

①2 DEMANDE DE CERTIFICAT D'ADDITION  
 A UN BREVET D'INVENTION

A2

②2 Date de dépôt : 15.06.90.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : 20.12.91 Bulletin 91/51.

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 : certificat d'addition au brevet 89 15137 déposé le 17.11.89

⑦1 Demandeur(s) : SANOFI Société anonyme — FR.

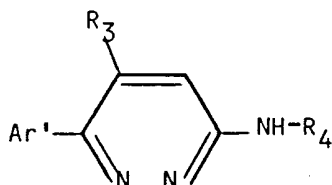
⑦2 Inventeur(s) : Boigegrain Robert, Brodin Roger, Kan Jean Paul, Olliero Dominique et Wermuth Camille Georges.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Cabinet Beau de Loménie.

⑤4 Dérivés de la pyridazine, procédé de préparation et compositions pharmaceutiques en contenant.

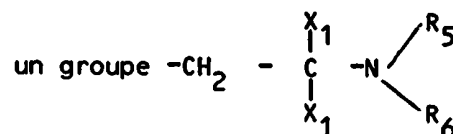
⑤7 L'invention a pour objet des dérivés de pyridazine de formule:



(I)

dans laquelle

- Ar<sup>1</sup> représente un phényle substitué par R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> étant l'hydrogène et R<sub>2</sub> étant tel que défini ci-dessous, le substituant R<sub>2</sub> étant en position 2 du groupe phényle;
- R<sub>2</sub> désigne un atome d'halogène, -CF<sub>3</sub>, OH un alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- R<sub>3</sub> représente un alkyle droit ou ramifié en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un cycloalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; le radical Ar qui représente un phényle non substitué ou substitué par 1 ou 2 radicaux R<sub>2</sub> semblables ou différents, R<sub>2</sub> étant tel que défini ci-dessus, ou un radical hétérocyclique tel que le thiényl ou le pyridyl;
- R<sub>4</sub> représente:



dans lequel X<sub>1</sub> représente un méthyle ou un éthyle ou bien les 2 substituants X<sub>1</sub> forment ensemble avec le carbone auquel ils sont liés un cycloalkyle en C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>;

- R<sub>5</sub> représente un alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;
  - R<sub>6</sub> représente un alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, ou encore R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle choisi parmi la morpholine, la pyrrolidine ou la pipéridine;
- ainsi que leurs sels avec les acides minéraux ou organiques.

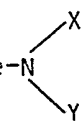
Application: médicaments actifs sur les récepteurs cholinergiques de type M<sub>1</sub>.



Dérivés de la pyridazine, procédé de préparation et compositions pharmaceutiques en contenant.

05 Depuis de nombreuses années, des dérivés de pyridazine ont été proposés en tant que médicaments, notamment actifs sur le système cardiovasculaire ou sur le système nerveux central.

En particulier, le brevet français 2 510 998 et le brevet européen 72 726 divulguent des dérivés de pyridazine diversement substitués sur le cycle pyridazinique et portant tous en position 3

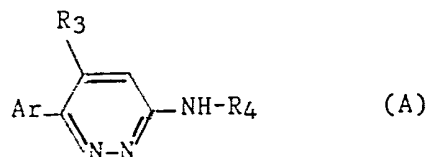
10 un substituant aminé du type  $\text{-NH-Alkylène-N}$   où X et Y représentent indépendamment l'hydrogène, un groupe alkyle ou forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle tel que la morpholine.

15

Tous ces composés présentent une activité sur le système nerveux central en tant qu'antidépresseurs.

20 Selon la présente invention, on a maintenant trouvé qu'en modifiant les substituants du cycle pyridazinique, on obtient des composés ayant perdu leur activité antidépressive et ayant acquis une activité intéressante en tant que ligands des récepteurs cholinergiques de type  $M_1$ .

