



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07D 305/14	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 93/16059 (43) Date de publication internationale: 19 août 1993 (19.08.93)
--	----	--

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/00110

(22) Date de dépôt international: 4 février 1993 (04.02.93)

(30) Données relatives à la priorité:
92/01379 7 février 1992 (07.02.92) FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): FOUQUE, Elie [FR/FR]; 11, rue Truillot, F-94200 Ivry-sur-Seine (FR). MAS, Jean-Manuel [FR/FR]; 1, rue du Tonkin, F-69100 Villeurbanne (FR).

(74) Mandataire: PILARD, Jacques; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).

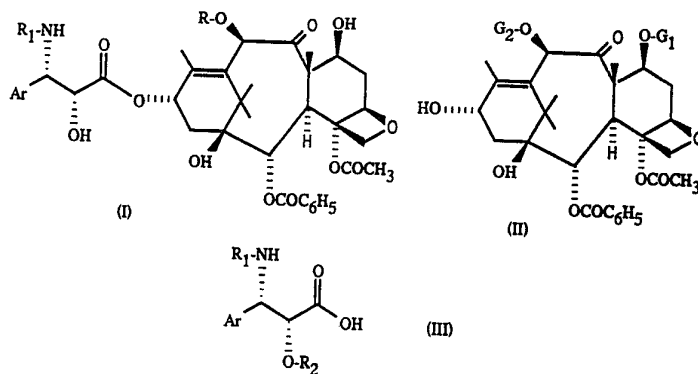
(81) Etats désignés: AU, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RU, SK, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: METHOD FOR PREPARING TAXANE DERIVATIVES

(54) Titre: PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES DU TAXANE



(57) Abstract

Method for preparing taxane derivatives of general formula (I) by esterification at a temperature between -10 and 60 °C of a derivative of baccatine III or 10-deacetyl baccatine III of general formula (II) by means of an acid of general formula (III), followed by replacement of the protective groupings G₁, G₂ and R₂ of the resulting product by hydrogen atoms. In formulae (I), (II) or (III), Ar stands for an aryl radical; R stands for hydrogen or acetyl; R₁ is benzoyl or tert.butoxycarbonyl; G₁ is a hydroxy function protective grouping, G₂ stands for the acetyl radical or a hydroxy function protective grouping, and R₂ stands for a hydroxy function protective grouping.

(57) Abrégé

Procédé de préparation de dérivés du taxane de formule générale (I) par estérification à une température comprise entre -10 et 60 °C d'un dérivé de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III de formule générale (II) au moyen d'un acide de formule générale (III) suivie du remplacement des groupements protecteurs G₁, G₂ et R₂ du produit obtenu par des atomes d'hydrogène. Dans les formules (I), (II) ou (III): Ar représente un radical aryle; R représente hydrogène ou acétyle; R₁ représente benzoyle ou tert.butoxycarbonyle; G₁ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, G₂ représente le radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy et R₂ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy.

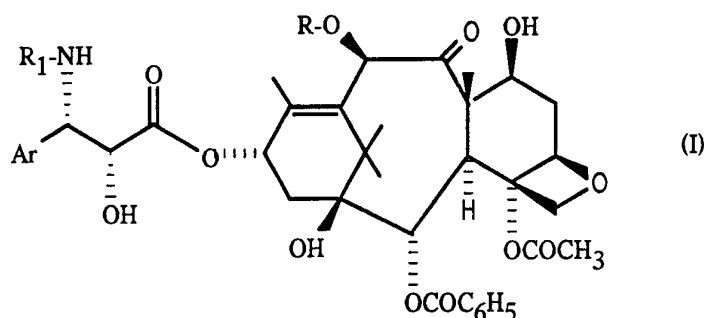
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	GN	Guinée	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	PL	Pologne
BJ	Bénin	IE	Irlande	PT	Portugal
BR	Brésil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SK	République slovaque
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Allemagne	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DK	Danemark	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
ES	Espagne	MN	Mongolie	VN	Viet Nam
FI	Finlande				

