

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 14.02.11.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 17.08.12 Bulletin 12/33.

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

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : LES LABORATOIRES SERVIER —
FR.

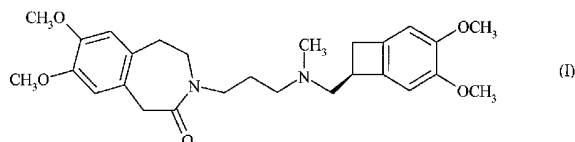
⑦2 Inventeur(s) : PEGLION JEAN LOUIS et DESSIN-
GES AIMEE.

⑦3 Titulaire(s) : LES LABORATOIRES SERVIER.

⑦4 Mandataire(s) : LES LABORATOIRES SERVIER.

⑤4 NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DE L'IVABRADINE ET DE SES SELS D'ADDITION A UN ACIDE
PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE.

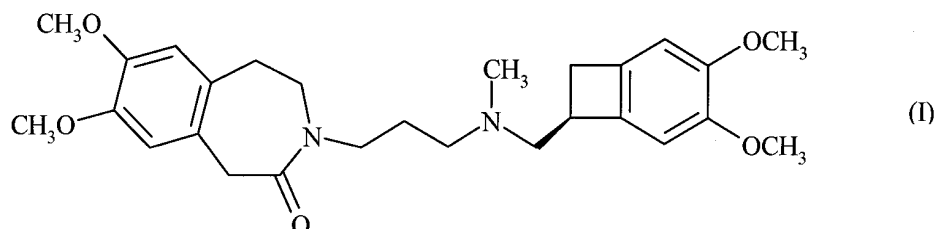
⑤7 Procédé de synthèse de l'ivabradine de formule (I):



et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutique-
ment acceptable.



La présente invention concerne un procédé de synthèse de l'ivabradine de formule (I) :



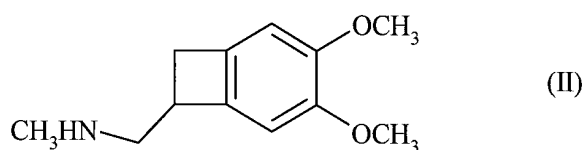
ou 3-{3-[[[(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}(méthyl)amino]propyl}-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one,

5 de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et de leurs hydrates.

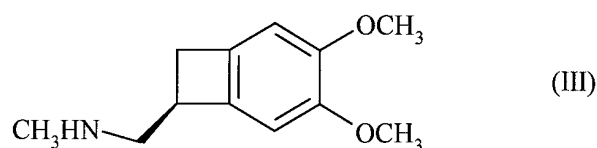
L'ivabradine, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement son chlorhydrate, possèdent des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques très intéressantes, notamment des propriétés bradycardisantes, qui rendent ces composés utiles dans le traitement ou la prévention des différentes situations cliniques d'ischémie myocardique telles que l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde et les troubles du rythme associés, ainsi que dans les différentes pathologies comportant des troubles du rythme, notamment supra-ventriculaires, et dans l'insuffisance cardiaque.

La préparation et l'utilisation en thérapeutique de l'ivabradine et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement de son chlorhydrate, ont été décrits dans le brevet européen EP 0 534 859.

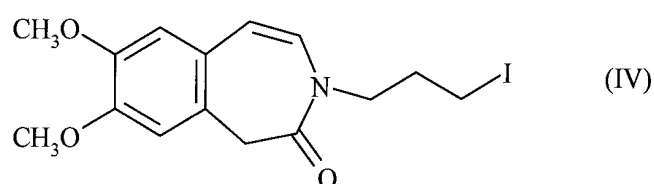
Ce brevet décrit la synthèse du chlorhydrate de l'ivabradine à partir du composé de formule (II) :



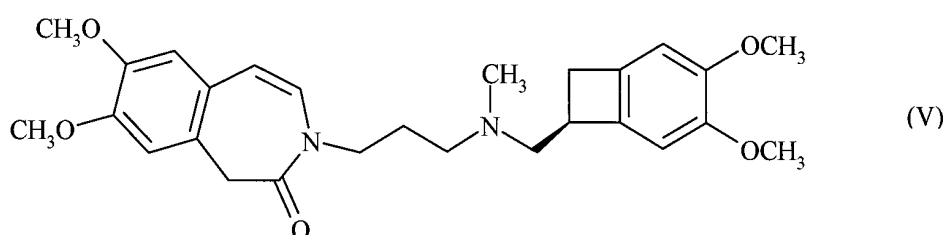
qui est dédoublé pour conduire au composé de formule (III) :



qui est mis en réaction avec le composé de formule (IV) :