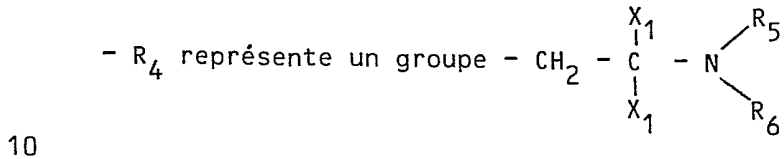
25 Dans la demande du brevet principal FR 89 15137 déposée le 17 novembre 1989, on a décrit et revendiqué de nouveaux dérivés de pyridazine répondant à la formule



dans laquelle

35 - Ar représente un phényle substitué par  $R_1$  et  $R_2$  ou un radical hétérocyclique tel que thiényle ou pyridyle ;

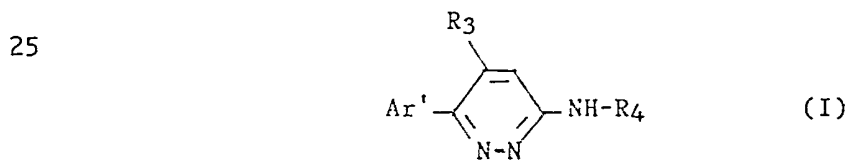
- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> désignent chacun indépendamment l'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe hydroxyle, un groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ;
- 05 - R<sub>3</sub> représente un groupe alkyle droit ou ramifié en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un cycloalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> ou le radical Ar est tel que défini ci-dessus ;



- dans lequel X<sub>1</sub> représente un méthyle ou un éthyle ou les 2 substituants X<sub>1</sub> forment ensemble avec le carbone auquel ils sont liés un cycloalkyle en C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> ;
- R<sub>5</sub> représente un groupe alkyle linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ;
- 15 - R<sub>6</sub> représente un groupe alkyle linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ou encore R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle choisi parmi la morpholine, la pyrrolidine ou la pipéridine ;

ainsi que leurs sels avec les acides minéraux ou organiques.

20 Dans le présent certificat d'addition, l'invention concerne des composés de formule :



30 dans laquelle R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont tels que définis ci-dessus pour (A) et Ar' représente un phényle substitué par R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> étant l'hydrogène et R<sub>2</sub> tel que défini ci-dessus étant dans la position 2 du groupe phényle, ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou

35 organiques. R<sub>2</sub> désigne un atome d'halogène, un groupe trifluoro-

méthyle, un groupe hydroxyle, un groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

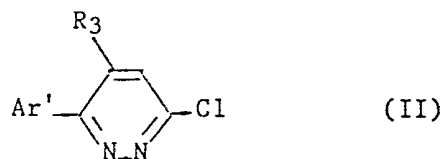
05 Selon la présente invention, Ar' représente de préférence un groupe 2-halophényle, notamment chloro-2 phényle, un groupe méthoxy-2 phényle ou un groupe hydroxy-2 phényle.

10 Les sels des composés de formule I selon la présente invention comprennent aussi bien ceux avec des acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule I, tels que l'acide picrique ou l'acide oxalique, que ceux qui forment des sels pharmaceutiquement acceptables, tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, le maléate, le fumarate, le naphthalènesulfonate-2 sulfonate.

15 Selon un second aspect, la présente invention concerne un procédé de préparation des composés de formule (I).

Selon la présente invention, le procédé de préparation des composés (I) est caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine R<sub>4</sub>NH<sub>2</sub> sur une chloro-3 pyridazine de formule :

20



25

30 dans laquelle Ar' et R<sub>3</sub> ont les significations indiquées ci-dessus pour (I), et éventuellement on salifie le composé ainsi obtenu avec un acide minéral ou organique.

35 La réaction de substitution de la chloro-3 pyridazine (II) par l'amine R<sub>4</sub>NH<sub>2</sub> est effectuée entre 100<sup>0</sup> et 150<sup>0</sup>C, éventuellement en présence de chlorure d'ammonium. On opère sans solvant, ou en présence d'un solvant inerte comme le n-butanol. Le produit (I) est isolé par extraction et purifié par chromatographie.

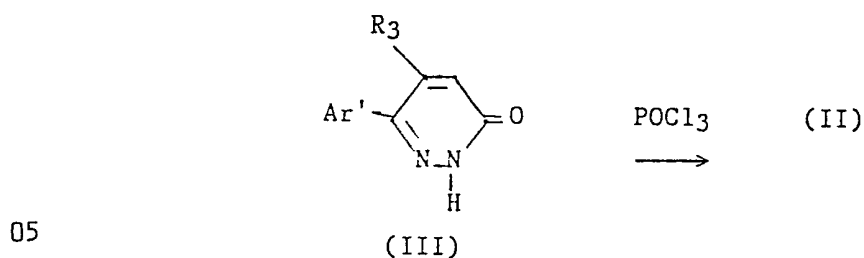
Le produit de formule I ainsi obtenu est isolé, sous forme de base libre ou de sel, selon les techniques conventionnelles.

