

①2 DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 13.12.89.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : 14.06.91 Bulletin 91/24.

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

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : RHONE POULENC SANTE Société Anonyme — FR.

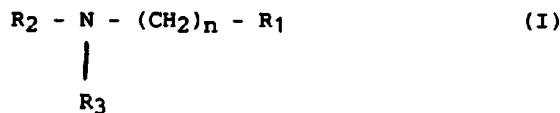
⑦2 Inventeur(s) : Malleron Jean-Luc, Peyronel Jean-François et Truchon Alain.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Rhône-Poulenc Santé St/Brevets.

⑤4 Antagonistes de la sérotonine, leur préparation et les médicaments les contenant.

⑤7 Composés de formule



auquel sont attachés un cycle:

- n est égal à 2, 3 ou 4,  
leurs procédés de préparation et les médicaments les contenant.

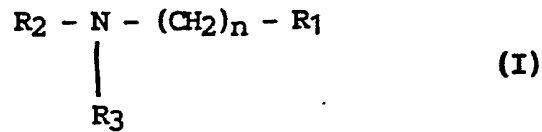
dans laquelle

- R<sub>1</sub> représente
  - . un radical tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1 substitué en position -4 par un radical phényle éventuellement substitué, indolyl-3 éventuellement substitué ou (hydroxy-5 indolyl)-3,
  - . un radical pipérazinyl-1 substitué en position -4 par un radical phényle éventuellement substitué, benzisothiazol-1,2 yl-3, benzisoxazol-1,2 yl-3 ou pyridyl-2,
  - . un radical pipéridino substitué en position -4 par un radical phényle éventuellement substitué, bis (fluoro-4 phényl) méthylène, fluoro-4 benzoyl, oxo-2 benzimidazoliny-1 éventuellement substitué, indolyl-3 éventuellement substitué, (hydroxy-5 indolyl)-3, par deux radicaux phényle ou un radical hydroxy et un radical phényle éventuellement substitué
- R<sub>2</sub> représente un radical SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub> dans lequel R<sub>4</sub> représente un radical alkyle ou phényle,
- R<sub>3</sub> représente un radical phényle ou naphthyle,
- ou bien R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote

FR 2 655 652 - A1



La présente invention concerne des composés de formule :



leurs sels, leurs procédés de préparation et les médicaments les contenant.

5 Dans la formule (I) :

- R<sub>1</sub> représente

- 10 . un radical tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1 substitué en position -4 par (a) un radical phényle, (b) un radical phényle substitué par un atome d'halogène ou un radical alkyle, hydroxy ou alcoxy, (c) un radical indolyl-3, (d)

un radical indolyl-3 substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle ou alkylcarbonyle et/ou en position -5 par un atome de chlore ou de fluor ou (e) un radical (hydroxy-5 indolyl)-3,
- 15 . un radical pipérazinyl-1 substitué en position -4 par (a) un radical phényle, (b) un radical phényle substitué par un radical alcoxy, alkyle, hydroxy, nitro, amino ou un atome d'halogène, (c) un radical benzisothiazol-1,2 yl-3, (d) un radical benzisoxazol-1,2 yl-3 ou (e) un

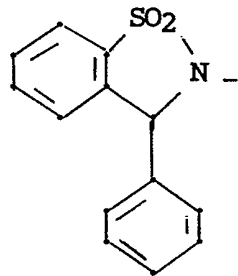
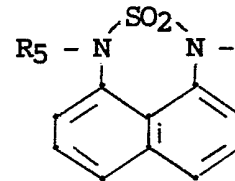
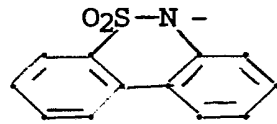
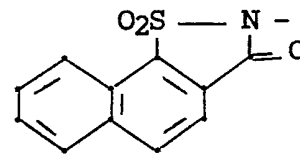
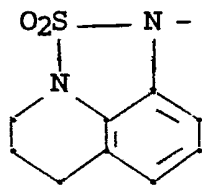
20 radical pyridyl-2,
- 25 . un radical pipéridino substitué en position -4 par (a) un radical phényle, (b) un radical phényle substitué par un atome d'halogène ou un radical hydroxy, alkyle ou alcoxy, (c) deux radicaux phényle, (d) un radical bis (fluoro-4 phényl) méthylène, (e) un radical fluoro-4 benzoyle, (f) un radical oxo-2 benzimidazoliny-1, (g) un radical oxo-2 benzimidazoliny-1 substitué en position -3 par un radical alkylcarbonyle ou benzoyle, (h) un radical hydroxy et un radical phényle éventuellement substitué par un radical alkyle, alcoxy,

30 hydroxy ou un atome d'halogène, (i) un radical

indolyl-3, (j) un radical indolyl-3 substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle ou alkylcarbonyle et/ou en position -5 par un atome de chlore ou de fluor ou (k) un radical (hydroxy-5 indolyl)-3,

- 5
- R<sub>2</sub> représente un radical SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub> dans lequel R<sub>4</sub> représente un radical alkyle ou phényle,
  - R<sub>3</sub> représente un radical phényle ou naphtyle,
  - ou bien R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel sont attachés un cycle choisi parmi les formules :

10



- R<sub>5</sub> représente un radical alkyle ou une chaîne -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>1</sub>,
- n est égal à 2, 3 ou 4.

15

Dans les définitions qui précèdent et celles qui seront

citées ci-après, les radicaux alkyle contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et les atomes d'halogène sont de préférence les atomes de fluor, de chlore ou de brome.

L'invention concerne également les sels des composés de formule (I) avec les acides minéraux ou organiques.

Les composés de formule (I) à l'exception de ceux pour lesquels  $R_1$  représente un radical aminophényl-4 pipérazinyl-1, peuvent être préparés par action d'un dérivé de formule :



dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  ont les mêmes significations que dans la formule (I), sur un dérivé halogéné de formule :



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, n et  $R_1$  ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue, de préférence, en présence d'une base telle qu'un hydrure de métal alcalin, un hydroxyde de métal alcalin ou un carbonate de métal alcalin, au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide ou le tétrahydrofurane, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du solvant.

Le dihydro-2,3 naphto[1,2-d] isothiazolone-3 dioxyde-1,1, le 6H-dibenzo[c,e] thiazine-1,2 dioxyde-5,5, le 1H,3H naphto[1,8-cd] thiadiazine-1,2,3 dioxyde-2,2 peuvent être préparés par application des méthodes décrites par H. P. KAUFMANN et coll., Ber., 6, 1499 (1922) ; F. ULLMANN et coll., Chem. Ber. 43, 2684 (1910) et C.W. REES et coll., J. Chem. Soc., 993 (1971).

Le tétrahydro-1,2,5,6 4H-1,2,5 thiadiazolo[3,4,5-ij] quinoléine dioxyde-2,2 peut être préparé par action d'amino-8

tétrahydro-1,2,5,6 quinoléine sur le sulfamide.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diglyme, à une température comprise entre 100° et 170°C.

5 Le phényl-3 benzisothiazole-1,2 dioxyde-1,1 peut être préparé par hydrolyse du N-tert-butyl( $\alpha$  hydroxybenzyl)-2 benzènesulfonamide.

Cette réaction s'effectue de préférence au moyen d'acide sulfurique, à une température comprise entre 20 et 30°C.

10 Le N-tert-butyl( $\alpha$  hydroxybenzyl)-2 benzènesulfonamide peut être obtenu par action de butyllithium sur le N-tert-butyl benzènesulfonamide puis de benzaldéhyde.