5 pour conduire au composé de formule (V) :

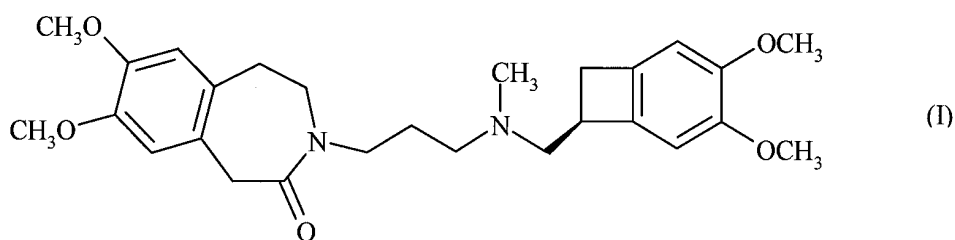


dont l'hydrogénation catalytique conduit à l'ivabradine, qui est alors transformée en son chlorhydrate.

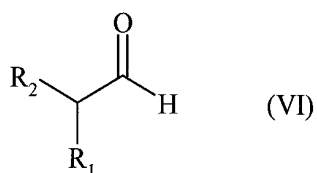
10 L'inconvénient de cette voie de synthèse est de ne conduire à l'ivabradine qu'avec un rendement de 1%.

Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir y accéder avec un procédé de synthèse performant, conduisant à l'ivabradine avec un bon rendement.

La présente invention concerne un procédé de synthèse de l'ivabradine de formule (I):

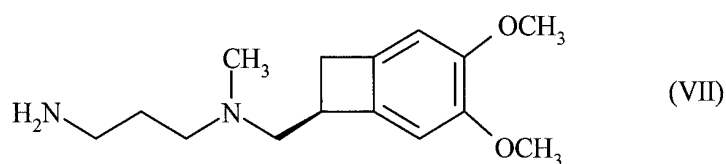


caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (VI):



dans laquelle R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent des groupements alkoxy (C_1-C_6)
 5 linéaires ou ramifiés, ou bien forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane,

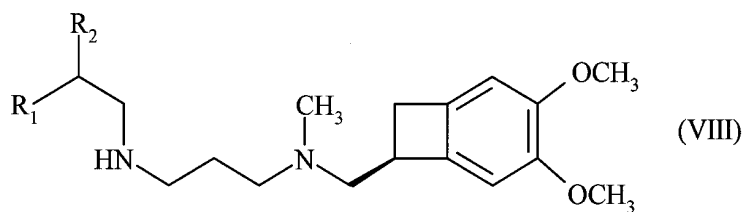
à une réaction d'amination réductrice par le composé de formule (VII) :



en présence d'un agent de réduction,

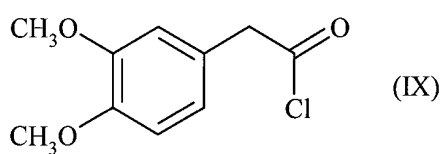
10 dans un solvant organique, un mélange de solvants organiques ou un mélange de solvant organique et d'eau,

pour conduire au composé de formule (VIII) :



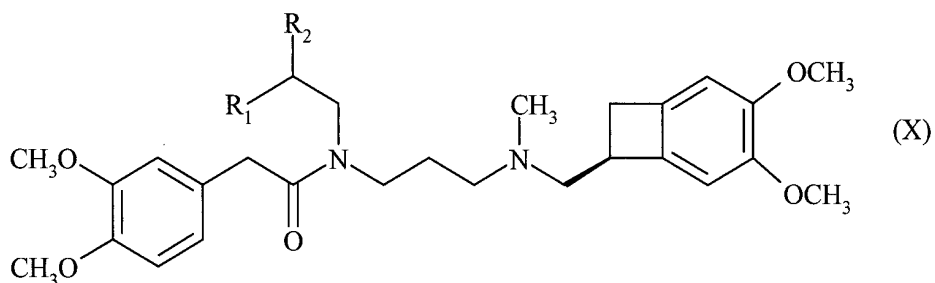
dans laquelle R_1 et R_2 , sont tels que définis précédemment,

lequel est soumis à une réaction de condensation avec le composé de formule (IX) :