05 Lorsque le composé de formule I est obtenu sous forme de base libre, la salification est effectuée par traitement avec l'acide choisi dans un solvant organique. Par traitement de la base libre, dissoute par exemple dans un alcool tel que l'isopropanol, avec une solution de l'acide choisi dans le même solvant, on obtient le sel correspondant qui est isolé selon les techniques  
10 conventionnelles. Ainsi, on prépare par exemple le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, l'oxalate, le maléate, le fumarate, le naphthalène-2 sulfonate.

15 A la fin de la réaction, le composé de formule I peut être isolé sous forme d'un de ses sels, par exemple le chlorhydrate, l'oxalate ou le fumarate, dans ce cas, s'il est nécessaire, la base libre peut être préparée par neutralisation dudit sel avec une base minérale ou organique telle que l'hydroxyde de sodium ou la triéthylamine ou avec un carbonate ou bicarbonate  
20 alcalin, tel que le carbonate ou bicarbonate de sodium ou de potassium.

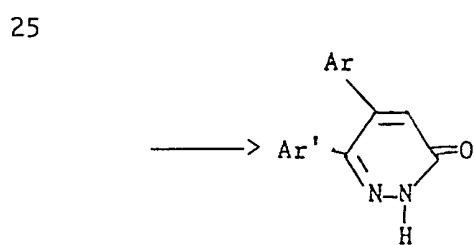
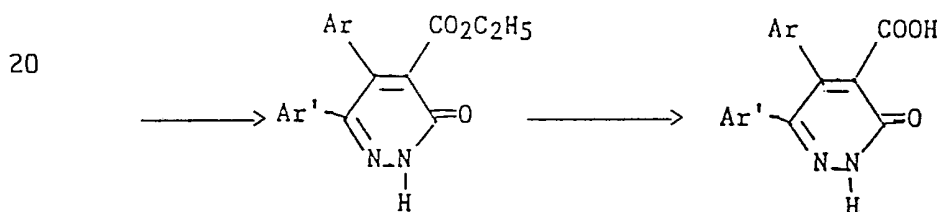
Lorsque  $R_2$  représente un groupe hydroxyle, le composé selon l'invention est obtenu à partir du composé (I) dans lequel  $R_2$  représente un alcoxy et tous les autres substituants ayant les  
25 définitions ci-dessus, par déalkylation en utilisant des méthodes connues.

Les chloro-3 pyridazines (II), utilisées comme produit de départ, sont préparées à partir des 2H-pyridazinones-3 (III) correspondantes par action d'un excès d'oxychlorure de phosphore à  
30 chaud, en opérant sans solvant ou en présence d'un solvant inerte tel que l'acétonitrile, selon le schéma réactionnel suivant :



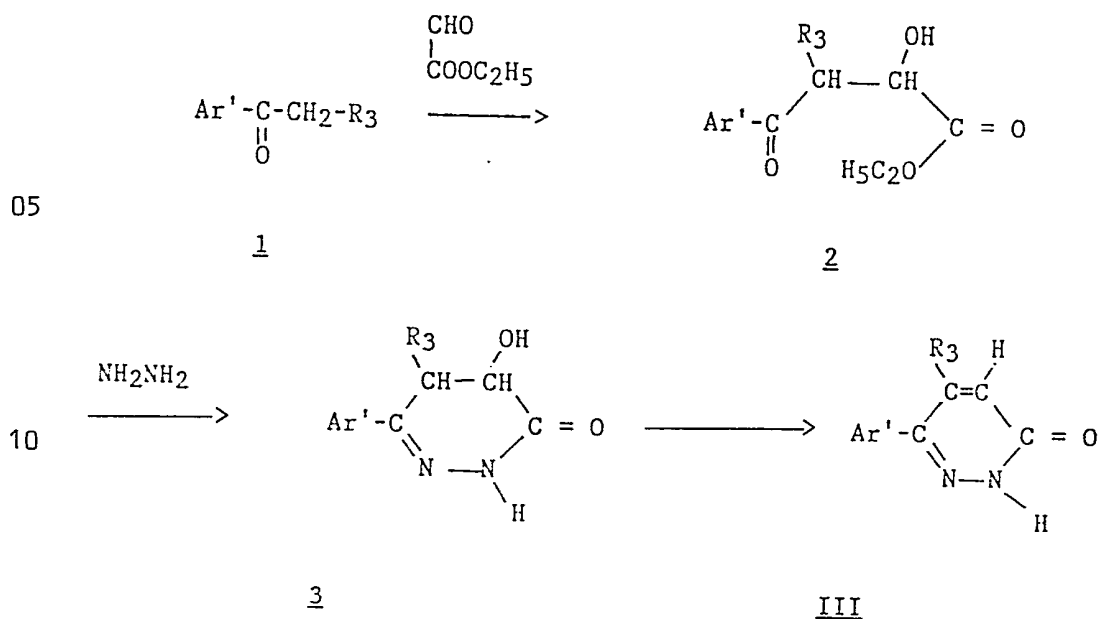
Les 2H-pyridazinones-3 (III) sont connues ou préparées par des méthodes connues.