Cette réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, à une température voisine de 0°C.

15 Le N-tert-butyl benzènesulfonamide peut être obtenu par application de la méthode décrite par G. LOMBARDINO et coll., J. Org. Chem. 36, 1843 (1971).

Les dérivés halogénés de formule (III) peuvent être obtenus par action d'une amine de formule :

20 
$$\text{HR}_1 \qquad \qquad \qquad \text{(IV)}$$

dans laquelle R<sub>1</sub> a les mêmes significations que dans la formule (I) sur un dérivé dihalogéné de formule :

$$\text{Hal} - (\text{CH}_2)_n - \text{X} \qquad \qquad \qquad \text{(V)}$$

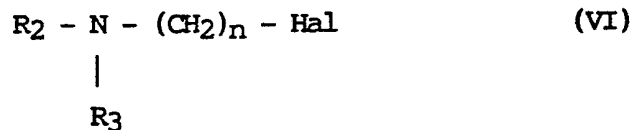
25 dans laquelle Hal et X représentent un atome d'halogène et n est égal à 2 ou 3.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide ou l'acétonitrile, en présence d'une base tel qu'un carbonate de métal alcalin, à une température comprise entre 20°C la température d'ébullition du solvant.

30 Les amines de formule (IV) sont commercialisées ou peuvent

être obtenues par application ou adaptation des méthodes décrites par R.L. DUNCAN et coll., J. Med. Chem., 13, 1 (1970) ; L. NEDELEC et coll., Eur. J. Med. Chem. 22, 33 (1987) ; D.K. YUNK et coll., J. Med. Chem., 21, 1301 (1978) ; J.P. YEVICH et coll., J. Med. Chem., 29, 3, 359 (1986) ; L. THUNUS et coll., Ann. Pharm., 38, 353 (1980) ; L. GOOTES et coll., Arzneim Forsch, 17, 1145 (1967) ; J. BERGMAN et coll., J. Het. Chem., 1071 (1970) et dans les brevets DE 2139084, BE 62 630, EP 110 435, US 4 470 989 et US 3 575 990 et des méthodes décrites dans les exemples.

Les composés de formule (I) à l'exception de ceux pour lesquels R<sub>1</sub> représente un radical aminophényl-4 pipérazinyl-1, peuvent également être obtenus par action d'un dérivé de formule :



dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et n ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène sur un dérivé de formule (IV) dans laquelle R<sub>1</sub> a les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane ou le diméthylformamide, en présence d'une base telle qu'un bicarbonate de métal alcalin ou une triéthylamine, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les dérivés de formule (VI) peuvent être obtenus par action d'un dérivé de formule (II) sur un dérivé dihalogéné de formule (V).

Cette réaction s'effectue dans un solvant inerte tel que le diméthylformamide, au moyen d'hydrure de sodium à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du solvant.

Les composés de formule (I) pour lesquels R<sub>1</sub> représente un radical aminophényl-4 pipérazinyl-1 peuvent être obtenus par réduction des composés de formule (I) correspondants pour lesquels

R<sub>1</sub> représente un radical nitrophényl-4 pipérazinyl-1.

Cette réduction s'effectue généralement au moyen de chlorure stanneux et de borohydrure de sodium, dans un alcool tel que le méthanol ou l'éthanol, à une température comprise entre 20 et 70°C, ou au moyen de fer et d'acide chlorhydrique dans l'eau ou un mélange eau-alcool, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

Les mélanges réactionnels obtenus par les divers procédés décrits précédemment sont traités suivant des méthodes classiques physiques (évaporation, extraction, distillation, cristallisation, chromatographie...) ou chimiques (formation de sels, ...).

Les composés de formule (I), sous forme de base libre, peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique par action d'un tel acide au sein d'un solvant organique tel qu'un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré.

Les composés de formule (I) et leurs sels présentent des propriétés intéressantes. Ces composés possèdent des propriétés antagonistes de la sérotonine (récepteurs 5 HT<sub>2</sub>) et sont donc utiles pour le traitement des affections où la sérotonine est impliquée, notamment les affections du système nerveux central, du système cardiovasculaire et les troubles gastrointestinaux.

Ces composés sont, en particulier, utiles pour le traitement de l'anxiété, des troubles du sommeil, de la dépression, des psychoses et notamment de la schizophrénie, de la migraine, de l'asthme, de l'hypertension et de l'urticaire, comme analgésiques et comme inhibiteurs de l'aggrégation plaquettaire.

L'affinité des composés de formule (I) pour les sites récepteurs centraux à sérotonine (type S<sub>2</sub>) a été déterminée selon une technique inspirée de celle de J.E. LEYSEN et coll., Mol. Pharmacol., 21, 301 (1982) qui consiste à mesurer l'affinité des produits pour les sites de liaison de la kétansérine tritiée. Dans ce test, la CI<sub>50</sub> des composés de formule (I) est généralement inférieur à 25 nM.

Les composés de formule (I) présentent une toxicité faible. Ils sont généralement atoxiques à 300 mg/kg par voie orale chez la souris en administration unique.

Sont particulièrement intéressants les composés pour lesquels R<sub>1</sub> représente un radical phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1, phényl-4 pipéridino, (fluoro-4 benzoyl)-4 pipéridyl ou phényl-4 pipérazinyl-1 dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un radical hydroxy.

D'un intérêt particulier sont les composés suivants :

- 10 - [(phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1)-3 propyl]-1  
tétrahydro-1,2,5,6 4H-1,2,5-thiadiazolo [3,4,5-ij]  
quinoléine dioxyde-2,2
- [(fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl]-3 propyl]-1 tétrahy-  
dro-1,2,5,6 4H-1,2,5-thiadiazolo [3,4,5-ij] quinoléine  
15 dioxyde-2,2
- [(hydroxy-4 phényl)-4 pipérazinyl]-3 propyl]-1 tétrahy-  
dro-1,2,5,6 4H-1,2,5-thiadiazolo [3,4,5-ij] quinoléine  
dioxyde-2,2
- [(fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl]-2 phényl-3  
20 benzisothiazole-1,2 dioxyde-1,1-(3RS).

Pour l'emploi thérapeutique, il peut être fait usage des composés de formule (I) tels quels ou à l'état de sels pharmaceutiquement acceptables.

Comme sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être  
25 notamment cités les sels d'addition avec les acides minéraux tels que chlorhydrates, sulfates, nitrates, phosphates ou organiques tels que acétates, propionates, succinates, oxalates, benzoates, fumarates, maléates, méthanesulfonates, isothionates, théophilline-acétates, salicylates, phénolphtalines, méthylène-bis-β-  
30 oxynaphtoates ou des dérivés de substitution de ces dérivés.

Les exemples suivants donnés à titre non limitatif montrent comment l'invention peut être mise en pratique.



