

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
25 août 2005 (25.08.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/077887 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07C 233/18, 253/30

(74) Représentant commun : LES LABORATOIRES
SERVIER; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie
Cedex (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/000327

(81) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international :
11 février 2005 (11.02.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0401439 13 février 2004 (13.02.2004) FR

(84) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible*) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : LES
LABORATOIRES SERVIER [FR/FR]; 12, place de la
Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : SOUVIE,
Jean-Claude [FR/FR]; 36, avenue Foch, F-76600 Le
Havre (FR). GONZALEZ BLANCO, Isaac [ES/ES];
Callejon de los Muertos - N°7, 2C, E-45002 Toledo (ES).
THOMINOT, Gilles [FR/FR]; 85, impasse La Chê-
naie, F-76640 Normanville (FR). CHAPUIS, Geneviève
[FR/FR]; Rue de La Poudrière, F-45000 Orleans (FR).
HORVATH, Stéphane [FR/FR]; 35, route d'Orléans,
F-45380 La Chapelle-Saint-Mesmin (FR). DAMIEN,
Gérard [FR/FR]; 31bis, avenue du Blénois, F-45130
Meung-sur-Loire (FR).

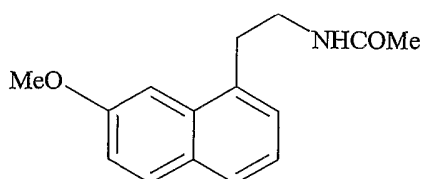
Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont requises

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL METHOD OF SYNTHESIS AND NOVEL CRYSTALLINE FORM OF AGOMELATINE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAID FORM

(54) Titre : NOUVEAU PROCÉDE DE SYNTHÈSE ET NOUVELLE FORME CRISTALLINE DE L'AGOMELATINE AINSI QUE LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT



(I)

(57) Abstract: A method for industrial synthesis and a crystalline form II of compound of formula (I). Medicaments.

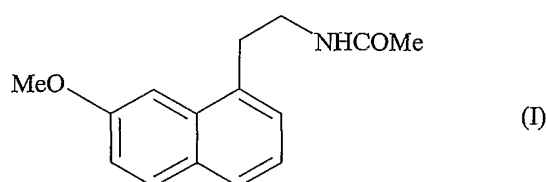
(57) Abrégé : Procédé de synthèse industrielle et forme cristalline II du composé de formule (I). Médicaments.

WO 2005/077887 A1

**NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE ET NOUVELLE FORME CRISTALLINE
DE L'AGOMELATINE AINSI QUE LES COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT**

5

La présente invention concerne un procédé de synthèse industriel de l'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide de formule (I) :



La présente invention concerne également la forme cristalline II de l'agomélatine, son
10 procédé de préparation ainsi que les compositions pharmaceutiques qui la contiennent.

L'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide possède des propriétés
pharmacologiques intéressantes.

Il présente en effet la double particularité d'être d'une part agoniste sur les récepteurs du
système mélatoninergique et d'autre part antagoniste du récepteur 5-HT_{2C}. Ces propriétés
15 lui confère une activité dans le système nerveux central et plus particulièrement dans le
traitement de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil,
des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et
fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité.

L'agomélatine, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le
20 brevet européen EP 0 447 285.

Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir y
accéder avec un procédé de synthèse industriel performant, facilement transposable à

l'échelle industrielle, conduisant à l'agomélatine avec un bon rendement, et une excellente pureté.

Il était également important de pouvoir accéder à l'agomélatine sous une forme cristalline bien définie, parfaitement reproductible et présentant des caractéristiques intéressantes de filtration et de facilité de formulation.

Le brevet EP 0 447 285 décrit l'accès en huit étapes à l'agomélatine à partir de la 7-méthoxy-1-tétralone avec un rendement moyen inférieur à 30%.

Ce procédé implique l'action du bromoacétate d'éthyle, suivie d'une aromatisation et saponification pour conduire à l'acide correspondant, qui est ensuite transformé en acétamide puis déshydraté pour conduire au (7-méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile, suivie d'une réduction puis de la condensation du chlorure d'acétyle.

En particulier, l'accès au (7-méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile implique six étapes réactionnelles et, transposé à l'échelle industrielle, il a rapidement été mis en évidence des difficultés de mise en œuvre de ce procédé dues principalement à des problèmes de reproductibilité de la première étape constituée par l'action du bromoacétate d'éthyle sur la 7-méthoxy-1-tétralone selon la réaction de Réformatsky conduisant au (7-méthoxy-3,4-dihydro-1(2H)-naphtalenyldène)éthanoate d'éthyle.

De plus, l'étape suivante d'aromatisation du (7-méthoxy-3,4-dihydro-1(2H)-naphtalenyldène)éthanoate d'éthyle était souvent partielle et conduisait, après saponification à un mélange de produits difficilement purifiable.