10 Ainsi, lorsque  $R_3$  est un radical Ar, les 2H-pyridazinones-3 sont obtenues selon la méthode décrite par P. SCHMIDT et al. dans Helv. Chim. Acta, 1954, 15, 134-140, à partir du diéthylester de l'acide malonique et d'un dérivé d'hydrazone selon le schéma réactionnel suivant :



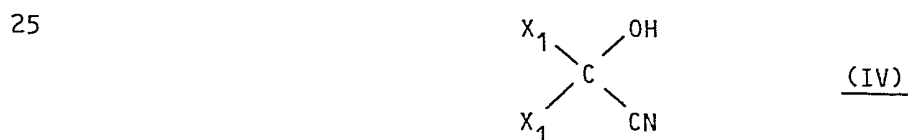
Lorsque  $R_3$  représente un radical alkyle ou cycloalkyle, les composés (III) sont préparés à partir d'une cétone  $\text{Ar}'-\text{CO}-\text{CH}_2\text{R}_3$ , (1), dans laquelle  $\text{Ar}'$  est tel que défini ci-dessus pour (I), selon le schéma réactionnel suivant :

35



A partir de la cétone 1, par chauffage avec le glyoxylate d'éthyle à une température comprise entre 80 et 140°C, on obtient l'hydroxycétoester 2. Le mélange réactionnel brut est alors repris dans un solvant inerte tel que le n-butanol et additionné d'hydrate d'hydrazine. Par chauffage au reflux pendant 24 heures, on obtient l'hydroxypyridazinone 3 qui, chauffée en milieu acide, conduit par déshydratation à la 2H-pyridazinone-3 III.

Les amines  $\text{R}_4\text{NH}_2$  sont préparées à partir d'un dérivé cyané de formule

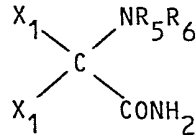


30 Par action d'une amine  $\text{HNR}_5\text{R}_6$  en chauffant à une température comprise entre 40 et 80°C, éventuellement en présence d'un sel d'acide fort tel que le sulfate de sodium ou le sulfate de magnésium, on prépare d'abord un composé de formule :



puis ce composé est hydraté par action d'un acide fort tel que l'acide sulfurique à chaud pour obtenir l'amide correspondant :

05



10

Enfin, la réduction à chaud par un hydrure métallique tel qu'un hydrure de bore, ou un hydrure de lithium et d'aluminium permet d'obtenir l'amine  $R_4NH_2$ .

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter. Les composés sont caractérisés par leur point de fusion (F) exprimé en degrés Celcius.

15

#### Exemple 1

Sesquifumarate de (chloro-2 phényl)-6 (diéthylamino-2 méthyl-2 propyl-1) amino-3 propyl-5 pyridazine. SR 47863 A.

20

1,7 g de chloro-3 (chloro-2 phényl)-6 propyl-5 pyridazine et 6 ml de diéthylamino-2 propyl-2 méthylamine sont chauffés à 110°C, sous azote, pendant 20 heures.

25

Après évaporation sous vide, le mélange est repris dans le dichlorométhane et lavé avec une solution de carbonate de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice, éluant : dichlorométhane/méthanol 98/2.

La concentration des fractions pures fournit une huile qui est dissoute dans 10 ml de méthanol. On ajoute 2 équivalents d'acide fumarique, le méthanol est concentré sous vide et le fumarate cristallise dans l'éther.

30

$$m = 1,6 \text{ g}$$

$$F = 144^\circ\text{C}.$$

#### Exemple 2

35

(diéthylamino-2 méthyl-2 propyl-1) amino-3 (méthoxy-2 phényl)-6 méthyl-5 pyridazine.



1,6 g de chloro-3 (méthoxy-2 phényl)-6 méthyl-5 pyridazine, 4 g de diéthylamino-2 méthyl-2 propylamine et 0,36 g de chlorure d'ammonium sont confondus à 120°C et le mélange réactionnel est laissé à cette température pendant 24 heures.

