 96/19.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *ADIR ET COMPAGNIE — FR.*

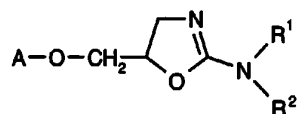
⑦2 Inventeur(s) : JARRY CHRISTIAN, FORFAR
ISABELLE, BOSC JEAN JACQUES, RENARD
PIERRE et GUARDIOLA BEATRICE.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire :

⑤4 NOUVELLES 5-(ARYLOXYMETHYL) OXAZOLINES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.

⑤7 Composés de formule (I):



dans laquelle A, R¹, et R² sont tels que définis dans la
description.
Médicaments.

FR 2 726 558 - A1



L'invention concerne de nouvelles 5-(aryloxyméthyl)oxazolines, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

On connaît dans la littérature des 5-(trihalogénophényloxyméthyl)oxazolines décrits en tant qu'antidépresseurs : US 3,818,028.

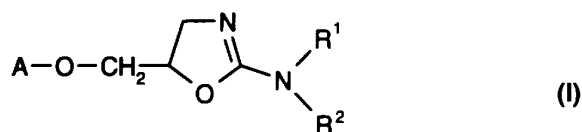
5 L'invention concerne de nouvelles 5-(aryloxyméthyl)oxazolines qui possèdent une puissante affinité pour les récepteurs de l'imidazoline I₁ (récepteurs I₁).

De façon surprenante, cette affinité est sélective puisque les composés de l'invention ne possèdent pas d'affinité comparable pour les récepteurs de l'imidazoline I₂ (récepteurs I₂) ainsi que pour les récepteurs α_1 et α_2 .

10 Par conséquent, les composés de l'invention seront avantageusement utilisés en thérapeutique dans le traitement des pathologies liées aux récepteurs I₁, en particulier dans l'hypertension.

L'absence d'affinité pour les récepteurs α permet d'éviter les effets indésirables neuropharmacologiques centraux habituellement rencontrés dans ce type de traitement.

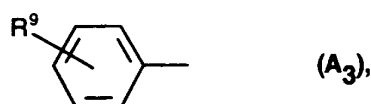
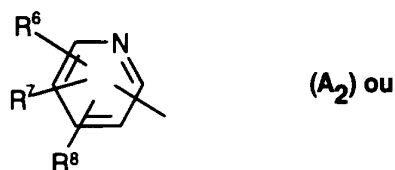
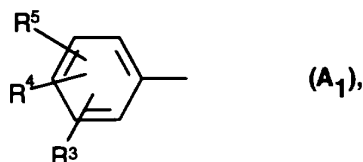
15 L'invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- R^1 et R^2 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un hydrogène ou un alkyl,
- A représente un groupement de formule :

5



dans lesquels :

10

- R^3 représente un radical choisi parmi halogène, alkyl, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxyl, alkoxy-carbonyl et trifluorométhyl,
 - R^4 , R^5 , R^6 , R^7 et R^8 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un hydrogène ou un radical choisi parmi halogène, alkyl, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxyl, alkoxy-carbonyl, cyano et trifluorométhyl,
 - R^9 représente un nitro,
- avec la réserve que A ne peut pas représenter un groupement choisi parmi : dihalogénophényl, trihalogénophényl, 4-méthyl-phényl, 4-chlorophényl, 4-méthoxyphényl, 4-tertbutylphényl et 3-(diméthylamino)phényl,

15

leurs énantiomères et diastéréoisomères

et leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

20

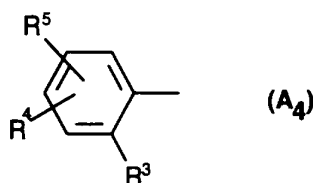
étant entendu que :

les termes "alkyl" et "alkoxy" représentent des radicaux linéaires ou ramifiés de 1 à 6 atomes de carbone.

L'invention concerne particulièrement les composés de formule (I) dans laquelle A représente un groupement de formule (A₁) telle que définie dans la formule (I).

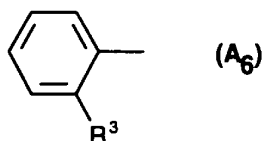
L'invention concerne particulièrement les composés de formule (I) dans laquelle A représente un groupement de formule (A₂).

