PCT ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 6 :
A61K 31/165

A1

(11) Numéro de publication internationale: **WO 99/25329**

(43) Date de publication internationale: 27 mai 1999 (27.05.99)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/02478

(22) Date de dépôt international: 19 novembre 1998 (19.11.98)

(30) Données relatives à la priorité:
97/14519 19 novembre 1997 (19.11.97) FR

(71) Déposant *(pour tous les Etats désignés sauf US)*: INSTITUT CURIE [FR/FR]; 26, rue d'Ulm, F–75248 Paris Cedex 05 (FR).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants *(US seulement)*: ESTEVE, Marc [FR/FR]; 17, avenue de la Libération, F–94100 Saint–Maur des Fosses (FR). GERTNER, Jacques [FR/FR]; 25, rue de l'Ouest, F–75014 Paris (FR).

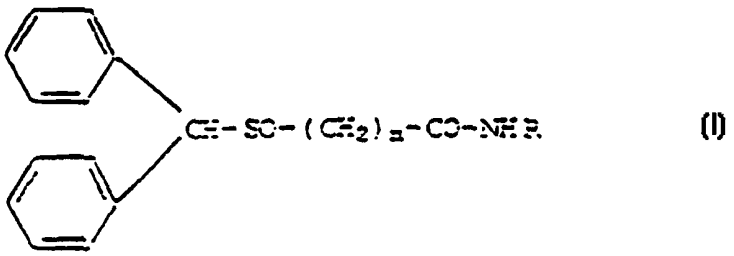
(74) Mandataires: PEAUCELLE, Chantal etc.; Cabinet Armengaud Ainé, 3, avenue Bugeaud, F–75116 Paris (FR).

(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée
Avec rapport de recherche internationale.
Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.

(54) Title: USE OF SULPHINYL BENZHYDRYL DERIVATIVES FOR TREATING DRUG–INDUCED SLEEPINESS

(54) Titre: UTILISATION DE DERIVES DE BENZHYDRYL SULFINYLE POUR TRAITER LA SOMNOLENCE D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE



(I)

(57) Abstract

The invention concerns the use for making medicines with waking effect in conditions of disorders affecting wakefulness related to morphine treatment, of sulphinyl benzhydryl compounds of formula (I) in which: each of the cycles is substituted by one or several groups F, Cl, Br, CF_3, NO_2, NH_2, C_1–C_4 alkyl, C_1–C_4 alkoxy, methylenedioxy; R is –OH, H, C_1–C_4 alkyl, C_1–C_4 hydroxyalkyl, or R_1R_2N–Y–, where Y is a hydrocarbon radical in C_1–C_4 with linear or branched chain; n is a whole number equal to 1, 2 or 3; and their additive salts when R comprises a basic radical. Said medicines enable to reduce sleepiness in patients without affecting the antalgic effect of morphine.

(57) Abrégé

L'invention concerne l'utilisation, pour la fabrication de médicaments à effet d'éveil dans des situations de troubles de la vigilance liés à un traitement morphinique, des composés de benzhydryl sulfinyle de formule (I), dans laquelle, chacun des cycles est substitué par un ou plusieurs groupes F, Cl, Br, CF_3, NO_2, NH_2, alkyle en C_1–C_4, alcoxy en C_1–C_4, méthylènedioxy; R est –OH, H, alkyle en C_1–C_4, hydroxyalkyle en C_1–C_4, ou R_1R_2N–Y–, où Y est un reste hydrocarboné en C_1–C_4 à chaîne linéaire ou ramifiée; n est un entier égal à 1, 2 ou 3; et leurs sels d'addition lorsque R comporte un reste basique. Ces médicaments permettent de réduire l'état de somnolence des patients sans affecter l'effet antalgique de la morphine.

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.