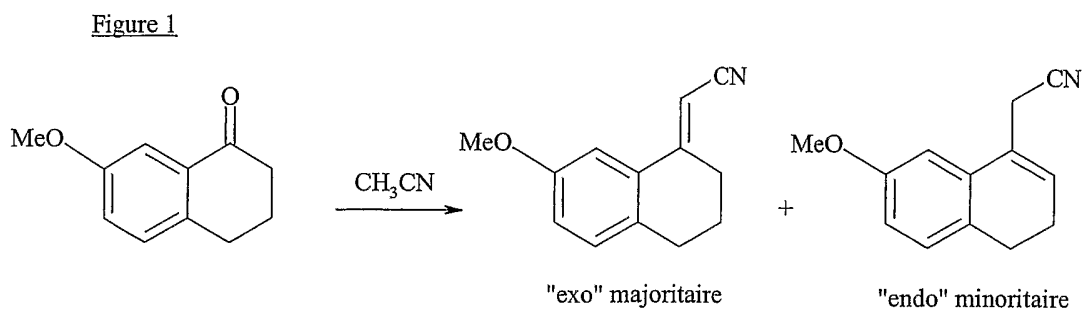
La littérature décrit l'accès en trois étapes au (7-méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile à partir de la 7-méthoxy-1-tétralone par action de LiCH_2CN suivie d'une déshydrogénation au DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone) et enfin d'une déshydratation en milieu acide (Synthetic Communication, 2001, 31(4), 621-629). Toutefois le rendement global est moyen (76%) et surtout le DDQ utilisé dans la réaction de déshydrogénation ainsi que le reflux de benzène nécessaire à la troisième étape ne répondent pas aux contraintes industrielles de coût et d'environnement.

La demanderesse a présentement mis au point un nouveau procédé de synthèse industriel qui conduit, de façon reproductible et sans nécessiter de purification laborieuse, à l'agomélatine avec une pureté qui est compatible avec son utilisation comme principe actif pharmaceutique.

- 5 Une alternative aux difficultés rencontrées avec le procédé décrit dans le brevet EP 0 447 285 a été obtenue en condensant directement un dérivé cyano sur la 7-méthoxy-1-tétralone. Il fallait de plus que le composé de condensation obtenu puisse être facilement soumis à une aromatisation afin de conduire au (7-méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile sans nécessiter de conditions drastiques et permette l'utilisation de réactifs compatibles avec les exigences
10 industrielles de coût et d'environnement.

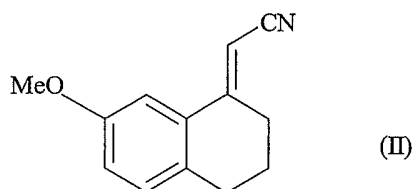
Il est apparu que le (7-méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényl)acétonitrile constituerait un intermédiaire de synthèse idéal répondant aux exigences requises de synthèse directe à partir de la 7-méthoxy-1-tétralone et serait un excellent substrat pour l'étape d'aromatisation.

- 15 Des condensations directes de tétralones avec l'acétonitrile ou des dérivés d'acétonitrile sont décrites dans la littérature. En particulier, le brevet US 3,992,403 décrit la condensation de cyanométhylphosphonate sur la 6-fluoro-1-tétralone, et le brevet US 3,931,188 décrit la condensation de l'acétonitrile sur la tétralone conduisant à l'intermédiaire cyané qui est directement engagé dans la réaction suivante.
- 20 Appliqué à la 7-méthoxy-1-tétralone, la condensation de l'acétonitrile conduit à un mélange d'isomères « exo » majoritaire et « endo » minoritaire selon la figure 1 :



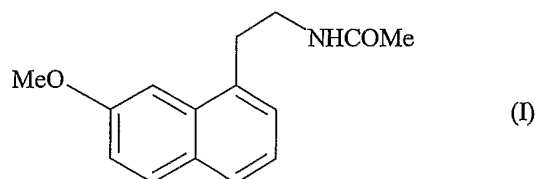
ce mélange nécessitant des conditions ultérieures d'aromatisation drastiques non compatibles avec les exigences industrielles pour poursuivre la synthèse de l'agomélatine.

La demanderesse a présentement mis au point un nouveau procédé de synthèse industriel permettant d'obtenir le (7-méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile de façon reproductible et sans nécessiter de purification laborieuse, en deux étapes seulement à partir de la 7-méthoxy-tétralone en utilisant comme intermédiaire de synthèse le (7-méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényl)acétonitrile exempt de l'impureté « exo » de formule (II) :

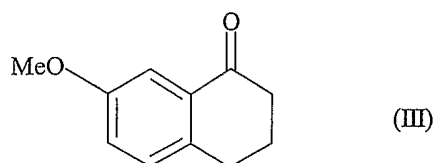


qui ne peut être soumis à la réaction d'aromatisation ultérieure dans des conditions opératoires compatibles avec les exigences industrielles afin de poursuivre la synthèse de l'agomélatine.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse industriel du composé de formule (I) :

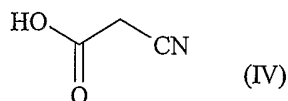


caractérisé en ce que l'on met en réaction la 7-méthoxy-1-tétralone de formule (III) :

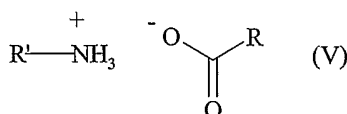


- 5 -

avec l'acide cyanoacétique de formule (IV) :



dans des conditions d'élimination de l'eau formée, en présence d'une quantité catalytique du composé de formule (V) :

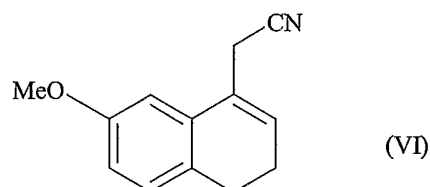


5

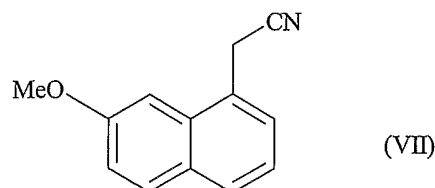
dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C₃-C₁₀) linéaire ou ramifié, un groupement aryle non substitué ou substitué, ou un groupement arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non substitué ou substitué,

pour conduire après filtration et lavage par une solution basique au (7-méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényl)acétonitrile de formule (VI) :