05 Le mélange est refroidi à température ambiante, extrait à l'acétate d'éthyle et lavé avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium.

La phase organique est décantée, séchée sur  $MgSO_4$ , filtrée et concentrée sous vide.

10 Le résidu est chromatographié sur alumine, éluant : acétate d'éthyle + 2 % de triéthylamine.

La concentration des fractions pures fournit le produit attendu.

### 15 Exemple 3

(diéthylamino-2 méthyl-2 propyl-1) amino-3 méthyl-5 (hydroxy-2 phényl)-6 pyridazine. SR 96376.

1 g du produit obtenu précédemment à l'exemple 2 est mis en solution dans 50 ml d'acide bromhydrique à 48 % et le mélange est chauffé à reflux pendant 48 heures. Après ce temps, le mélange réactionnel est concentré sous vide, le résidu est alcalinisé avec une solution aqueuse de carbonate de potassium et la solution est extraite au dichlorométhane. La phase organique est décantée, séchée sur  $MgSO_4$ , filtrée et concentrée sous vide.

25 Le résidu est chromatographié sur alumine, éluant : acétate d'éthyle/méthanol 9/1 + 2 % de triéthylamine.

La concentration des fractions pures fournit un résidu qui est recristallisé de l'isopropanol.

m = 200 mg

30 F = 159,2°C.

Les produits selon l'invention ont été étudiés en ce qui concerne leurs propriétés pharmacologiques et en particulier en ce qui concerne leur affinité pour les récepteurs cholinergiques muscariniques de type  $M_1$  et  $M_2$ .

35 In vitro, les composés (I) ont été essayés suivant la technique décrite par Watson J.D. et al. (Life Science, 1982, 31,

2019-2029) en ce qui concerne leur affinité pour les récepteurs de type  $M_1$  et selon la technique décrite par Hammer R. et al. (Nature, 1980, 283, 90-92) et Hulme E.C. et al. (Molecular Pharmacology, 1978, 14, 737-750), en ce qui concerne leur affinité pour les récepteurs de type  $M_2$ .

Les composés selon l'invention présentent une bonne affinité pour les récepteurs de type  $M_1$  et une spécificité marquée pour les récepteurs centraux de type  $M_1$  vis-à-vis des récepteurs de type  $M_2$ .

In vivo, les composés selon l'invention ont été essayés sur le test des rotations induites par la pirenzépine intrastriatale décrit par Worms P. et al. (Psychopharmacology, 1987, 93, 489-493) modifié en ce que l'administration des produits par voie orale a eu lieu 4 heures avant au lieu de 30 minutes avant l'injection de pirenzépine.

A la dose de 3 mg par kg de poids corporel, les produits selon l'invention inhibent fortement le nombre des rotations induites par la pirenzépine.

De plus, les composés selon l'invention se sont montrés actifs sur les tests d'évitement passif chez le rat, décrit par Jarvik M.E. et al. dans Psychol. Med., 1967, 21, 221-224 et par Worms P. et al. dans Psychopharmacol., 1989, 98, 286-288.

Ainsi, d'après les résultats de ces tests, les produits selon l'invention s'opposent à l'amnésie induite par la scopolamine administrée par voie intrapéritonéale à 0,5 mg/kg et à l'amnésie induite par la pirenzépine administrée par voie intrapéritonéale à 75 mg/kg.

Par ailleurs, certains composés selon l'invention ont été étudiés dans plusieurs modèles prédictifs d'une activité anti-dépressive comme le test de la nage forcée décrit par Porsolt et al. (Arch. Intern. Pharmacodyn., 1977, 229, 327-336) et le test d'antagonisme de la ptôse à la réserpine décrit par Gouret et al. (J. Pharmacol. (Paris), 1977, 8, 333-350). Ils se sont montrés inactifs dans ces tests à des doses variant de 0,1 à 10 mg/kg per os.

Enfin, les composés selon l'invention n'ont mis en évidence aucun signe de toxicité aux doses où ils sont actifs.

Par suite, les composés (I) peuvent être utilisés en tant que médicaments.

