

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 05.03.93.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : 09.09.94 Bulletin 94/36.

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

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

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

⑦2 Inventeur(s) : Diouf Ousmane, Lesieur Daniel, Depreux Patrick, Guardiola Béatrice, Caignard Daniel-Henri, Renard Pierre et Adam Gérard.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire :

⑤4 Nouveaux composés (aryl(alkyl)carbonyl)-hétérocycliques, leurs procédés de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

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



dans laquelle Ar, n, B et A sont tels que définis dans la description, leurs isomères optiques, et leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
Médicaments.



La présente invention concerne de nouveaux composés (aryl(alkyl)carbonyl)-hétérocycliques, leurs procédés de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

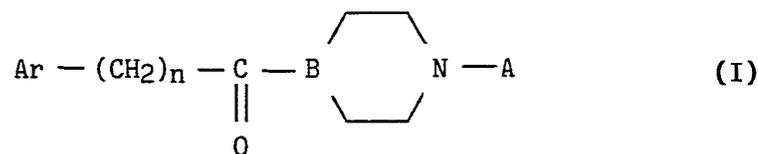
5 Il est connu que les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂ sont associés à une amélioration des états schizophréniques. Ils ont également montré des effets bénéfiques dans l'anxiété et la dépression.

Des composés possédant une bonne affinité pour ces récepteurs 5-HT₂ seraient donc utiles en clinique pour le traitement de ces pathologies.

10 La demanderesse a découvert de nouveaux dérivés (aryl(alkyl)carbonyl)hétérocycliques possédant une forte affinité pour les récepteurs 5HT₂.

Il est connu de l'état de l'art (demande de brevet EP 506539) des composés hétérocycliques, décrits comme possédant une affinité pour récepteurs mélatoninergiques mais ces composés ne présentent aucune affinité comparable pour les récepteurs 5HT-2.

15 Plus particulièrement, l'invention concerne les composés de formule (I) :

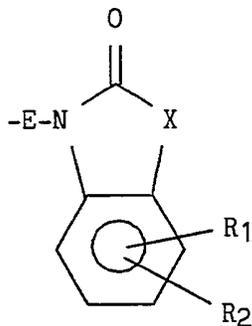


dans laquelle :

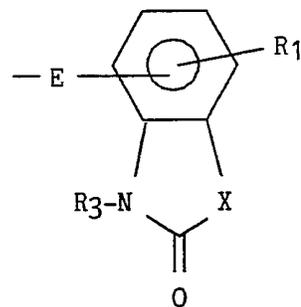
Ar : représente un groupement phényle ou naphthyle, Ar étant non substitué ou substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi halogène, alkyle inférieur, alkoxy inférieur et trifluorométhyle,
 20 n : représente 0 ou un nombre entier de 1 à 4,

B : représente un groupement $\begin{array}{c} / \\ -\text{CH} \\ \backslash \end{array}$ ou $\begin{array}{c} / \\ -\text{N} \\ \backslash \end{array}$, et

A : représente un groupement de formule (A1) ou (A2) :



(A1)



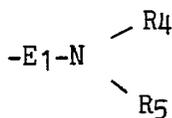
(A2)

5 dans lesquelles :

E : représente une chaîne alkylène linéaire ou ramifiée de 1 à 6 atomes de carbone,

R₁ : représente un radical choisi parmi hydrogène, hydroxy, alkyle inférieur et alkoxy inférieur,

10 R₂ : représente un radical choisi parmi hydrogène, alkyle inférieur, et



où E₁ a la même définition que E tel que décrit précédemment et où R₄ et R₅ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi hydrogène et alkyle inférieur, ou forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle choisi parmi pyrrolidine, pipéridine, pipéridine substituée, morpholine, pipérazine, et pipérazine substituée;

R₃ : représente un radical choisi parmi hydrogène et alkyle inférieur, et,

20 X : représente un atome de soufre ou d'oxygène, leurs isomères optiques,

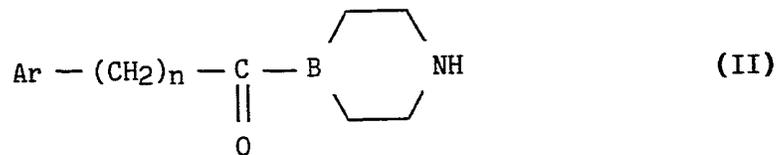
et leurs sels d'addition à une base ou à un acide pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que, sauf précision contraire, les termes "alkyle inférieur" et "alcoxy inférieur" désignent des groupements linéaires ou ramifiés de 1 à 6 atomes de carbone, et le terme "substitué" affecté aux hétérocycles "pipéridine" et "pipérazine" signifie que ces hétérocycles peuvent être substitués en position 4 par un radical choisi parmi alkyle inférieur, aryle et arylalkyle inférieur ; le terme "aryle" désignant un groupement phényle, naphtyle ou pyridinyle et pouvant lui-même être non substitué ou substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi halogène, alkyle inférieur, hydroxyle, alcoxy inférieur et trifluorométhyle.

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

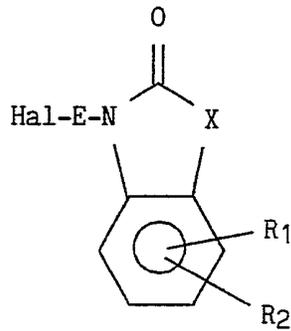
Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables que l'on peut utiliser pour salifier les composés utilisés selon l'invention, on peut citer, à titre d'exemples et de façon non limitative la soude, la potasse, la triéthylamine, la diéthylamine, l'éthanolamine, l'arginine, la lysine, et
20 la diéthanolamine.