5 en présence d'une base dans un solvant organique,

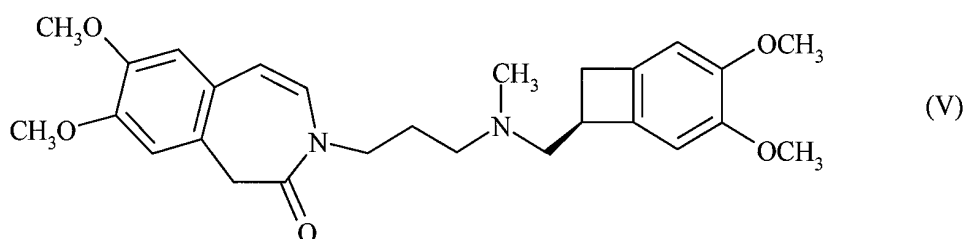
pour conduire au composé de formule (X) :



dans laquelle R_1 et R_2 , sont tels que définis précédemment,

lequel est soumis à une réaction de cyclisation en milieu acide pour conduire au composé de

10 formule (V) :



lequel est soumis à une réaction d'hydrogénation pour conduire à l'ivabradine de formule (I), qui peut éventuellement être transformée en ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, choisi parmi les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique et camphorique, et en leurs hydrates.

Une liste d'agents de réduction pouvant être utilisés pour effectuer une réaction d'amination réductrice est disponible dans les ouvrages de référence *Comprehensive Organic Transformations* (Richard C. Larock, VCH Publishers 1989, pp 421-425) et *Advanced Organic Chemistry Fourth Edition* (Jerry March, Wiley Interscience 1992, pp 898-900).

Parmi les agents de réduction pouvant être utilisés pour effectuer la réaction d'amination réductrice du composé de formule (VI) par le composé de formule (VII), on peut citer à titre non limitatif le triacétoxyborohydrure de sodium, le cyanoborohydrure de sodium et le dihydrogène en présence d'un catalyseur tel que le palladium, le platine, le nickel, le ruthénium, le rhodium, ainsi que leurs dérivés, notamment sous forme supportée ou sous forme d'oxydes.

L'agent de réduction préférentiellement utilisé pour effectuer la réaction d'amination réductrice du composé de formule (VI) par le composé de formule (VII) est le dihydrogène en présence de palladium sur charbon.

La réaction d'amination réductrice du composé de formule (VI) par le composé de formule (VII) est préférentiellement conduite à une pression de dihydrogène comprise entre 0,5 et 1,5 bar.

Parmi les solvants pouvant être utilisés pour effectuer la réaction d'amination réductrice du composé de formule (VI) par le composé de formule (VII), on peut citer à titre non limitatif le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, le 1,2-dichloroéthane, les acétates, les alcools, préférentiellement l'éthanol, le méthanol ou l'isopropanol, le toluène et le xylène.

Le solvant préférentiellement utilisé pour effectuer la réaction d'amination réductrice du composé de formule (VI) par le composé de formule (VII) est constitué par un mélange d'éthanol et d'eau.

5 La réaction d'amination réductrice du composé de formule (VI) par le composé de formule (VII) est préférentiellement conduite à une température comprise entre 0°C et 40°C.

Parmi les solvants organiques pouvant être utilisés dans la réaction entre les composés de formule (VIII) et (IX), on peut citer à titre non limitatif le toluène, le dichlorométhane, le 2-méthyltétrahydrofurane, le chlorobenzène, le 1,2-dichloroéthane, le chloroforme et le dioxane.

10 Le solvant organique préférentiellement utilisé dans la réaction entre les composés de formule (VIII) et (IX) est le dichlorométhane.

La réaction entre les composés de formule (VIII) et (IX) est préférentiellement conduite à une température comprise entre 0 et 40°C.

15 Parmi les bases qui peuvent être utilisées dans la réaction entre les composés de formule (VIII) et (IX), on peut citer à titre non limitatif la pyridine, la DMAP et les amines tertiaires, par exemple la triéthylamine, la DIEA, la N-méthylpipéridine, la DBU, le DABCO, le DBN et la N-méthylmorpholine.

