

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-522014

(P2006-522014A)

(43) 公表日 平成18年9月28日(2006.9.28)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 209/42 (2006.01)	C07D 209/42 C S P	4 C 2 0 4
C07B 57/00 (2006.01)	C07B 57/00 3 6 5	4 H 0 0 6
C07B 55/00 (2006.01)	C07B 55/00 A	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 17 頁)

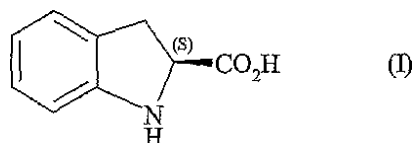
(21) 出願番号	特願2006-500165 (P2006-500165)	(71) 出願人	500287019 レ ラボラトワール セルヴィエ
(86) (22) 出願日	平成16年4月7日 (2004.4.7)		フランス国、エフ-92415 クールブ
(85) 翻訳文提出日	平成17年10月6日 (2005.10.6)		ボワ・セデックス、プラス・ドゥ・ラ・デ
(86) 国際出願番号	PCT/FR2004/000857		フォンス 12
(87) 国際公開番号	W02004/092095	(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(87) 国際公開日	平成16年10月28日 (2004.10.28)	(74) 代理人	100075225 弁理士 篠田 文雄
(31) 優先権主張番号	03/290879.0	(72) 発明者	スヴィ, ジャン-クロード
(32) 優先日	平成15年4月9日 (2003.4.9)		フランス国、エフ-76600 ル・アー
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		ヴル、アヴニュ・フォシュ 36

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 S-インドリン-2-カルボン酸を合成する新規な方法、およびペリンドプリルの合成におけるその適用

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) で示される S-インドリン-2-カルボン酸の合成法、及びペリンドプリルまたは薬学的に許容され得るその塩の合成におけるその適用に関する。

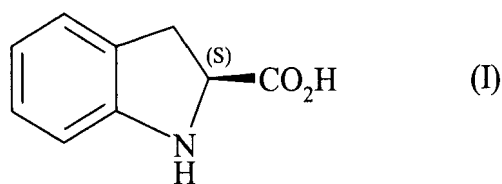


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

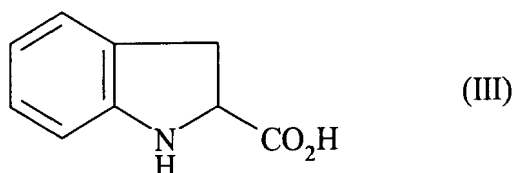
【化 1】



10

で示される (2 S) - インドリン - 2 - カルボン酸の合成法であって、式 (III) :

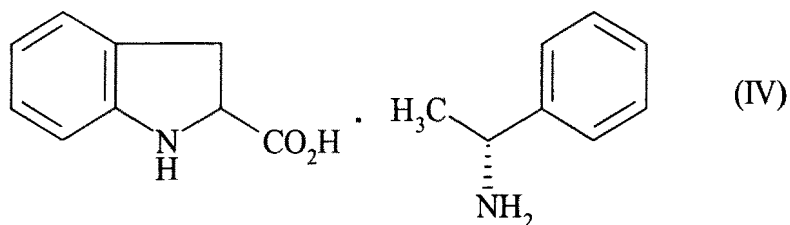
【化 2】



20

で示されるラセミ性インドリン - 2 - カルボン酸を、キラルなアミンと反応させて、式 (IV) :

【化 3】

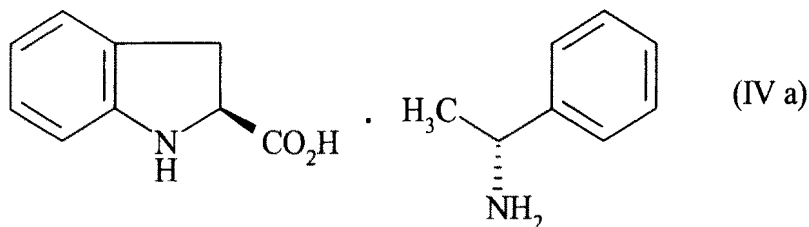


30

で示される塩を得て、これを濾取し、こうして、

・一方では、式 (IV a) :