EXEMPLE 1

Une solution de 2,6 g de tétrahydro-1,2,5,6 4H-1,2,5-thiadiazolo [3,4,5-ij]quinoléine dioxyde-2,2 dans 10 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide sec est ajoutée goutte à goutte à une suspension  
5 de 0,45 g d'hydrure de sodium (suspension à 80 % dans l'huile) dans 20 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide. Après 15 minutes d'agitation, on ajoute une solution de 3,51 g de (chloro-3 propyl)-1 phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine dans 10 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide. Le mélange réactionnel est chauffé 90 minutes à 80°C, puis refroidi  
10 et versé dans un mélange de 100 cm<sup>3</sup> d'eau et 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,2-0,063 mm, diamètre 4 cm, hauteur 50 cm) en éluant par de l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de  
15 125 cm<sup>3</sup>. Les fractions 2 à 6 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle on obtient 3,7 g de [(phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1)-3 propyl]-1 tétrahydro-1,2,5,6 4H-1,2,5-thiadiazolo [3,4,5-ij] quinoléine dioxyde-2,2 fondant à 120°C.  
20

Le tétrahydro-1,2,5,6 4H-1,2,5-thiadiazolo [3,4,5-ij] quinoléine dioxyde-2,2 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 9 g d' amino-8 tétrahydro-1,2,5,6 quinoléine dans 90 cm<sup>3</sup> de diglyme on ajoute 6 g de sulfamide et  
25 l'on chauffe à 160°C pendant 90 minutes. Le mélange réactionnel est refroidi puis dilué dans un mélange de 300 cm<sup>3</sup> d'eau et 300 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau (3 fois 300 cm<sup>3</sup>), séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une  
30 colonne de gel de silice (granulométrie 0,2-0,063 mm, diamètre 6 cm, hauteur 60 cm) en éluant sous une pression de 0,7 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80-20 en

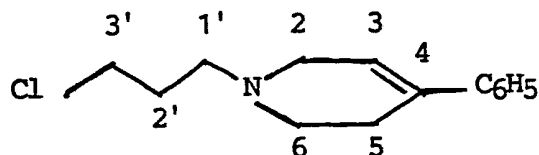
volumes) et en recueillant des fractions de 125 cm<sup>3</sup>. Les fractions 12 à 22 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 9,4 g de tétrahydro-1,2,5,6 4H-1,2,5-thiadiazolo [3,4,5-ij] quinoléine dioxyde-2,2 fondant à 96°C.

5 L'amino-8 tétrahydro-1,2,5,6 quinoléine peut être préparée selon la méthode décrite par HAZLEWOOD et coll. J. Pr. Soc., N.S. WALES, 71, 462 (1937-1938).

La (chloro-3 propyl)-1 phényl-4 tétrahydro-1,2,4,6 pyridine peut être préparée de la manière suivante :

10 Une solution de 6 cm<sup>3</sup> de bromo-1 chloro-3 propane et 5,1 g de phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine dans 60 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est agitée 20 heures à 25°C avec 97 g de carbonate de potassium. Le mélange est filtré puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de  
15 silice (granulométrie 0,2-0,063 mm, diamètre 4 cm, hauteur 40 cm) en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (50-50 en volumes) et en recueillant des fractions de 250 cm<sup>3</sup>. Les fractions 7 à 13 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 5 g de (chloro-3 propyl)-1 phényl-4  
20 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine sous la forme d'une huile jaune.

R.M.N. du proton (CDCl<sub>3</sub>):



	67,35	bd	2H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ortho
	67,28	bt	2H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> méta
	67,18	bt	1H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> para
25	66	bs	1H	CH éthylique (H <sub>3</sub> )
	63,6	t	2H	CH <sub>2</sub> Cl (2xH <sub>3'</sub> )
	63,1	bs	2H	CH <sub>2</sub> -N (2xH <sub>1'</sub> )
	62,7	t	2H	CH <sub>2</sub> -N (2xH <sub>1'</sub> )

62,55 m 4H CH<sub>2</sub> (2xH<sub>6</sub>+2H<sub>5</sub>)  
 62 m 2H CH<sub>2</sub> (2xH<sub>2</sub>' )

### EXEMPLE 2

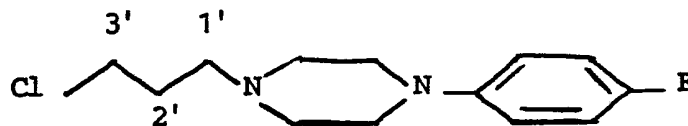
Une solution de 5,34 g de tétrahydro-1,2,5,6 4H-1,2,5-thia-  
 5 diazolo [3,4,5-ij]quinoléine dioxyde-2,2 dans 50 cm<sup>3</sup> de N,N-  
 diméthyl formamide sec est ajoutée goutte à goutte à une suspension  
 de 0,72 g d'hydrure de sodium (suspension à 80 % dans l'huile) dans  
 20 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide. Après 15 minutes d'agitation, on  
 ajoute 7,68 g de (chloro-3 propyl)-1 (fluoro-4 phényl)-4  
 10 pipérazine. Le mélange réactionnel est chauffé 1 heure et 30  
 minutes à 100°C, puis refroidi et versé dans un mélange de 300 cm<sup>3</sup>  
 d'eau et 500 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à  
 l'eau (3 fois 200 cm<sup>3</sup>), séchée sur sulfate de magnésium et  
 concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est  
 15 chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie  
 0,2-0,063 mm, diamètre 6 cm, hauteur 50 cm) en éluant sous une  
 pression de 0,7 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et  
 d'acétate d'éthyle (80-20 en volumes) et en recueillant des  
 fractions de 125 cm<sup>3</sup>. Les fractions 10 à 28 sont réunies et  
 20 concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu  
 est recristallisé dans 80 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On obtient 7,2 g de  
 [(fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl)-3 propyl]-1 tétrahydro-1,2,5,6  
 4H-1,2,5-thiadiazolo [3,4,5-ij]quinoléine dioxyde-2,2 fondant à  
 98°C.

25 La (chloro-3 propyl)-1 (fluoro-4 phényl)-4 pipérazine peut  
 être obtenue de la manière suivante :

Une solution de 68 cm<sup>3</sup> de bromo-1 chloro-3 propane et 50 g  
 de (fluoro-4 phényl)-4 pipérazine dans 400 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est  
 agitée 20 heures à 25°C avec 97 g de carbonate de potassium. Le  
 30 mélange est filtré puis concentré à sec sous pression réduite (2,7  
 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de  
 silice (granulométrie 0,2-0,063 mm, diamètre 9 cm, hauteur 60 cm)  
 en éluant par de l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions

de 500 cm<sup>3</sup>. Les fractions 5 à 7 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 44,4 g de (chloro-3 propyl)-1 (fluoro-4 phényl)-4 pipérazine sous la forme d'une huile jaune.

5 R.M.N. du proton (CDCl<sub>3</sub>):



	56,8 à 6,95	m	4H	aromatiques
	53,6	t	2H	CH <sub>2</sub> Cl (2xH <sub>3'</sub> )
	53,1	m	4H	2CH <sub>2</sub> -N
10	52,6	m	4H	2CH <sub>2</sub> -N
	52,5	t	2H	CH <sub>2</sub> N (2xH <sub>1'</sub> )
	52	m	2H	CH <sub>2</sub> (2xH <sub>2'</sub> )

### EXEMPLE 3

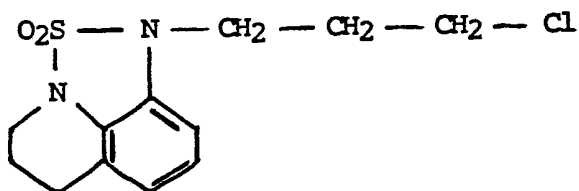
Une solution de 4 g de (chloro-3 propyl)-1 tétrahydro-  
 15 1,2,5,6 4H-1,2,5-thiadiazolo [3,4,5-ij]quinoléine dioxyde-2,2,  
 4,75 g d'(hydroxy-4 phényl)-4 pipérazine et 5,88 cm<sup>3</sup> de  
 triéthylamine dans 50 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide sec est  
 chauffée 90 minutes au reflux puis refroidie et versée dans un  
 mélange de 300 cm<sup>3</sup> d'eau et 300 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase  
 20 organique est lavée à l'eau (3 fois 200 cm<sup>3</sup>), séchée sur sulfate de  
 magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le  
 solide est recristallisé dans 300 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et séché.  
 On obtient 2,8 g d'[((hydroxy-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3  
 propyl]-1 tétrahydro-1,2,5,6 4H-1,2,5-thiadiazolo-[3,4,5-ij]quino-  
 25 léine dioxyde-2,2 fondant à 182°C.

