

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11 N° de publication : 2 738 568

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

21 N° d'enregistrement national : 95 10512

51 Int Cl⁸ : C 07 D 401/10, 211/12, A 61 K 31/40(C 07 D 401/10,
211:08, 209:04)

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 08.09.95.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 14.03.97 Bulletin 97/11.

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) : SYNTHELABO SOCIETE ANONYME
— FR.

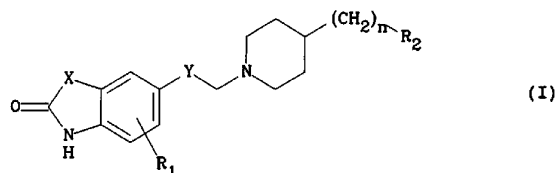
72 Inventeur(s) : LARDENOIS PATRICK, FROST
JONATHAN, PASAU PATRICK, GEORGE PASCAL,
RENONES MARIA CARMEN, BARTSCH REGINE et
LI WAI TAK.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire :

54 DERIVES DE 4-(CYCLOALKYL)PIPERIDINES ET 4-(CYCLOALKYLALKYL) PIPERIDINES, LEUR
PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

57 Composés de formule générale (I)



dans laquelle X représente un groupe -CH₂-, - (CH₂)₂- ou
-(CH₂)₃-, Y représente un groupe -CH₂-, -CO- ou -CHOH-,
R₁ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un
groupe méthyle, R₂ représente un groupe cycloalkyle en
C₃-C₇, et n représente le nombre 0, 1, 2 ou 3.

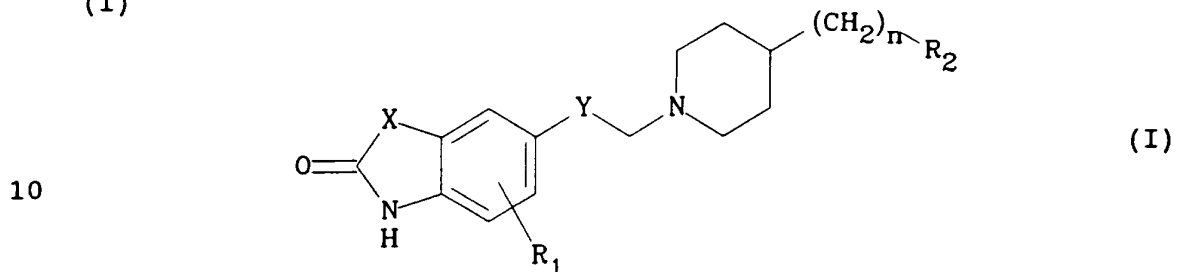
Application en thérapeutique.

FR 2 738 568 - A1



La présente invention a pour objet des dérivés de 4-(cycloalkyl)pipéridines et 4-(cycloalkylalkyl)pipéridines, leur préparation et leur application en thérapeutique.

5 Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I)



dans laquelle

X représente un groupe $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ ou $-(\text{CH}_2)_3-$,

15 Y représente un groupe $-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-$ ou $-\text{CHOH}-$,

R_1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle,

R_2 représente un groupe cycloalkyle en C_3-C_7 , et

n représente le nombre 0, 1, 2 ou 3.

20

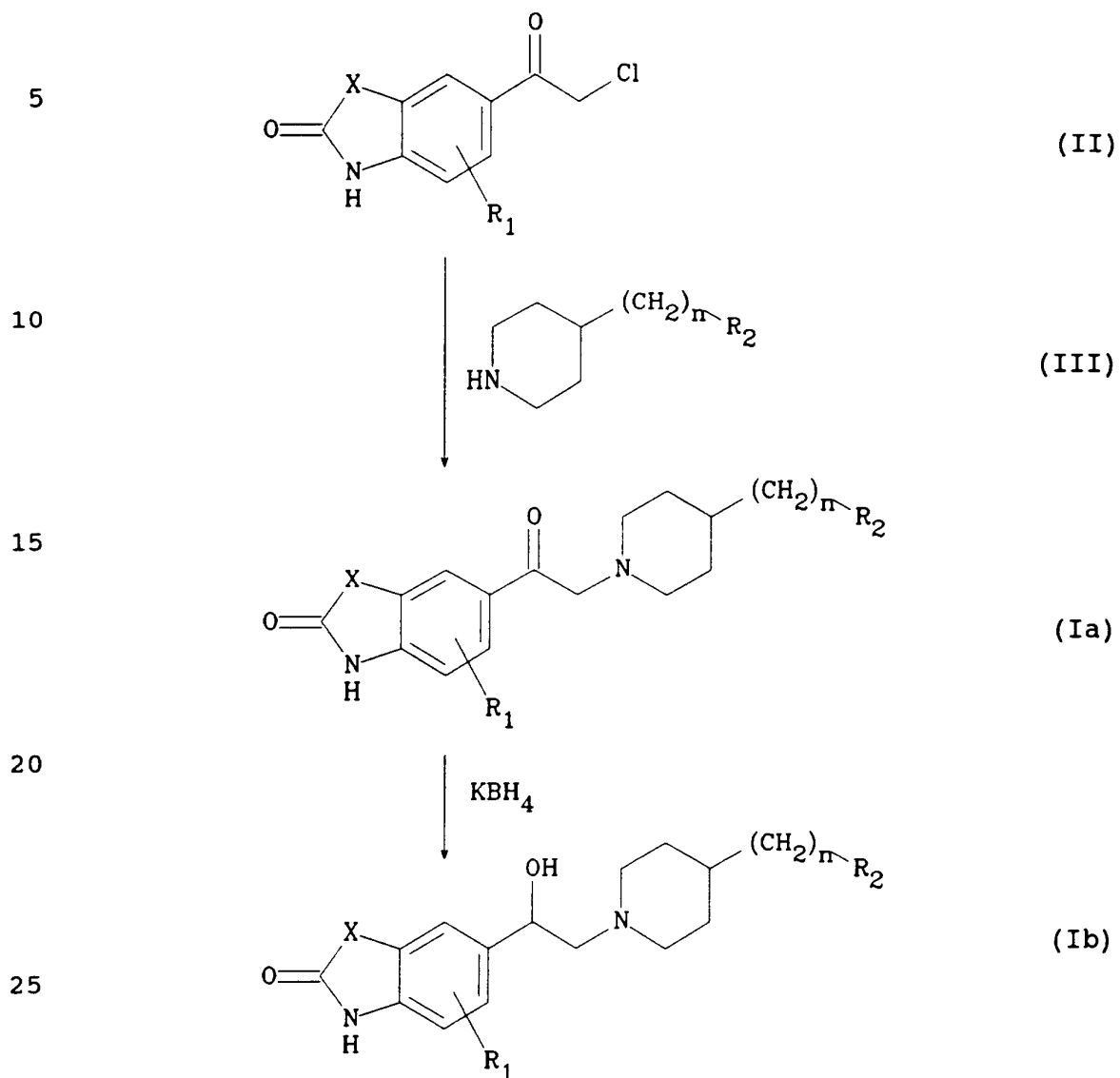
Les composés de l'invention peuvent exister à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides.

25 Par ailleurs, lorsque Y représente un groupe $-\text{CHOH}-$, l'atome de carbone de ce groupe est asymétrique ; un composé où Y représente $-\text{CHOH}-$ peut donc se présenter sous forme d'énantiomère pur ou d'un mélange d'énantiomères.

30 Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) par des procédés illustrés par les schémas qui suivent.

35 Selon le schéma 1, on fait réagir une cétone halogénée de formule générale (II), dans laquelle X et R_1 sont tels que définis ci-dessus, avec une pipéridine substituée de formule générale (III), dans laquelle n et R_2 sont tels que définis ci-dessus, pour obtenir la cétone de formule générale (Ia), laquelle correspond à la formule générale (I) lorsque Y représente un groupe $-\text{CO}-$.