La base préférentiellement utilisée dans la réaction entre les composés de formule (VIII) et (IX) est la triéthylamine.

20 Parmi les acides pouvant être utilisés pour effectuer la cyclisation du composé de formule (X) en composé de formule (V), on peut citer à titre non limitatif l'acide sulfurique concentré, l'acide polyphosphorique, l'acide chlorhydrique concentré en solution aqueuse, l'acide chlorhydrique concentré en solution dans l'acide acétique, l'acide bromhydrique concentré en solution dans l'acide acétique et l'acide méthanesulfonique.

L'acide préférentiellement utilisé pour effectuer la cyclisation du composé de formule (X) en composé de formule (V) est l'acide chlorhydrique concentré en solution dans l'acide acétique.

La réaction de cyclisation en milieu acide du composé de formule (X) en composé de formule (V) est préférentiellement conduite à une température comprise entre 0 et 40°C.

- 5 Les composés de formule (VIII) et (X) sont des produits nouveaux, utiles comme intermédiaires de synthèse dans l'industrie chimique ou pharmaceutique, notamment dans la synthèse de l'ivabradine, de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et de leurs hydrates, et font à ce titre partie intégrante de la présente invention.

Liste des abréviations utilisées :

- 10 DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
 DBN : 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène
 DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
 DIEA : *N,N*-diisopropyléthylamine
 DMAP : 4-diméthylaminopyridine
 15 IR : infrarouge
 BK : banc Köfler
 PF : point de fusion

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention.

Les points de fusion ont été mesurés au banc Köfler.

- 20 Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil Infra-rouge Bruker, tensor 27, accessoire ATR Golden Gate. Les produits sont déposés purs sur la platine.

**EXEMPLE 1 : 2-{3-[[[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}
 (méthyl)amino]propyl}-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione**

- On solubilise ,dans 230 mL d'acétone, 5,3g (25,5 mmoles) de 1-[(7*S*)-3,4-
 25 diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]-*N*-méthylméthanamine et 6,8g (25,5 mmoles)

de 2-(3-bromopropyl)-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione. On ajoute à cette solution 13g (95 mmol, 3,7 éq.) de carbonate de potassium. Le mélange est alors chauffé 24 heures à reflux. Après retour à l'ambiante, le carbonate de potassium est filtré et le filtrat est évaporé à sec. Le résidu est repris à l'eau et extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur
 5 MgSO₄, filtrée et évaporée à sec. On obtient 9,7g de produit attendu sous la forme d'une huile jaune pâle.

Rendement = 97%

IR : $\nu = 2782, 1770, 1704, 1206, 836, 718 \text{ cm}^{-1}$.

EXEMPLE 2 : *N*-{[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-*N*-méthylpropane-1,3-diamine

On solubilise 9,7g (24,58 mmol) de dérivé phthalimide de l'étape précédente dans 100 mL d'éthanol. On ajoute 2,7 mL (36,87 mmol, 1,5 éq.) d'hydrate d'hydrazine et on chauffe à reflux pendant 4 heures. Après retour à l'ambiante, 100 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (4N) sont ajoutés, le mélange est agité 1 heure à température ambiante et filtré
 15 sur fritté. Le filtrat est alors évaporé (élimination de l'éthanol). Puis la phase aqueuse est lavée 2 fois à l'éther, amenée pH = 9 par ajout à froid d'une solution d'hydroxyde de sodium concentrée. On extrait 3 fois au dichlorométhane, puis les phases organiques combinées sont lavées à l'eau, séchées sur MgSO₄, filtrées et évaporées à sec. On obtient 4,9g de produit attendu sous la forme d'une huile jaune pâle.

20 Rendement = 75%

IR : $\nu = 3366, 3302, 1591 \text{ cm}^{-1}$.