Le (chloro-3 propyl)-1 tétrahydro-1,2,5,6 4H-1,2,5-thia-  
 diazolo [3,4,5-ij] quinoléine dioxyde-2,2 peut être obtenu de la

manière suivante :

Une solution de 4 g de tétrahydro-1,2,5,6 4H-1,2,5-thia-  
 diazolo [3,4,5-ij]quinoléine dioxyde-2,2 dans 30 cm<sup>3</sup> de N,N-  
 diméthyl formamide sec est ajoutée goutte à goutte à une suspension  
 5 de 0,69 g d'hydrure de sodium (suspension à 80 % dans l'huile) dans  
 20 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide. Après 30 minutes d'agitation, on  
 ajoute une solution de 3,25 g de bromo-1 chloro-3 propane dans  
 20 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide. Le mélange réactionnel est agité  
 2 heures à 25°C puis dilué dans un mélange de 300 cm<sup>3</sup> d'eau et  
 10 300 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau (3  
 fois 200 cm<sup>3</sup>), séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec  
 sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur  
 une colonne de gel de silice (granulométrie 0,2-0,063 mm, diamètre  
 4 cm, hauteur 50 cm) en éluant sous une pression de 0,7 bar d'azote  
 15 par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80-20 en  
 volumes) et en recueillant des fractions de 125 cm<sup>3</sup>. Les fractions  
 4 à 12 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7  
 kPa) pour donner 4,2 g de (chloro-3 propyl)-1 tétrahydro-1,2,5,6  
 4H-1,2,5-thiadiazolo [3,4,5-ij]quinoléine dioxyde-2,2 sous la forme  
 20 d'une huile jaune.

R.M.N. du proton (CDCl<sub>3</sub>):



	86,95	t	1H	)	
				)	
	86,8	bd	1H	)	3 aromatiques
				)	
25	86,73	bd	1H	)	
				)	
	83,95	t	2H		CH <sub>2</sub> - N - SO <sub>2</sub>
	83,75	m	4H		CH <sub>2</sub> Cl et CH <sub>2</sub> -N-SO <sub>2</sub>

52,80 t 2H CH<sub>2</sub>-◀

52,35 et 2,20 2xm, 2xCH<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub> centraux)

Le dibromhydrate d'(hydroxy-4 phényl)-1 pipérazine peut être préparé de la manière suivante : à 70 g de dichlorhydrate de (méthoxy-4 phényl)-4 pipérazine sont ajoutés, durant 30 minutes et à une température voisine de 20°C, 720 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'acide bromhydrique à 47 %. Le mélange est chauffé à ébullition pendant 4 heures puis refroidi à une température voisine de 20°C. L'agitation est maintenue durant 15 heures à cette température puis le mélange est concentré à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). L'huile résiduelle est reprise par 300 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile. Le précipité est séparé par filtration, lavé par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile et 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'éther de diisopropyle. On obtient 85,2 g de dibromhydrate d'(hydroxy-4 phényl)-4 pipérazine (point de fusion supérieur à 260°C) utilisé à l'état brut dans les synthèses ultérieures.

#### EXEMPLE 4

Une solution de 3,4 g de (chloro-2 éthyl)-1 tétrahydro-1,2,5,6 4H-1,2,5-thiadiazolo [3,4,5-ij]quinoléine dioxyde-2,2, 2,25 g de (fluoro-4 phényl)-4 pipérazine et 1,75 cm<sup>3</sup> de triéthylamine dans 50 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide sec est chauffée 3 heures au reflux puis refroidie et versée dans un mélange de 300 cm<sup>3</sup> d'eau et 300 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau (3 fois 200 cm<sup>3</sup>), séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,2-0,063 mm, diamètre 4 cm, hauteur 50 cm) en éluant sous une pression de 0,7 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80-20 en volumes) et en recueillant des fractions de 125 cm<sup>3</sup>. Les fractions 33 à 43 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Après recristallisation dans 50 cm<sup>3</sup> d'oxyde d'isopropyle on obtient 0,85 g de [(fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1]-2 éthyl]-1

tétrahydro-1,2,5,6 4H-1,2,5-thiadiazolo-[3,4,5-ij] quinoléine  
dioxyde-2,2 fondant à 118°C.

Le (chloro-2 éthyl)-1 tétrahydro-1,2,5,6 4H-1,2,5-  
thiadiazolo [3,4,5-ij] quinoléine dioxyde-2,2 peut être préparé de  
5 la manière suivante :

Une solution de 4 g de tétrahydro-1,2,5,6 4H-1,2,5-  
thiadiazolo [3,4,5-ij]quinoléine dioxyde-2,2 dans 20 cm<sup>3</sup> de N,N-  
diméthyl formamide sec est ajoutée goutte à goutte à une suspension  
de 0,69 g d'hydrure de sodium (suspension à 80 % dans l'huile) dans  
10 20 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide. Après 15 minutes d'agitation, on  
ajoute une solution de 3,29 g de bromo-1 chloro-2 éthane dans  
10 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide. Le mélange réactionnel est agité  
3 heures à 20°C puis dilué dans un mélange de 300 cm<sup>3</sup> d'eau et  
300 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau (3  
15 fois 200 cm<sup>3</sup>), séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec  
sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur  
une colonne de gel de silice (granulométrie 0,2-0,063 mm, diamètre  
4 cm, hauteur 40 cm) en éluant sous une pression de 0,7 bar d'azote  
par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80-20 en  
20 volumes) et en recueillant des fractions de 125 cm<sup>3</sup>. Les fractions  
8 à 16 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite  
(2,7 kPa) pour donner 3,4 g de (chloro-2 éthyl)-1 tétrahydro-  
1,2,5,6 4H-1,2,5-thiadiazolo [3,4,5-ij]quinoléine dioxyde-2,2  
fondant à 70°C.

#### 25 EXEMPLE 5

On opère comme à l'exemple 3, à partir de 3,8 g de (chloro-3  
propyl)-1 tétrahydro-1,2,5,6 4H-1,2,5-thiadiazolo [3,4,5-i,j]  
quinoléine dioxyde-2,2, de 2,9 g de (fluoro-5 indolyl-3)-4  
tétrahydro-1,2,3,6 pyridine et de 3,3 g de bicarbonate de sodium  
30 dans un mélange de 40 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide et de 25 cm<sup>3</sup> de  
tétrahydrofurane. Le mélange est chauffé à ébullition durant  
48 heures puis refroidi à une température voisine de 20°C. Après  
purification par flash-chromatographie sur colonne de silice, sous

courant d'argon à moyenne pression (0,5-1,5 bar) avec de l'acétate d'éthyle comme éluant et recristallisation dans 200 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile bouillant, on obtient 2,5 g de [((fluoro-5 indolyl-3)-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1)-3 propyl]-1 tétrahydro-1,2,5,6 4H-1,2,5-thiadiazolo-[3,4,5-i,j] quinoléine dioxyde-2,2 fondant à 178°C.