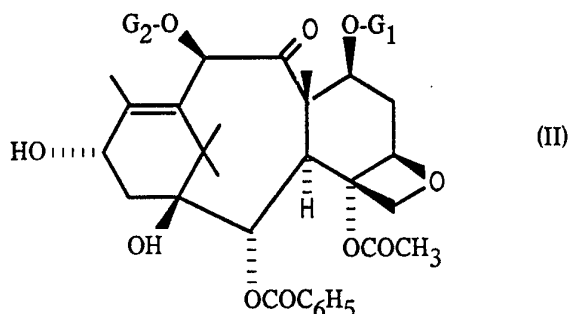
PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES DU TAXANE

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation des dérivés du taxane de formule générale :

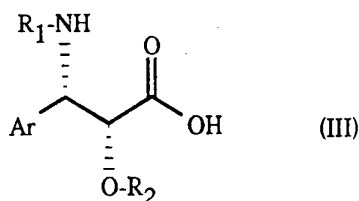


- 5 dans laquelle Ar représente un radical aryle, R représente un atome d'hydrogène ou le radical acétyle et R₁ représente un radical benzoyle ou tert.butoxycarbonyle, qui présentent des propriétés antitumorales remarquables.

- 10 D'après les brevets américains US 4 924 011 et US 4 924 012, il est connu de préparer les dérivés du taxane de formule générale (I) par estérification d'un dérivé de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III de formule générale :



- 15 dans laquelle G₁ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy tel que le radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle ou un radical trialkoxysilyl dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et G₂ représente le radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy tel que le radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle, au moyen d'un acide de formule générale :



dans laquelle Ar et R₁ sont définis comme précédemment et R₂ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy tel qu'un radical méthoxyméthyle, éthoxy-1 éthyle, benzyloxyméthyle, (β -triméthylsilyléthoxy) méthyle, tétrahydropyrannyle, trichloro-2,2,2 éthoxyméthyle ou trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl, suivie du
5 remplacement des groupements protecteurs G₁, G₂ et R₂ du produit obtenu par des atomes d'hydrogène.

L'estérification est effectuée en présence d'un agent de condensation tel qu'un carbodiimide comme le dicyclohexylcarbodiimide ou un carbonate réactif comme le dipyridyl-2 carbonate et d'un agent d'activation tel qu'une
10 dialcoylaminopyridine comme la diméthylamino-4 pyridine en opérant dans un solvant organique aromatique tel que le benzène, le toluène, les xylènes, l'éthylbenzène, l'isopropylbenzène ou le chlorobenzène à une température comprise entre 60 et 90°C.

Le remplacement des groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène
15 s'effectue au moyen de zinc dans l'acide acétique ou par hydrolyse en milieu acide.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que l'estérification de l'alcool de formule générale (II) au moyen de l'acide de formule générale (III) peut être réalisée à une température comprise entre -10 et 60°C, de préférence comprise entre 20 et 35°C en opérant dans un solvant organique choisi
20 parmi les éthers tels que le tétrahydrofuranne, l'éther diisopropylique, le méthyl tert.butyléther ou le dioxanne, les cétones telles que la méthylisobutylcétone, les nitriles tels que l'acétonitrile, les esters tels que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle, les hydrocarbures aliphatiques tels que le pentane, l'hexane ou l'heptane, les hydrocarbures aliphatiques chlorés tels que le
25 dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane et les hydrocarbures aromatiques tels que le benzène, le toluène ou les xylènes. D'un intérêt tout particulier sont les esters et les hydrocarbures aromatiques.

Généralement, l'estérification est effectuée en présence d'un agent de condensation tel qu'un carbodiimide comme le dicyclohexylcarbodiimide et d'un
30 agent d'activation tel qu'une aminopyridine comme la diméthylamino-4 pyridine ou la pyrrolidino-4 pyridine.