10

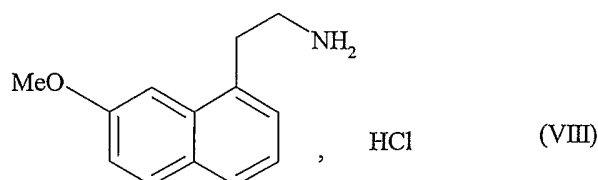


composé de formule (VI) qui est mis en réaction avec un catalyseur d'hydrogénation en présence d'un dérivé allylique pour conduire au composé de formule (VII) :



- 6 -

qui est ensuite soumis à une réduction par l'hydrogène en présence de Nickel de Raney dans un milieu éthanol ammoniacal, puis salifié avec de l'acide chlorhydrique pour conduire au composé de formule (VIII) :



5 qui est successivement soumis à l'action d'acétate de sodium puis d'anhydride acétique pour conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide,

étant entendu que :

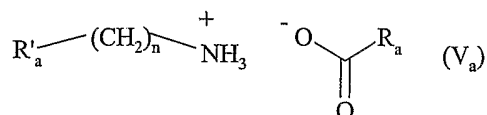
- par aryle on entend un groupement phényle, naphtyle ou biphényle,
- le terme « substitué » affecté aux expressions « aryle » et « arylalkyle » signifie que
10 la partie aromatique de ces groupements peut être substituée par 1 à 3 groupements, identiques ou différents, choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, et alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- par « dérivé allylique » on entend toute molécule contenant 3 à 10 atomes de
15 carbone et pouvant contenir en plus 1 à 5 atomes d'oxygène, et contenant au moins un motif -CH₂-CH=CH₂.

Plus particulièrement, dans la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI), l'eau formée est éliminée par distillation. On utilise préférentiellement un solvant de réaction ayant une température d'ébullition supérieure ou égale à celle de l'eau et encore plus préférentiellement formant un azéotrope avec l'eau
20 comme par exemple le xylène, le toluène, l'anisole, l'éthylbenzène, le tétrachloroéthylène, le cyclohexène, ou le mésitylène.

De façon préférée, la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI) est réalisée au reflux du toluène ou du xylène et plus préférentiellement au reflux du toluène .

- 7 -

Avantageusement, dans la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI), l'un des groupements R ou R' du catalyseur utilisé représente un groupement alkyle (C₃-C₁₀) linéaire ou ramifié, et l'autre représente un groupement aryle ou arylalkyle. Plus particulièrement, un catalyseur préféré est celui de formule (V_a) :



5

dans laquelle R'_a représente un groupement phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, n vaut 0 ou 1, et R_a représente un groupement alkyle (C₃-C₁₀) linéaire.

Très avantageusement, R'_a représente un groupement phényle non substitué ou substitué et plus particulièrement un groupement phényle non substitué.

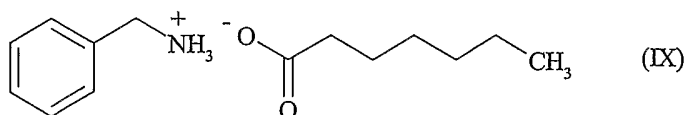
10

Le groupement R_a préféré est le groupement hexyle.

La valeur préférée de n est 1.

Le catalyseur préféré utilisé dans la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI) selon le procédé de l'invention est l'heptanoate de benzylammonium de formule (IX) :

15



Avantageusement, le composé de formule (VI) est obtenu après filtration et lavage par une solution basique organique ou minérale comme NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Sr(OH)₂, ou NH₄OH, et plus préférentiellement par une solution d'hydroxyde de sodium.

De façon préférentielle, la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est réalisée au reflux du toluène ou du xylène et plus préférentiellement au reflux du toluène.

5 Le catalyseur utilisé préférentiellement dans la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est un catalyseur sous forme d'oxyde ou supporté comme par exemple le palladium, le platine, le nickel, Al_2O_3 et plus particulièrement le palladium. Avantageusement, on utilisera le palladium sur charbon, plus particulièrement le palladium sur charbon de 1 à 20% et encore plus particulièrement à 5% ou 10%. Préférentiellement, on utilisera du palladium sur charbon dans des quantités
10 catalytiques, plus particulièrement dans des quantités allant de 1 à 10% en poids de catalyseur par rapport au poids de substrat et plus préférentiellement 5%.

L'accepteur d'hydrogène utilisé préférentiellement dans la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est un dérivé allylique et plus particulièrement un acrylate d'allyle ou un allylglycidyléther. L'acrylate d'allyle préféré du
15 procédé selon l'invention est le méthacrylate d'allyle.

Avantageusement, la réaction de transformation du composé de formule (VII) en composé de formule (VIII) selon le procédé de l'invention est réalisé entre 20 et 40°C et plus préférentiellement entre 30 et 40°C, et encore plus avantageusement à 40°C.

20 De façon avantageuse, la réaction de transformation du composé de formule (VIII) en composé de formule (I) est réalisée en milieu alcoolique et plus particulièrement en milieu éthanolique.