L'invention s'étend au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II) :



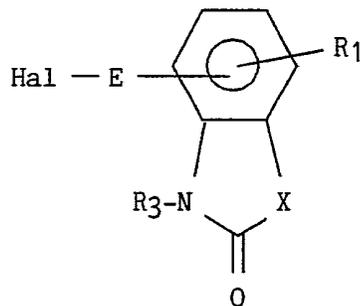
dans laquelle Ar, n et B sont tels que définis dans la formule (I),

25 avec un composé de formule (III/A1) :



(III/A1)

ou de formule (III/A2) :



(III/A2)

5 dans lesquelles E, X, R₁, R₂, et R₃ sont tels que définis dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, pour obtenir le composé de formule (I) correspondant,

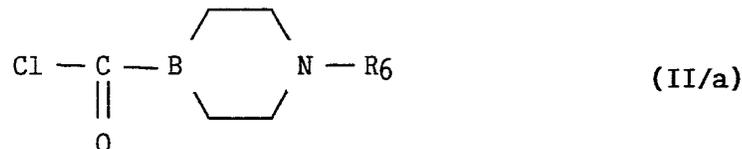
les composés de formule (I) étant le cas échéant :

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

15 L'invention s'étend également au procédé d'obtention des composés de formule (I/a) :

Les matières premières utilisées dans les procédés précédemment décrits sont soit commerciales, soit aisément accessibles à l'homme du métier selon les procédés connus dans la littérature ou proposés lors des exemples de préparations décrits ci-après.

- 5 Les composés de formule (II) sont par exemple aisément accessibles à l'homme de l'art par réaction d'un composé de formule (II/a) :



dans laquelle B est tel que décrit dans la formule (I) et R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de l'azote,

- 10 avec un composé de formule (II/b) :



dans laquelle Ar est tel que défini dans la formule (I),

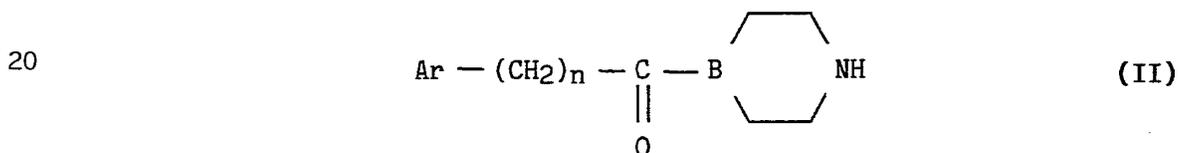
ou avec un composé de formule (II/c) :



- 15 dans laquelle Ar et n sont tels que définis dans la formule (I),

pour obtenir, après élimination du groupement protecteur R₆ le cas échéant, les composés de formule (II) correspondants.

Les composés de formule (IV) sont également aisément obtenus par réaction d'un composé de formule (II) :



dans laquelle Ar, n et B sont tels que définis dans la formule (I), avec un alcool de formule (VI) :



dans laquelle E est tel que défini dans la formule (I) et Hal' représente un atome d'halogène, afin d'obtenir le composé de formule (IV) correspondant.

5 Les composés de formule (III/A1) (III/A2) sont aisément accessibles à l'homme du métier selon les procédés analogues à ceux décrits dans la demande EP 506539.

La demanderesse a découvert que les composés de l'invention possédaient une remarquable affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂.

10 Cette capacité de liaison très importante est mise en évidence dans l'exemple A du présent document (Exemple A : Mesure de l'affinité pour les récepteurs sérotoninergiques).

15 Cette haute affinité pour les récepteurs 5HT-2 présentée par les composés de l'invention s'avère surprenante puisque les composés de l'art antérieur mentionnés dans la demande EP 506539 ne présentent aucunement une telle affinité pour ces récepteurs.

L'activité antipsychotique des composés de l'invention a été montrée sur le test de l'antagonisme de l'hyperactivité induite par l'amphétamine (Exemple B de la présente demande : Etude de l'antagonisme de l'hyperactivité induite par l'amphétamine).

20 Les composés de l'invention présentent également une activité anxiolytique (Exemple C : Test des cages claires-obscur).

De par leur mode d'action, les composés de l'invention sont donc de nouveaux candidats pour le traitement et la prévention des pathologies nécessitant des agents psychotropiques.

25 Les composés de l'invention sont plus particulièrement utiles dans le traitement et la prévention de l'anxiété, de la dépression et des syndrômes dépressifs, des états psychotiques, et de la maladie de Parkinson.

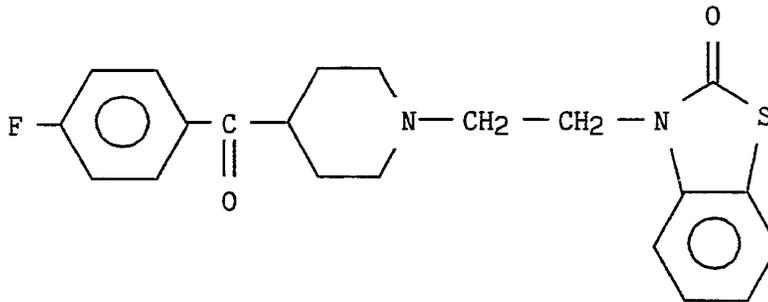
La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un ou plusieurs composés de formule (I), ou leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, en combinaison avec un ou plusieurs excipients, véhicules ou diluants pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, à titre d'exemples et de façon non limitative, celles qui conviennent à l'administration orale, parentérale, nasale, rectale, perlinguale, oculaire ou pulmonaire et notamment les préparations injectables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales, les comprimés simples, pelliculés ou dragéifiés, les gélules, les capsules, les suppositoires, les crèmes, pommades, et les gels dermiques.

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'affection et des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,05 mg et 50 mg par 24 heures en 1 à 2 prises.

EXEMPLE 1 :

3-[2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL]BENZOTHAZOLIN-2-ONE



STADE A :

1-(2-CHLOROETHYL)-4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINE

- acide 1-acétyl pipéridinecarboxylique-4

L'acide 1-acétyl pipéridinecarboxylique-4 est préparé en portant à reflux pendant 2 heures une solution d'acide pipéridinecarboxylique-4 dans de l'anhydride acétique qui est ensuite mis sous agitation pendant 16 heures à température ambiante. La solution est ensuite concentrée et le résidu est trituré dans l'éther. Le composé solide est récupéré par filtration.

Solvant de recristallisation : isopropanol-éther isopropylique

Point de fusion : 180-182°C

- 1-acétyl 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine

5 L'acide 1-acétyl pipéridinecarboxylique-4 est versé dans une solution de chlorure de thionyle. Le chlorure d'acyle formé précipite en solution. Après plusieurs lavages à l'éther de pétrole, le solide est séché. Le spectre infrarouge montre une complète conversion de l'acide en chlorure d'acyle. Le chlorure d'acyle est ajouté lentement à du chlorure d'aluminium en solution dans le fluorobenzène, sous agitation. Le mélange 10 est ensuite porté à reflux pendant 1 heure. Le mélange est versé sur glace et les 2 phases résultantes sont séparées. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec du chloroforme et les extraits sont ajoutés au fluorobenzène séparé précédemment. La solution organique est séchée (Na₂SO₄) et filtrée. Le filtrat est concentré sous pression réduite et on obtient un solide 15 blanc cristallin.