- 5 L'invention concerne particulièrement les composés de formule (I) dans laquelle A représente un groupement de formule (A₄) :



dans laquelle R³, R⁴ et R⁵ sont tels que définis dans la formule (I).

- 10 L'invention concerne plus particulièrement les composés de formule (I) dans laquelle A représente un groupement de formule (A₆) :



dans laquelle R³ est tel que défini dans la formule (I).

- 15 L'invention concerne par exemple les composés de formule (I) dans lesquels A représente un groupement de formule A₆ et R³ est choisi parmi halogène, alkyl et alkoxy, en particulier alkyl.

- 20 Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables que l'on peut utiliser pour former un sel d'addition avec les composés de l'invention, on peut citer, à titre d'exemples et de façon non limitative, les acides chlorhydrique, sulfurique, phosphorique, tartrique, malique, maléique, fumarique, oxalique, méthanesulfonique, éthanesulfonique, camphorique, et citrique.

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables que l'on peut utiliser pour former un sel d'addition avec les composés de l'invention, on peut citer à titre d'exemples et de façon non limitative, les hydroxydes de sodium, de potassium, de calcium, ou d'aluminium, les carbonates de métaux alcalins ou alcalinoterreux, et les bases organiques comme la

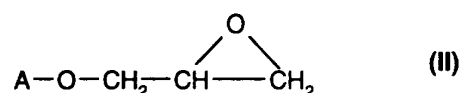
triéthylamine, la benzylamine, la diéthanolamine, la tert-butylamine, la dicyclohexylamine, et l'arginine.

De façon particulière, les radicaux alkyls présents dans la formule (I) peuvent être choisis parmi méthyl, éthyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, ou hexyl.

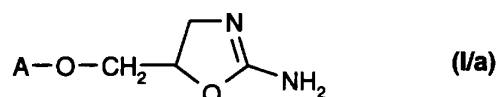
Les radicaux alkoxy présents dans la formule (I) peuvent être choisis parmi méthoxy, éthoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, et hexyloxy.

Les halogènes présents dans la formule (I) peuvent être choisis parmi le brome, le chlore, le fluor, et l'iode.

L'invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule (II) :



dans laquelle A est tel que défini dans la formule (I) avec le cyanamide de sodium afin d'obtenir un composé de formule (I/a) :



dans laquelle A est tel que défini précédemment, composé de formule (I/a) qui est ensuite mono ou dialkylé sur l'amine primaire afin d'obtenir le composé de formule (I/b) correspondant au composé de formule (I) dans lesquels R¹ et/ou R² représentent un alkyl, les composés de formule (I/a) et (I/b) formant l'ensemble des composés de formule (I),

composés de formule (I) qui peuvent être, si on le désire,

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur gel de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels énantiomères ou diastéréoisomères,
- ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

Les matières premières utilisées dans le procédé de préparation des composés de formule (I) sont soit commerciales soit aisément accessibles à l'homme du métier.

Par exemple, les composés de formule (II) sont obtenus de manière classique à partir du phénol correspondant et de l'épichlorhydrine.

5 Pour obtenir le cyanamide de sodium, on fait réagir l'éthylate de sodium sur le cyanamide dans l'éthanol.

Les composés de formule (I) possèdent des propriétés pharmacologiques très intéressantes pour le clinicien et le médecin.

10 Les composés de l'invention et les compositions pharmaceutiques les contenant s'avèrent être utiles pour le traitement des troubles liés aux récepteurs I₁.

Il est en effet connu que les récepteurs I₁ sont les médiateurs d'une action hypotensive de type centrale, telle qu'elle a été montrée dans les études sur les effets de la rilménidine.

15 Il est également connu que les récepteurs I₁ interviennent dans la stimulation de la libération d'insuline par les cellules β du pancréas (Schulz et al. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1989, 340 (6) : pp 712-714).

Les récepteurs I₁ sont également impliqués dans l'anémie, notamment l'anémie à hématies falciformes, et la prolifération cancéreuse.

20 Or l'étude pharmacologique des dérivés de l'invention a en effet montré qu'ils n'étaient pas toxiques, doués d'une très haute affinité sélective pour les récepteurs I₁.

Ceci permet d'établir que les produits de l'invention sont utiles dans le traitement des pathologies cardiovasculaires et notamment de l'hypertension en particulier de l'hypertension artérielle essentielle, ainsi que dans le traitement du diabète, de l'anémie, notamment l'anémie à hématies falciformes et du cancer.