AL	Albanie	**ES**	Espagne	**LS**	Lesotho	**SI**	Slovénie
AM	Arménie	**FI**	Finlande	**LT**	Lituanie	**SK**	Slovaquie
AT	Autriche	**FR**	France	**LU**	Luxembourg	**SN**	Sénégal
AU	Australie	**GA**	Gabon	**LV**	Lettonie	**SZ**	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	**GB**	Royaume-Uni	**MC**	Monaco	**TD**	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	**GE**	Géorgie	**MD**	République de Moldova	**TG**	Togo
BB	Barbade	**GH**	Ghana	**MG**	Madagascar	**TJ**	Tadjikistan
BE	Belgique	**GN**	Guinée	**MK**	Ex-République yougoslave de Macédoine	**TM**	Turkménistan
BF	Burkina Faso	**GR**	Grèce			**TR**	Turquie
BG	Bulgarie	**HU**	Hongrie	**ML**	Mali	**TT**	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	**IE**	Irlande	**MN**	Mongolie	**UA**	Ukraine
BR	Brésil	**IL**	Israël	**MR**	Mauritanie	**UG**	Ouganda
BY	Bélarus	**IS**	Islande	**MW**	Malawi	**US**	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	**IT**	Italie	**MX**	Mexique	**UZ**	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	**JP**	Japon	**NE**	Niger	**VN**	Viet Nam
CG	Congo	**KE**	Kenya	**NL**	Pays-Bas	**YU**	Yougoslavie
CH	Suisse	**KG**	Kirghizistan	**NO**	Norvège	**ZW**	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	**KP**	République populaire démocratique de Corée	**NZ**	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			**PL**	Pologne		
CN	Chine	**KR**	République de Corée	**PT**	Portugal		
CU	Cuba	**KZ**	Kazakstan	**RO**	Roumanie		
CZ	République tchèque	**LC**	Sainte-Lucie	**RU**	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	**LI**	Liechtenstein	**SD**	Soudan		
DK	Danemark	**LK**	Sri Lanka	**SE**	Suède		
EE	Estonie	**LR**	Libéria	**SG**	Singapour		

UTILISATION DE DERIVES DE BENZHYDRYL SULFINYLE POUR TRAITER LA SOMNOLENCE D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE

L'invention a pour objet une nouvelle utilisation en thérapeutique de dérivés de benzhydryl sulfinyle.

Elle concerne, plus spécialement, l'utilisation de tels dérivés dans des situations de troubles de la vigilance liés à un traitement anti-douleur tel qu'appliqué dans des pathologies lourdes comme le cancer, ou pour les séquelles douloureuses d'affections graves.

40% environ des patients cancéreux ont en effet au cours de l'évolution de leur maladie à faire face à la douleur.

Celle-ci survient soit du fait de la progression défavorable du cancer, soit du fait de séquelles des différents traitements entrepris.

L'Organisation Mondiale pour la Santé a établi, il y a plusieurs années, un certain nombre de principes pour la prise en charge de la douleur en cancérologie. Elle a notamment rappelé la place importante que devait tenir la morphine dans ce traitement.

Grâce à cette impulsion, et malgré les préjugés culturels tournant autour de la morphine, ce produit est maintenant prescrit et accepté de plus en plus facilement.

Si sa grande efficacité sur le plan antalgique n'est plus à démontrer, on ne peut pas passer sous silence ses effets secondaires, en particulier la somnolence qu'elle provoque. Les différentes études qui l'ont évaluée rapportent qu'elle gène 30 à 50% des patients sous morphine

lorsque celle-ci est prise dans le cadre d'un traitement chronique du cancer.

Les démarches de recherche actuelles dans le traitement de la douleur sont en majorité orientées vers la perspective de voir diminuer ces effets secondaires, et tout particulièrement la somnolence.

Les produits dont dispose le clinicien à ce jour sont essentiellement des dérivés amphétaminiques. Cependant de tels dérivés sont à l'origine d'inconvénients majeurs, liés à leurs effets cardiovasculaires et neuropsychiques indésirables d'une part, et de dépendance lors de l'usage à long terme, d'autre part.

En recherchant une solution à ce problème, les inventeurs se sont orientés vers l'évaluation des effets, dans un contexte de traitement morphinique, de composés connus pour leur pouvoir éveillant et leur capacité à stimuler la vigilance.

Ils ont pu ainsi vérifier que, de manière inattendue, de tels composés antagonisaient sélectivement l'effet hypnogène de la morphine, sans affecter son activité antalgique, et ce sans créer d'autres inconvénients.