Ce procédé est particulièrement intéressant pour les raisons suivantes :

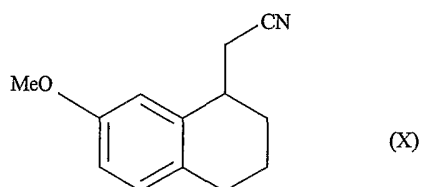
- il permet d'obtenir à l'échelle industrielle le composé « endo » de formule (VI) de façon exclusive. Ce résultat est tout à fait surprenant lorsqu'on considère la
25 littérature concernant ce type de réaction qui fait le plus souvent état de l'obtention de mélanges « exo »/ « endo » (Tetrahedron, 1966, 22, 3021-3026). Ce résultat provient de l'utilisation d'un composé de formule (V) comme catalyseur de la

réaction en lieu et place des acétates d'ammonium couramment utilisés dans ces réactions (Bull. Soc. Chim. Fr., 1949, 884-890).

5 - le taux de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI) obtenu est très élevé, supérieur à 97% contrairement à ce qui a pu être observé avec l'utilisation d'acide acétique pour lequel ce taux ne dépasse pas 75%.

10 - l'utilisation d'un catalyseur d'hydrogénation en présence d'un dérivé allylique et plus particulièrement du méthacrylate d'allyle pour la transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est tout à fait compatible avec les exigences industrielles de coût et d'environnement, contrairement aux quinones couramment utilisées.

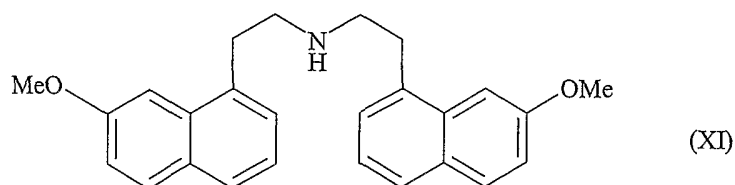
- il permet de plus d'obtenir à l'échelle industrielle le composé de formule (VII) de façon exclusive, en particulier exempt du produit de réduction correspondant de formule (X) :



15 - enfin les taux de transformations du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) observés sont élevés, supérieurs à 90%.

20 - l'hydrogénation du composé de formule (VII) en présence de Nickel de Raney en milieu éthanol ammoniacal est décrite (J. Med. Chem., 1994, 37(20), 3231-3239) mais nécessite des conditions difficilement transposables à l'échelle industrielle : la réaction est réalisée à 60°C et pendant 15 heures, et le rendement final est inférieur à 90%. Par ailleurs, le principal inconvénient de cette réaction est la formation concomitante du dérivé « bis » de formule (XI) :

- 10 -



et la difficulté est de maîtriser le taux de formation de cette impureté. Le procédé mis au point par la demanderesse permet d'obtenir le composé de formule (VIII) avec un taux d'impureté bis inférieur à 4% avec des conditions expérimentales compatibles avec les exigences industrielles puisque la réaction est réalisée entre 30 et 40°C pour conduire à un rendement supérieur à 90% et une pureté chimique supérieure à 99,5%.

- l'étape d'amidification réalisée en milieu alcoolique et plus particulièrement éthanolique permet d'isoler le composé de formule (I) très facilement avec un rendement quantitatif. Ce résultat est totalement surprenant car ce type de réaction est peu compatible avec ce solvant pour lequel on s'attend à une consommation compétitive de l'anhydride acétique.

Le composé de formule (VI) obtenu selon le procédé de l'invention est nouveau et est utile en tant qu'intermédiaire de synthèse de l'agomélatine dans laquelle il est soumis à une réaction d'aromatisation suivie d'une réaction de réduction puis de couplage avec l'anhydride acétique.

L'invention s'étend également à la forme cristalline II de l'agomélatine obtenue selon le procédé précédemment décrit. Il est en effet important de pouvoir obtenir une forme cristalline bien définie et parfaitement reproductible.

L'art antérieur EP0447285 et Yous et al. (*Journal of Medicinal Chemistry*, 1992, 35 (8), 1484-1486) permet d'accéder à l'agomélatine sous une forme cristalline particulière qui a été décrite dans Tinant et al. (*Acta Cryst.*, 1994, C50, 907-910).

La demanderesse a présentement mis au point un procédé d'obtention de l'agomélatine sous une forme cristalline bien définie, parfaitement reproductible et présentant de ce fait des caractéristiques intéressantes de filtration et de facilité de formulation.

5 Plus spécifiquement, la présente invention concerne la forme cristalline II de l'agomélatine, caractérisée par les paramètres suivants, obtenus à partir du diagramme de poudre effectué sur le diffractomètre haute résolution D8 de Bruker AXS avec un domaine angulaire 3° - 90° en 2θ , un pas de $0,01^{\circ}$ et 30 s par pas :

- maille cristalline monoclinique,
- paramètres de maille : $a = 20,0903 \text{ \AA}$, $b = 9,3194 \text{ \AA}$, $c = 15,4796 \text{ \AA}$, $\beta = 108,667^{\circ}$
- 10 - groupe d'espace : $P2_1/n$
- nombre de molécules dans la maille : 8
- volume de la maille : $V_{\text{maille}} = 2746,742 \text{ \AA}^3$
- densité : $d = 1,13 \text{ g/cm}^3$.

15 L'obtention de cette forme cristalline a pour avantage de permettre une filtration particulièrement rapide et efficace, ainsi que la préparation de formulations pharmaceutiques ayant une composition constante et reproductible, ce qui est particulièrement avantageux lorsque ces formulations sont destinées à l'administration orale.