05 Les résultats indiqués montrent que les composés selon l'invention présentent une bonne affinité pour les récepteurs muscariniques et une bonne activité dans les tests d'amnésie induite par la scopolamine ou la pirenzépine. Ils permettent d'envisager l'utilisation des produits selon l'invention dans tous  
10 les cas où se manifeste un déficit cholinergique et notamment pour le traitement des troubles mnésiques cognitifs, des syndromes dégénératifs liés à la sénescence et aux démences séniles.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne donc les compositions pharmaceutiques contenant au moins un  
15 des composés de formule (I) ou un de leurs sels en tant qu'ingrédient actif.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, transdermique ou rectale, les ingrédients actifs de formule I ci-dessus peuvent  
20 être administrés sous forme unitaire d'administration, en mélange avec les supports pharmaceutiques classiques, aux êtres humains notamment pour le traitement des troubles mnésiques cognitifs ou des syndromes dégénératifs. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale, telles que les  
25 comprimés, les gélules, les poudres, les granulés et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale.

Afin d'obtenir l'effet désiré, la dose de principe actif  
30 peut varier entre 5 et 1 000 mg par jour.

Chaque dose unitaire peut contenir de 5 à 200 mg d'ingrédient actif en combinaison avec un support pharmaceutique. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 5 fois par jour.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de  
35 comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéa-

rate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

05

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans les gélules molles ou dures.

10

Les poudres ou les granulés dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs de goût.

15

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

20

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol et le butylèneglycol.

25

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

A titre de préparation galénique, on peut préparer des gélules contenant :

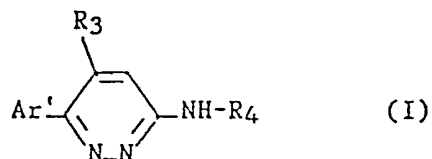
	SR 96376	0,010 g
	Lactose	0,050 g
30	Stéarate de magnésium	0,005 g

en mélangeant intimement les ingrédients ci-dessus et en versant le mélange dans des gélules de gélatine dure.

REVENDEICATIONS

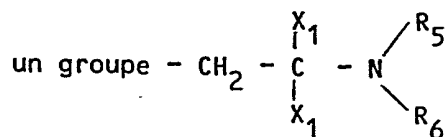
1. Dérivé de la pyridazine selon la revendication 1 du brevet principal, caractérisé en ce qu'il répond à la formule:

05



dans laquelle

- 10 - Ar' représente un phényle substitué par R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> étant l'hydrogène et R<sub>2</sub> étant tel que défini ci-dessous, le substituant R<sub>2</sub> étant en position 2 du groupe phényle ;
- R<sub>2</sub> désigne un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe hydroxyle, un groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ;
- 15 - R<sub>3</sub> représente un groupe alkyle droit ou ramifié en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ; un cycloalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> ; le radical Ar qui représente un phényle non substitué ou substitué par 1 ou 2 radicaux R<sub>2</sub> semblables ou différents, R<sub>2</sub> étant tel que défini ci-dessus, ou un radical
- 20 hétérocyclique tel que le thiényle ou le pyridyle ;
- R<sub>4</sub> représente :



25

dans lequel X<sub>1</sub> représente un méthyle ou un éthyle ou bien les 2 substituants X<sub>1</sub> forment ensemble avec le carbone auquel ils sont liés un cycloalkyle en C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> ;

- R<sub>5</sub> représente un groupe alkyle linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ;
- 30 - R<sub>6</sub> représente un groupe alkyle linéaire en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ou encore R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle choisi parmi la morpholine, la pyrrolidine ou la pipéridine ;

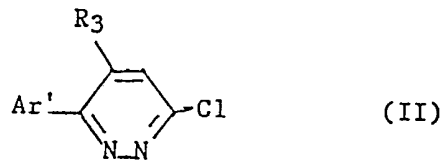
ainsi que leurs sels avec les acides minéraux ou organiques.

35

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel R<sub>2</sub> représente un groupe méthoxy, hydroxyle ou un atome de chlore.

3. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine  $R_4NH_2$  sur une chloro-3 pyridazine de formule :

05



10 dans laquelle  $Ar'$  et  $R_3$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1 et, éventuellement, on salifie le composé ainsi obtenu avec un acide minéral ou organique.

4. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient comme principe actif un composé selon l'une quel-  
15 conque des revendications 1 ou 2.

INSTITUT NATIONAL

de la

PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

FR 9007533

FA 445518

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A,D	EP-A-0 072 726 (SANOFI) * Revendication 1 * ---	1
A	EP-A-0 074 863 (SANOFI) * Revendication 1 * -----	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C 07 D 237/00 C 07 D 401/00 C 07 D 409/00 A 61 K 31/00
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
31-01-1991		DE JONG B. S.
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></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  .....  &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

EPO FORM 1503 03.82 (P0413)