Schéma 1

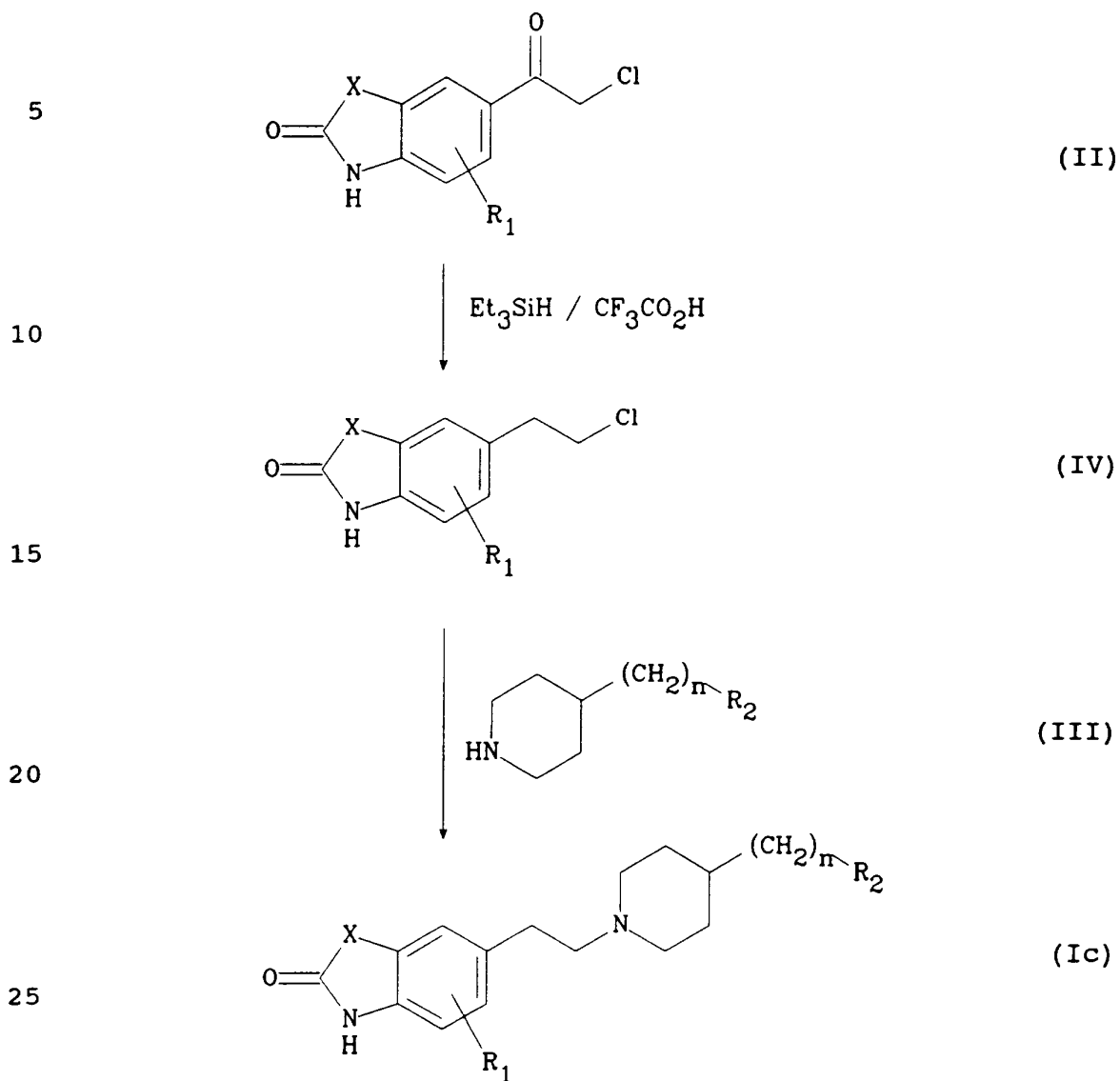


Si on le désire, on peut ensuite réduire cette cétone, par
 30 exemple au moyen d'un borohydrure de métal alcalin, pour
 obtenir l'alcool de formule générale (Ib), laquelle corres-
 pond à la formule générale (I) lorsque Y représente un
 groupe -CHOH-.

Les conditions des réactions de ces deux étapes sont bien
 35 connues de l'homme du métier.

Selon le schéma 2, on réduit d'abord une cétone halogénée de
 formule générale (II), dans laquelle X et R₁ sont tels que
 définis ci-dessus, au moyen de triéthylsilane et d'acide

Schéma 2



trifluoroacétique, selon une méthode décrite dans la demande
 30 de brevet EP-0281309, pour obtenir le dérivé halogéné de
 formule générale (IV), puis on fait réagir ce dernier avec
 une pipéridine substituée de formule générale (III), dans
 laquelle n et R_2 sont tels que définis ci-dessus, dans des
 conditions classiques, par exemple dans un solvant tel que
 35 le *N,N*-diméthylformamide et en présence d'une base telle que
 le carbonate de sodium, pour obtenir le composé de formule
 générale (Ic), laquelle correspond à la formule générale (I)
 lorsque Y représente un groupe $-\text{CH}_2-$.

Les composés de départ de formule générale (II) sont décrits dans les demandes de brevets EP-0281309, EP-0351282 et FR-2684379.

Le composé de formule générale (III) dans laquelle $n=2$ et R_2 représente un groupe cyclohexyle est décrit dans *J. Org. Chem.* (1957) 22 1376 et dans les brevets US-4005093 et 4028366. Les composés de formule générale (III) dans laquelle $n=1$ ou 3 et R_2 représente un groupe cyclohexyle sont mentionnés, mais non décrits, dans le brevet US-4261891.

10 Les autres composés de formule générale (III) sont nouveaux et font partie de l'invention à titre d'intermédiaires nécessaires dans le procédé de préparation des composés de formule générale (I).

Les composés de formule générale (III), dans laquelle $n=0$, 1 ou 3 et R_2 représente un groupe cyclohexyle peuvent être obtenus par hydrogénation catalytique, par exemple en présence de rhodium sur charbon, des dérivés analogues où R_2 représente un groupe phényle.

Les autres composés de formule générale (III) peuvent être obtenus soit par une réaction de Wittig entre le pyridine-4-carboxaldéhyde et un ylure phosphoré obtenu à partir d'un halogénure de cycloalkyle, suivie d'une réduction par hydrogénéolyse totale de l'intermédiaire, soit par alkylation de la 4-méthylpyridine selon la méthode décrite dans le brevet

20 US-3914227, suivie d'une réduction de la cycloalkylalkylpyridine intermédiaire par hydrogénation catalytique en présence d'oxyde de platine.

30 Les exemples suivants illustrent en détail la préparation de quelques composés selon l'invention. Les microanalyses élémentaires et les spectres IR et RMN confirment les structures des composés obtenus.

Les numéros des composés indiqués entre parenthèses dans les titres correspondent à ceux du tableau donné plus loin.

35

Exemple 1 (Composé N°9)

5-[2-[4-(2-Cyclohexyléthyl)pipéridin-1-yl]-1-oxoéthyl]-3H-indol-2-one.