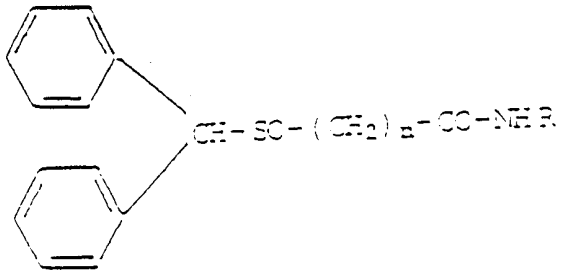
Il a également été vérifié que ces effets antagonistes sélectifs s'exerçaient aussi vis-à-vis des états de somnolence induits par les médicaments classiquement administrés avec la morphine, tels que les antalgiques, anti-dépresseurs et anxyolytiques.

L'invention vise donc l'utilisation, pour la fabrication de médicaments, de composés capables d'exercer un effet éveillant dans des situations de troubles de la vigilance liés à un traitement morphinique (cette expression englobant l'utilisation de morphine ou dérivés

de celle-ci avec le cas échéant les médicaments couramment utilisés dans ce type de contexte).

Elle vise également de nouvelles présentations pharmaceutiques permettant d'obtenir conjointement l'ensemble des effets recherchés.

Conformément à l'invention, on utilise, pour la fabrication desdits médicaments, des composés de benzhydryl sulfinyle répondant à la formule générale (I),

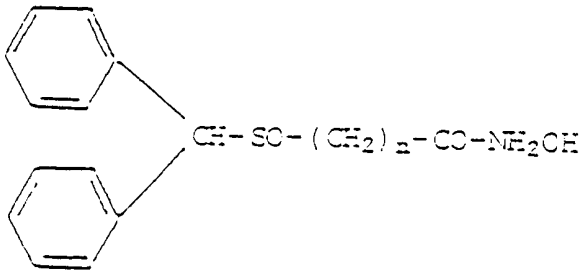


dans laquelle,

- chacun des cycles peut être substitué par un ou plusieurs groupes F, Cl, Br, CF_3, NO_2, NH_2, alkyle en C_1-C_4, alkoxy en C_1-C_4, méthylènedioxy ;
- R représente un groupe hydroxyle, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4, un groupe hydroxyalkyle en C_1-C_4, ou un groupe R_1R_2N-Y-, où Y est un reste hydrocarboné en C_1-C_4 à chaîne linéaire ou ramifiée ;
- n est un entier égal à 1,2 ou 3 ; et leurs sels d'addition lorsque R comporte un reste basique.

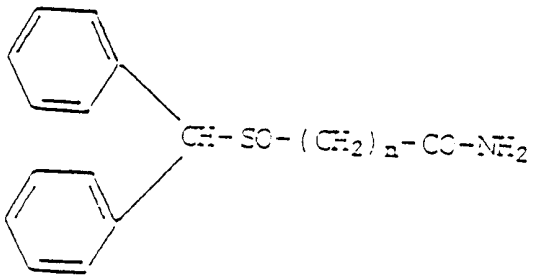
De manière préférée, R représente un groupe -OH ou un atome d'hydrogène.

L'invention vise en particulier l'utilisation de l'acide benzhydryl sulfinyl-acétohydroxamique de formule (II),



désigné par adrafinil selon la dénomination comme internationale et commercialisé sous la marque Olmifon®.

Elle vise tout spécialement l'utilisation de son métabolite, à savoir le benzhydryl sulfinyl acétamide de formule (III),



répondant à la dénomination commune internationale de modafinil et commercialisé sous la marque Modiodal®.

Les composés utilisés selon l'invention sont connus pour leur activité sélective de stimulation de l'éveil et de la vigilance et sont largement utilisés pour le traitement de la narcolepsie et de l'hypersomnie idiopathique.

De manière surprenante, utilisés dans le contexte d'un traitement morphinique, associé le cas échéant à l'administration d'anti-dépresseurs et/ou anxiolytiques et/ou antalgiques, ils permettent de réduire considérablement l'état de somnolence, évalué selon

l'échelle Epworth, tout en assurant le maintien des propriétés antalgiques de la morphine et celles des médicaments anti-dépresseurs, anxiolytiques ou antalgiques. Le patient se trouve ainsi rétabli dans une vie relationelle satisfaisante.

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, lesdits médicaments renferment au moins un composé de formule (I), à raison de 50 à 600 mg de préférence de 100 à 300 mg.

Lors de l'élaboration des médicaments, les principes actifs sont mélangés avec les véhicules pharmaceutiquement acceptables pour le mode d'administration choisi.

Ainsi pour une administration par voie orale, les médicaments sont préparés sous forme de gélules, comprimés, dragées, capsules, et analogues.