20 La forme ainsi obtenue est suffisamment stable pour autoriser son stockage prolongé sans conditions particulières de température, de lumière, d'humidité ou de taux d'oxygène.

L'étude pharmacologique de la forme ainsi obtenue a montré une importante activité sur le système nerveux central ainsi que sur la microcirculation qui permet d'établir son utilité dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies 25 du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de panique, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de l'insomnie, de la douleur, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, du

diabète, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans les troubles de la circulation cérébrale. Dans un autre domaine d'activité, il apparaît que dans le traitement, la forme II de l'agomélatine peut être
5 utilisée dans les dysfonctionnements sexuels, qu'elle possède des propriétés d'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et qu'elle est susceptible d'être utilisée dans le traitement des cancers.

La forme cristalline II de l'agomélatine sera utilisée de préférence dans les traitements de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des
10 pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif la forme cristalline II de l'agomélatine avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on
15 pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les granulés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables et les pâtes à mâcher.

20 La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient. Cette posologie varie de 0,1 mg à 1 g par jour en une ou plusieurs prises.

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention, mais ne la limitent en aucune façon.

Exemple 1 : N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide

Stade A : (7-Méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényl)acétonitrile

Dans un réacteur de 670 l sont introduits 85,0 kg de 7-méthoxy-1-tétralone, 60,3 kg d'acide
5 cyanoacétique et 15,6 kg d'acide heptanoïque dans du toluène en présence de 12,7 kg de
benzylamine. Le milieu est porté à reflux. Lorsque tout le substrat de départ a disparu, la
solution est refroidie et filtrée. Le précipité obtenu est lavé par du toluène puis le filtrat
obtenu est lavé par une solution de soude 2N, puis par de l'eau jusqu'à neutralité. Après
10 évaporation du solvant, le solide obtenu est recristallisé dans un mélange éthanol/eau (80/20)
pour conduire au produit du titre avec un rendement de 90% et une pureté chimique
supérieure à 99%.

Point de fusion : 48-50°C

Stade B : (7-Méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile

Dans un réacteur de 670 l sont introduits 12,6 kg de palladium sur charbon à 5% dans du
15 toluène et portés à reflux, puis 96,1 kg de (7-méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényl)
acétonitrile en solution dans du toluène sont ajoutés ainsi que 63,7 kg de méthacrylate
d'allyle. La réaction se poursuit à reflux et est suivie par chromatographie en phase vapeur.
Lorsque tout le substrat de départ a disparu, le milieu réactionnel est refroidi à l'ambiante
puis filtré. Après évaporation du toluène, le résidu solide obtenu est recristallisé dans un
20 mélange éthanol/eau (80/20) pour conduire au produit du titre avec un rendement de 91% et
une pureté chimique supérieure à 99%.

Point de fusion : 83°C

Stade C : 2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)ethanamine, chlorhydrate

Dans un réacteur de 1100 l sont introduits 80,0 kg du composé obtenu au stade B et 24,0 kg de Nickel de Raney dans de l'éthanol et 170 l d'ammoniaque. Le milieu est agité et mis sous une pression d'hydrogène de 30 bars, puis porté à 40°C. Lorsque tout le substrat de départ a disparu, le solvant est évaporé et le résidu obtenu est remis en solution dans de l'acétate d'éthyle et 41,5 l d'une solution d'acide chlorhydrique 11N sont ajoutés. Après filtration, le précipité obtenu est lavé par de l'acétate d'éthyle puis séché en étuve pour conduire au produit du titre avec un rendement de 95,3 % et une pureté chimique supérieure à 99,5%.

Point de fusion : 243°C

Stade D : N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide

Dans un réacteur de 1600 l sont introduits 173 kg du composé obtenu au stade C et 66 kg d'acétate de sodium dans de l'éthanol. Le milieu est agité puis 79 kg d'anhydride acétique sont additionnés, le milieu réactionnel est porté à reflux et 600 l d'eau sont ajoutés. La réaction est laissée revenir à l'ambiante et le précipité obtenu est filtré, lavé par un mélange éthanol/eau 35/65 pour conduire au produit du titre avec un rendement de 92,5% et une pureté chimique supérieure à 99%.

Point de fusion : 108°C

Exemple 2 : N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide**Stade A : (7-Méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényl)acétonitrile**

Dans un réacteur de 670 l sont introduits 85,0 kg de 7-méthoxy-1-tétralone, 60,3 kg d'acide cyanoacétique et 15,6 kg d'acide heptanoïque dans du toluène en présence de 11,0 kg d'aniline. Le milieu est porté à reflux. Lorsque tout le substrat de départ a disparu, la solution est refroidie et filtrée. Le précipité obtenu est lavé par du toluène puis le filtrat obtenu est lavé par une solution de soude 2N, puis par de l'eau jusqu'à neutralité. Après évaporation du

solvant, le solide obtenu est recristallisé dans un mélange éthanol/eau (80/20) pour conduire au produit du titre avec un rendement de 87% et une pureté chimique supérieure à 99%.