La (fluoro-5 indolyl-3)-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine peut être préparée selon la méthode décrite par L.NEDELEC et coll., Eur. J. Med. Chem., 22 ,33 (1987).

#### 10 EXEMPLE 6

Une solution de 4,5 g de (chloro-2 butyl)-1 tétrahydro-1,2,5,6 4H-1,2,5-thiadiazolo [3,4,5-ij] quinoléine dioxyde-2,2, 2,7 g de (fluoro-4 phényl)-4 pipérazine et 2,1 cm<sup>3</sup> de triéthylamine dans 45 cm<sup>3</sup> de N-N diméthyl formamide sec est chauffé 90 minutes au reflux puis refroidie et versée dans un mélange de 300 cm<sup>3</sup> d'eau et 300 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau (3 fois 200 cm<sup>3</sup>), séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,2-0,063 mm, diamètre 4 cm, hauteur 50 cm) en éluant, sous une pression de 0,7 bar d'azote, par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (30-70 en volumes) et en recueillant des fractions de 125 cm<sup>3</sup>. Les fractions 7 à 16 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Après recristallisation dans 40 cm<sup>3</sup> d'oxyde d'isopropyle on obtient 2,7 g de [(fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-4 butyl]-1 tétrahydro-1,2,5,6 4H-1,2,5-thiadiazolo [3,4,5-ij] quinoléine dioxyde-2,2 fondant à 87°C.

Le (chloro-4 butyl)-1 tétrahydro-1,2,5,6 4H-1,2,5-thiadiazolo [3,4,5-ij] quinoléine peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 4 g de tétrahydro-1,2,5,6 4H-1,2,5-thiadiazolo [3,4,5-ij] quinoléine dioxyde-2,2 dans 20 cm<sup>3</sup> de N,N-



diméthyl formamide sec est ajoutée goutte à goutte à une suspension de 0,69 g d'hydrure de sodium (suspension à 80 % dans l'huile) dans 20 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide. Après 30 minutes d'agitation, on ajoute une solution de 3,93 g de bromo-1 chloro-4 butane dans 20 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide. Le mélange réactionnel est agité 2 heures à 20°C puis dilué dans un mélange de 200 cm<sup>3</sup> d'eau et 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau (3 fois 200 cm<sup>3</sup>), séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,2-0,063 mm, diamètre 4 cm, hauteur 50 cm) en éluant, sous une pression de 0,7 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80-20 en volumes) et en recueillant des fractions de 125 cm<sup>3</sup>. Les fractions 3 à 9 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 4,5 g de (chloro-4 butyl)-1 tétrahydro-1,2,5,6 4H-1,2,5 thiadiazolo [3,4,5-ij] quinoléine dioxyde-2,2.

#### EXEMPLE 7

Une solution de 5,6 g de 6H-dibenzo[c,e]- thiazine-1,2 dioxyde-5,5 dans 10 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide sec est ajoutée goutte à goutte à une suspension de 0,72 g d'hydrure de sodium (suspension à 80 % dans l'huile) dans 40 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide. Après 30 minutes d'agitation on ajoute une solution de 5,6 g de (chloro-3 propyl)-1 phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine dans 20 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide. Le mélange réactionnel est chauffé 30 minutes à 100°C et 30 minutes au reflux, puis refroidi et versé dans un mélange de 300 cm<sup>3</sup> d'eau et 300 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,2-0,063 mm, diamètre 4 cm, hauteur 50 cm) en éluant par du dichlorométhane puis un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (98-2 et 96-4 en volumes ) et en recueillant des

fractions de 250 cm<sup>3</sup>. Les fractions 8 à 12 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est dissous dans 200 cm<sup>3</sup> d'éthanol bouillant. La solution chaude est filtrée et traitée par une solution de 2 g d'acide oxalique dans 20 cm<sup>3</sup> d'éthanol. Après refroidissement les cristaux sont essorés, lavés par de l'éthanol et séchés. On obtient 7 g d'oxalate acide de [(phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6-pyridyl-1)-3 propyl]-6 6H-dibenzo [c,e]-thiazine-1,2 dioxyde-5,5 fondant à 170°C (déc.).

La 6H-dibenzo[c,e]- thiazine-1,2 dioxyde-5,5 peut être préparée selon la méthode décrite par F. ULLMANN et C.GROB, Chem. Ber., 43, 2694 (1910).

#### EXEMPLE 8

Une solution de 1,7 g de 6H-dibenzo[c,e]-thiazine-1,2 dioxyde-5,5 dans 15 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide sec est ajoutée goutte à goutte à une suspension de 0,25 g d'hydrure de sodium (suspension à 80 % dans l'huile) dans 5 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide. Après 30 minutes d'agitation on ajoute une solution de 2,1 g de (chloro-3 propyl)-1 (fluoro-4 benzoyl)-4 pipéridine dans 15 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide. Le mélange réactionnel est chauffé 40 minutes à 100°C, puis refroidi et versé dans un mélange de 150 cm<sup>3</sup> d'eau et 150 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau (3 fois 50 cm<sup>3</sup>), séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,2 mm, diamètre 2 cm, hauteur 25 cm) en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (50-50 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm<sup>3</sup> ; les fractions 7 à 16 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est recristallisé dans 40 cm<sup>3</sup> d'éthanol; les cristaux obtenus sont essorés, lavés par 5 cm<sup>3</sup> d'éthanol et séchés. On obtient 1,8 g de [((fluoro-4 benzoyl)-4 pipéridyl-1)-3 propyl]-6 6H-dibenzo[c,e]thiazine-1,2 dioxyde-5,5 fondant à 114°C.

La (chloro-3 propyl)-1 (fluoro-4 benzoyl)-4 pipéridine peut

être préparée de la manière suivante :

Une solution de 3,9 cm<sup>3</sup> de bromo-1 chloro-3 propane et de 2,4 g de (fluoro-4 benzoyl)-4 pipéridine dans 20 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est agitée 20 heures à 25°C avec 8 g de carbonate de potassium. Le mélange est filtré puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,2 mm, diamètre 2 cm, hauteur 20 cm) en éluant par un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (60-40 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm<sup>3</sup>. Les fractions 9 à 17 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,1 g de (chloro-3 propyl)-1 (fluoro-4 benzoyl)-4 pipéridine sous forme d'huile.

La fluoro-4 benzoyl)-4 pipéridine peut être préparée selon la méthode décrite par R.L. DUNCAN et coll. dans J. Med. Chem., 13, 1 (1970).

#### EXEMPLE 9

Une solution de 2 g de 6H-dibenzo[c,e]-thiazine-1,2 dioxyde-5,5 dans 15 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide sec est ajoutée goutte à goutte à une suspension de 0,27 g d'hydrure de sodium (suspension à 80 % dans l'huile) dans 5 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide. Après 30 minutes d'agitation on ajoute une solution de 2,2 g de (chloro-3 propyl)-1 (fluoro-4 phényl)-4 pipérazine dans 15 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide. Le mélange réactionnel est chauffé 1 heure et 15 minutes à 100°C, puis refroidi et versé dans un mélange de 200 cm<sup>3</sup> d'eau et 180 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau (3 fois 80 cm<sup>3</sup>), séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est recristallisé dans 60 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile; les cristaux obtenus sont essorés, lavés par 5 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile et séchés. On obtient 2,8 g de [((fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl]-6 6H-dibenzo[c,e]thiazine-1,2 dioxyde-5,5 fondant à 163°C.