EXEMPLE 3 : *N*-{[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-*N'*-(2,2-diméthoxyéthyl)-*N*-méthylpropane-1,3-diamine

On met en solution dans 20 mL d'éthanol 1g (3,7 mmol) de *N*-{[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}-*N*-méthylpropane-1,3-diamine. On
 25 ajoute 520 mg (0,45 mL) d'une solution de glyoxal-1,1-diméthyl acétal à 60% dans l'eau puis

100 mg de Pd/C à 10%. Le milieu réactionnel est hydrogéné à pression atmosphérique et température ambiante pendant 12 heures. On filtre le catalyseur et on évapore à sec le filtrat. On obtient 1,2 g de produit attendu sous la forme d'une huile.

Rendement = 90%

5 IR : $\nu = 1207, 1508, 834 \text{ cm}^{-1}$.

EXEMPLE 4 : *N*-{3-[[[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}(méthyl)amino]propyl}-*N*-(2,2-diméthoxyethyl)-2-(3,4-diméthoxyphenyl)acétamide

On prépare une solution de 6,3 g (17,9 mmoles) d'acétal de l'étape précédente dans 80 mL de CH₂Cl₂. On ajoute 5 mL de triéthylamine (35,8 mmoles, 2 éq.) à cette solution qui est alors refroidie à 0°C. On y ajoute, goutte à goutte, une solution de 3,8 g (17,9 mmoles) de chlorure d'homovératryle dans 40 mL de dichlorométhane. On agite ensuite 3 heures à température ambiante. Le milieu est dilué à l'eau et extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée à sec. On obtient 10g d'une huile qui est purifiée sur 15 500g de gel de silice (éluant = CH₂Cl₂ / EtOH : 90 / 10). On obtient 8,5 g de produit attendu sous forme d'une huile marron.

Rendement = 90%

IR : $\nu = 1627, 1207, 1124, 1071, 1049, 1027 \text{ cm}^{-1}$.

EXEMPLE 5 : 3-{3-[[[(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}(méthyl)amino]propyl}-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2*H*-3-benzazépin-2-one

A un mélange de 10 mL d'acide acétique et 10 mL d'acide chlorhydrique concentré on ajoute 1 g (1,9 mmole) d'acétal de l'étape précédente à température ambiante. On agite 1 heure à 25°C. La solution est amenée à pH = 9 par addition de glace et d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (20%). Le milieu est ensuite extrait au dichlorométhane. La phase 25 organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée à sec. On obtient 1 g d'une huile qui est purifiée par flash-chromatographie sur 40g de silice (colonne MerckTM, éluant =

CH₂Cl₂ / EtOH : 95 / 5). On obtient 270 mg de produit attendu sous la forme d'une huile de pureté optique supérieure à 99%.

Rendement = 31%

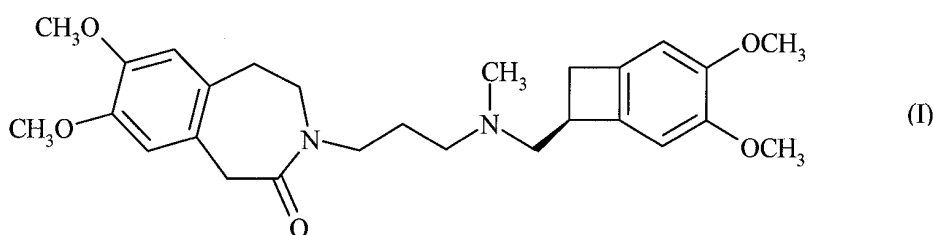
IR : ν = 1656, 836, 760 cm⁻¹.

5 **EXEMPLE 6 :** 3-{3-[[{(7*S*)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl}(méthyl)amino]propyl}-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2*H*-3-benzazépin-2-one

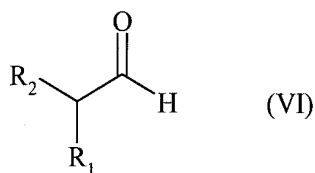
Le composé du titre est obtenu en reproduisant le stade D de l'exemple 1 du brevet EP 0 534 859.

REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse de l'ivabradine de formule (I):



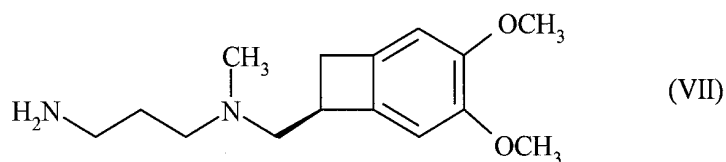
caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (VI):



5

dans laquelle R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent des groupements alkoxy (C_1 - C_6) linéaires ou ramifiés, ou bien forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane,

est soumis à une réaction d'amination réductrice par le composé de formule (VII) :

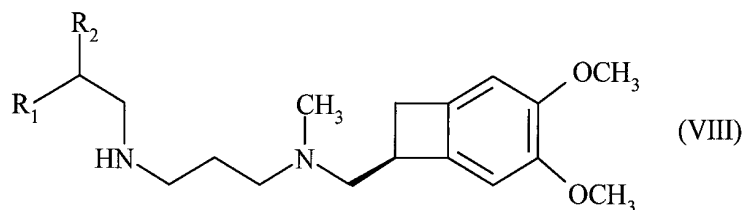


10

en présence d'un agent de réduction,

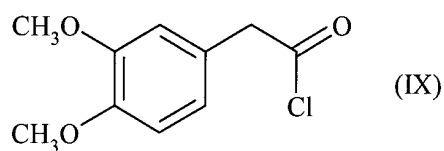
dans un solvant organique, un mélange de solvants organiques ou un mélange de solvant organique et d'eau,

pour conduire au composé de formule (VIII) :



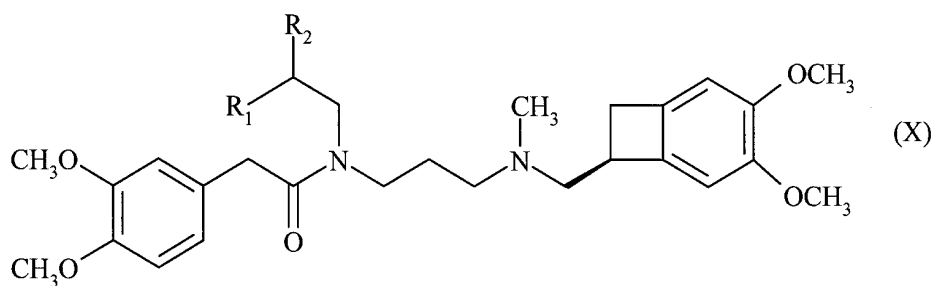
dans laquelle R_1 et R_2 , sont tels que définis précédemment,

lequel est soumis à une réaction de condensation avec le composé de formule (IX) :



5 en présence d'une base dans un solvant organique,

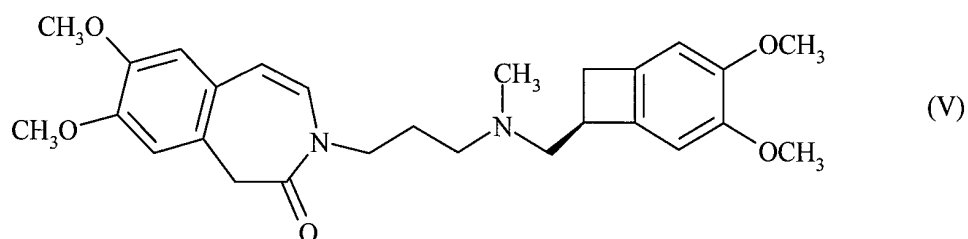
pour conduire au composé de formule (X) :



dans laquelle R_1 et R_2 , sont tels que définis précédemment,

lequel est soumis à une réaction de cyclisation en milieu acide pour conduire au composé de

10 formule (V) :



lequel est soumis à une réaction d'hydrogénation pour conduire à l'ivabradine de formule (I), qui peut éventuellement être transformée en ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, choisi parmi les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique et camphorique, et en leurs hydrates.

2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'agent de réduction utilisé pour effectuer la réaction d'amination réductrice du composé de formule (VI) par le composé de formule (VII) est choisi parmi le triacétoxyborohydrure de sodium, le cyanoborohydrure de sodium et le dihydrogène en présence d'un catalyseur tel que le palladium, le platine, le nickel, le ruthénium, le rhodium, ainsi que leurs dérivés, notamment sous forme supportée ou sous forme d'oxydes.

3. Procédé de synthèse selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'agent de réduction utilisé pour effectuer la réaction d'amination réductrice du composé de formule (VI) par le composé de formule (VII) est le dihydrogène en présence de palladium sur charbon.