Il est avantageux de réaliser l'estérification en utilisant un excès d'acide de formule générale (III) par rapport à l'alcool de formule générale (II) mais cependant la réaction peut aussi être conduite en utilisant une quantité stoechiométrique d'acide
35 de formule générale (III) et d'alcool de formule générale (II). L'agent de condensation

est utilisé généralement en quantité stoechiométrique par rapport à l'acide de formule générale (III) et l'agent d'activation représente une quantité stoechiométrique ou inférieure par rapport à l'alcool de formule générale (II).

Le procédé selon l'invention, du fait qu'il est mis en oeuvre à une
5 température inférieure à celle des procédés antérieurement connus, permet d'obtenir des rendements plus élevés en ester du fait de la meilleure stabilité de l'acide de formule générale (III) dans le mélange réactionnel et de la régression des réactions secondaires.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

10 EXEMPLE 1

Dans un erlenmeyer de 20 cm³, on introduit 1,0045 g d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1,13 α oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 à 96 % (soit 1,08 mmole), 1,1545 g d'acide (éthoxy-1 éthoxy)-2 tert.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 propionique-(2R,3S) à 100 % (soit
15 3,3 mmoles), 0,6669 g de dicyclohexylcarbodiimide à 99 % (soit 3,2 mmoles), 0,0742 g de pyrrolidino-4 pyridine à 98 % (soit 0,49 mmole) et 6 cm³ de toluène anhydre. On agite vigoureusement pendant 72 heures en maintenant la température à -10°C.

Le dosage du milieu réactionnel par chromatographie liquide haute
20 performance montre que le milieu contient 1,1370 g de tert.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α (soit 0,91 mmole) et 0,1705 g de tert.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2S,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-
25 (trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α (soit 0,14 mmole).

Le rendement total est de 97 % avec un taux d'épimérisation de 12,7 %.

EXEMPLE 2

Dans un réacteur double-enveloppe en verre de 500 cm³ équipé d'une arrivée d'azote, d'une sonde de température et d'un réfrigérant, on introduit 50,011 g
30 d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1,13 α oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 à 96 % (soit 53,6 mmoles), 56,81 g d'acide (éthoxy-1 éthoxy)-2 tert.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 propionique-(2R,3S) à 100 % (soit 160,7 mmoles), 33,54 g de dicyclohexylcarbodiimide à 99 % (soit 160,9 mmoles), 1,79 g de pyrrolidino-4 pyridine à 98 % (soit 11,8 mmoles) et 299 cm³ de

INFORMA

F SUR

DE

1.3

3057

4

internat

ment Cl

555

toluène anhydre. On agite vigoureusement pendant 12 heures en maintenant à une température voisine de 25°C.

- Le dosage du milieu réactionnel par chromatographie liquide haute performance montre que le milieu contient 57,00 g de tert.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α (soit 45,7 mmol) et 8,52 g de tert.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2S,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7β,10β taxène-11 yle-13α (soit 6,8 mmol).
- Le rendement total est de 98 % avec un taux d'épimérisation de 13,0 %.

EXEMPLES 3 à 19

- Dans un erlenmeyer de 10 cm³, on introduit 250 mg d'acétoxy-4 benzoyloxy-2α époxy-5β,20 dihydroxy-1,13α oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7β,10β taxène-11 à 96 % (soit 0,27 mmol), 284 mg d'acide (éthoxy-1 éthoxy)-2 tert.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 propionique-(2R,3S) à 100 % (soit 0,80 mmol), 190 mg de dicyclohexylcarbodiimide à 99 % (soit 0,91 mmol), 9 mg de diméthylamino-4 pyridine à 98 % (soit 0,07 mmol) et 3 cm³ de solvant. On agite vigoureusement en maintenant le milieu réactionnel à une température voisine de 30°C.

- Après de 16 à 24 heures d'agitation, le dosage du milieu réactionnel par chromatographie liquide haute performance permet de calculer le rendement d'estérification et le taux d'épimérisation.