Point de fusion : 48-50°C

Stade B : (7-Méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile

5 On procède comme dans le stade B de l'Exemple 1.

Point de fusion : 83°C

Stade C : 2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)ethanamine, chlorhydrate

On procède comme dans le stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 243°C

10 **Stade D : N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide**

On procède comme dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 108°C

Exemple 3 : Forme cristalline II du N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide

15 L'enregistrement des données a été effectué sur le diffractomètre haute résolution D8 de Bruker AXS avec les paramètres suivants : un domaine angulaire 3°-90° en 2θ, un pas de 0,01° et 30 s par pas. La poudre de N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide obtenue dans l'Exemple 1 a été déposée sur un support pour un montage en transmission. La source de rayons X est un tube au cuivre ($\lambda_{\text{CuK}\alpha 1} = 1,54056 \text{ \AA}$). Le montage comporte un monochromateur avant (cristal de Ge(111)) et un détecteur solide résolu en énergie (MXP-
20 D1, Moxtec-SEPH).

Le composé est bien cristallisé : la largeur des raies à mi-hauteur est de l'ordre de 0,07° en 2θ.

Les paramètres suivants ont ainsi été déterminés :

- 16 -

- maille cristalline monoclinique,
- paramètres de maille : $a = 20,0903 \text{ \AA}$, $b = 9,3194 \text{ \AA}$, $c = 15,4796 \text{ \AA}$, $\beta = 108,667^\circ$
- groupe d'espace : $P2_1/n$
- nombre de molécules dans la maille : 8
- 5 - volume de la maille : $V_{\text{maille}} = 2746,742 \text{ \AA}^3$
- densité : $d = 1,13 \text{ g/cm}^3$.

Exemple 4 : Composition pharmaceutique

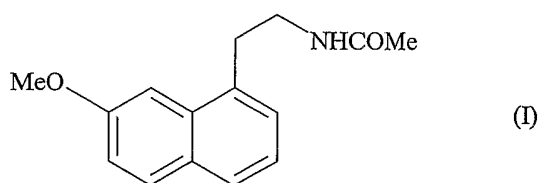
Formule de préparation pour 1000 comprimés doses à 25 mg :

	Composé de l'exemple 3.....	25 g
10	Lactose monohydrate.....	62 g
	Stéarate de Magnésium.....	1,3 g
	Amidon de maïs.....	26 g
	Maltodextrines.....	9 g
	Silice colloïdale anhydre	0,3 g
15	Amidon de maïs pré-gélatinisé type A.....	4 g
	Acide stéarique	2,6 g

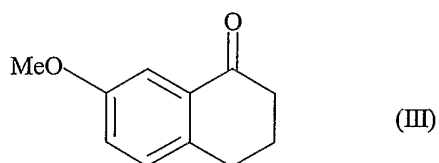
Exemple 5 : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés doses à 25 mg :

	Composé de l'exemple 3.....	25 g
20	Lactose monohydrate.....	62 g
	Stéarate de Magnésium.....	1,3 g
	Povidone	9 g
	Silice colloïdale anhydre	0,3 g
	Cellulose sodium glycolate	30 g
25	Acide stéarique	2,6 g

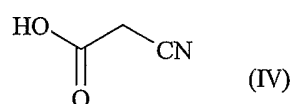
REVENDICATIONS**1. Procédé de synthèse industriel du composé de formule (I)**

caractérisé en ce que l'on met en réaction la 7-méthoxy-1-tétralone de formule (III) :

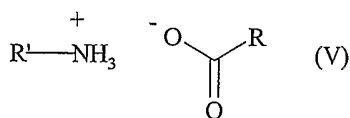


5

avec l'acide cyanoacétique de formule (IV) :



dans des conditions d'élimination de l'eau formée, en présence d'une quantité catalytique du composé de formule (V) :



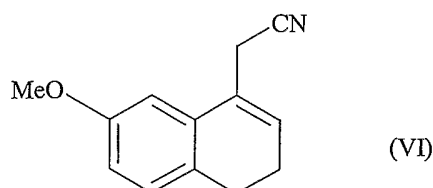
10

- 18 -

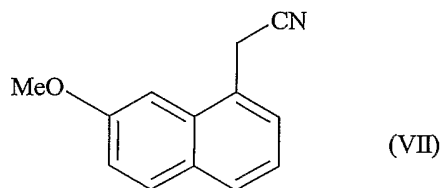
dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C₃-C₁₀) linéaire ou ramifié, un groupement aryle non substitué ou substitué, ou un groupement arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non substitué ou substitué, pour conduire après filtration et lavage par une solution basique au (7-méthoxy-3,4-

5

dihydro-1-naphtalényl)acétonitrile de formule (VI) :

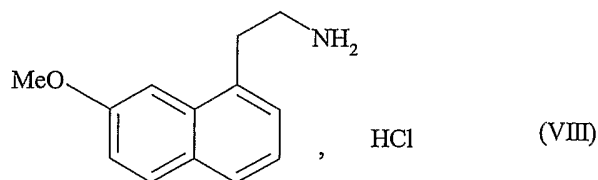


composé de formule (VI) qui est mis en réaction avec un catalyseur d'hydrogénation en présence d'un dérivé allylique pour conduire au composé de formule (VII) :



10

qui est ensuite soumis à une réduction par l'hydrogène en présence de Nickel de Raney dans un milieu éthanol ammoniacal, puis salifié avec de l'acide chlorhydrique pour conduire au composé de formule (VIII) :



15

qui est successivement soumis à l'action d'acétate de sodium puis d'anhydride acétique pour conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide,

étant entendu que :

- par aryle on entend un groupement phényle, naphthyle ou biphényle,
- le terme « substitué » affecté aux expressions « aryle » et « arylalkyle » signifie que la partie aromatique de ces groupements peut être substituée par 1 à 3 groupements, identiques ou différents, choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, et alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié
- par « dérivé allylique » on entend toute molécule contenant 3 à 10 atomes de carbone et pouvant contenir en plus 1 à 5 atomes d'oxygène, et contenant au moins un motif -CH₂-CH=CH₂.