EXEMPLE 10

Une solution de 8,8 g de 1H,3H-naphto[1,8-cd] thiadiazine-1,2,6 dioxyde-2,2 dans 20 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide sec est ajoutée, goutte à goutte à une suspension de 1,2 g d'hydrure de sodium (suspension à 80 % dans l'huile) dans 50 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide. Après 15 minutes d'agitation on ajoute une solution de 9,36 g de (chloro-3 propyl)-1 phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine dans 50 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide. Le mélange réactionnel est chauffé 1 heure à 100°C, puis refroidi et versé dans un mélange de 500 cm<sup>3</sup> d'eau et 300 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est redissous dans 40 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide et la solution diluée par 300 cm<sup>3</sup> d'éthanol. Le précipité est essoré, lavé par de l'éthanol et séché puis repris dans 200 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse 0,1 N de soude dans laquelle il se dissout partiellement. Le mélange est filtré. L'insoluble est essoré, lavé à l'eau et séché. Après recristallisation dans 60 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, on obtient 2,38 g de bis-[(phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1)-3 propyl]-1,3 1H,3H-naphto[1,8-cd] thiadiazine-1,2,6 dioxyde-2,2 fondant à 140°C.

Le filtrat obtenu précédemment est acidifié à pH 4 par de l'acide chlorhydrique 1N. Le précipité est redissous dans 30 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide à 100°C, la solution chaude est filtrée puis diluée par 150 cm<sup>3</sup> d'éthanol. Le précipité est essoré, lavé par de l'éthanol (3 fois 50 cm<sup>3</sup>) et séché. On obtient 0,95 g de [(phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1)-3 propyl]-1 1H,3H-naphto[1,8-cd] -thiadiazine-1,2,6 dioxyde-2,2 fondant à 240°C.

A une solution de 0,66 g de [(phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6-pyridyl-1)-3 propyl]-1 1H,3H-naphto[1,8-cd]-thiadiazine-1,2,6 dioxyde-2,2, dans 20 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide sec on ajoute 0,105 g d'hydrure de sodium (suspension à 80 % dans l'huile). Après 15 minutes d'agitation on ajoute 3 cm<sup>3</sup> d'iodure de méthyle. Le mélange réactionnel est agité 1 heure à 20°C, puis dilué dans un mélange de 200 cm<sup>3</sup> d'eau et 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase

organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Après chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,2-0,063 mm, diamètre 2 cm, hauteur 40 cm) en éluant par des  
5 mélanges de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (50-50 puis 25-75 en volumes) puis par de l'acétate d'éthyle pur le produit isolé est recristallisé dans 20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. On obtient 0,15 g de méthyl-3 [(phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1)-3 propyl]-1 1H,3H-naphto[1,8-cd]-thiadiazine-1,2,6 dioxyde-2,2 fondant à 146°C.

10 Le 1H,3H-naphto[1,8-cd] thiadiazine-1,2,6 dioxyde-2,2 peut être préparé selon la méthode décrite par C.W. REES et coll., J. Chem. Soc., 993 (1971).

#### EXEMPLE 11

Une solution de 1,7 g de dihydro-2,3 naphto[1,2-d]isothiazolone-3 dioxyde-1,1 dans 20 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide sec est  
15 ajoutée goutte à goutte à une suspension de 0,27 g d'hydrure de sodium (suspension à 80 % dans l'huile) dans 30 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide. Après 30 minutes d'agitation on ajoute une solution de 1,94 g de (chloro-3 propyl)-1 phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine dans 10 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide. Le mélange réactionnel est chauffé 90 minutes à 80°C, puis refroidi et versé dans un mélange de 200 cm<sup>3</sup> d'eau et 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à  
20 sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,2-0,063 mm, diamètre 3 cm, hauteur 40 cm) en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (50-50 en volumes) et en recueillant des fractions de 60 cm<sup>3</sup>. Les fractions 5 à 12 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Après  
25 recristallisation dans l'acétate d'éthyle on obtient 1,7 g de [(phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6-pyridyl-1)-3 propyl]-2 dihydro-2,3 naphto[1,2-d]isothiazolone-3 dioxyde-1,1 fondant à 150°C.

30 Le dihydro-2,3 naphto[1,2-d]isothiazolone-3 dioxyde-1,1

est préparé selon la méthode décrite par H. P. KAUFMANN et coll.,  
Ber. 6, 1499 (1922).

#### EXEMPLE 12

Une solution de 3 g de phényl-3 benzisothiazole-1,2  
5 dioxyde-1,1-(3RS) dans 15 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide sec est  
ajoutée goutte à goutte à une suspension de 0,37 g d'hydrure de  
sodium (suspension à 80 % dans l'huile) dans 10 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl  
formamide. Après 30 minutes d'agitation on ajoute une solution de  
10 3,2 g de (chloro-3 propyl)-1 (fluoro-4 phényl)-4 pipérazine dans  
10 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide. Le mélange réactionnel est  
chauffé 1 heure à 100°C, puis refroidi et traité par un mélange de  
200 cm<sup>3</sup> d'eau et 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase organique est  
lavée à l'eau (2 fois 80 cm<sup>3</sup>), séchée sur sulfate de magnésium et  
15 concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est  
chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie  
0,06-0,2 mm, diamètre 3 cm, hauteur 35 cm) en éluant par un mélange  
de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (60-40 en volumes) et en  
recueillant des fractions de 30 cm<sup>3</sup>. Les fractions 13 à 24 sont  
réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le  
20 résidu est dissous dans 20 cm<sup>3</sup> d'éthanol bouillant, puis la  
solution chaude est traitée par une solution de 0,8 g d'acide  
fumarique dans 15 cm<sup>3</sup> d'eau. Les cristaux obtenus sont essorés,  
lavés par 5 cm<sup>3</sup> d'éthanol, par 10 cm<sup>3</sup> d'éther et séchés. On obtient  
2,6 g de sesquifumarate de [((fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3  
25 propyl]-2 phényl-3 benzisothiazole-1,2 dioxyde-1,1-(3RS) fondant à  
182°C.

Le phényl-3 benzisothiazole-1,2 dioxide-1,1 peut être  
préparé de la manière suivante :

A une solution de 80 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré  
30 refroidie à 0°C, on ajoute 10 g de N-tert-butyl ( $\alpha$ -hydroxy  
benzyl)-2 benzènesulfonamide. Le mélange est ensuite agité 1 heure  
à 25°C, puis versé dans 800 cm<sup>3</sup> d'eau glacée. Après 1 heure  
d'agitation, le précipité est essoré puis repris par 100 cm<sup>3</sup> de

dichlorométhane. La solution organique est lavée à l'eau (2 fois 50 cm<sup>3</sup>), séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 7,1 g de phényl-3 benzisothiazole-1,2 dioxide-1,1 fondant à 118°C.