Pour l'administration par voie injectable, les médicaments se présentent sous forme de solutions dans des ampoules injectables.

On peut également avoir recours à une administration par voie transcutanée, sous forme de patch.

Comme exposé dans les exemples, des résultats très favorables ont été obtenus en clinique avec des administrations de 200 à 400 mg environ par jour de Modiodal®, en 1 ou 2 prises, et de 1200 à 1800 mg environ par jour d'Olmifon® en 2 prises.

Selon un autre aspect mettant à profit les effets résultant de l'administration conjointe d'antalgiques, et/ou d'anti-dépresseurs et/ou anxiolytiques d'une part, et de produits stimulants la vigilance d'autre part, l'invention fournit une présentation pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle renferme respectivement les deux

types de médicaments, avec une notice d'information appropriée.

Dans cette présentation, les médicaments sont sous les formes galéniques appropriées pour la voie d'administration choisie.

Afin d'illustrer l'invention, sans toutefois en limiter sa portée, on rapporte ci-après les résultats d'observations effectuées sur des patients, de manière confidentielle, dans le cadre d'une hospitalisation. Le consentement des patients a été obtenu après leur avoir expliqué les modalités compassionelles de la prescription.

CAS N°1

Madame M. née, en 1937, est atteinte d'un cancer du sein droit depuis 1991. Après avoir subi un traitement local chirurgical et radiothérapeutique, elle présente en 1993 les premières douleurs révélatrices d'une diffusion métastique osseuse.

Un traitement chimiothérapique est immédiatement instauré.

Ces premières difficultés douloureuses la conduisent en consultation sur la douleur, où est initié rapidement un traitement morphinique. Celui-ci la soulage, mais occasionne un degré de somnolence important allant jusqu'à limiter, voire arrêter, sa prescription à la demande de la patiente. Entre 1994 et 1997 Madame M. est régulièrement suivie à la consultation de la douleur.

Le traitement morphinique est repris à plusieurs reprises du fait de la survenue d'épisodes douloureux en rapport avec l'éclosion de nouveaux foyers métastatiques

osseux, puis arrêté lorsque l'efficacité du traitement radiothérapique, alors institué, est obtenu.

A partir de janvier 1996, le traitement morphinique ne pourra plus être interrompu. Son efficacité est modérée du fait de la limitation de sa progression en posologies eu égard à la somnolence qu'il occasionne.

Devant la progression des phénomènes douloureux, fin octobre 1997, la patiente est hospitalisée. A ce moment, la posologie du Moscontin® est à 100 mg deux fois par 24 heures, son score EVA est à 60, sa somnolence évaluée sur l'échelle d'Epworth est à 20. Une augmentation du Moscontin® à 160 mg deux fois par 24 heures est effectuée. Après stabilisation du niveau antalgique à un score EVA de 30, un traitement par Modiodal®, initialement à la posologie de 100 mg puis rapidement à 200 mg est instauré. Cette posologie permet de voir son score d'Epworth chuter au-dessous de 10. Cette qualité d'éveil lui a permis une reprise des relations familiales de meilleure qualité. L'efficacité de l'analgésie et son meilleur niveau de vigilance lui ont rendu possibles des promenades accompagnées. Il est a noter aussi chez cette patiente une reprise alimentaire se traduisant par une prise pondérale de 2 kgs en 10 jours.

CAS N°2

Madame B. née, en 1952, présente depuis 1987 un cancer du sein.

Son évolution s'est faite sur le mode métastatique aux niveaux pulmonaire, hépatique et osseux.

En septembre 1997, apparaissent des douleurs très invalidantes costales droites qui la conduisent à la consultation de la douleur. Conjointement à des flashs de radiothérapie, est débuté un traitement antalgique qui associe dextropropoxyphène, paracétamol et clonazépam. La patiente a déjà au cours de sa maladie pris de la morphine orale et redoute ce produit du fait de ses effets hypnotiques. Elle souhaite continuer d'exercer son métier. Devant la persistance des phénomènes douloureux le passage à la morphine orale s'avère obligatoire. Le traitement se fait par Skénan®, à la dose de 30 mg, deux fois par 24 heures. On revoie au bout de 48 heures la patiente. Elle évalue sa douleur à 30 sur l'échelle EVA, mais se sent très somnolente. Elle ne souhaite pas augmenter la posologie morphinique. Sept jours plus tard la patiente consulte à nouveau, la douleur est côtée à 60 et son état de somnolence est important, côté à 16 sur l'échelle d'Epworth. L'hospitalisation dans le but d'équilibrer douleur et somnolence est acceptée.