Point de fusion : 75-78°C

- 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine

20 Une solution de 1-acétyl 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine dans l'acide chlorhydrique 6N est portée à reflux pendant 2 heures. La solution est refroidie puis extraite 2 fois avec de l'éther. La solution aqueuse est rendue basique (NaOH) puis extraite avec du benzène. Les extraits sont séchés (Na₂SO₄) et filtrés. Le filtrat est concentré sous pression réduite et l'huile résiduelle est convertie en sel de l'acide chlorhydrique.

Point de fusion (chlorhydrate) : 222-224°C

25 - 1-(2-chloroéthyl)-4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine

Dans un ballon de 250 cm³ muni d'un réfrigérant à eau, introduire 0,01 mole du chlorhydrate de la 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine dans une solution éthanolique d'hydroxyde de sodium. Porter le mélange réactionnel à reflux et ajouter 0,012 mole du 2-bromoéthanol. Maintenir le reflux pendant deux 30 heures, laisser refroidir, essorer le précipité minéral formé et évaporer l'alcool sous pression réduite.

Reprendre le résidu par 75 cm³ de chloroforme anhydre, refroidir dans un bain de glace, ajouter 0,04 mole de chlorure de thionyle, adapter un réfrigérant à eau et poursuivre la réaction pendant quatre heures à reflux du solvant. Laisser refroidir, évaporer le chloroforme puis, reprendre le

5 résidu par l'alcool absolu et porter à ébullition pour éliminer le chlorure de thionyle.

Evaporer l'alcool absolu et ajouter au résidu une solution acétonique anhydre saturée d'acide chlorhydrique gazeux. Essorer le précipité obtenu puis le recristalliser.

10 Point de fusion (chlorhydrate) : 110-112°C

Rendement : 65%

Solvant de recristallisation : acétone anhydre

Analyse élémentaire :

Calculée : C% 52,27 H% 6,14 N% 4,38

15 Trouvée : C% 52,68 H% 6,18 N% 4,41

Spectrométrie dans l'Infrarouge :

3000-2600 cm⁻¹ v CH (alkyles)

1670 cm⁻¹ v CO

1610-1580 cm⁻¹ v C=C (aromatiques)

20 **STADE B :**

3-[2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL]BENZOTHAZOLIN-2-ONE

Dans une fiole à col rodé de 250 cm³ munie d'un réfrigérant à eau, solubiliser 0,01 mole de benzothiazolin-2-one dans le diméthylformamide. Ajouter 0,06 mole de carbonate de potassium et porter à reflux. Laisser

25 sous agitation pendant trente minutes et ajouter 0,012 mole du chlorhydrate de la 1-(2-chloroéthyl)-4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine préalablement solubilisée dans le diméthylformamide. Continuer l'agitation pendant une heure, laisser refroidir, essorer l'insoluble minéral et verser le filtrat sur de la glace pilée.

30 Essorer le précipité obtenu, le sécher, le dissoudre dans l'acétone anhydre puis, faire précipiter le chlorhydrate en barbotant un courant d'acide chlorhydrique gazeux sec. Essorer le produit obtenu, le sécher puis le recristalliser.

Point de fusion (chlorhydrate) : 254-256°C

Rendement : 67%

Solvant de recristallisation : acétone anhydre

Dosage d'azote basique : pour un azote basique

5 Pourcentage d'azote basique théorique : 3,33%

Pourcentage d'azote basique trouvé : 3,61%

Analyse élémentaire : (composé du titre +7/2 H₂O)

Calculée : C% 52,18 H% 5,16 N% 5,95

Trouvée : C% 52,11 H% 5,55 N% 5,78

10 Spectrométrie dans l'Infrarouge :

3100-2800 cm⁻¹ v CH (alkyles)

2700-2300 cm⁻¹ v NH⁺

1610 cm⁻¹ v CO (NCOS + cétones)

1580 cm⁻¹ v C=C

15 **EXEMPLE 2 :**

3-[2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL]-6-[4-[4-(3-TRIFLUOROMETHYL-PHENYL)PIPERAZINYL]BUTYL] BENZOTHAZOLIN-2-ONE

20 En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant la benzothiazolin-2-one par le dichlorhydrate de la 6-[4-[4-(3-trifluorométhylphényl)piperaziny]butyl] benzothiazolin-2-one, on obtient le composé du titre.

Point de fusion (trichlorhydrate) : 250-252°C

Rendement : 37%

Solvant de recristallisation : alcool absolu

25 Dosage d'azote basique : pour trois azotes basiques

Pourcentage d'azote basique théorique : 5,39%

Pourcentage d'azote basique trouvé : 5,31%

Spectrométrie dans l'Infrarouge :

3080-2840 cm⁻¹ v CH (alkyles)

2500-2000 cm⁻¹ v NH⁺

1670 cm⁻¹ v CO (NCOS + cétones)

1580 cm⁻¹ v C=C (aromatiques)

EXEMPLE 3 :

3-[2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL]-6-[4-[4-((2-METHOXYPHENYL)PIPERAZINYL)BUTYL] BENZOTHAZOLIN-2-ONE

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant la benzothiazolin-2-one par le dichlorhydrate de la 6-[4-[4-(2-méthoxyphényl)piperazinyll butyl] benzothiazolin-2-one, on obtient le composé du titre.