4. Procédé de synthèse selon la revendication 3, caractérisé en ce que la réaction d'amination réductrice entre le composé de formule (VI) et le composé de formule (VII) est conduite à une pression de dihydrogène comprise entre 0,5 et 1,5 bar.

5. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le solvant utilisé pour effectuer la réaction d'amination réductrice du composé de formule (VI) par le composé de formule (VII) est choisi parmi le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, le 1,2-dichloroéthane, les acétates et les alcools, préférentiellement l'éthanol, le méthanol ou l'isopropanol, le toluène ou le xylène.

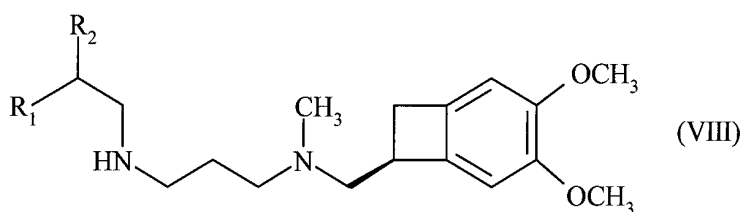
6. Procédé de synthèse selon la revendication 5, caractérisé en ce que le solvant utilisé pour effectuer la réaction d'amination réductrice du composé de formule (VI) par le composé de formule (VII) est constitué par un mélange d'éthanol et d'eau.

7. Procédé de synthèse l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que la réaction d'amination réductrice entre le composé de formule (VI) et le composé de formule (VII) est conduite à une température comprise entre 0 et 40°C.
8. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce
5 que le solvant organique utilisé dans la réaction entre les composés de formule (VIII) et (IX) est choisi parmi le toluène, le dichlorométhane, le 2-méthyltétrahydrofurane, le chlorobenzène, le 1,2-dichloroéthane, le chloroforme et le dioxane.
9. Procédé de synthèse selon la revendication 8, caractérisé en ce que le solvant organique
10 utilisé dans la réaction entre les composés de formule (VIII) et (IX) est le dichlorométhane.
10. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce
que la réaction entre les composés de formule (VIII) et (IX) est conduite à une
température comprise entre 0 et 40°C.
11. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce
15 que la base utilisée dans la réaction entre les composés de formule (VIII) et (IX) est
choisie parmi la pyridine, la DMAP et une amine tertiaire.
12. Procédé de synthèse selon la revendication 11, caractérisé en ce que la base utilisée dans
la réaction entre les composés de formule (VIII) et (IX) est la triéthylamine.
13. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce
20 que l'acide utilisé pour effectuer la cyclisation du composé de formule (X) en composé de
formule (V) est choisi parmi l'acide sulfurique concentré, l'acide polyphosphorique,
l'acide chlorhydrique concentré en solution aqueuse, l'acide chlorhydrique concentré en
solution dans l'acide acétique, l'acide bromhydrique concentré en solution dans l'acide
acétique et l'acide méthanesulfonique.

14. Procédé de synthèse selon la revendication 13, caractérisé en ce que l'acide utilisé pour effectuer la cyclisation du composé de formule (X) en composé de formule (V) est l'acide chlorhydrique concentré en solution dans l'acide acétique.

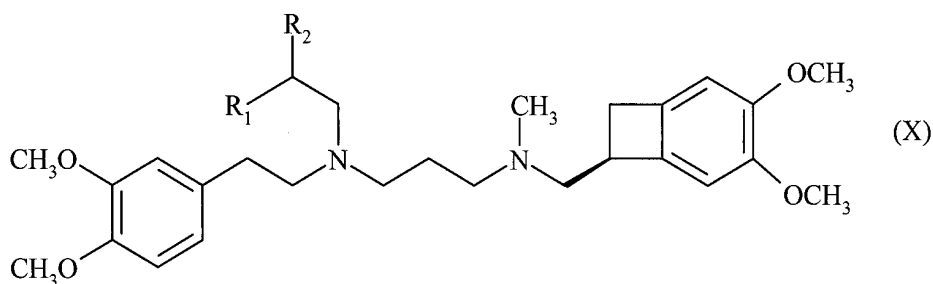
5 15. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisé en ce que la cyclisation du composé de formule (X) en composé de formule (V) est conduite à une température comprise entre 0 et 40°C.