- 5 Dans un ballon de 500 ml on introduit 3,14 g (0,015 mole) de 5-(chloroacétyl)-3H-indol-2-one, 3,47 g (0,015 mole) de chlorhydrate de 4-(2-cyclohexyléthyl)pipéridine, 3,17 g (0,03 mole) de carbonate de sodium, 80 ml d'éthanol et 20 ml d'eau, et on chauffe le mélange au reflux pendant 1h30.
- 10 On le laisse refroidir, on le verse dans 200 ml d'eau, on sépare le précipité par filtration, on le lave à l'éther diéthylique, on le sèche en présence de pentoxyde de phosphore.
- On obtient 4 g de produit brut qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un
- 15 mélange de dichlorométhane et de méthanol 95/5, puis par recristallisation dans l'éthanol.
- Après lavage à l'éther diéthylique et séchage en présence de pentoxyde de phosphore on isole finalement 0,96 g de composé.
- 20 Point de fusion : 180-181°C.

Exemple 2 (Composé N°4)

- (±)-5-[2-[4-(2-Cyclohexyléthyl)pipéridin-1-yl]-1-hydroxyéthyl]-3H-indol-2-one.
- 25

- Dans un ballon de 500 ml on introduit 3,14 g (0,015 mole) de 5-(chloroacétyl)-3H-indol-2-one, 3,47 g (0,015 mole) de chlorhydrate de 4-(2-cyclohexyléthyl)pipéridine, 3,18 g
- 30 (0,03 mole) de carbonate de sodium, 100 ml d'éthanol et 20 ml d'eau, et on chauffe le mélange à 120°C (température du bain) pendant 1h30.
- On le refroidit dans un bain de glace, on ajoute 6,61 g de borohydrure de potassium, et on agite le mélange à température ambiante pendant une nuit.
- 35 On verse le mélange dans 200 ml d'eau, on l'agite pendant 10 min, on sépare le précipité par filtration, on le lave à l'eau et à l'éther de pétrole et on le sèche en présence de pentoxyde de phosphore.

On obtient 4,34 g de produit brut qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol 90/10.

Après recristallisation et séchage on isole finalement

5 1,48 g de composé.

Point de fusion : 210-211°C.

Exemple 3 (Composé N°8)

5-[2-[4-(2-Cyclohexyléthyl)pipéridin-1-yl]éthyl]-3H-indol-
10 2-one.

3.1. 5-(2-Chloroéthyl)-3H-indol-2-one.

Dans un ballon de 500 ml on introduit 15 g (0,0715 mole) de
5-(chloroacétyl)-3H-indol-2-one en suspension dans 60 ml
15 d'acide trifluoroacétique, on refroidit le mélange avec un
bain de glace, on ajoute, goutte à goutte, 26,13 ml (0,164
mole) de triéthylsilane, on laisse le mélange revenir à
température ambiante et on maintient l'agitation pendant une
nuit.

20 On verse le mélange dans 300 ml d'eau glacée, on l'agite
pendant 15 min, on collecte le précipité beige par filtra-
tion, on le lave à l'eau et à l'hexane, et on le sèche en
présence de pentoxyde de phosphore.

On obtient 13,75 g de composés qu'on utilise tel quel dans
25 l'étape suivante.

3.2. 5-[2-[4-(2-Cyclohexyléthyl)pipéridin-1-yl]éthyl]-
3H-indol-2-one.

Dans un ballon de 500 ml on introduit 2,9 g (0,015 mole) de
30 5-(2-chloroéthyl)-3H-indol-2-one, 3,47 g (0,015 mole) de
chlorhydrate de 4-(2-cyclohexyléthyl)pipéridine, 3,17 g
(0,03 mole) de carbonate de sodium, 50 ml de N,N-diméthyl-
formamide, et on chauffe le mélange à 120°C (température du
bain) pendant 5h.

35 On ajoute 150 ml d'eau, on agite pendant 30 min, on sépare
le précipité marron par filtration, et on le sèche en pré-
sence de pentoxyde de phosphore.

On obtient 4,56 g de produit brut qu'on purifie par chroma-
tographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un

mélange de dichlorométhane et de méthanol 90/10.
Après recristallisation dans le propan-2-ol, lavage à l'éther diéthylique et séchage en présence de pentoxyde de phosphore on isole finalement 0,85 g de composé.

5 Point de fusion : 190-191°C.

Exemple 4 (Composé N°7)

6-[2-[4-(2-Cyclohexyléthyl)pipéridin-1-yl]-1-oxoéthyl]-3,4-dihydro-1H-quinoléin-2-one.

10

Dans un ballon de 500 ml on introduit 3,35 g (0,015 mole) de 6-(chloroacétyl)-3,4-dihydro-1H-quinoléin-2-one, 3,47 g (0,015 mole) de chlorhydrate de 4-(2-cyclohexyléthyl)pipéridine, 3,17 g (0,03 mole) de carbonate de sodium, 80 ml d'éthanol et 20 ml d'eau, et on chauffe le mélange au reflux pendant 1h30.

On le laisse refroidir, on le verse dans 200 ml d'eau, on l'agite pendant 15 min, on sépare le précipité par filtration, on le lave à l'eau et on le sèche en présence de pentoxyde de phosphore.

On obtient 5,4 g de produit brut qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol 90/10, puis par recristallisation dans l'éthanol.

Après lavage à l'éther diéthylique et séchage en présence de pentoxyde de phosphore on isole finalement 3,82 g de composé.

Point de fusion : 176-177°C.

30 Exemple 5 (Composé N°3)

(±)-6-[2-[4-(2-Cyclohexyléthyl)pipéridin-1-yl]-1-hydroxyéthyl]-8-fluoro-3,4-dihydro-1H-quinoléin-2-one.

Dans un ballon de 500 ml on introduit 3,62 g (0,015 mole) de 6-(chloroacétyl)-8-fluoro-3,4-dihydro-1H-quinoléin-2-one, 3,47 g (0,015 mole) de chlorhydrate de 4-(2-cyclohexyléthyl)pipéridine, 3,18 g (0,03 mole) de carbonate de sodium, 80 ml d'éthanol et 20 ml d'eau, et on chauffe le mélange au reflux pendant 1h30.

On le laisse refroidir, on ajoute 6,5 g de borohydrure de potassium, et on agite le mélange à température ambiante pendant une nuit.

On ajoute 160 ml d'eau, on agite pendant 15 min, on sépare
5 le précipité beige par filtration, on le lave à l'eau et à l'éther de pétrole et on le sèche en présence de pentoxyde de phosphore.

On obtient 5 g de produit brut qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un
10 mélange de dichlorométhane et de méthanol 90/10.

Après recristallisation et séchage en présence de pentoxyde de phosphore on isole finalement 2,7 g de composé.

Point de fusion : 154-155°C.

15 Exemple 6 (Composé N°5)

6-[2-[4-(2-Cyclohexyléthyl)pipéridin-1-yl]éthyl]-3,4-dihydro-1*H*-quinoléin-2-one.

6.1. 6-(2-Chloroéthyl)3,4-dihydro-1*H*-quinoléin-2-one.

20 On introduit dans un ballon 5,36 g (0,024 mole) de 6-(chloroacétyl)-3,4-dihydro-1*H*-quinoléin-2-one et 18,5 ml d'acide trifluoroacétique, on refroidit la suspension dans un bain de glace, et on ajoute, goutte à goutte, 8,77 ml (0,055 mole) de triéthylsilane, et on agite le mélange à tempé-
25 ture ambiante pendant 16h.

On le verse dans 100 ml d'eau glacée, on l'agite pendant 15 min, on sépare le précipité par filtration, on le lave à l'eau puis à l'hexane, et on le sèche en présence de pentoxyde de phosphore.

30 On obtient 5 g de composé.

Point de fusion : 163-164°C.

6.2. 6-[2-[4-(2-Cyclohexyléthyl)pipéridin-1-yl]éthyl]-3,4-dihydro-1*H*-quinoléin-2-one.