Les doses de Skénan® sont doublées d'emblée et on leur associe immédiatement 200 mg de Modiadal®. Le résultat est rapidement favorable tant sur le plan antalgique (EVA 20) qu'au niveau de la vigilance (cotation inférieure à 10). A la sortie de l'hôpital Madame B. a pu reprendre ses activités professionnelles.

CAS N°3

Monsieur L., né en 1922, est traité depuis 1994 pour un cancer de la prostate. En juillet 1997 une localisation vertébrale cervicale se révèle par des signes de compression médullaire. Une laminectomie est pratiquée dans un premier temps suivie d'une radiothérapie. Ces traitements vont permettre de stabiliser les lésions neurologiques. Cependant Monsieur L. va conserver des douleurs cervicales qui amènent à débuter un traitement antalgique par morphine orale à libération prolongée. Ce traitement, consistant à administrer du Moscontin®, à raison de 30 mg, deux fois par 24 heures, sera mal supporté tant sur le plan digestif (nausées) que cognitif (désorientation importante). Une première hospitalisation est proposée. Elle permettra la mise en route d'un traitement par morphine sous-cutanée, en continu, à la seringue électrique associé à du Clonazépam par voie orale. Le patient sort de l'hôpital, la côtation de sa douleur sur l'échelle EVA est à 30. Il persiste cependant une somnolence importante.

Sur le plan vertébral, les signes de compression neurologique vont réapparaître progressivement. Les conditions de soin devenant difficiles à domicile, Monsieur L. est réhospitalisé mi-octobre. A l'arrivée en hospitalisation, sa douleur cervicale est toujours contrôlée par une dose modérée de morphine (40 mg) par voie sous-cutanée. Il présente cependant un état de somnolence majeur empêchant tout dialogue suivi avec sa famille. (20 sur l'échelle d'Epworth). Un traitement par Modiodal® 100 mg, puis 200 mg, va lui permettre de recouvrir un état de vigilance nettement supérieur côté à 12.

CAS N°4

Madame Q., née en 1929, 0a été énuclée de l'oeil gauche en 1995 pour un mélanome de la choroïde au-dessus de toute ressource thérapeutique conservatrice. En 1997, apparaissent des métastases hépatiques pour lesquelles un traitement chimiothérapique est effectué. Au mois d'octobre 1997, elle consulte pour des douleurs vertébrales côtées 60 à l'EVA. Un traitement morphinique par voie orale Moscontin®, 100 mg x 2) va permettre de stabiliser ces phénomènes douloureux (EVA = 40), mais au prix d'un état de somnolence invalidant. Une hospitalisation dans le but de régler le problème de la somnolence est acceptée par la patiente. Un traitement par modafinil va permettre, à la dose de 300 mg, progressivement obtenue, de voir passer l'index de somnolence de 23 à 11.

CAS N°5

Madame B., née en 1911, est suivie pour un cancer du sein. Son évolution métastatique s'est faîte au niveau osseux. Elle présente une métastase sus cotyloïdienne très douloureuse lui empêchant toute mobilité de la hanche. Une radiothérapie n'a pu régler le problème algique. Un traitement morphinique va être instituer à domicile, il va très rapidement entraîner une somnolence forte, rendant les soins à la maison impossibles. L'antalgie n'est pas correctement obtenue (EVA = 40). L'hospitalisation va permettre de régler le problème antalgique en utilisant la morphine par voie sous-cutanée à raison de 40 mg (équivalent-dose supérieur à la dose qu'elle prenait par

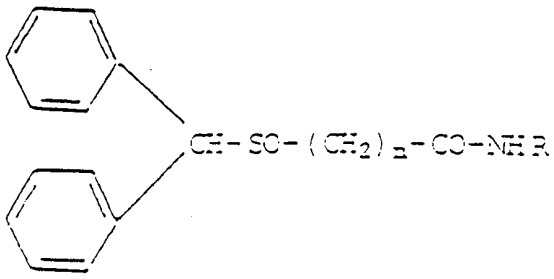
voie orale) ainsi que la somnolence, par une dose de 200 mg de modafinil par jour (l'index de somnolence va passer de 22 à 15).