25 Les composés seront utilisés de préférence dans les traitements de l'hypertension artérielle essentielle.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant les produits de formule (I) ou le cas échéant un de leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

5 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per- ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques et
10 les ampoules buvables ou injectables.

La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 mg et 100 mg par 24 heures en 1 ou 2 prises, plus particulièrement entre 1 et 10 mg, par exemple entre 1 et 2 mg.

15 Les exemples suivants illustrent l'invention, mais ne la limitent en aucune façon.

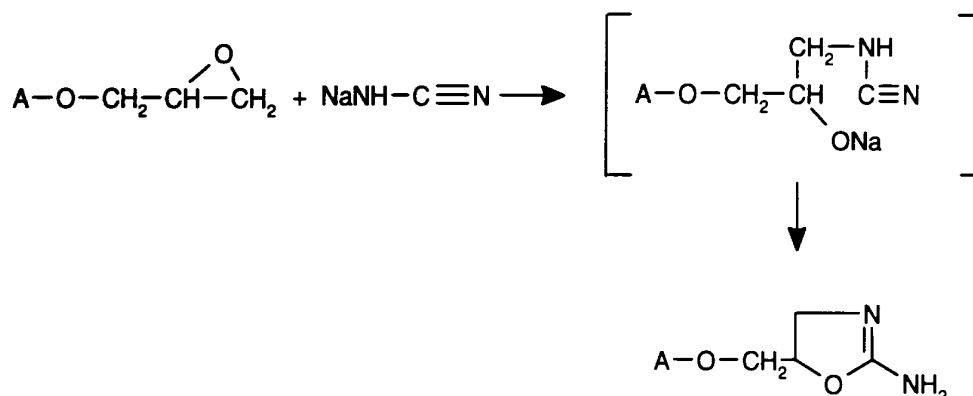
EXEMPLES 1 A 15 :

En procédant comme il est décrit dans le mode opératoire général et en utilisant l'époxyde convenablement substitué, on obtient les composés des exemples suivants :

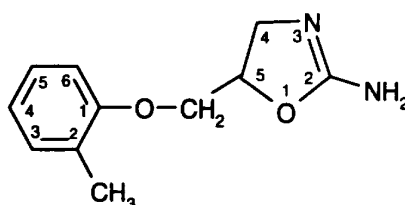
Mode opératoire général :

20 Dans un réacteur, on introduit 0,2 mole de cyanamide de sodium et 200 cm³ de méthanol anhydre. Quand la dissolution est complète, on ajoute goutte à goutte 0,2 mole d'époxyde ; il convient de maintenir la température au-dessous de + 20°C. Après douze heures d'agitation, la 2-amino 2-oxazoline se sépare parfois à l'état solide. On la purifie par cristallisation fractionnée. Lorsque le milieu réactionnel demeure homogène, on évapore le
25 méthanol. Le résidu solide est un mélange de 2-amino 2-oxazoline et de méthylate de sodium. Après élimination de ce dernier par lavage à l'eau, on est ramené au cas précédent.

La création de l'hétérocycle oxazoline procède par ouverture du cycle époxydique sous l'action du cyanamide de sodium. Cette réaction est réalisée dans le méthanol, ce qui offre l'avantage de rendre le milieu homogène et surtout de prévenir l'hydrolyse du
30 cyanamide de sodium. Les rendements sont satisfaisants.



EXEMPLE 1 : 5-[2-(METHYL)PHENOXYMETHYL]-2-AMINO-2-OXAZOLINE



Exemple 1

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (M=206)

5 poudre blanche cristalline

Point de fusion (F) = 130°C (heptane)

pKa = 8,54

log P_{o/w} = 1,69

moment dipolaire : benzène : 1,80 D

dioxanne : 2,07 D

IR (cm⁻¹) pastille KBr

10 ν (NH) : 3410 ; ν (C≡N) : 1680

RMN¹H CDCl₃ référence interne TMS

7,0 (m, 4H, arom) ; 4,91 (m, 1H, CH-O) ; 4,88 (s, 2H, NH₂) ; 3,86 (m, 4H, CH₂) ; 2,3 (s, 3H, CH₃)