35 Dans un ballon de 500 ml on introduit 3,14 g (0,015 mole) de 6-(2-chloroéthyl)-3,4-dihydro-1*H*-quinoléin-2-one, 3,47 g (0,015 mole) de chlorhydrate de 4-(2-cyclohexyléthyl)pipéridine, 3,18 g (0,03 mole) de carbonate de sodium, 50 ml de *N,N*-diméthylformamide, et on chauffe le mélange à 120°C

(température du bain) pendant 4h30.

On ajoute 150 ml d'eau, on agite pendant 30 min dans un bain de glace, on sépare le précipité par filtration, on le lave à l'eau et on le sèche en présence de pentoxyde de phos-

5 phore.

On obtient 4,70 g de produit brut qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol 90/10.

Après recristallisation dans le propan-2-ol, lavage à
10 l'éther diéthylique et séchage en présence de pentoxyde de phosphore on isole finalement 2,5 g de composé.

Point de fusion : 192-193°C.

Exemple 7 (Composé N°6)

15 (\pm) -7-[2-[4-(2-Cyclohexyléthyl)pipéridin-1-yl]-1-hydroxyéthyl]-1,3,4,5-tétrahydrobenzo[b]azépin-2-one.

Dans un ballon de 500 ml on introduit 3,56 g (0,015 mole) de
7-(chloroacétyl)-1,3,4,5-tétrahydrobenzo[b]azépin-2-one,
20 3,47 g (0,015 mole) de chlorhydrate de 4-(2-cyclohexyléthyl)pipéridine, 3,18 g (0,03 mole) de carbonate de sodium, 80 ml d'éthanol et 20 ml d'eau, et on chauffe le mélange au reflux pendant 2h.

On le laisse refroidir, on ajoute 6 g de borohydrure de
25 potassium, et on agite le mélange à température ambiante pendant une nuit.

On ajoute 160 ml d'eau, on agite pendant 2h, on sépare le précipité par filtration, on le lave à l'eau et on le sèche en présence de pentoxyde de phosphore.

30 On obtient 5,1 g de produit brut qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol 90/10.

Après recristallisation dans le propanol et séchage on isole finalement 3 g de composé.

35 Point de fusion : 188-189°C.

Exemple 8 (Composé N°17)

6-[2-[4-(3-Cyclohexylpropyl)pipéridin-1-yl]-1-oxoéthyl]-3,4-dihydro-1*H*-quinoléin-2-one.

- 5 8.1. Chlorhydrate de 4-[3-(cyclohexyl)propyl]pipéridine. On introduit dans un flacon de Parr 20,3 g (0,1 mole) de 4-(3-phénylpropyl)pipéridine, 2 g de rhodium sur charbon à 5% et 200 ml d'acide chlorhydrique 1N et on effectue une hydrogénation sous 0,35 MPa à 50°C pendant 40h.
- 10 On sépare le catalyseur par filtration, on évapore le filtrat, on reprend le résidu avec un mélange de toluène et d'éthanol, on l'évapore de nouveau, on dissout le résidu blanc cristallisé dans 50 ml d'une solution à 5% d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol, on refroidit la solution,
- 15 on ajoute 50 ml d'éther diéthylique, on agite la suspension, on recueille le précipité blanc par filtration, on le lave à l'éther diéthylique et on le sèche. On obtient 15,86 g de chlorhydrate. Point de fusion : 229°C.
- 20
- 8.2. 6-[2-[4-(3-Cyclohexylpropyl)pipéridin-1-yl]-1-oxoéthyl]-3,4-dihydro-1*H*-quinoléin-2-one.
- On introduit dans un ballon 1,0 g (0,0041 mole) de chlorhydrate de 4-[3-(cyclohexyl)propyl]pipéridine, 1,10 g
- 25 (0,0041 mole) de 6-(bromoacétyl)-3,4-dihydro-1*H*-quinoléin-2-one, 0,87 g (0,0082 mole) de carbonate de sodium, 20 ml d'éthanol et 5,5 ml d'eau, et on chauffe la suspension au reflux pendant 2h30.
- On refroidit le mélange à 0°C, on l'agite à cette température pendant 20 min, on ajoute 35 ml d'eau et on maintient
- 30 l'agitation à 0°C pendant 15 min, on recueille le précipité marron clair par filtration, on lave les cristaux à l'eau et on les sèche en présence de pentoxyde de phosphore pendant une nuit.
- 35 Après recristallisation dans le propan-2-ol, lavage à l'eau, lavage à l'hexane, et séchage, on obtient 1,23 g de composé. Point de fusion : 179°C.

Exemple 9 (Composé N°10)

(±)-6-[2-[4-(3-Cyclohexylpropyl)pipéridin-1-yl]-1-hydroxyéthyl]-3,4-dihydro-1H-quinoléin-2-one.

5 On introduit dans un ballon 5,5 g (0,0138 mole) de 6-[2-[4-(3-cyclohexylpropyl)pipéridin-1-yl]-1-oxoéthyl]-3,4-dihydro-1H-quinoléin-2-one, 80 ml d'éthanol et 20 ml d'acide chlorhydrique 0,5N, on ajoute 6 g de borohydrure de potassium et on agite le mélange à température ambiante pendant une nuit.

10 On ajoute 160 ml d'eau, on agite pendant 30 min, on sépare le précipité par filtration, on le lave à l'eau et on le sèche.

On obtient 5,2 g de produit brut qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol 90/10.

15 Après recristallisation dans l'éthanol et séchage on isole finalement 4,24 g de composé.

Point de fusion : 151-152°C.

20

Exemple 10 (Composé N°16)

6-[2-[4-(Cyclohexyl)pipéridin-1-yl]éthyl]-3,4-dihydro-1H-quinoléin-2-one.

25 10.1. Chlorhydrate de 4-(cyclohexyl)pipéridine.

On introduit dans un appareil de Parr 10 g (0,0645 mole) de 4-phénylpyridine, 1 g de rhodium sur charbon à 5%, 100 ml d'acide chlorhydrique 1N et 10 ml d'acide chlorhydrique concentré, et on effectue une hydrogénation sous 0,35 MPa à 30 50°C pendant 13 jours (en ajoutant 0,5 g de catalyseur après la première semaine).

On sépare le catalyseur par filtration, on ajoute au filtrat quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré, on le concentre par évaporation, et on effectue deux entraînements à 35 l'éthanol. Après séchage on obtient 11,8 g de solide blanc.

Point de fusion : 310-311°C.

10.2. 6-[2-[4-(Cyclohexyl)pipéridin-1-yl]éthyl]-3,4-dihydro-1*H*-quinoléin-2-one.

On prépare une suspension de 0,565 g (0,00277 mole) de chlorhydrate de 4-(cyclohexyl)pipéridine, 0,70 g (0,00276
5 mole) de 6-(2-bromoéthyl)-3,4-dihydro-1*H*-quinoléin-2-one, 0,59 g (0,0055 mole) de carbonate de sodium, et 9,5 ml de *N,N*-diméthylformamide, et on chauffe le mélange à 120°C (température du bain) pendant 5h30.

On le laisse refroidir, on ajoute 20 ml d'eau, on agite
10 pendant 15 min, on recueille le solide par filtration, et on lave les cristaux à l'eau.

On obtient 0,73 g de produit qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol 94/6.

15 Après recristallisation dans 200 ml d'acétone contenant un peu de méthanol, filtration, lavage à l'eau et à l'hexane, puis séchage, on isole finalement 0,466 g de cristaux.

Point de fusion : 212-214°C.

20 Exemple 11 (Composé N°19)

6-[2-[4-[(Cyclopentyl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthyl]-3,4-dihydro-1*H*-quinoléin-2-one.

11.1. Chlorhydrate de 4-[(cyclopentyl)méthyl]pipéridine
25 (1ère variante)

11.1.1. 4-[(Cyclopentyl)méthyl]pyridine.