【化 4】

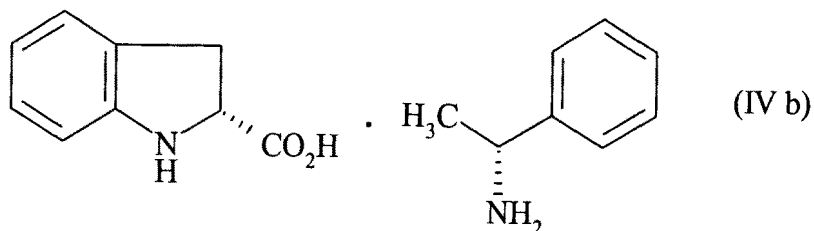


40

で示される (2 S) 異性体を結晶形態で単離して、次いで、式 (IV a) の化合物を塩酸で処理して、式 (I) の化合物を得、

・他方では、式 (IV a) の (2 S) 異性体と、式 (IV b) :

【化 5】



10

で示される (2R) 異性体との混合物 ((2R) 異性体が大部分を占める) を、濾液の蒸発によって得て、次いで、該混合物を塩酸で処理して、(2R) - インドリン - 2 - カルボン酸と (2S) - インドリン - 2 - カルボン酸との混合物 ((2R) 酸が大部分を占める) を得て、

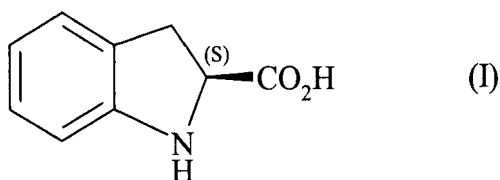
これを、140 ~ 200 の温度、5 ~ 15 バールの圧力下で、水酸化ナトリウム溶液との反応によってラセミ化して、単離後に、式 (III) の化合物を得て、それを用いて、上記の一連の操作を反復して、そうして、2 ~ 6 回のサイクルを実施した後に、式 (I) の化合物で構成されるすべての部分を併せることを特徴とする合成法。

【請求項 2】

式 (I) :

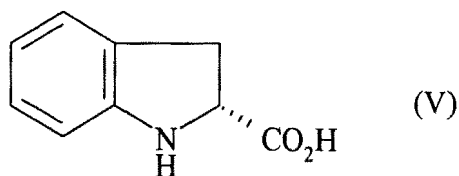
20

【化 6】



で示される (2S) - インドリン - 2 - カルボン酸の合成法であって、式 (V) :

【化 7】

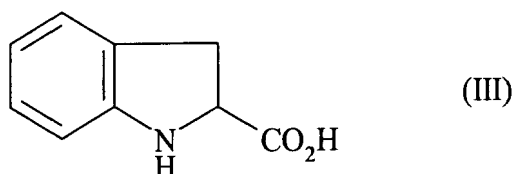


30

で示される (2R) - インドリン - 2 - カルボン酸を反応させて、これを、140 ~ 200 の温度、5 ~ 15 バールの圧力下で、水酸化ナトリウム水溶液との反応によってラセミ化して、単離後に、式 (III) :

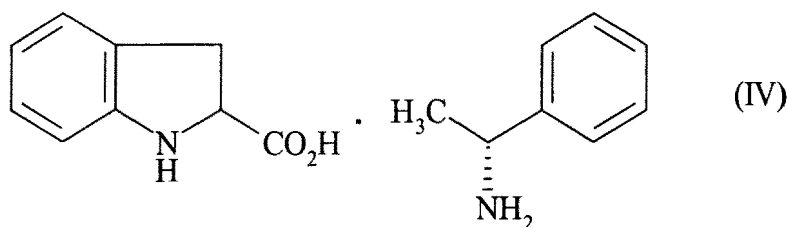
40

【化 8】



で示される化合物を得て、これをキラルなアミンと反応させて、式 (IV) :

【化 9】

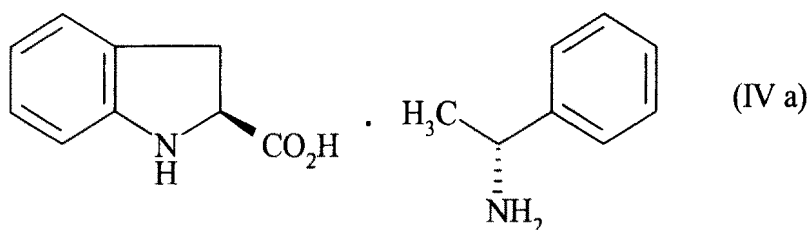


で示される塩を得て、これを濾取し、こうして、

10

・一方では、式 (IV a) :