Analyse élémentaire :

	% C	% H	% N	% O
Calculé	64,08	6,80	13,59	15,53
Trouvé	64,09	6,84	13,52	15,82

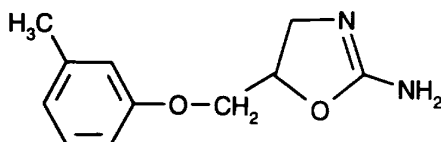
Préparation :

Epoxyside : Point d'ébullition (Eb.) : 88°C. (53,31 Pa)

Rendement : 49 %

Rendement (Oxazoline) : 51 %

EXEMPLE 2 : 5-[3-(METHYL)PHENOXYMETHYL]-2-AMINO-2-OXAZOLINE



Exemple 2

- 5 $C_{11}H_{14}N_2O_2$ (M=206)
poudre blanche cristalline
F = 130° C (C_2HCl_3)

IR (cm^{-1}) pastille KBr

ν (NH) : 3420 ; ν (C=N) : 1685

10 **RMN¹H $CDCl_3$**

7,00 (m, 4H, arom) ; 4,90 (m, 1H, CH-O) ; 4,30 (s, 2H, NH_2) ; 3,82 (m, 4H, CH_2) ; 2,34 (s, 3H, CH_3)

Analyse élémentaire :

		% C	% H	% N	% O
15	Calculé	: 64,08	6,80	13,59	15,53
	Trouvé	: 64,07	6,77	13,44	15,72

Préparation :

Epoxyde : Eb. : 100°C. (66,64 Pa)

Rendement : 72%

- 20 Rendement (Oxazoline) : 43 %

EXEMPLE 3 : 5-[2-(CHLORO)PHENOXYMETHYL]-2-AMINO-2-OXAZOLINE

$C_{10}H_{11}N_2O_2Cl$ (M=226,45)

F = 142° C (C_2HCl_3)

Rendement : 21 %

25 **EXEMPLE 4 : 5-[3-(CHLORO)PHENOXYMETHYL]-2-AMINO-2-OXAZOLINE**

$C_{10}H_{11}N_2O_2Cl$ (M=226,45)

F = 128°C (CCl₄)

Rendement : 24 %

EXAMPLE 5 : 5-[2-(METHOXY)PHENOXYMETHYL]-2-AMINO-2-OXAZOLINE

5 $C_{11}H_{14}N_2O_3$ (M=222)

F = 110°C (C₂HCl₃)

Rendement : 13 %

EXAMPLE 6 : 5-[3-(METHOXY)PHENOXYMETHYL]-2-AMINO-2-OXAZOLINE

$C_{11}H_{14}N_2O_3$ (M=222)

10 F = 110°C

Rendement : 28 %

EXAMPLE 7 : 5-[2-(ETHOXY)PHENOXYMETHYL]-2-AMINO-2-OXAZOLINE

$C_{12}H_{16}N_2O_3$ (M=236)

F = 130°C (CCl₄)

15 Rendement : 21 %

EXAMPLE 8 : 5-[4-(ETHYL)PHENOXYMETHYL]-2-AMINO-2-OXAZOLINE

$C_{12}H_{16}N_2O_2$ (M=220)

F = 172°C (C₂H₅OH)

Rendement : 45 %

20 **EXAMPLE 9 : 5-[2,6-(DIMETHYL)PHENOXYMETHYL]-2-AMINO-2-OXAZOLINE**

$C_{12}H_{16}N_2O_2$ (M=220)

F = 114°C (heptane)

Rendement : 24 %

EXAMPLE 10 : 5-[2,4-(DIMETHYL)PHENOXYMETHYL]-2-AMINO-2-OXAZOLINE

25 $C_{12}H_{16}N_2O_2$ (M=220)

F = 116°C (heptane)

Rendement : 31 %

EXAMPLE 11 : 5-[3,4-(DIMETHYL)PHENOXYMETHYL]-2-AMINO-2-OXAZOLINE

$C_{12}H_{16}N_2O_2$ (M=220)

30 F = 144°C (C₂HCl₃)

Rendement : 21 %

EXEMPLE 12 : 5-[4-(1,1-DIMETHYLPROPYL)PHENOXYMETHYL]-2-AMINO-2-OXAZOLINE

$C_{15}H_{22}N_2O_2$ (M=262)