Dans un ballon tricol de 1 l on condense 300 ml d'ammoniac à -78°C, on ajoute 100 ml d'éther diéthylique et, à -78°C, on ajoute, par petites portions, 8,28 g (0,36 mole) de sodium.

30 On agite le mélange bleu intense pendant 15 min, et on ajoute, goutte à goutte, 30 g (0,32 mole) de 4-méthylpyridine. La coloration passe du bleu au jaune. On ajoute ensuite, toujours à -78°C, 47,68 g (0,32 mole) de bromocyclopentane en solution dans 100 ml d'éther diéthylique, et
35 on maintient l'agitation à -78°C pendant 2h.

On ajoute du chlorure d'ammonium, et on évapore l'ammoniac et l'éther grâce à un bain d'eau tiède.

On reprend le résidu avec 200 ml d'éther diéthylique et 100 ml d'eau, et on effectue trois extractions à l'éther. On

lave la phase organique deux fois à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 10 g de produit brut huileux qu'on distille sous pression réduite.

- 5 On obtient 2 g de produit qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

11.1.2. Chlorhydrate de 4-[(cyclopentyl)méthyl]pipéridine.

- On introduit dans un flacon de Parr une solution de 1,6 g de
10 4-[(cyclopentyl)méthyl]pyridine dans 80 ml d'un mélange 1/1 d'éthanol et d'acide chlorhydrique 1N et 300 mg d'oxyde de platine, et on effectue une hydrogénation sous 0,35 MPa à 25°C.

- On sépare le catalyseur par filtration, on évapore les
15 solvants sous pression réduite, on ajoute au résidu une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, et on extrait le mélange trois fois avec de l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique deux fois à l'eau et une fois avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on
20 la sèche sur sulfate de magnésium on la filtre et on évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient 1,6 g de produit qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 95/5 de méthanol et d'ammoniaque à 25%.

- 25 On obtient 1,6 g de produit purifié sous forme de base libre.

- On prépare le chlorhydrate par dissolution de la base dans une solution 0,1N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol, puis recristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et
30 de méthanol.

Point de fusion : 275°C.

11.2. Chlorhydrate de 4-[(cyclopentyl)méthyl]pipéridine (2ème variante).

- 35 11.2.1. Bromure de cyclopentyltriphenylphosphonium.

On chauffe un mélange de 17,57 g (0,067 mole) de triphénylphosphine et 10 g (0,067 mole) de bromocyclopentane à 200°C (température du bain) sous atmosphère inerte pendant 2h.

On refroidit le mélange, on ajoute du benzène, on agite, on

collecte le précipité formé par filtration et on le recristallise dans un mélange de d'acétate d'éthyle et de méthanol. On obtient 16 g de produit.

Point de fusion : 260°C.

5

11.2.2. 4-[(Cyclopentylidène)méthyl]pyridine.

Sous atmosphère inerte on introduit dans un ballon bicol de 250 ml une suspension de 8,88 g (0,022 mole) de bromure de cyclopentyltriphénylphosphonium dans 100 ml de tétrahydrofurane, on la refroidit à -78°C, on ajoute, goutte à goutte, 13,75 ml d'une solution 1,6M de butyllithium dans l'hexane, on agite le mélange, devenu rouge, pendant 30 min, puis on ajoute, goutte à goutte, 2,359 g (0,022 mole) de pyridine-4-carboxaldéhyde dissous dans 50 ml de tétrahydrofurane, et on agite le mélange pendant 1h à -78°C puis pendant 3h à température ambiante.

On ajoute 50 ml d'eau et 100 ml d'acétate d'éthyle, on sépare la phase aqueuse, on l'extrait trois fois à l'acétate d'éthyle, on lave la phase organique deux fois à l'eau et une fois avec une solution saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre et on évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient 10 g de produit brut qui, après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, donne 2,69 g de composé.

11.2.3. Chlorhydrate de 4-[(cyclopentyl)méthyl]pipéridine.

On introduit dans un flacon de Parr une solution de 4,815 g (0,030 mole) de 4-[(cyclopentylidène)méthyl]pyridine dans 180 ml d'un mélange 1/1 d'éthanol et d'acide chlorhydrique 1N, on ajoute 2,5 g de catalyseur d'Adams (PtO₂), et on effectue une hydrogénation à 25°C sous environ 0,35 MPa. On sépare le catalyseur par filtration, on concentre le filtrat sous pression réduite, on ajoute au résidu une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, on extrait le mélange trois fois à l'acétate d'éthyle, on lave la phase organique deux fois à l'eau et une fois avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre et on évapore le

solvant sous pression réduite.

On obtient 5 g de produit brut qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 95/5 de méthanol et d'ammoniaque à 25%.

- 5 On obtient 4,9 g de base pure dont on forme le chlorhydrate dans une solution 0,1N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol.

Point de fusion : 275-276°C.

- 10 11.3. 6-[2-[4-[(Cyclopentyl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthyl]-3,4-dihydro-1H-quinoléin-2-one.

On prépare une suspension de 0,30 g (0,00147 mole) de chlorhydrate de 4-[(cyclopentyl)méthyl]pipéridine, 0,375 g (0,00147 mole) de 6-(2-bromoéthyl)-3,4-dihydro-1H-quinoléin-2-one, 0,313 g (0,00298 mole) de carbonate de sodium, et

- 15 5,5 ml de *N,N*-diméthylformamide, et on chauffe le mélange à 130°C (température du bain) pendant 3h.

On le laisse refroidir, on ajoute 12 ml d'eau, on agite pendant 15 min, on recueille le solide par filtration, et on

- 20 lave les cristaux avec de l'eau puis avec de l'hexane.

On obtient 0,39 g de produit qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol 94/6.

- 25 Après recristallisation dans 60 ml d'acétone contenant un peu de méthanol, filtration, lavage à l'eau et à l'hexane, puis séchage, on isole finalement 0,217 g de cristaux.

Point de fusion : 172-174°C.

Exemple 12 (Composé N°29)

- 30 6-[2-[4-[(Cycloheptyl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthyl]-3,4-dihydro-1H-quinoléin-2-one.

12.1. Chlorhydrate de 4-[(cycloheptyl)méthyl]pipéridine.

- 35 On utilise le procédé (2ème variante) décrit à propos du chlorhydrate de 4-[(cyclopentyl)méthyl]pipéridine, à partir de bromocycloheptane au lieu de bromocyclopentane.

Point de fusion : 260°C.

12.2. 6-[2-[4-[(Cycloheptyl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthyl]-
3,4-dihydro-1H-quinoléin-2-one.

On introduit dans un ballon une suspension de 0,2 g
(0,000864 mole) de chlorhydrate de 4-[(cycloheptyl)méthyl]-
5 pipéridine, 3,5 ml de *N,N*-diméthylformamide, 0,22 g
(0,000864 mole) de 6-(2-bromoéthyl)-3,4-dihydro-1H-quinoléin-2-one, 0,184 g (0,001728 mole) de carbonate de sodium,
et on chauffe le mélange au reflux pendant 3h15.

On le refroidit, on le dilue avec 8 ml d'eau, on collecte le
10 précipité par filtration et on le sèche.

On obtient 0,23 g de produit qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 96/4 de dichlorométhane et de méthanol.

On isole 0,21 g de solide qu'on recristallise dans 80 ml
15 d'acétone pour obtenir finalement 0,146 g de composé.

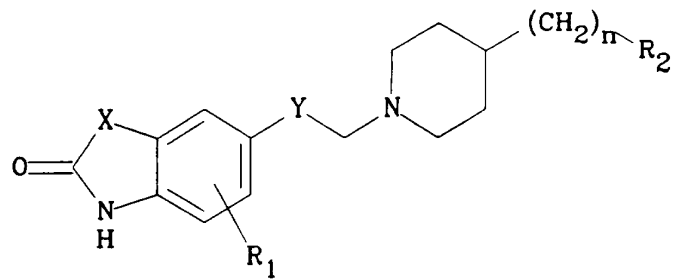
Point de fusion : 154-155°C.