Les résultats qui sont obtenus avec différents solvants sont rassemblés dans le tableau suivant.

Exemple	Solvant	Durée de la réaction (heures)	Rendement d'estérification	Taux d'épimérisation (%)
3	Tétrahydrofuranne	17,0	24,5	7,3
4	Diisopropyléther	23,5	87,4	14,2
5	Méthyltert.butyléther	17,0	87,3	12,5
6	Dioxanne	16,2	19,6	10,8
7	Acétonitrile	23,5	58,8	46,9
8	Benzène	16,2	96,0	12,6
9	Toluène	23,5	98,0	13,9
10	Métaxylène	17,0	97,8	14,4
11	Anisole	16,2	94,1	19,2
12	Chlorobenzène	16,2	96,0	17,5
13	Cyclohexane	17,0	61,7	15,8
14	Pentane	16,2	51,0	31,2
15	n-Hexane	23,5	42,1	29,7
16	Heptane	16,2	37,2	21,5
17	Dichloro-1,2 éthane	17,0	92,8	28,9
18	Dichlorométhane	17,0	83,7	26,6
19	Méthylisobutylcétone	16,2	58,8	17,4
20	Acétate d'éthyle	8	75	12,7

EXEMPLE 21

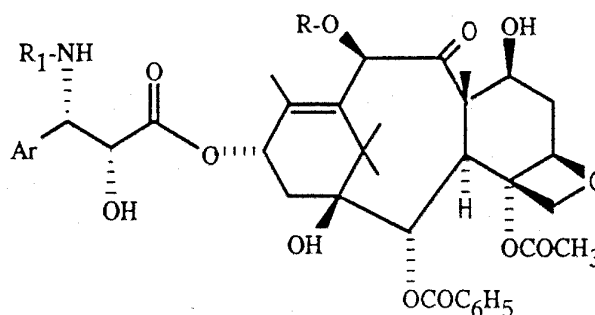
Dans un erlenmeyer de 10 cm³, on charge 503,6 mg d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 dihydroxy-1,13 α oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyl-7 β ,10 β taxène-11 à 96 % (soit 0,54 mmole), 579,0 mg d'acide (éthoxy-1 éthoxy)-2 tert.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 propionique-(2R,3S) à 99 % (soit 1,62 mmole), 357,8 mg de dicyclohexylcarbodiimide à 99 % (soit 1,72 mmole), 45,5 mg de pyrrolidino-4 pyridine à 98 % (soit 0,30 mmole) et 3 cm³ de toluène anhydre. On agite vigoureusement pendant 5 heures 20 minutes en maintenant la température à 45°C.

Le dosage du milieu réactionnel par chromatographie liquide haute performance montre que le milieu contient 559,5 mg de tert.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α (soit 0,45 mmole) et 90,8 mg de tert.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2S,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 α époxy-5 β ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 β ,10 β taxène-11 yle-13 α (soit 0,07 mmole).

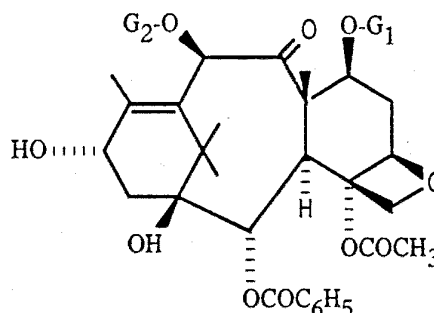
Le rendement total est de 97 % avec un taux d'épimérisation de 13,9 %.