F = 104°C (heptane)

5 Rendement : 11 %

EXEMPLE 13 : 5-[2,3-(DIMETHYL)PHENOXYMETHYL]-2-AMINO-2-OXAZOLINE

EXEMPLE 14 : 5-[3-(NITRO)PHENOXYMETHYL]-2-AMINO-2-OXAZOLINE

EXEMPLE 15 : 5-[4-(NITRO)PHENOXYMETHYL]-2-AMINO-2-OXAZOLINE

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

10 **EXEMPLE A : PROFIL DE LIAISON AUX RECEPTEURS IMIDAZOLINES I1 ET I2.
(ETUDE IN VITRO)**

OBJECTIF :

Mesurer, in vitro, l'affinité de liaison des composés de l'invention aux récepteurs I1 et I2, en déterminant la capacité de ces composés à déplacer les radioligands spécifiques des
15 récepteurs imidazolines I1 et I2.

RESULTATS :

Les résultats obtenus, in vitro sur les récepteurs centraux ou périphériques et avec nos conditions expérimentales, montrent que, les composés de l'invention présentent une très haute affinité pour les sites I1 ($K_i=8,5$ nM pour l'exemple 1), alors qu'ils se lient avec une
20 faible affinité aux récepteurs I2 du cortex rénal de lapin.

PROTOCOLE :

Le tableau suivant indique le radioligand utilisé pour marquer le récepteur, le produit et la concentration retenue pour déterminer la fraction non spécifique et le tissu choisi.

Récepteur ou site	Radioligand	non spécifique	Structure
I1	[3H]-Clonidine + 10 μ M de Norépinéphrine	10 ⁻⁵ M Clonidine froide	Noyau reticulé latéral de boeuf
I2	[3H]-Idazoxan + 10 μ M de Norépinéphrine	10 ⁻⁵ M Idazoxan	cortex rénal de lapin

EXEMPLE B : PROFIL DE LIAISON AUX RECEPTEURS CENTRAUX ADRENERGIQUES ALPHA 1 ET ALPHA 2. (ETUDE IN VITRO)

OBJECTIF :

- 5 Mesurer, in vitro, l'affinité de liaison des composés de l'invention aux récepteurs centraux alpha 1 (α 1) et alpha 2 (α 2), en déterminant la capacité de ce produit à déplacer les radioligands spécifiques de ces récepteurs.

RESULTATS :

- 10 Les résultats obtenus, in vitro sur les récepteurs adrénergiques avec nos conditions expérimentales, montrent que, les composés de l'invention n'ont qu'une très basse affinité pour les récepteurs alpha 1-adrénergiques ($K_i > 7 \mu$ M) et alpha 2-adrénergiques ($K_i > 10 \mu$ M).

PROTOCOLE :

- 15 Le tableau suivant indique le radioligand utilisé pour marquer le récepteur, le produit et la concentration retenue pour déterminer la fraction non spécifique et le tissu choisi.

Récepteur ou site	Radioligand	non spécifique	Structure
Alpha1	[3H]-Prazosin	10 ⁻⁵ M Phentolamine	Cortex frontal veau
Alpha2	[3H]-RX 821002	10 ⁻⁵ M Yohimbine	cortex frontal veau

EXEMPLE C : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE : COMPRIMES

Comprimés dosés à 1 mg de 5-[2-(méthyl)phénoxy-méthyl]-2-amino-2-oxazoline

5-[2-(méthyl)phénoxy-méthyl]-2-amino-2-oxazoline 1 g

Amidon de blé..... 20 g

5 Amidon de maïs..... 20 g

Lactose..... 30 g

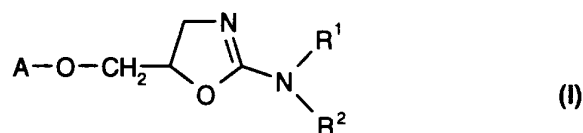
Stéarate de magnésium..... 2 g

Silice..... 1 g

Hydroxypropylcellulose 2 g

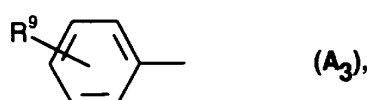
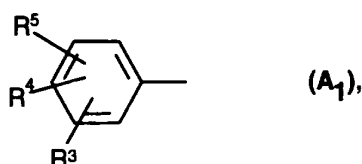
REVENDEICATIONS

1. Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 5 - R^1 et R^2 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un hydrogène ou un alkyl,
- A représente un groupement de formule :



dans lesquels :

- R^3 représente un radical choisi parmi halogène, alkyl, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxyl, alkoxy-carbonyl et trifluorométhyl,
- R^4 , R^5 , R^6 , R^7 et R^8 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un hydrogène ou un radical choisi parmi halogène, alkyl, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxyl, alkoxy-carbonyl, cyano et trifluorométhyl,
- R^9 représente un nitro,
- avec la réserve que A ne peut pas représenter un groupement choisi parmi : dihalogénophényl, trihalogénophényl, 4-méthyl-phényl, 4-chlorophényl, 4-méthoxyphényl, 4-tertbutylphényl et 3-(diméthylamino)phényl,

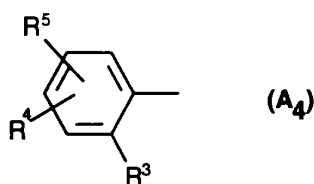
leurs énantiomères et diastéréoisomères

et leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

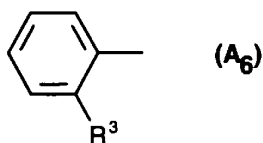
les termes "alkyl" et "alkoxy" représentent des radicaux linéaires ou ramifiés de 1 à 6 atomes de carbone.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle A représente un groupement de formule (A₄) :



dans laquelle R³, R⁴ et R⁵ sont tels que définis dans la revendication 1.

3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 ou la revendication 2 dans laquelle A représente un groupement de formule (A₆) :



dans laquelle R³ est tel que défini dans la revendication 1.

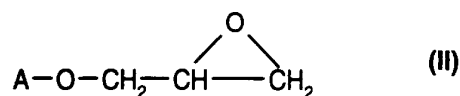
4. Composé selon la revendication 1 qui est la 5-[2-(méthyl)phénoxyméthyl]-2-amino-2-oxazoline.

5. Composé selon la revendication 1 qui est la 5-[3-(méthyl)phénoxyméthyl]-2-amino-2-oxazoline.

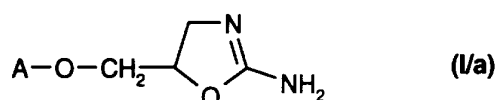
6. Composé selon la revendication 1 qui est la 5-[2-(éthoxy)phénoxyméthyl]-2-amino-2-oxazoline.

7. Composé selon la revendication 1 qui est la 5-[2,6-(diméthyl)phénoxyméthyl]-2-amino-2-oxazoline.

8. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule (II) :



5 dans laquelle A est tel que défini dans la revendication 1 avec le cyanamide de sodium afin d'obtenir un composé de formule (I/a) :



dans laquelle A est tel que défini précédemment, composé de formule (I/a) qui est ensuite mono ou dialkylé sur l'amine primaire afin d'obtenir le composé de formule (I/b) correspondant au composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lesquels R¹ et/ou R² représentent un alkyl,
10 les composés de formule (I/a) et (I/b) formant l'ensemble des composés de formule (I),

composés de formule (I) qui peuvent être, si on le désire,

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur gel de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
15
- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels énantiomères ou diastéréoisomères,
- ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

9. Compositions pharmaceutiques contenant les produits de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 7 ou le cas échéant un de leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.
20

10. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8 utiles pour le traitement des troubles liés aux récepteurs I₁.

25 11. Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications 8 ou 9 utiles dans les traitements de l'hypertension artérielle essentielle.

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	BULLETIN DE LA SOCIETE DE PHARMACIE DE BORDEAUX, vol. 120, 1981 pages 153-162, CHRISTIAN JARRY ET AL 'Synthèse et étude structurale d'amino-2-oxazolines-2 à action antihypertensive' * le document en entier *	1,2,9-11
A	EP-A-0 392 929 (LABORATOIRES SARGET) * revendications *	1,9-11
D,A	US-A-3 818 028 (HERNAN ELDRIDGE FAITH) * le document en entier *	1,9-11
A	US-A-3 637 726 (HERMAN ELDRIDGE FAITH) * le document en entier *	1,9-11
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		C07D
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
1 Juin 1995		Henry, J
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		