5 Le N-tert-butyl ( $\alpha$ -hydroxy benzyl)-2 benzènesulfonamide peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 8,5 g de N-tert-butyl benzènesulfonamide dans 100 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec refroidie à 0°C, on ajoute 64 cm<sup>3</sup> d'une solution de N-butyllithium 1,6 M dans l'hexane. Après 10 une heure d'agitation, on ajoute une solution de 6,5 cm<sup>3</sup> de benzaldéhyde dans 30 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec, puis on poursuit l'agitation 2 heures à 0°C. Le mélange est traité par 30 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2 N et extrait par 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle ; la solution organique est lavée par 50 cm<sup>3</sup> d'eau, séchée 15 sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu solide est lavé par 50 cm<sup>3</sup> d'oxyde d'isopropyle, essoré et séché. On obtient 11,7 g de N-tert-butyl ( $\alpha$ -hydroxy benzyl)-2 benzènesulfonamide fondant à 160°C.

Le N-tert-butyl benzènesulfonamide peut être préparé par la 20 méthode décrite par J.G. LOMBARDINO, J. Org. Chem., 36, 1843, (1971).

### EXEMPLE 13

Une solution de 2,45 g de phényl-3 benzisothiazole-1,2 dioxyde-1,1-(3RS) dans 10 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide sec est 25 ajoutée goutte à goutte à une suspension de 0,3 g d'hydrure de sodium (suspension à 80 % dans l'huile) dans 5 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide. Après 30 minutes d'agitation on ajoute une solution de 2,4 g de (chloro-3 propyl)-1 phényl-4 pipéridine dans 5 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide. Le mélange réactionnel est chauffé 1 heure 30 et 30 minutes à 100°C, puis refroidi et concentré à sec sous pression réduite (0,1 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,2 mm, diamètre 3 cm, hauteur 30 cm) en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate

d'éthyle (50-50 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm<sup>3</sup>. Les fractions 12 à 24 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est dissous dans 10 cm<sup>3</sup> d'éthanol bouillant, puis la solution chaude est traitée par une solution de 0,37 g d'acide fumarique dans 5 cm<sup>3</sup> d'eau. Les cristaux obtenus sont essorés, lavés par 5 cm<sup>3</sup> d'éthanol, par 10 cm<sup>3</sup> d'éther et séchés. On obtient 1,6 g de fumarate acide de phényl-3 [(phényl-4 pipéridyl-1)-3 propyl]-2 benzisothiazole-1,2 dioxyde-1,1 -(3RS) fondant à 191°C.

La (chloro-3 propyl)-1 phényl-4 pipéridine peut être obtenue de la manière suivante :

Une solution de 8 g de phényl-4 pipéridine et de 20 cm<sup>3</sup> de bromo-1 chloro-3 propane dans 80 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est agitée 24 heures à 25°C avec 28 g de carbonate de potassium. Le mélange est filtré puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,2 mm, diamètre 3 cm, hauteur 25 cm) en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (50-50 en volumes) et en recueillant des fractions de 60 cm<sup>3</sup>. Les fractions 6 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 8 g de (chloro-3 propyl)-1 phényl-4 pipéridine sous forme d'huile.

#### EXEMPLE 14

Une solution de 6,6 g de N-(naphtyl-1) méthanesulfonamide dans 20 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide sec est ajoutée goutte à goutte à une suspension de 0,9 g d'hydrure de sodium (suspension à 80 % dans l'huile) dans 50 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide. Après agitation pendant 15 minutes on ajoute une solution de 7,2 g de (chloro-3 propyl)-1 (fluoro-4 phényl)-4 pipérazine dans 20 cm<sup>3</sup> de N,N- diméthyl formamide. Le mélange réactionnel est chauffé 2 heures et 30 minutes à 110°C, puis refroidi et versé dans un mélange de 300 cm<sup>3</sup> d'eau et 500 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, diluée par 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane,



séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) jusqu'à 50 cm<sup>3</sup>. Les cristaux sont filtrés, lavés par de l'acétate d'éthyle (3 fois 50 cm<sup>3</sup>) puis par de l'oxyde d'isopropyle (2 fois 30 cm<sup>3</sup>) et séchés. Après recristallisation dans 300 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, on obtient 4,84 g de N-(((fluoro-4-phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-(naphtyl-1) méthanesulfonamide fondant à 170°C.

#### EXEMPLE 15

Une solution de 6,6 g de N-(naphtyl-1) méthanesulfonamide dans 10 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide sec est ajoutée goutte à goutte à une suspension de 0,9 g d'hydrure de sodium (suspension à 80 % dans l'huile) dans 50 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide. Après 30 minutes d'agitation on ajoute une solution de 7,2 g de (chloro-3 propyl)-1 phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine dans 20 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide. Le mélange réactionnel est chauffé 1 heure au reflux, puis refroidi et versé dans un mélange de 300 cm<sup>3</sup> d'eau et 300 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,2-0,063 mm, diamètre 4 cm, hauteur 60 cm) en éluant par du dichlorométhane puis par un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (98-2 et 96-4 en volumes) et en recueillant des fractions de 250 cm<sup>3</sup>. Les fractions 11 à 15 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Après recristallisation dans 80 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle on obtient 4,57 g de N-[(phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1)-3 propyl] N-(naphtyl-1) méthanesulfonamide) fondant à 162°C.

#### EXEMPLE 16

Une solution de 2,34 g de N-phényl benzènesulfonamide dans 10 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide sec est ajoutée goutte à goutte à une suspension de 0,24 g d'hydrure de sodium (suspension à 80 % dans l'huile) dans 50 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide. Après 15

minutes d'agitation on ajoute une solution de 2,34 g de (chloro-3 propyl)-1 phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine dans 20 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl formamide. Le mélange réactionnel est chauffé 1 heure à 140°C, puis refroidi et versé dans un mélange de 200 cm<sup>3</sup> d'eau et 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,2-0,063 mm, diamètre 4 cm, hauteur 40 cm) en éluant par du dichlorométhane puis par un mélange de dichlorométhane et d'éthanol (98-2 et 96-4 en volumes) et en recueillant des fractions de 250 cm<sup>3</sup>. Les fractions 5 à 9 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Après recristallisation dans 150 cm<sup>3</sup> d'oxyde d'isopropyle on obtient 2,4 g de N-[(phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl)-3 propyl] N-phényl benzènesulfonamide fondant à 112°C.

Les médicaments selon l'invention sont constitués par un composé de formule (I) sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on

peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent  
5 comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses,  
10 des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également  
15 contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent  
20 également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le  
25 produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, pommades, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

30 En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement des affections où la sérotonine est impliquée et notamment les affections du système nerveux central, du système cardiovasculaire et les troubles intestinaux. Ils sont, en particulier, utiles pour le traitement de

l'anxiété, des troubles du sommeil, de la dépression, des psychoses et notamment de la schizophrénie, de la migraine, de l'asthme, de l'hypertension et de l'urticaire, comme analgésiques et comme inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire.

5 Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée ; elles sont généralement comprises entre 10 et 300 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 5 à 150 mg de substance active.