20 Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention. Dans la colonne "R₂", "C₅H₉" désigne un groupe cyclopentyle, "C₆H₁₁" désigne un groupe cyclohexyle et "C₇H₁₃" désigne un groupe cycloheptyle.

25 Dans la colonne "Sel", "-" désigne un composé à l'état de base libre.

Tous les composés où Y représente CHOH sont sous forme de racémates.

Tableau



N°	X	Y	R ₁	R ₂	n	Sel	F (°C)
1	-(CH ₂) ₂ -	-CHOH-	H	C ₆ H ₁₁	2	-	192-193
2	-(CH ₂) ₂ -	-CHOH-	8-CH ₃	C ₆ H ₁₁	2	-	192-193
3	-(CH ₂) ₂ -	-CHOH-	8-F	C ₆ H ₁₁	2	-	154-155
4	-CH ₂ -	-CHOH-	H	C ₆ H ₁₁	2	-	210-211
5	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	H	C ₆ H ₁₁	2	-	192-193
6	-(CH ₂) ₃ -	-CHOH-	H	C ₆ H ₁₁	2	-	188-189
7	-(CH ₂) ₂ -	-CO-	H	C ₆ H ₁₁	2	-	176-177
8	-CH ₂ -	-CH ₂ -	H	C ₆ H ₁₁	2	-	190-191
9	-CH ₂ -	-CO-	H	C ₆ H ₁₁	2	-	180-181
10	-(CH ₂) ₂ -	-CHOH-	H	C ₆ H ₁₁	3	-	151-152
11	-(CH ₂) ₂ -	-CO-	H	C ₆ H ₁₁	1	-	191-193
12	-(CH ₂) ₂ -	-CHOH-	H	C ₆ H ₁₁	1	-	190-192
13	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	H	C ₆ H ₁₁	1	-	169-171
14	-(CH ₂) ₂ -	-CO-	H	C ₆ H ₁₁	0	-	190-192
15	-(CH ₂) ₂ -	-CHOH-	H	C ₆ H ₁₁	0	-	230-232
16	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	H	C ₆ H ₁₁	0	-	212-214
17	-(CH ₂) ₂ -	-CO-	H	C ₆ H ₁₁	3	-	179
18	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	H	C ₆ H ₁₁	3	-	150-152
19	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	H	C ₃ H ₉	1	-	172-174

N°	X	Y	R ₁	R ₂	n	Sel	F (°C)
20	-CH ₂ -	-CO-	H	C ₆ H ₁₁	1	-	164-166
21	-CH ₂ -	-CHOH-	H	C ₆ H ₁₁	1	-	179-181
22	-CH ₂ -	-CH ₂ -	H	C ₆ H ₁₁	1	-	160-162
23	-CH ₂ -	-CO-	H	C ₆ H ₁₁	0	-	179-181
24	-CH ₂ -	-CHOH-	H	C ₆ H ₁₁	0	-	204-206
25	-CH ₂ -	-CO-	H	C ₆ H ₁₁	3	-	154-156
26	-CH ₂ -	-CH ₂ -	H	C ₆ H ₁₁	0	-	187-189
27	-(CH ₂) ₂ -	-CHOH-	H	C ₅ H ₉	1	-	189-191
28	-(CH ₂) ₂ -	-CO-	H	C ₅ H ₉	1	-	162-164
29	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	H	C ₇ H ₁₃	1	-	154-155
30	-(CH ₂) ₂ -	-CHOH-	H	C ₇ H ₁₃	1	-	190-192
31	-CH ₂ -	-CH ₂ -	H	C ₆ H ₁₁	3	-	154-156
32	-CH ₂ -	-CHOH-	H	C ₆ H ₁₁	3	-	164-166
33	-CH ₂ -	-CO-	H	C ₅ H ₉	1	-	157-159
34	-CH ₂ -	-CH ₂ -	H	C ₅ H ₉	1	-	162-164
35	-CH ₂ -	-CHOH-	H	C ₅ H ₉	1	-	173-175
36	-CH ₂ -	-CH ₂ -	H	C ₇ H ₁₃	1	-	156-158

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances thérapeutiques.

5 Ainsi ils ont été soumis au test de l'ischémie cérébrale globale chez la souris.

L'ischémie est due à un arrêt cardiaque induit par une injection intraveineuse rapide de chlorure de magnésium.

Dans ce test on mesure le "temps de survie", c'est-à-dire
10 l'intervalle entre le moment de l'injection de chlorure de magnésium et le dernier mouvement respiratoire observable de chaque souris. Ce dernier mouvement est considéré comme l'indice ultime d'une fonction du système nerveux central. L'arrêt respiratoire apparaît approximativement 19 secondes
15 après l'injection de chlorure de magnésium.

Des souris mâles (Charles River CD1) sont étudiées par groupes de 10. Elles sont nourries et abreuvées ad libitum avant les essais. Le temps de survie est mesuré 10 minutes après l'administration intrapéritonéale des composés de l'invention. Les résultats sont donnés sous la forme de la différence
20 entre le temps de survie mesuré dans un groupe de 10 souris ayant reçu le composé et le temps de survie mesuré dans un groupe de 10 souris ayant reçu le liquide véhicule. Les rapports entre les modifications dans le terme de survie
25 et la dose du composé sont enregistrés graphiquement selon une courbe semilogarithmique.

Cette courbe permet le calcul de la "dose efficace 3 secondes" (DE_{3s}), c'est-à-dire la dose (en mg/kg) qui produit une augmentation de 3 secondes du temps de survie par rapport au
30 groupe témoin de 10 souris non traitées.

Une augmentation de 3 secondes du temps de survie est à la fois significative statistiquement et reproductible.

Les DE_{3s} des composés les plus actifs sont inférieures ou égales à 5 mg/kg par voie intrapéritonéale.

35

Les composés de l'invention ont aussi fait l'objet d'un essai d'inhibition de la liaison du [3H]ifenprodil dans le cortex cérébral de rat (Schoemaker et coll., *Eur. J. Pharmacol.* (1990) **183** 1670).

Le rat mâle Sprague-Dawley de 150 à 230 g est sacrifié et le cortex cérébral est homogénéisé dans 20 volumes de tampon Tris-HCl à 50mM (pH=7,4 à 25°C) glacé, au moyen d'un appareil Ultra-Turrax™ (Ikawerk) ou Polytron™ (Kinematica).

5 L'homogénat est lavé deux fois par centrifugation pendant 10 minutes à 45000×g, le culot étant remis en suspension dans du tampon frais. Le culot final est repris dans 20 volumes du même tampon.

Un aliquote de 100 µl de cette suspension est incubé dans un
10 volume final de 1000 µl avec 0,5 nM de [³H]ifenprodil (activité spécifique : 30 à 35 Ci/mmole) pendant 30 minutes à 37°C, en l'absence ou en présence de substance compétitrice. Après incubation les membranes sont récupérées par filtration sur des filtres Whatman GF/B™ prétraités avec de la
15 polyéthylèneimine à 0,05%, puis lavés avec deux fois 5 ml de tampon glacé.

On détermine la liaison non spécifique avec de l'ifenprodil 10µM, on analyse les données selon les méthodes usuelles, et on calcule la concentration CI₅₀, concentration qui inhibe de
20 50% la liaison du [³H]ifenprodil.

Les CI₅₀ des composés les plus actifs sont inférieures à 50 nM.

Enfin les propriétés neurotrophes des composés de l'inven-
25 tion ont été démontrées *in vivo* par leurs effets sur la régénération du nerf sciatique chez le rat.