Ces cas pilotes montrent l'efficacité du modafinil sur la somnolence morphinique, voire sur celle associée au clonazépam.

L'invention fournit ainsi les moyens d'activer les structures d'éveil d'un patient sous traitement morphinique entraînant un état de somnolence, sans effet sur le système périphérique. L'invention permet en particulier un retour au moins partiel, voire total, à une condition physique normale pour le patient atteint d'un cancer ou souffrant de séquelles douloureuses d'affections graves. Elle permet également d'augmenter la tolérance à la morphine.

REVENDICATIONS

1. Utilisation, pour la fabrication de médicaments à effet d'éveil dans des situations de troubles de la vigilance liés à un traitement morphinique, des composés de benzhydryl sulfinyle répondant à la formule générale (I),

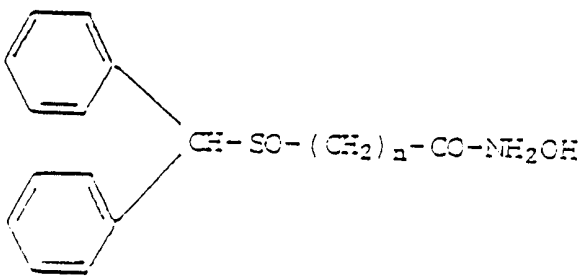


dans laquelle,

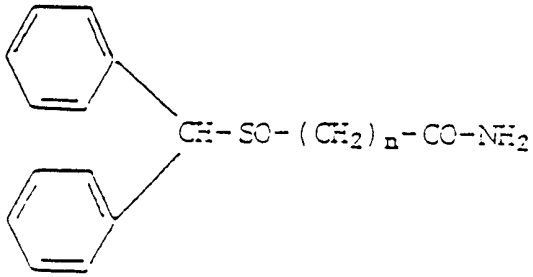
- chacun des cycles peut être substitué par un ou plusieurs groupes F, Cl, Br, CF_3, NO_2, NH_2, alkyle en C_1-C_4, alkoxy en C_1-C_4, méthylènedioxy ;
- R représente un groupe hydroxyle, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4, un groupe hydroxyalkyle en C_1-C_4, ou un groupe R_1R_2N-Y-, où Y est un reste hydrocarboné en C_1-C_4 à chaîne linéaire ou ramifiée ;
- n est un entier égal à 1,2 ou 3 ; et leurs sels d'addition lorsque R comporte un reste basique.

2.- Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que R représente un groupe -OH ou un atome d'hydrogène.

3.- Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que le composé de benzhydryl sulfinyle est l'acide benzhydryl sulfinyl-acétohydroxamique de formule (II),



4. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que le composé de benzhydryl sulfinyle est le benzhydryl sulfinyl-acétamide de formule (III),



5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que lesdits médicaments renferment les composés de benzhydryl sulfinyle à raison de 50 à 600 mg, de préférence de 100 à 300 mg.

6. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que les médicaments sont préparés pour une administration par voie orale, sous forme de gélules, comprimés, dragées ou capsules.

7.- Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que les médicaments sont préparés pour une administration par voie injectable, sous forme de solutions dans des ampoules injectables.

8. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que les médicaments sont préparés pour une administration par voie transcutanée, sous forme de patch.

9. Présentations pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment des médicaments antalgiques et/ou anti-dépresseurs et/ou anxiolytiques d'une part, et des

médicaments à effet stimulant de la vigilance d'autre part, avec une notice d'information.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr nal Application No
PCT/FR 98/02478

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/165

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 6 A61K

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ROTH T. ET AL: "Etiologies and sequelae of excessive daytime sleepiness" CLINICAL THERAPEUTICS, 1996, 18/4 (562-576), XP002075153 USA	1,2,4
Y	see page 562, left-hand column, line 23 - right-hand column, line 8 see page 570, left-hand column, line 30-38 * page 571, table *	5-8

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] 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	Date of mailing of the international search report
26 February 1999	15/03/1999

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
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	Mair, J

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr ıal Application No
PCT/FR 98/02478