Point de fusion (trichlorhydrate) : 252-254°C

Rendement : 30%

Solvant de recristallisation : alcool absolu

Dosage d'azote basique : pour trois azotes basiques

Pourcentage d'azote basique théorique : 5,67%

Pourcentage d'azote basique trouvé : 5,86%

Analyse élémentaire : (composé du titre +3 H₂O)

Calculée : C% 51,60 H% 5,15 N% 6,97

Trouvée : C% 51,93 H% 5,37 N% 6,73

Spectrométrie dans l'Infrarouge :

3100-2800 cm⁻¹ v CH (alkyles)

2700-2300 cm⁻¹ v NH⁺

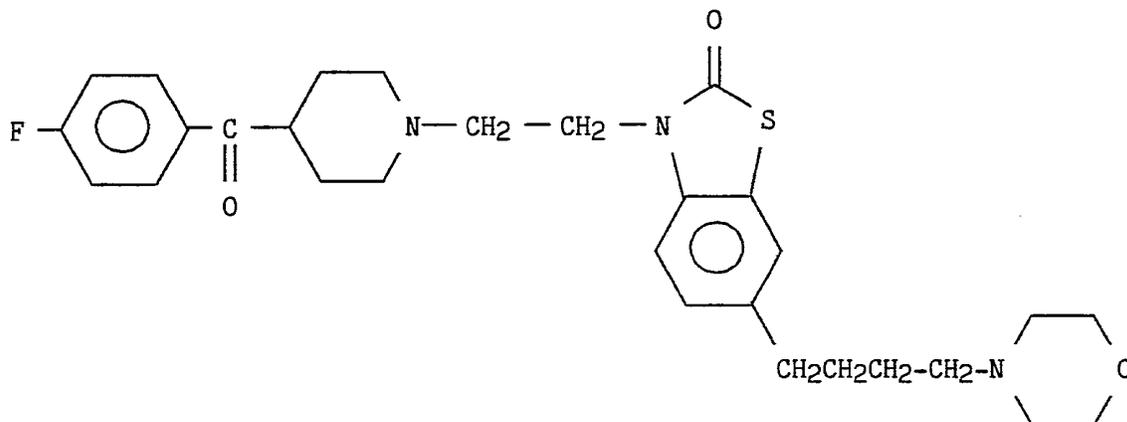
1670 cm⁻¹ v CO (NCOS + cétone)

1590 cm⁻¹ v C=C (aromatiques)

1020 cm⁻¹ v OCH₃

EXEMPLE 4 :

3-[2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL]-6-(4-MORPHOLINO BUTYL) BENZOTHAZOLIN-2-ONE

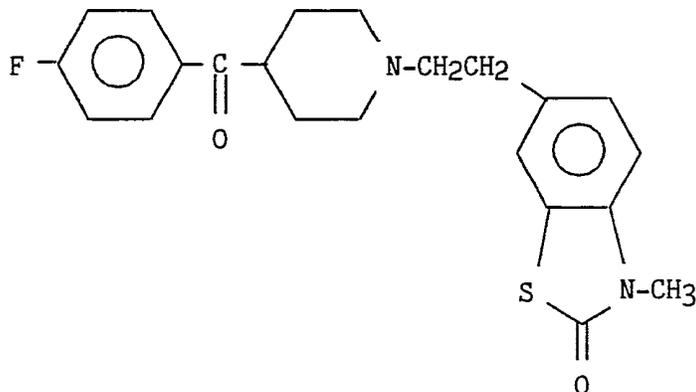


En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant la benzothiazolin-2-one par la dichlorhydrate de la 6-(morpholinobutyl)benzothiazolinon-2-one, on obtient le composé du titre.

Point de fusion (dichlorhydrate) : 258-260°C

5 **EXEMPLE 5 :**

3-METHYL-6-{2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL}BENZOTHAZOLIN-2-ONE



STADE A :

3-METHYL-6-(2-BROMOETHYL)BENZOTHAZOLIN-2-ONE

10 Dans une fiole à col rodé de 250 cm³, dissoudre 0,15 mole de 3-méthyl-6-bromoacétylbenzothiazolin-2-one (42,9 g) dans 1 mole d'acide trifluoroacétique (77 cm³). A l'aide d'une ampoule à brome, introduire goutte à goutte et sous agitation magnétique 0,33 mole de triéthylsilane (52,70 cm³). Adapter une garde de chlorure de calcium et maintenir
15 l'agitation pendant le temps nécessaire à température ambiante. Verser le mélange réactionnel dans 500 cm³ d'eau glacée. Essorer le précipité obtenu, le laver à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage, le sécher puis le recrystalliser.

Temps de réaction : 20 heures

20 Point de fusion : 97-98°C

Rendement : 86%

Solvant de recrystallisation : cyclohexane

Analyse élémentaire :

Calculée : C% 44,13 H% 3,70 N% 5,15

25 Trouvée : C% 44,26 H% 3,60 N% 5,34

Spectrométrie dans l'Infrarouge :

3050-2850 cm⁻¹ v CH (alkyles)
 1660 cm⁻¹ v CO (NCOS)
 1610-1580 cm⁻¹ v C=C (aromatiques)

5 **STADE B :****3-METHYL-6-{2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL}BENZOTHIAZOLIN-2-ONE**

Dissoudre 0,01 mole de la 3-méthyl-6-(2-bromoéthyl)benzothiazolin-2-one dans 50 cm³ d'acétone anhydre. Chauffer à reflux de l'acétone.

10 Ajouter 0,022 mole de triéthylamine en solution dans 20 cm³ d'acétone anhydre puis, sous agitation magnétique, 0,01 mole de chlorhydrate de la 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine. Continuer le chauffage pendant 24 heures puis essorer le bromhydrate de triéthylamine formé.

15 Evaporer le filtrat et reprendre le résidu par 50 cm³ d'une solution de HCl 1M. Le produit attendu précipite, l'essorer, le sécher puis le recrystalliser.