【化 10】

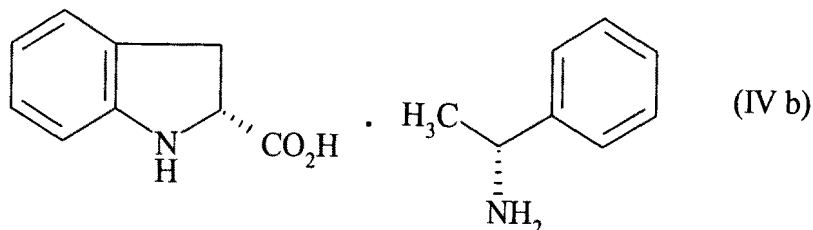


20

で示される (2S) 異性体を結晶形態で単離して、次いで、式 (IV a) の化合物を塩酸で処理して、式 (I) の化合物を得、

・他方では、式 (IV a) の (2S) 異性体と、式 (IV b) :

【化 11】



30

で示される (2R) 異性体との混合物 ((2R) 異性体が大部分を占める) を、濾液の蒸発によって得て、次いで、該混合物を塩酸で処理して、(2R)-インドリン-2-カルボン酸と(2S)-インドリン-2-カルボン酸との混合物((2R)酸が大部分を占める)を得、これを用いて、所望ならば上記の一連の操作を反復して、そうして、1~6回のサイクルを実施した後に、式 (I) の化合物で構成されるすべての部分を併せることを特徴とする合成法。

【請求項 3】

40

キラルなアミンが (R) - -メチルベンジルアミンであることを特徴とする、請求項 1 または 2 のいずれかに記載の合成法。

【請求項 4】

ペリンドプリルまたは薬学的に許容され得るその塩の合成法であって、式 (III) の化合物を、請求項 1 の方法に従って式 (1) の中間化合物へと転換し、次いで、式 (1) の中間化合物を、ペリンドプリルまたは薬学的に許容され得るその塩へと転換する合成法。

【請求項 5】

ペリンドプリルまたは薬学的に許容され得るその塩の合成法であって、式 (V) の化合物を、請求項 2 の方法に従って式 (I) の中間化合物へと転換し、次いで、式 (I) の中間化合物を、ペリンドプリルまたは薬学的に許容され得るその塩へと転換する合成法。

50

この化合物の薬学的価値を考慮すると、(S)鏡像異性体を非常に優れた収率および優れた純度で選択的に得ることを可能にする効果的な合成法によって式(I)の中間体を得ることができることは、重要になっている。

【0012】

式(I)の化合物を製造するいくつかの方法は、既に公知である。

【0013】

すなわち、ヨーロッパ特許公報EP 0 308 339およびEP 0 308 341は、(R)- α -メチルベンジルアミンを用いたラセミックインドリン-2-カルボン酸の分割によって、(2S)-インドリン-2-カルボン酸を得ることを記載している。(2S)-インドリン-2-カルボン酸の(R)- α -メチルベンジルアミン塩を、分別晶出によって単離し、次いで酸性化して、式(I)の化合物を得る。

10

【0014】

この方法は、合理的な価格を有し、非常に容易に入手できる出発材料および試薬を用いるという利点を有する。

【0015】

一方、この方法を用いた式(I)の化合物の収率は、わずか35%であるにすぎない。

【0016】

ここに、本出願人は、分割反応の途中に形成される(2R)異性体を再循環させる、式(I)の化合物の合成法を開発した。このようにして開発された方法は、ラセミックインドリン-2-カルボン酸から出発して、実施される再循環操作の数に応じて50~70%に亘る収率で、式(I)の化合物を得ることを可能にする。