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RAMBERT F A ET AL: "PSYCHOPHARMACOLOGICAL STUDIES WITH ADRAFINIL A UNIQUE BEHAVIORAL PROFILE IN MICE" J PHARMACOL (PARIS), 17 (1). 1986. 37-52., XP002075154	1-3
Y	see abstract see page 43, right-hand column, line 4-13 see page 44; figure 6	5-8
X	GB 1 584 462 A (LABARATOIRE L. LAFON) 11 February 1981	9
Y	see the whole document	5-8
X	"British National Formulary" 1986 , THE PHARMACEUTICAL PRESS , LONDON XP002094890 11 see page 156 see page 166	9

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ FR 98/ 02478

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see supplementary sheet CONTINUATION OF INFORMATION PCT/ ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International application No.
PCT/FR 98/ 02478

see supplementary sheet CONTINUATION OF INFORMATION PCT/ISA/210

Claims partially searched: 1, 2, 5-8
Owing to the large number of compounds defining the general formula of Claim 1 theoretically, the search had to be limited for economic reasons. The search was restricted to the compounds mentioned in the claims and for which pharmacological data are mentioned and to the general concept of the application.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Interr ıal Application No
PCT/FR 98/02478

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1584462 A	11-02-1981	BE 865468 A	02-10-1978
		CA 1091679 A	16-12-1980
		CH 628026 A	15-02-1982
		DE 2809625 A	05-10-1978
		DK 140878 A,B,	01-10-1978
		FR 2385693 A	27-10-1978
		IE 46566 B	27-07-1983
		JP 1400453 C	28-09-1987
		JP 53121724 A	24-10-1978
		JP 62009103 B	26-02-1987
		LU 79335 A	28-09-1978
		LU 90153 A	16-02-1998
		NL 7803432 A,C	03-10-1978
		US 4177290 A	04-12-1979

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem: Internationale No
PCT/FR 98/02478

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K31/165

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 6 A61K

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	ROTH T. ET AL: "Etiologies and sequelae of excessive daytime sleepiness" CLINICAL THERAPEUTICS, 1996, 18/4 (562-576), XP002075153 USA	1,2,4
Y	voir page 562, colonne de gauche, ligne 23 - colonne de droite, ligne 8 voir page 570, colonne de gauche, ligne 30-38 * page 571, tableau *	5-8

-/--

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] 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'appartenenant 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'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'inven tion 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	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
26 février 1999	15/03/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
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	Mair, J

1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem: Internationale No
PCT/FR 98/02478

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	RAMBERT F A ET AL: "PSYCHOPHARMACOLOGICAL STUDIES WITH ADRAFINIL A UNIQUE BEHAVIORAL PROFILE IN MICE" J PHARMACOL (PARIS), 17 (1). 1986. 37-52., XP002075154	1-3
Y	voir abrégé voir page 43, colonne de droite, ligne 4-13 voir page 44; figure 6	5-8
X	GB 1 584 462 A (LABARATOIRE L. LAFON) 11 février 1981	9
Y	voir le document en entier	5-8
X	"British National Formulary" 1986 , THE PHARMACEUTICAL PRESS , LONDON XP002094890 11 voir page 156 voir page 166	9

1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D. .ande internationale n°
PCT/FR 98/ 02478

Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n^{os}
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

2. ☒ Les revendications n^{os} –
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
Voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210

3. ☐ Les revendications n^{os}
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.

3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n ^{os}

4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n ^{os}

Remarque quant à la réserve

☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.

☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Revendications recherchées partiellement: 1,2,5-8
A cause du grand nombre de composés, que définit théoriquement la formule générale de la revendication 1, la recherche a du être limitée pour des raisons économiques. La recherche a été restreinte aux composés mentionnées dans les revendications et pour lesquels des données pharmacologiques sont mentionnées et à l'idée générale de l'application.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No
PCT/FR 98/02478

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
GB 1584462 A	11-02-1981	BE 865468 A	02-10-1978
		CA 1091679 A	16-12-1980
		CH 628026 A	15-02-1982
		DE 2809625 A	05-10-1978
		DK 140878 A,B,	01-10-1978
		FR 2385693 A	27-10-1978
		IE 46566 B	27-07-1983
		JP 1400453 C	28-09-1987
		JP 53121724 A	24-10-1978
		JP 62009103 B	26-02-1987
		LU 79335 A	28-09-1978
		LU 90153 A	16-02-1998
		NL 7803432 A,C	03-10-1978
		US 4177290 A	04-12-1979