Point de fusion (chlorhydrate) : 224-226°C

Rendement : 62%

Solvant de recrystallisation : alcool absolu

Dosage d'azote basique : pour un azote basique

20 Pourcentage d'azote basique théorique : 3,22%

 Pourcentage d'azote basique trouvé : 2,94%

Spectrométrie dans l'Infrarouge :

25 3000-2800 cm⁻¹ v CH (alkyles)
 2600-2400 cm⁻¹ v NH
 1660 cm⁻¹ v CO (NCOS)
 1660 cm⁻¹ v CO (cétone)
 1600-1580 cm⁻¹ v C=C (aromatiques)

EXEMPLES 6 A 23 :

30 En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant au stade B la benzothiazolin-2-one par :

- la 6-(2-morpholinoéthyl)benzothiazolin-2-one, on obtient :

EXEMPLE 6 :

LA 3-{2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL}-6-(2-MORPHOLINOETHYL)BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

- la 6-[2-(4-phénylpipérazinyl)éthyl]benzothiazolin-2-one, on obtient :

EXEMPLE 7 :

LA 3-{2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL}-6-[2-(4-PHENYLPYPERAZINYL)ETHYL] BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

- la 6-{2-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazinyl]éthyl}benzothiazolin-2-one, on obtient :

EXEMPLE 8 :

LA 3-{2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL}-6-{2-[4-(3-TRIFLUOROMETHYL-PHENYL)PIPERAZINYL]ETHYL}BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

- la 6-(N,N-dipropylaminoéthyl)benzothiazolin-2-one, on obtient :

EXEMPLE 9 :

LA 3-{2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL}-6-(N,N-DIPROPYLAMINOETHYL) BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

- la 6-{2-[4-(2,3,4-triméthoxyphénylméthyl)pipérazinyl]éthyl}benzothiazolin-2-one, on obtient :

EXEMPLE 10 :

LA 3-{2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL}-6-{2-[4-(2,3,4-TRIMETHOXY-PHENYLMETHYL) PIPERAZINYL]ETHYL} BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

- la 6-méthoxybenzothiazolin-2-one, on obtient :

EXEMPLE 11 :

LA 3-{2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL}-6-METHOXYBENZOTHIAZOLIN-2-ONE

- la 6-hydroxybenzothiazolin-2-one, on obtient :

EXEMPLE 12 :

LA 3-{2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL}-6-HYDROXYBENZOTHIAZOLIN-2-ONE

- la 5-méthoxybenzothiazolin-2-one, on obtient :

EXEMPLE 13 :

LA 3-{2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL}-5-METHOXYBENZOTHIAZOLIN-2-ONE

Point de fusion : 248-250°C

- 5 - la 6-(N,N-dipropylaminoéthyl)-5-méthoxy-benzothiazolin-2-one, on obtient :

EXEMPLE 14 :

LA 3-{2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL}-6-(N,N-DIPROPYLAMINOETHYL)-5-METHOXYBENZOTHIAZOLIN-2-ONE

- 10 - la 6-[2-(4-pyridin-3-yl-pipérazinyl)éthyl]benzothiazolin-2-one, on obtient :

EXEMPLE 15 :

LA 3-{2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL}-6-[2-(4-PYRIDIN-3-YL PIPERAZINYL)ETHYL] BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

- 15 - la 6-{4-[4-(2-méthylphényl)piperazinyl]butyl}benzothiazolin-2-one, on obtient :

EXEMPLE 16 :

LA 3-{2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL}-6-{4-[4-(2-METHYLPHENYL) PIPERAZINYL]BUTYL} BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

- 20 - la 5-méthoxy-6-(4-morpholinobutyl)benzothiazolin-2-one, on obtient :

EXEMPLE 17 :

LA 3-{2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL}-5-METHOXY-6-(4-MORPHOLINO-BUTYL) BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

- la 6-[4-(4-naphtylpipérazinyl)butyl]benzothiazolin-2-one, on obtient :

EXEMPLE 18 :

25 LA 3-{2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL}-6-[4-(4-NAPHTYLPIPERAZINYL) BUTYL] BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

- la 6-{4-[4-(4-méthoxynaphtyl)pipérazinyl]butyl}benzothiazolin-2-one, on obtient :

EXEMPLE 19 :

30 LA 3-{2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL}-6-{4-[4-(4-METHOXYNAPHTHYL) PIPERAZINYL] BUTYL} BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

- la 6-{2-[4-(2-méthoxyphényl)pipérazinyl]éthyl}benzothiazolin-2-one, on obtient :

EXEMPLE 20 :

LA 3-{2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL}-6-{2-[4-(2-METHOXYPHENYL)PIPERAZINYL]ETHYL} BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

- la 6-[2-(4-phénylpipéridino)éthyl]benzothiazolin-2-one, on obtient :

EXEMPLE 21 :

LA 3-{2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL}-6-[2-(4-PHENYLPYPERIDINO)ETHYL]BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

- la 6-[3-(4-phénylpipérazin-1-yl)propyl]benzothiazolin-2-one, on obtient :

EXEMPLE 22 :

LA 3-{2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL}-6-[3-(4-PHENYLPYPERAZINYL)PROPYL]BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

- la 6-[3-(4-phénylpipérazin-1-yl)butyl]benzothiazolin-2-one, on obtient :

EXEMPLE 23 :

LA 3-{2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL}-6-[4-(4-PHENYLPYPERAZINYL)BUTYL]BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

EXEMPLE 24 :

3-{2-[4-(3,4-DIMETHOXYBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL} BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en partant de la 4-(3,4-diméthoxybenzoyl)pipéridine au lieu de la 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine, on obtient le composé du titre.

EXEMPLE 25 :

3-{2-[4-(4-METHOXYBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL} BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en partant de la 4-(4-méthoxybenzoyl)pipéridine au lieu de la 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine, on obtient le composé du titre.

EXEMPLE 26 :**3-[2-(4-BENZOYLPIPERIDINO)ETHYL]BENZOTHIAZOLIN-2-ONE**

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en partant de la 4-benzoylpipéridine au lieu de la 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine, on obtient le composé du titre.

EXEMPLES 27 ET 28 :

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en utilisant au lieu de la 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine, les pipéridines convenablement substituées, on obtient les composés des exemples suivants.