Ces effets ont été évalués après lésion par congélation locale du nerf sciatique chez le rat.

La lésion par congélation détruit les fibres du nerf scia-
30 tique qui subissent une dégénérescence wallérienne au site de la lésion et dans tout le tronçon distal. Ce type de lésion conserve les gaines nerveuses et permet une régénération nerveuse dans des conditions reproductibles. Le processus de régénération commence à partir du côté proximal
35 dans les heures qui suivent la lésion. La vitesse de régénération des fibres sensibles est mesurée par un test de pincement ("pinch-test") 8 jours après la lésion.

Les animaux sont des rats adultes mâles de souche Sprague

Dawley (Iffa Credo) pesant 250 g environ. Après anesthésie des animaux par du pentobarbital sodique (60 mg/kg), la peau de la cuisse est désinfectée à l'alcool et incisée au niveau de la jonction des biceps fémoraux. Le nerf sciatique est
5 mis à nu après par écartement des muscles Lateralis et Biceps Femoris. Le point de la lésion est repéré par une microsuture (Ethilon™ noir 10-0) sur le périnèvre au dessus de la trifurcation du nerf sciatique. La lésion du nerf sciatique est effectuée sur 1 mm par 6 cycles de congéla-
10 tion-décongélation à l'aide d'une cryode en cuivre pré-refroidie dans de l'azote liquide. La plaie est ensuite refermée et traitée par un antibiotique (Exoseptoplix®). Les animaux sont mis en cages individuelles et surveillés quoti-
diennement.

15

Après l'opération, les animaux sont répartis en plusieurs lots de 6 individus :

- 20 - témoins lésés qui reçoivent une injection intrapéritonéale de Tween 80™ à 0,1%, 10 min et 6h après la lésion, puis deux fois par jour, du deuxième au huitième jour,
- animaux lésés traités qui reçoivent une injection intrapéritonéale d'un composé à étudier, administré
25 aux doses de 0,3, 1 ou 3 mg/kg dans du Tween 80™ à 0,1%, 10 min et 6h après la lésion, puis deux fois par jour, du deuxième au huitième jour.

Huit jours après l'opération, les animaux sont légèrement
30 anesthésiés, et le nerf sciatique est remis à nu pour effectuer le pinch-test. Ce test consiste à pincer légèrement le nerf à l'aide d'un forceps en commençant par la région la plus distale du nerf et en remontant tous les 0,5 mm. Une réponse réflexe (contraction des muscles de la région posté-
35 rieure de l'animal) est observée là où le front des fibres sensibles régénérées est présent. Ce point est marqué par une microsuture. Le nerf est ensuite prélevé, la distance entre le site de la lésion et la microsuture distale est mesurée sur un papier millimétré sous microscope opératoire.

Après prélèvement du nerf les animaux sont sacrifiés par une overdose de pentobarbital.

On constate que, chez les animaux traités, l'administration des composés de l'invention augmente la distance parcourue
5 par les fibres sensibles de plus de 10% par rapport aux témoins.

Les résultats des essais montrent que les composés de l'invention ont des propriétés neuroprotectrices et des propri-
10 étés neurotrophes.

Ils peuvent être utilisés pour le traitement et la prévention de désordres cérébraux tels que ceux qui sont consécutifs, par exemple, à une attaque ischémique, un arrêt
15 cardiaque ou respiratoire, une thrombose ou une embolie cérébrale, pour le traitement de la sénilité cérébrale, de la démence consécutive aux infarctus multiples, de la démence sénile, par exemple la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Pick, pour le traitement de l'atrophie olivo-
20 ponto-cérébelleaire et d'autres maladies neurodégénératives telles que la chorée de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique, pour le traitement des traumatismes crâniens ou spinaux, pour la prévention des dommages neuronaux faisant suite à des états convulsifs ou à la présence de tu-
25 meurs dans le système nerveux, pour le traitement des altérations neurologiques dues au SIDA, pour la prévention et le traitement des rétinopathies diabétiques, de la dégénérescence du nerf optique et des rétinopathies associées au glaucome.

30

Ils peuvent être utilisés aussi pour le traitement des neuropathies périphériques, telles que les neuropathies traumatiques (section ou écrasement d'un nerf) ou ischémiques, les neuropathies métaboliques (diabète, urémie), les
35 neuropathies infectieuses, alcooliques et médicamenteuses, les neuropathies génétiques, les affections du motoneurone telles que les amyotrophies spinales et la sclérose latérale amyotrophique.

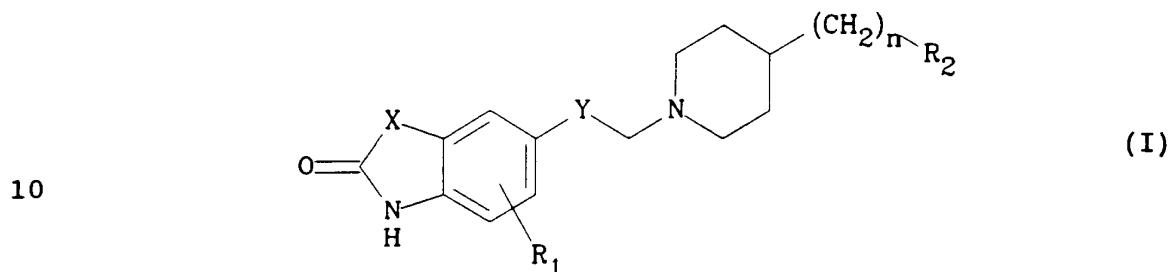
Les composés de l'invention peuvent aussi être utilisés en association avec des agents thrombolytiques tels que le rt-PA (activateur tissulaire du plasminogène recombiné, d'origine humaine) pour le traitement des infarctus cérébraux de type thromboembolique, ou en association avec un composé diminuant la pression intraoculaire pour le traitement du glaucome, ou encore en association avec un agent anticancéreux, en vue de réduire les effets secondaires (neuropathies, etc) de ce dernier.

10

A cet effet ils peuvent être présentés sous toutes formes pharmaceutiques adaptées à l'administration entérale ou parentérale, en association avec des excipients appropriés, par exemple sous forme de comprimés, dragées, gélules, capsules, suppositoires, solutions ou suspensions buvables ou injectables, dosés pour permettre une administration journalière de 1 à 1000 mg de substance active.

Revendications.

1. Composé, éventuellement sous forme d'énantiomère pur ou d'un mélange d'énantiomères, répondant à la formule générale
5 (I)



dans laquelle

X représente un groupe $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ ou $-(\text{CH}_2)_3-$,

15 Y représente un groupe $-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-$ ou $-\text{CHOH}-$,

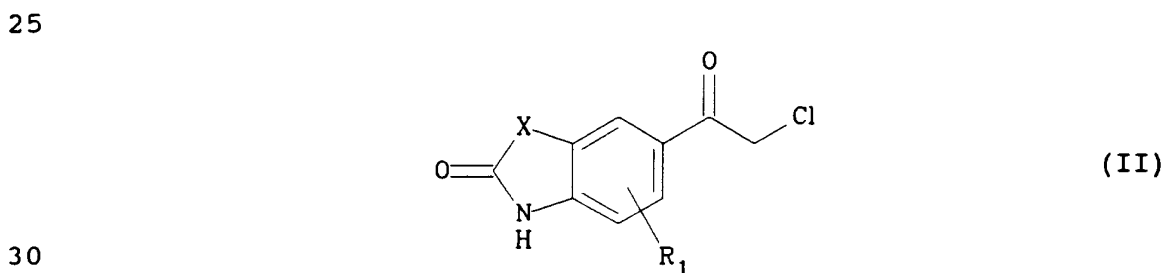
R_1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle,

R_2 représente un groupe cycloalkyle en C_3-C_7 , et

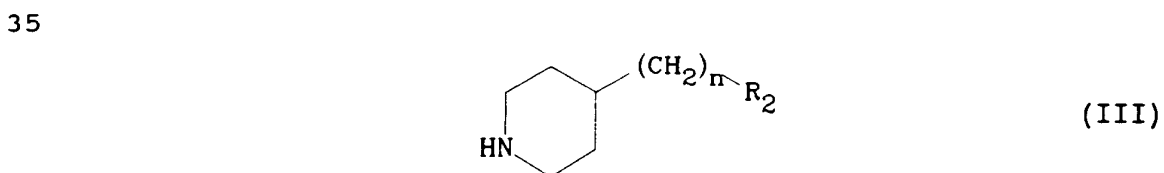
n représente le nombre 0, 1, 2 ou 3,

20 à l'état de base libre ou de sel d'addition à un acide.