5

10

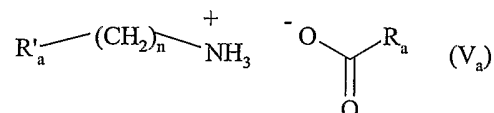
2. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI) est réalisée au reflux du toluène.

3. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que R représente un groupement hexyle.

15

4. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que R' représente un groupement benzyle.

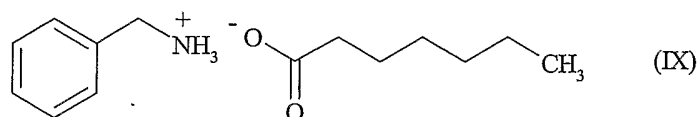
5. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que le catalyseur utilisé pour la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI) est le composé de formule (V_a) :



20

dans laquelle R'_a représente un groupement phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, n vaut 0 ou 1, et R_a représente un groupement alkyle (C₃-C₁₀) linéaire.

6. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que le catalyseur utilisé pour la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI) est l'heptanoate de benzylammonium de formule (IX) :



- 5 7. Composé de formule (VI) qui est le (7-méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényl)acétonitrile, utile en tant qu'intermédiaire de synthèse de l'agomélatine.
8. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est réalisée au reflux du toluène.
- 10 9. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que le catalyseur d'hydrogénation utilisé dans la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est le palladium.
- 15 10. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que le catalyseur d'hydrogénation utilisé dans la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est le palladium sur charbon à 5%.
11. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que la quantité de catalyseur d'hydrogénation utilisée dans la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est de 5% en poids de catalyseur par rapport au poids de substrat.
- 20 12. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction de transformation du composé de formule (VII) en composé de formule (VIII) est réalisée à 40°C.

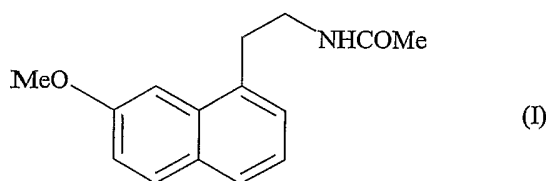
13. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction de transformation du composé de formule (VIII) en composé de formule (I) est réalisée dans l'éthanol.

5 14. Procédé de synthèse de l'agomélatine à partir du composé de formule (VI), caractérisé en ce que le composé de formule (VI) est obtenu par le procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, et que l'on soumet à une réaction d'aromatation suivie d'une réduction puis à un couplage avec l'anhydride acétique.

10 15. Procédé de synthèse de l'agomélatine à partir du composé de formule (VII), caractérisé en ce que le composé de formule (VII) est obtenu par le procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 et 8 à 11, et que l'on soumet à une réduction puis à un couplage avec l'anhydride acétique.

15 16. Procédé de synthèse de l'agomélatine à partir du composé de formule (VIII), caractérisé en ce que le composé de formule (VIII) est obtenu par le procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 et 8 à 12, et que l'on soumet à un couplage avec l'anhydride acétique.

17. Forme cristalline II de l'agomélatine de formule (I) :



20 caractérisée par les paramètres suivants, obtenus à partir du diagramme de poudre effectué sur le diffractomètre haute résolution D8 de Bruker AXS avec un domaine angulaire 3°-90° en 2θ, un pas de 0,01° et 30 s par pas :

- maille cristalline monoclinique,
- paramètres de maille : $a = 20,0903 \text{ \AA}$, $b = 9,3194 \text{ \AA}$, $c = 15,4796 \text{ \AA}$, $\beta = 108,667^\circ$

- 22 -

- groupe d'espace : $P2_1/n$
- nombre de molécules dans la maille : 8
- volume de la maille : $V_{\text{maille}} = 2746,742 \text{ \AA}^3$
- densité : $d = 1,13 \text{ g/cm}^3$.

- 5 **18.** Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif la forme cristalline II de l'agomélatine selon la revendication 17, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.
- 19.** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 18 utiles pour la fabrication de médicaments pour traiter les troubles du système mélatoninergique.
- 10 **20.** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 18 utiles pour la fabrication de médicaments pour le traitement des troubles du sommeil, du stress, de l'anxiété, des dépressions saisonnières ou de la dépression majeure, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de paniques, de la
15 mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, du diabète, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, des troubles de la circulation cérébrale, ainsi que dans les dysfonctionnements sexuels, en tant
20 qu'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et dans le traitement des cancers.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/000327

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C233/18 C07C253/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 447 285 A (ADIR) 18 September 1991 (1991-09-18) cited in the application page 7, line 1 - line 20	15, 16
A		1-14, 17-20
X	----- DEPREUX P ET AL: "SYNTHESIS AND STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF NOVEL NAPHTHALENIC AND BIOISOSTERIC AMIDIC DERIVATIVES AS MELATONIN RECEPTOR LIGANDS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 37, no. 20, 30 September 1994 (1994-09-30), pages 3231-3239, XP002016146 ISSN: 0022-2623 *schéma 1: 4-->5A-->7* ----- -/--	15, 16

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 June 2005

Date of mailing of the international search report

24/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Österle, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern nal Application No
PCT/FR2005/000327