16. Composé de formule (VIII) :



10 dans laquelle R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent des groupements alkoxy (C_1 - C_6) linéaires ou ramifiés, ou bien forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane ou 1,3-dioxépane.

17. Composé de formule (X) :



dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis à la revendication 16.



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 746592
FR 1100446

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	EP 2 202 225 A1 (SERVIER LAB [FR]) 30 juin 2010 (2010-06-30) * revendication 1 *	1-17	C07D223/32 C07D317/28 C07D319/06 C07D321/06
A	EP 2 241 553 A1 (SERVIER LAB [FR]) 20 octobre 2010 (2010-10-20) * revendication 1 *	1-17	
A	WO 2005/110993 A1 (SERVIER LAB [FR]; LERESTIF JEAN-MICHEL [FR]; LECOUBE JEAN-PIERRE [FR];) 24 novembre 2005 (2005-11-24) * revendication 1 *	1-17	
A	WO 2010/072409 A1 (KRKA D D NOVO MESTO [SI]; BOSE PROSENJIT [IN]; SIRIPALLI UDAYA BHASKAR) 1 juillet 2010 (2010-07-01) * exemple 8 * * revendication 1 *	1-17	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			C07D C07C
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
16 mai 2011		Samsam Bakhtiary, M	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1100446 FA 746592**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **16-05-2011**
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 2202225	A1	30-06-2010	AR 074845 A1	16-02-2011
			AU 2009245875 A1	08-07-2010
			BR PI0905147 A2	22-03-2011
			CA 2688815 A1	24-06-2010
			CN 101759643 A	30-06-2010
			EA 200901563 A1	30-06-2010
			FR 2940287 A1	25-06-2010
			WO 2010072930 A1	01-07-2010
			JP 2010150259 A	08-07-2010
			KR 20100075413 A	02-07-2010
			NZ 582310 A	26-11-2010
			PA 8855501 A1	27-07-2010
			PE 04872010 A1	22-07-2010
			SG 162671 A1	29-07-2010
			US 2010160628 A1	24-06-2010
			UY 32311 A	30-06-2010
			ZA 200909109 A	29-09-2010

EP 2241553	A1	20-10-2010	AU 2010201035 A1	14-10-2010
			CA 2697563 A1	30-09-2010
			CN 101851204 A	06-10-2010
			EA 201000398 A1	30-12-2010
			FR 2943668 A1	01-10-2010
			WO 2010112705 A1	07-10-2010
			JP 2010241808 A	28-10-2010
			KR 20100109527 A	08-10-2010
			NZ 584310 A	26-11-2010
			US 2010249398 A1	30-09-2010
			UY 32499 A	30-09-2010

WO 2005110993	A1	24-11-2005	AR 047745 A1	15-02-2006
			AT 358123 T	15-04-2007
			AU 2005200861 A1	27-10-2005
			BR PI0500585 A	16-11-2005
			CA 2496723 A1	13-10-2005
			CN 1683341 A	19-10-2005
			CO 5670092 A1	31-08-2006
			DE 602005000765 T2	10-01-2008
			DK 1589005 T3	30-07-2007
			EC SP055610 A	01-03-2006
			EP 1589005 A1	26-10-2005
			ES 2285651 T3	16-11-2007
			FR 2868777 A1	14-10-2005
			HK 1080362 A1	20-07-2007
			HR 20070246 T3	31-08-2007
			JP 4515934 B2	04-08-2010

EPO FORM P0465

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

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1100446 FA 746592**

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

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **16-05-2011**

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

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2005110993 A1		JP 2005298480 A	27-10-2005
		JP 2010047578 A	04-03-2010
		KR 20060042116 A	12-05-2006
		MA 27600 A1	01-11-2005
		MX PA05003694 A	24-01-2006
		NI 200500031 A	25-05-2006
		NO 329807 B1	20-12-2010
		NZ 538326 A	25-11-2005
		OA 12913 A	13-10-2006
		PT 1589005 E	18-06-2007
		SG 116575 A1	28-11-2005
		UA 80834 C2	12-11-2007
		US 2005228177 A1	13-10-2005
		US 2007135411 A1	14-06-2007
		UY 28759 A1	30-12-2005
		ZA 200501466 A	07-09-2005

WO 2010072409 A1	01-07-2010	AUCUN	