EXEMPLE 27 :**3-[2-[4-(3,4-DICHLOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL] BENZOTHIAZOLIN-2-ONE****EXEMPLE 28 :****3-[2-[4-(4-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL] BENZOTHIAZOLIN-2-ONE****EXEMPLES 29 A 42 :**

En procédant comme dans l'exemple 4, mais en remplaçant la 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine par les pipéridines convenablement substituées, on obtient les composés des exemples suivants :

EXEMPLE 29 :**3-[2-[4-(4-METHOXYBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL]-6-(4-MORPHOLINOBYTYL) BENZOTHIAZOLIN-2-ONE****EXEMPLE 30 :****3-[2-[4-(4-TRIFLUOROMETHYLBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL]-6-(4-MORPHOLINO-BUTYL) BENZOTHIAZOLIN-2-ONE****EXEMPLE 31 :****3-[2-[4-(3,4-DICHLOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL]-6-(4-MORPHOLINOBYTYL) BENZOTHIAZOLIN-2-ONE**

EXEMPLE 32 :

3-[2-(4-BENZOYLPIPERIDINO)ETHYL]-6-(4-MORPHOLINOBTYL)BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

EXEMPLE 33 :

3-[2-[4-(3,5-DIBROMO-2,6-DIMETHOXYBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL]-6-(4-MORPHOLINOBTYL)BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

EXEMPLE 34 :

3-[2-[4-(4-CHLOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL]-6-(4-MORPHOLINOBTYL)BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

EXEMPLE 35 :

3-[2-[4-(3-PHENYLPROPIONYL)PIPERIDINO]ETHYL]-6-(4-MORPHOLINOBTYL)BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

EXEMPLE 36 :

3-[2-[4-(5-PHENYLVALERYL)PIPERIDINO]ETHYL]-6-(4-MORPHOLINOBTYL)BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

EXEMPLE 37 :

3-[2-[4-[4-(4-FLUOROPHENYL)BUTYRYL]PIPERIDINO]ETHYL]-6-(4-MORPHOLINOBTYL)BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

EXEMPLE 38 :

3-[3-[[4-(4-FLUOROBENZOYL)]PIPERIDINO]2-METHYLPROPYL]-6-(4-MORPHOLINOBTYL)BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

EXEMPLE 39 :

3-[2-[4-[(6-FLUORONAPHTHYL)CARBONYL]PIPERIDINO]ETHYL]-6-(4-MORPHOLINOBTYL)BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

EXEMPLE 40 :

3-[2-[4-(NAPHTHYLCARBONYL)PIPERIDINO]ETHYL]-6-(4-MORPHOLINOBTYL)BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

EXEMPLE 41 :

3-[2-[4-[(7-METHOXYNAPHTHYL)CARBONYL]PIPERIDINO]ETHYL]-6-(4-MORPHOLINOBTYL)BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

EXEMPLE 42 :

3-[4-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]BUTYL]-6-(4-MORPHOLINOBTYL)
BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

EXEMPLE 43 :

5 3-[2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL]-6-{3-[4-(2-METHOXYPHENYL)
PIPERAZINYL]-2-METHYLPROPYL} BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant la benzothiazolin-2-one par la 6-{3-[4-(2-méthoxyphényl)pipérazinyl]-2-méthylpropyl} benzothiazolin-2-one, on obtient le composé du titre.

10 EXEMPLES 44 A 46 :

En procédant comme dans l'exemple 5, mais en remplaçant au stade B la 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine par les pipéridines convenablement substituées, on obtient les composés des exemples suivants :

EXEMPLE 44 :

15 3-METHYL-6-{2-[4-(4-CHLOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL} BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

EXEMPLE 45 :

3-METHYL-6-{2-[4-BENZOYLPIPERIDINO]ETHYL} BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

EXEMPLE 46 :

3-METHYL-6-{2-[4-(4-METHOXYBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL} BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

20 EXEMPLE 47 :

3-[2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL} BENZOXAZOLIN-2-ONE

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant la benzothiazolin-2-one par la benzoxazolin-2-one, on obtient le composé du titre.

EXEMPLE 48 :

25 3-[2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL]-6-{4-[4-(3-TRIFLUOROMETHYL-
PHENYL)PIPERAZINYL]BUTYL} BENZOXAZOLIN-2-ONE

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant la 6-[4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazinyl]butyl]benzothiazolin-2-one par la 6-[4-[4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazinyl]butyl]benzoxazolin-2-one, on obtient le composé du titre.

5 **EXEMPLE 49 :**

3-[2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL]-6-[4-[4-(2-METHOXYPHENYL)PIPERAZINYL]BUTYL] BENZOXAZOLIN-2-ONE

10 En procédant comme dans l'exemple 3, mais en remplaçant la 6-[4-[4-(2-méthoxyphényl)pipérazin-1-yl]butyl]benzothiazolin-2-one par la 6-[4-[4-(2-méthoxyphényl)pipérazin-1-yl]butyl]benzoxazolin-2-one, on obtient le composé du titre.

EXEMPLE 50 :

3-[2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL]-6-(4-MORPHOLINO BUTYL) BENZOXAZOLIN-2-ONE

15 En procédant comme dans l'exemple 4, mais en remplaçant la 6-(4-morpholinobutyl)benzothiazolin-2-one par la 6-(4-morpholinobutyl)benzoxazolin-2-one, on obtient le composé du titre.

EXEMPLE 51 :

3-METHYL-6-[2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL] BENZOXAZOLIN-2-ONE

20 En procédant comme dans l'exemple 5, mais en remplaçant au stade A la 3-méthyl-6-bromoacétylbenzothiazolin-2-one par la 3-méthyl-6-bromoacétylbenzoxazolin-2-one, on obtient le produit du titre.

EXEMPLE 52 :

6-[2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERIDINO]ETHYL] BENZOTHIAZOLIN-2-ONE

25 En procédant comme dans l'exemple 5, mais en remplaçant la 3-méthyl-6-bromoacétylbenzothiazolin-2-one par la 6-bromoacétylbenzothiazolin-2-one, on obtient le composé du titre.

EXEMPLE 53 :**3-[2-[4-(4-FLUOROBENZOYL)PIPERAZINYL]ETHYL] BENZOTHIAZOLIN-2-ONE**

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en partant, au stade A, de l'acide pipérazinecarboxylique-1 au lieu de l'acide pipéridinecarboxylique-4, on obtient le composé du titre.

EXEMPLE A :**MESURE DE L'AFFINITE POUR LES RECEPTEURS SEROTONINERGIQUES****PROTOCOLE :**

L'affinité in-vitro des composés de l'invention a été déterminée :

- 10 - pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT_{1A}, par la mesure du déplacement du 8-OH-DPAT (8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tétraline), sur des préparations d'hippocampes de rat,
- pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT_{1C}, par la mesure du déplacement du N-méthylmésulergine, sur des préparations de cortex frontal et d'hippocampe de rat,
- 15 - pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT_{1D}, par la mesure du déplacement de la 5-hydroxy-tryptamine, sur des préparations de cortex, striatum et globus pallidus de rat,
- pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT₂, par la mesure du déplacement de l'amino-idodo-kétansérine, sur des préparations de cortex frontal de rat,
- 20 - pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT₃, par la mesure du déplacement du BRL 43694, sur des préparations d'aéra postréma de rat.