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 931 188 A (DOUGLAS JAMES L ET AL) 6 January 1976 (1976-01-06) cited in the application example 1 -----	1-16
A	US 3 992 403 A (ROEBKE HEIDE) 16 November 1976 (1976-11-16) cited in the application column 3 - column 4 -----	1-16
A	TINANT, BERNARD ET AL: "N-'2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl!acetamid e, a potent melatonin analog" ACTA CRYSTALLOGRAPHICA, SECTION C: CRYSTAL STRUCTURE COMMUNICATIONS , C50(6), 907-10 CODEN: ACSCEE; ISSN: 0108-2701, 1994, XP009047983 cited in the application the whole document -----	17-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR2005/000327

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0447285	A	18-09-1991	FR 2658818 A1	30-08-1991
			AT 89263 T	15-05-1993
			AU 634350 B2	18-02-1993
			AU 7137591 A	29-08-1991
			CA 2036876 A1	28-08-1991
			DE 69100079 D1	17-06-1993
			DE 69100079 T2	09-12-1993
			DK 447285 T3	16-08-1993
			EP 0447285 A1	18-09-1991
			ES 2059069 T3	01-11-1994
			HK 57197 A	09-05-1997
			IE 910640 A1	28-08-1991
			JP 2624901 B2	25-06-1997
			JP 7048331 A	21-02-1995
			OA 9482 A	15-11-1992
			PT 96890 A , B	31-10-1991
			US 5194614 A	16-03-1993
			US 5225442 A	06-07-1993
			US 5318994 A	07-06-1994
			ZA 9101403 A	27-11-1991
US 3931188	A	06-01-1976	GB 1473971 A	18-05-1977
			JP 1245132 C	25-12-1984
			JP 50154265 A	12-12-1975
			JP 59019096 B	02-05-1984
US 3992403	A	16-11-1976	AU 1432676 A	01-12-1977
			DE 2623377 A1	09-12-1976
			DK 229376 A	01-12-1976
			ES 448213 A1	01-11-1977
			FR 2312244 A1	24-12-1976
			JP 51143668 A	10-12-1976
			LU 75035 A1	15-02-1977
			NL 7605609 A	02-12-1976
			SE 7605958 A	01-12-1976
			US 4065569 A	27-12-1977

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem: Internationale No
PCT/FR2005/000327

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C07C233/18 C07C253/30		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07C		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 447 285 A (ADIR) 18 septembre 1991 (1991-09-18) cité dans la demande page 7, ligne 1 - ligne 20	15, 16
A		1-14, 17-20
X	----- DEPREUX P ET AL: "SYNTHESIS AND STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF NOVEL NAPHTHALENIC AND BIOISOSTERIC AMIDIC DERIVATIVES AS MELATONIN RECEPTOR LIGANDS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 37, no. 20, 30 septembre 1994 (1994-09-30), pages 3231-3239, XP002016146 ISSN: 0022-2623 *schéma 1: 4-->5A-->7* ----- -/--	15, 16
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
° Catégories spéciales de documents cités:		
A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée		*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *&* document qui fait partie de la même famille de brevets
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 16 juin 2005		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 24/06/2005
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Österle, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema Internationale No
PCT/FR2005/000327

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>US 3 931 188 A (DOUGLAS JAMES L ET AL) 6 janvier 1976 (1976-01-06) cité dans la demande exemple 1</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-16
A	<p>US 3 992 403 A (ROEBKE HEIDE) 16 novembre 1976 (1976-11-16) cité dans la demande colonne 3 - colonne 4</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-16
A	<p>TINANT, BERNARD ET AL: "N-2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethylacetamide, a potent melatonin analog" ACTA CRYSTALLOGRAPHICA, SECTION C: CRYSTAL STRUCTURE COMMUNICATIONS, C50(6), 907-10 CODEN: ACSCEE; ISSN: 0108-2701, 1994, XP009047983 cité dans la demande le document en entier</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	17-20

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem: Internationale No
PCT/FR2005/000327

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0447285	A	18-09-1991	FR 2658818 A1	30-08-1991
			AT 89263 T	15-05-1993
			AU 634350 B2	18-02-1993
			AU 7137591 A	29-08-1991
			CA 2036876 A1	28-08-1991
			DE 69100079 D1	17-06-1993
			DE 69100079 T2	09-12-1993
			DK 447285 T3	16-08-1993
			EP 0447285 A1	18-09-1991
			ES 2059069 T3	01-11-1994
			HK 57197 A	09-05-1997
			IE 910640 A1	28-08-1991
			JP 2624901 B2	25-06-1997
			JP 7048331 A	21-02-1995
			OA 9482 A	15-11-1992
			PT 96890 A , B	31-10-1991
			US 5194614 A	16-03-1993
			US 5225442 A	06-07-1993
			US 5318994 A	07-06-1994
			ZA 9101403 A	27-11-1991
US 3931188	A	06-01-1976	GB 1473971 A	18-05-1977
			JP 1245132 C	25-12-1984
			JP 50154265 A	12-12-1975
			JP 59019096 B	02-05-1984
US 3992403	A	16-11-1976	AU 1432676 A	01-12-1977
			DE 2623377 A1	09-12-1976
			DK 229376 A	01-12-1976
			ES 448213 A1	01-11-1977
			FR 2312244 A1	24-12-1976
			JP 51143668 A	10-12-1976
			LU 75035 A1	15-02-1977
			NL 7605609 A	02-12-1976
			SE 7605958 A	01-12-1976
			US 4065569 A	27-12-1977