10 D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

15 EXEMPLE A

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- [(phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1)-3 propyl]-1 tétrahydro-1,2,5,6 4H-1,2,5 thia-	
20	diazolo [3,4,5-ij] quinoléine .....	50 mg
	- cellulose .....	18 mg
	- lactose .....	55 mg
	- silice colloïdale .....	1 mg
	- carboxyméthylamidon sodique .....	10 mg
25	- talc .....	10 mg
	- stéarate de magnésium .....	1 mg

EXEMPLE B

On prépare, selon la technique habituelle, des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition habituelle :

30	- bis-[(phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1)-3 propyl]-1,3 1H,3H-naphto [1,8-cd] thiadiazine-1,2,6 dioxyde-2,2 .....	50 mg
----	--	-------

	- lactose .....	104 mg
	- cellulose .....	40 mg
	- polyvidone .....	10 mg
	- carboxyméthylamidon sodique .....	22 mg
5	- talc .....	10 mg
	- stéarate de magnésium .....	2 mg
	- silice colloïdale .....	2 mg
	- mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (71-3, 5-24, 5) .....	q.s.p. 1 comprimé
10		pelliculé terminé à 245 mg

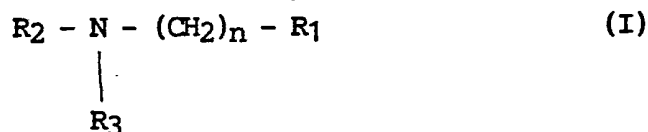
EXEMPLE C

On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- [fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl)-3 propyl]-1 tétrahydro-1,2,5,6 4H-1,2,5 thiadiazolo	
15	[3,4,5-ij] quinoléine .....	10 mg
	- acide benzoïque .....	80 mg
	- alcool benzylique .....	0,06 cm <sup>3</sup>
	- benzoate de sodium .....	80 mg
20	- éthanol à 95 % .....	0,4 cm <sup>3</sup>
	- hydroxyde de sodium .....	24 mg
	- propylène glycol .....	1,6 cm <sup>3</sup>
	- eau .....	q.s.p. 4 cm <sup>3</sup>

REVENDICATIONS

1 - Composés de formule :



dans laquelle

5 - R<sub>1</sub> représente

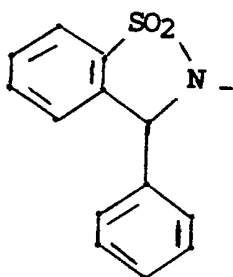
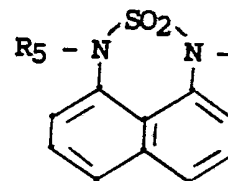
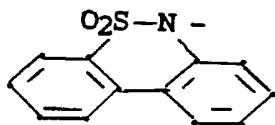
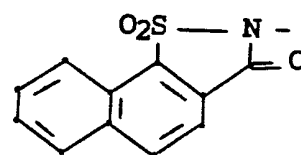
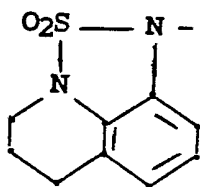
- . un radical tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1 substitué en position -4 par (a) un radical phényle, (b) un radical phényle substitué par un atome d'halogène ou un radical alkyle, hydroxy ou alcoxy, (c) un radical indolyl-3, (d) un radical indolyl-3 substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle ou alkylcarbonyle et/ou en position -5 par un atome de chlore ou de fluor ou (e) un radical (hydroxy-5 indolyl)-3,
- . un radical pipérazinyl-1 substitué en position -4 par (a) un radical phényle, (b) un radical phényle substitué par un radical alcoxy, alkyle, hydroxy, nitro, amino ou un atome d'halogène, (c) un radical benzisothiazol-1,2 yl-3, (d) un radical benzisoxazol-1,2 yl-3 ou (e) un radical pyridyl-2,
- . un radical pipéridino substitué en position -4 par (a) un radical phényle, (b) un radical phényle substitué par un atome d'halogène ou un radical hydroxy, alkyle ou alcoxy, (c) deux radicaux phényle, (d) un radical bis (fluoro-4 phényl) méthylène, (e) un radical fluoro-4 benzoyle, (f) un radical oxo-2 benzimidazoliny-1, (g) un radical oxo-2 benzimidazoliny-1 substitué en position -3 par un radical alkylcarbonyle ou benzoyle, (h) un radical hydroxy et un radical phényle éventuellement substitué par un radical alkyle, alcoxy, hydroxy ou un atome d'halogène, (i) un radical indolyl-3, (j) un radical indolyl-3 substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle ou alkylcarbonyle et/ou en position -5 par un

atome de chlore ou de fluor ou (k) un radical (hydroxy-5 indolyl)-3,

- R<sub>2</sub> représente un radical SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub> dans lequel R<sub>4</sub> représente un radical alkyle ou phényle,

5 - R<sub>3</sub> représente un radical phényle ou naphtyle,

- ou bien R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel sont attachés un cycle choisi parmi les formules :



10

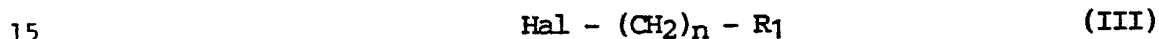
- R<sub>5</sub> représente un radical alkyle ou une chaîne -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>1</sub>,  
 - n est égal à 2, 3 ou 4, et leurs sels avec des acides minéraux ou organiques.

2 - Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R<sub>1</sub> représente un radical phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1, phényl-4 pipéridino, (fluoro-4 benzoyl)-4 pipéridyl ou phényl-4 pipérazinyl-1 dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un radical hydroxy, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et n ont les mêmes significations que dans la revendication 1, ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques.

3 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, à l'exception de ceux pour lesquels R<sub>1</sub> représente un radical aminophényl-4 pipérazinyl-1 caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :

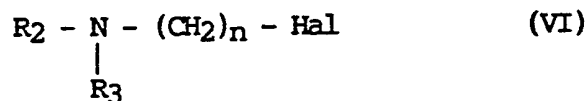


dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont les mêmes significations que dans la revendication 1, sur un dérivé halogéné de formule :



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, n et R<sub>1</sub> ont les mêmes significations que ci-dessus, isole le produit et le transforme éventuellement en sel d'addition avec un acide minéral ou organique.

4 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, à l'exception de ceux pour lesquels R<sub>1</sub> représente un radical aminophényl-4 pipérazinyl-1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :





sur un dérivé de formule :

HR<sub>1</sub>

(IV)

dans lesquelles R<sub>1</sub> a les mêmes significations que ci-dessus, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et n ont les mêmes significations que dans la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel d'addition avec un acide minéral ou organique.

5 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour les lesquels R<sub>1</sub> représente un radical aminophényl-4 pipérazinyl-1 caractérisé en ce que l'on réduit le composé de formule (I) correspondant pour lequel R<sub>1</sub> représente un radical nitrophényl-4 pipérazinyl-1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel d'addition avec un acide minéral ou organique.

6 - Médicaments caractérisés en ce qu'ils contiennent en tant que principe actif au moins un composé de formule (I) selon la revendication 1.

7 - Médicaments selon la revendication 6 pour le traitement de maladies où la sérotonine est impliquée.

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE**  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FR 8916459  
FA 434993

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
Y	EP-A-0 330 065 (KOWA CO.) * Revendication 1; page 4, ligne 58 - page 5, ligne 7 * ---	1,7
Y	EP-A-0 022 118 (SANOFI) * Revendications 1,8 * ---	1,7
A	US-A-3 303 189 (SMITH KLINE & FRENCH) * Revendication 1; colonne 1, lignes 4-16 * ---	1,7
A	US-A-4 110 449 (E.R. SQUIBB & SONS) * Revendication 1; colonne 6, lignes 30-46 * -----	1,7
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C 07 D 211/00 C 07 D 295/00 C 07 D 417/00 C 07 D 513/00 A 61 K 31/00
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
22-08-1990		VOYIAZOGLOU D.
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b> 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

EPO FORM 1503 03.82 (P0413)