RESULTATS :

25 Les composés de l'invention montrent une très forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂. A titre d'exemples, les composés des exemples 1 et 3 possèdent une IC₅₀ (concentration inhibant de 50% la liaison du ligand marqué) de l'ordre de 10⁻⁹ M à 10⁻¹⁰ M (composés des exemples 1 et 3 : IC₅₀ : 10⁻⁹ M, composé de l'exemple 4 : 5.10⁻¹⁰ M).

30 Les composés de l'invention montrent également une importante sélectivité de liaison aux récepteurs 5HT-2 par rapport aux autres récepteurs sérotoninergiques.

Les composés de la demande EP 506539 ne présentent aucunement une telle affinité et sélectivité pour les récepteurs 5-HT₂.

EXEMPLE B :

5 **ACTIVITE ANTI-PSYCHOTIQUE : ETUDE DE L'ANTAGONISME DE L'HYPERACTIVITE
INDUITE PAR L'AMPHETAMINE**

L'antagonisme sélectif de l'hyperactivité induite par l'amphétamine est considéré comme indicateur d'une activité antipsychotique.

PROTOCOLE :

10 Une injection par voie IP de 2 mg/kg d'amphétamine induit une hyperactivité marquée mesurable. Des rats Sprague-Dawley pesant 200 à 250 g reçoivent les composés à tester par voie IP avant l'administration de l'amphétamine et l'activité locomotrice est alors mesurée 30 minutes plus tard pour une période de 30 minutes. 12 animaux sont testés par dose. Référence : Costall B. et al. - Brain Res. 123 : 89-111.

15 **RESULTATS :**

Les composés de l'invention inhibent de façon très importante l'hyperactivité induite par l'amphétamine.

EXEMPLE C :

MESURE DE L'ACTIVITE ANXIOLYTIQUE : TEST DES CAGES CLAIRES-OBSCURES

20 Les rats préfèrent les espaces clos et sombres aux espaces ouverts et éclairés. Cette préférence se traduit par la proportion du temps passé dans les espaces clos et sombres. Une caractéristique des composés anxiolytiques est d'augmenter le temps passé dans les espaces ouverts et éclairés.

25 **PROTOCOLE :**

Les animaux sont placés dans une cage constituée de 2 compartiments : l'un étant ouvert et éclairé, l'autre étant sombre et clos. Le temps passé par l'animal dans chacun des compartiments ainsi que le nombre de passages d'un compartiment à l'autre est mesuré durant une période de 5 minutes. 10
30 animaux sont étudiés par dose.

Référence : Crawley J.N., Pharmacol. Biochem. Behav. 1981, vol 15, p 695-699.

RESULTATS :

5 Il apparaît clairement que les composés de l'invention ont une activité anxiolytique puisqu'ils augmentent de façon très significative le temps passé par les animaux dans le compartiment éclairé.

EXEMPLE D :

MESURE DE LA TOXICITE

10 La toxicité a été testée après administration orale d'une dose de 650 mg/kg à des groupes de 8 souris (26 ± 2 grammes). Les animaux sont observés à intervalles réguliers durant le premier jour et quotidiennement durant les 2 semaines suivant le traitement.

15 Il apparaît que les composés de l'invention ne sont pas toxiques à une dose de 650 mg/kg, et aucun trouble n'est en général observé après l'administration d'une telle dose.

EXEMPLE E :

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE

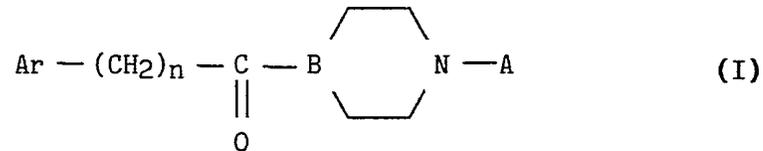
Comprimé dosé à 2,5 mg de 3-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)piperidino]éthyl}-6-(4-morpholinobutyl)benzothiazolin-2-one

20 Préparation pour 1000 comprimés :

3-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)piperidino]éthyl}-6-(4-morpholinobutyl)benzothiazolin-2-one	2,5	g
Amidon de blé	15	g
Amidon de maïs	15	g
25 Lactose	65	g
Stéarate de magnésium	2	g
Silice	1	g
Hydroxypropylcellulose	2	g

REVENDEICATIONS

1. Composés de formule (I) :



dans laquelle :

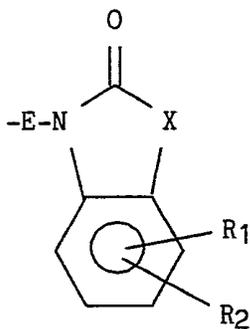
5 Ar : représente un groupement phényle ou naphthyle, Ar étant non substitué ou substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi halogène, alkyle inférieur, alkoxy inférieur et trifluorométhyle,

n : représente 0 ou un nombre entier de 1 à 4,

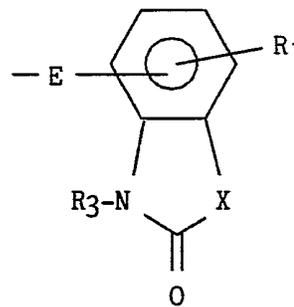
B : représente un groupement $\begin{array}{c} / \\ -\text{CH} \\ \backslash \end{array}$ ou $\begin{array}{c} / \\ -\text{N} \\ \backslash \end{array}$, et

A : représente un groupement de formule (A1) ou (A2) :

10



(A1)



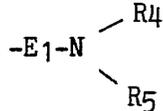
(A2)

dans lesquelles :

E : représente une chaîne alkylène linéaire ou ramifiée de 1 à 6 atomes de carbone,

15 R1 : représente un radical choisi parmi hydrogène, hydroxy, alkyle inférieur et alkoxy inférieur,

R₂ : représente un radical choisi parmi hydrogène, alkyle inférieur, et



où E₁ a la même définition que E tel que décrit précédemment et où R₄ et R₅ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi hydrogène et alkyle inférieur, ou forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle choisi parmi pyrrolidine, pipéridine, pipéridine substituée, morpholine, pipérazine, et pipérazine substituée,