REVENDICATIONS

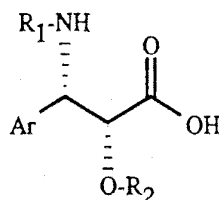
1 - Procédé de préparation de dérivés du taxane de formule générale :



5 dans laquelle Ar représente un radical aryle, R représente un atome d'hydrogène ou le radical acétyle et R₁ représente un radical benzoyle ou tert.butoxycarbonyle par estérification d'un dérivé de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III de formule générale :



10 dans laquelle G₁ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy tel qu'un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle ou un radical trialkylsilyle dont chaque partie alkyle contient 1 à 4 atomes de carbone et G₂ représente le radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy tel que le radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle, au moyen d'un acide de formule générale :



15 dans laquelle Ar et R₁ sont définis comme précédemment et R₂ représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy tel qu'un radical méthoxyméthyle, éthoxy-1 éthyle, benzyloxyméthyle, (β-triméthylsilyléthoxy) méthyle, tétrahydropyrranyle, trichloro-2,2,2 éthoxyméthyle ou trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle, suivie du

remplacement des groupements protecteurs G₁, G₂ et G₂ du produit obtenu par des atomes d'hydrogène, caractérisé en ce que l'estérification est effectuée à une température comprise entre -10 et 60°C.

2 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée dans un solvant organique choisi parmi les éthers, les cétones, les esters, les nitriles, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques chlorés, les hydrocarbures aromatiques.

3 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que le solvant est choisi parmi les esters, les hydrocarbures aromatiques.

4 - Procédé selon l'une des revendications 1, 2 ou 3 caractérisé en ce que l'on opère en présence d'un agent de condensation et d'un agent d'activation.

5 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'agent de condensation est un carbodiimide.

6 - Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'agent d'activation est une aminopyridine.

7 - Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que le carbodiimide est le dicyclohexylcarbodiimide.

8 - Procédé selon la revendication 6 caractérisé en ce que l'aminopyridine est la diméthylamino-4 pyridine ou la pyrrolidino-4 pyridine.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/00110

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl.5 C07D305/14 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) Int.Cl.5 C07D 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 practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 336 840 (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE) 11 October 1989 see page 2, line 54 - page 3, line 33 & US,A,4 924 011 cited in the application ---	1-8
X	EP,A,0 336 841 (RHONE-POULENC SANTE) 11 October 1989 see page 2, line 43 - page 3, line 27 & US,A,4 924 012 cited in the application ----	1-8
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family 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 07 May 1993 (07.05.93)		Date of mailing of the international search report 14 May 1993 (14.05.93)
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9300110
SA 70260

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

07/05/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0336840	11-10-89	FR-A- 2629818	13-10-89
		AU-A- 3251989	12-10-89
		JP-A- 1305076	08-12-89
		US-A- 4924011	08-05-90

EP-A-0336841	11-10-89	FR-A- 2629819	13-10-89
		AU-A- 3242689	12-10-89
		JP-A- 1305077	08-12-89
		US-A- 4924012	08-05-90

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 93/00110

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB CIB 5 C07D305/14		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	C07D	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie ^o	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
X	EP,A,0 336 840 (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE) 11 Octobre 1989 voir page 2, ligne 54 - page 3, ligne 33 & US,A,4 924 011 cité dans la demande ---	1-8
X	EP,A,0 336 841 (RHONE-POULENC SANTE) 11 Octobre 1989 voir page 2, ligne 43 - page 3, ligne 27 & US,A,4 924 012 cité dans la demande -----	1-8
^o Catégories spéciales de documents cités: ¹¹ "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 postérieurement à la date de dépôt international ou à 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 "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		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 07 MAI 1993		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 14. 05. 93
Administration chargée de la recherche internationale OFFICE EUROPEEN DES BREVETS		Signature du fonctionnaire autorisé RUSSELL F. ENGLISH

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9300110
SA 70260

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

07/05/93

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0336840	11-10-89	FR-A- 2629818	13-10-89
		AU-A- 3251989	12-10-89
		JP-A- 1305076	08-12-89
		US-A- 4924011	08-05-90

EP-A-0336841	11-10-89	FR-A- 2629819	13-10-89
		AU-A- 3242689	12-10-89
		JP-A- 1305077	08-12-89
		US-A- 4924012	08-05-90

EPO FORM P0472

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82