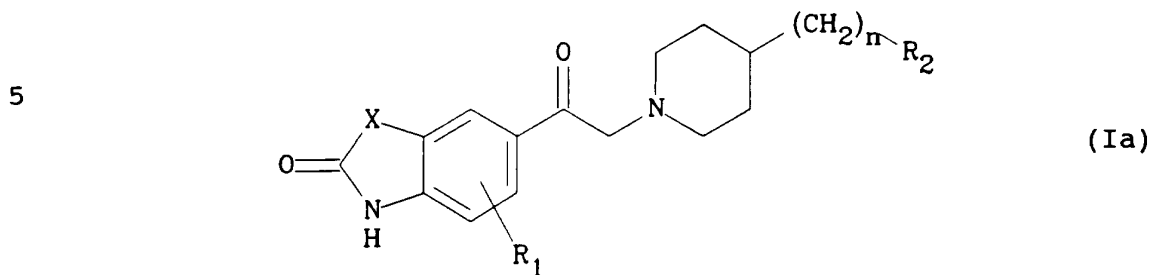
2. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir une cétone halogénée de formule générale (II)



dans laquelle X et R_1 sont tels que définis dans la revendication 1, avec une pipéridine substituée de formule générale (III)



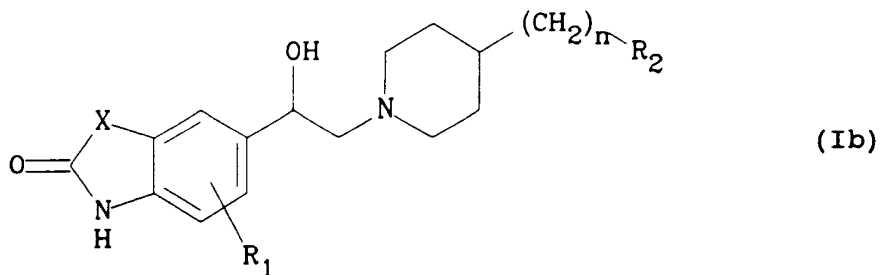
dans laquelle n et R_2 sont tels que définis dans la revendication 1, pour obtenir la cétone de formule générale (Ia)



10

laquelle correspond à la formule générale (I) lorsque Y représente un groupe $-CO-$, puis, si on le désire, on réduit cette cétone pour obtenir l'alcool de formule générale (Ib)

15



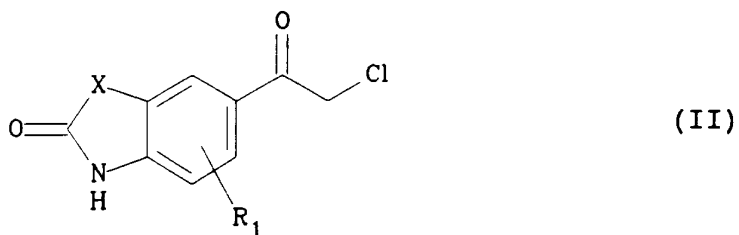
20

laquelle correspond à la formule générale (I) lorsque Y représente un groupe $-CHOH-$,

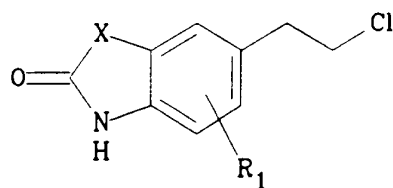
25 ou bien

on réduit d'abord une cétone halogénée de formule générale (II)

30



35 dans laquelle X et R_1 sont tels que définis dans la revendication 1, pour obtenir un dérivé halogéné de formule générale (IV)

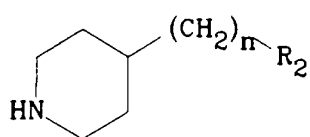


(IV)

5

puis on fait réagir ce dernier avec une pipéridine substituée de formule générale (III)

10

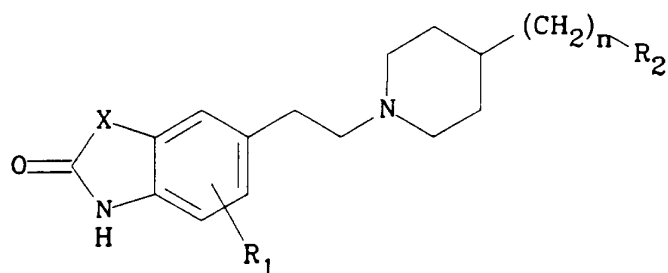


(III)

15

dans laquelle n et R₂ sont tels que définis dans la revendication 1, pour obtenir le composé de formule générale (Ic)

20



(Ic)

25

laquelle correspond à la formule générale (I) lorsque Y représente un groupe -CH₂-.

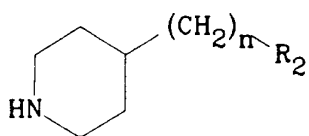
3. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé selon la revendication 1.

4. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1, associé à un excipient.

35

5. Composé nécessaire comme intermédiaire dans le procédé selon la revendication 2, répondant à la formule générale (III)

5



(III)

dans laquelle
n représente le nombre 0, 1, 2 ou 3 et R_2 représente un
10 groupe cycloalkyle en C_3 , C_4 , C_5 ou C_7 ,
ou bien
n représente le nombre 0, 1 ou 3 et R_2 représente un groupe
cyclohexyle.

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	ARZNEIMITTELFORSCHUNG, vol. 21, no. 12, 1971, pages 1992-1998, XP002003372 * tableau 3 *	5
D,A	FR-A-2 684 379 (SYNTHELABO) 4 Juin 1993 * le document en entier *	1-4
D,A	EP-A-0 351 282 (SYNTHELABO) 17 Janvier 1990 * le document en entier *	1-4
D,X	US-A-4 028 366 (ZENITZ BERNARD L) 7 Juin 1977 Piperidine, 4-(2-cyclohexylethyl)- RN62918-14-3	5
D,X	US-A-4 261 891 (BICKEL HANS ET AL) 14 Avril 1981 Piperidine, 4-(3-cyclohexylpropyl)- RN 78813-87-3 Piperidine, 4-cyclohexylmethyl RN 78197-28-1	5
D,X	US-A-4 005 093 (ZENITZ BERNARD L) 25 Janvier 1977 Piperidine, 4-cyclohexyl, RN 14446-73-2	5
D,X	J. ORG. CHEM., vol. 22, 1957, pages 1376-1380, XP002003370 COMPOSÉ XVIII	5
X	J. MED. CHEM., vol. 33, no. 2, 1990, pages 552-560, XP002003371 tableau I, intermédiaires pour les composés 18,20,28	5
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
20 Mai 1996		Kissler, B
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>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</p> <p>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</p>		

1
EPO FORM 150 (01.82) (P04C11)

DOMAINES TECHNIQUES
RECHERCHES (Int. CL. 6)

C07D