R₃ : représente un radical choisi parmi hydrogène et alkyle inférieur, et

X : représente un atome de soufre ou d'oxygène,

leurs isomères optiques,

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

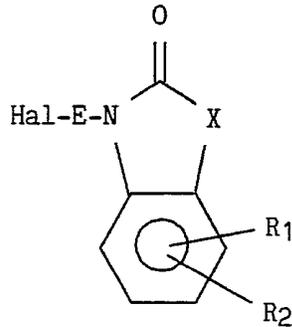
étant entendu que, sauf précision contraire, les termes "alkyle inférieur" et "alcoxy inférieur" désignent des groupements linéaires ou ramifiés de 1 à 6 atomes de carbone, et le terme "substitué" affecté aux hétérocycles "pipéridine" et "pipérazine" signifie que ces hétérocycles peuvent être substitués en position 4 par un radical choisi parmi alkyle inférieur, aryle et arylalkyle inférieur ; le terme "aryle" désignant un groupement phényle, naphtyle ou pyridinyle, et pouvant lui-même être non substitué ou substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi halogène, alkyle inférieur, hydroxyle, alkoxy inférieur et trifluorométhyle.

2. Composés selon la revendication 1, pour lesquels Ar représente un groupement 4-fluorophényle,

leurs isomères optiques,

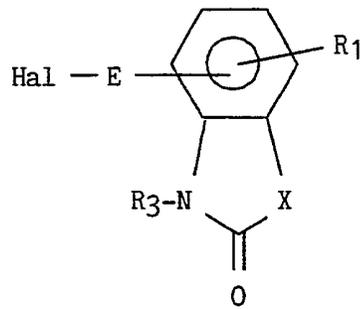
et leurs sels d'addition à une base ou à un acide pharmaceutiquement acceptable.

avec un composé de formule (III/A1) :



(III/A1)

ou de formule (III/A2) :



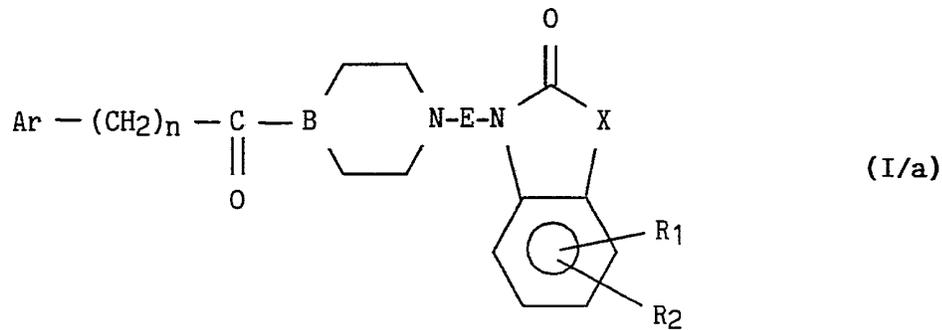
(III/A2)

5 dans lesquelles E, X, R₁, R₂, et R₃ sont tels que définis dans la formule (I) selon la revendication 1, et Hal représente un atome d'halogène, pour obtenir le composé de formule (I) selon la revendication 1 correspondant,

les composés de formule (I) étant le cas échéant :

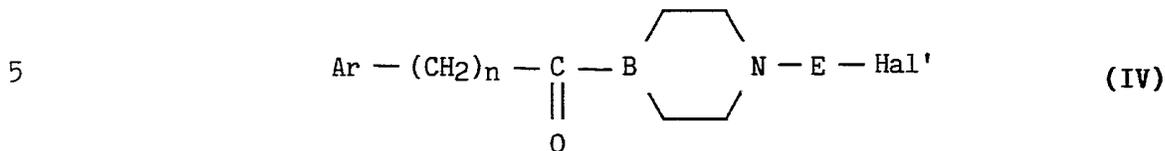
- 10
- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur colonne de silice, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
 - séparés, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs isomères optiques,
 - et salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

15 9. Procédé d'obtention des composés de formule (I/a) :

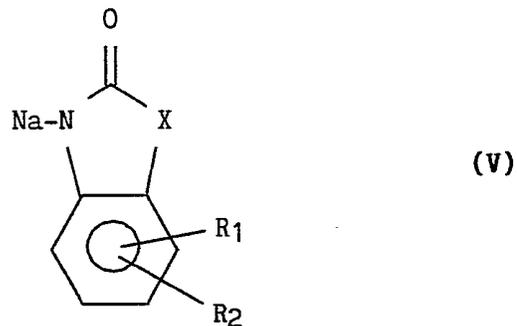


dans laquelle Ar, n, B, E, X, R₁ et R₂ sont tels que définis dans la formule (I) selon la revendication 1,

caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (IV) :



dans laquelle Ar, n, B et E sont tels que définis précédemment et Hal' représente un atome d'halogène, avec un composé de formule (V) :



10 dans laquelle X, R₁ et R₂ sont tels que décrits précédemment, afin d'obtenir les composés de formule (I/a) correspondants,

les composés de formule (I/a) étant le cas échéant :

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

10. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un ou plusieurs composés de formule (I) selon la revendication 1, ou leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, en combinaison avec un ou plusieurs excipients, véhicules ou diluants pharmaceutiquement acceptables.

5

11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10 utile dans le traitement et la prévention des pathologies nécessitant des agents psychotropiques.

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 10 utile dans le traitement et la prévention de l'anxiété, de la dépression et des syndrômes dépressifs, des états psychotiques et de la maladie de Parkinson.

10

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

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

FA 482249
FR 9302528

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	EP-A-0 478 446 (ADIR ET COMPAGNIE) * page 2, ligne 15 - page 2, ligne 26; revendications 1,32,33 * ---	1,10-12
D,A	EP-A-0 506 539 (ADIR ET COMPAGNIE) * revendications 1,21,22 * ---	1,10-12
A	EP-A-0 281 309 (PFIZER INC.) * page 3, ligne 48 - page 4, ligne 26; revendications 16,7 * ---	1,10-12
A	US-A-3 369 022 (JOSEPH SAM ET AL) * colonne 1; revendication 1 * -----	1,10-12
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.5)
		C07D
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
25 Octobre 1993		HENRY, J
<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 1503 03.82 (P04C13)