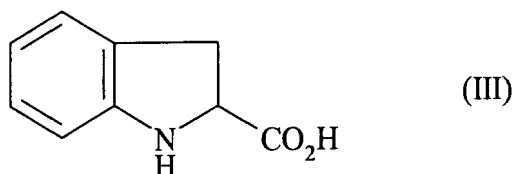
20

【0017】

より具体的には、本発明は、式(I)の化合物を合成する方法であって、式(III)：

【0018】

【化14】

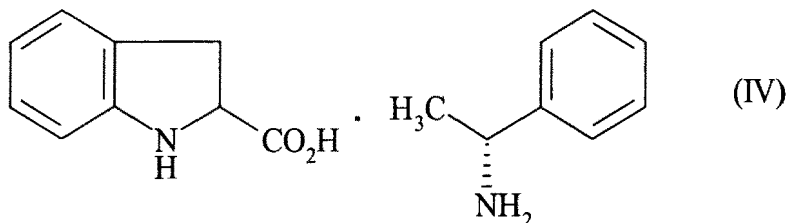


30

【0019】

で示されるラセミックインドリン-2-カルボン酸を、キラルなアミンと反応させて、式(IV)：

【化15】

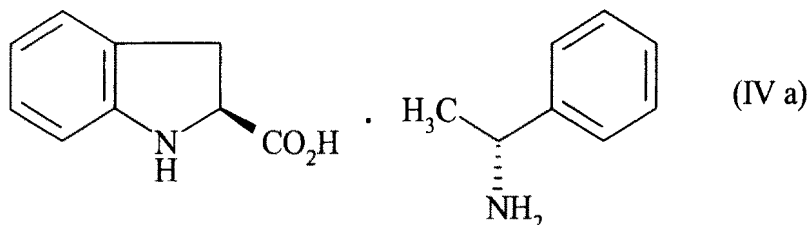


40

で示される塩を得て、これを濾取し、こうして、

・一方では、式(IVa)：

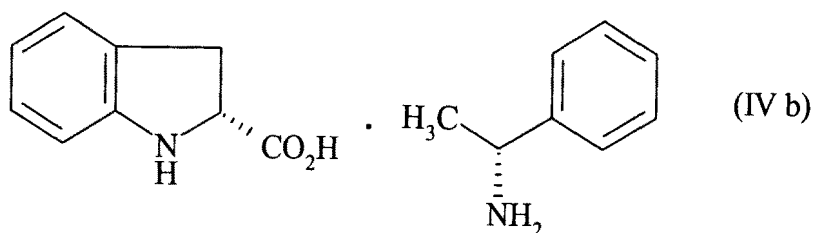
【化 1 6】



で示される (2S) 異性体を結晶形態で単離して、次いで、式 (IV a) の化合物を塩酸で 10
 処理して、式 (I) の化合物を得、

・他方では、式 (IV a) の (2S) 異性体と、式 (IV b) :

【化 1 7】



20

で示される (2R) 異性体との混合物 ((2R) 異性体が大部分を占める) を、濾液の蒸 30
 発によって得て、次いで、該混合物を塩酸で処理して、(2R) - インドリン - 2 - カル
 ボン酸と (2S) - インドリン - 2 - カルボン酸との混合物 ((2R) 酸が大部分を占め
 る) を得て、これを、140 ~ 200 の温度、5 ~ 15 バールの圧力下で、水酸化ナト
 リウム溶液との反応によってラセミ化して、単離後に、式 (III) の化合物を得て、それ
 を用いて、上記の一連の操作を反復して、そうして、2 ~ 6 回のサイクルを実施した後に
 、式 (I) の化合物で構成されるすべての部分を併せることを特徴とする方法に関するも
 のである。

30

【0020】

これによって、式 (I) の化合物は、実施されるサイクルの数に応じて、50 ~ 70 %
 に亘る収率で得られる。

【0021】

その化学的および鏡像異性体純度は、非常に優れていて、そのため、式 (I) のペリン
 ドプリルの合成にこれを用いることが格別に有利になっている。

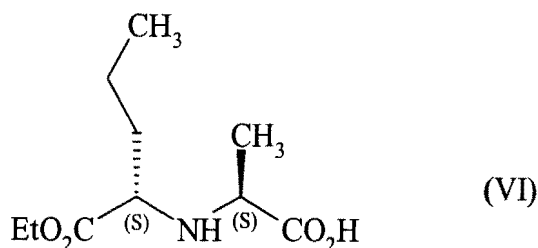
【0022】

例示すると、本発明の方法に従って得られる式 (I) の化合物の接触水素化、次いで、
 そうして得られた (2S, 3aS, 7aS) - ペルヒドロインドール - 2 - カルボン酸と
 式 (VI) :

40

【0023】

【化 1 8】



50

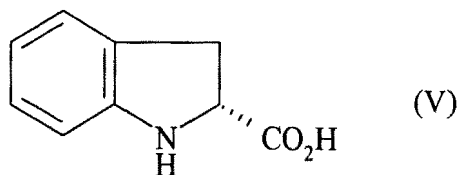
【0024】

で示される化合物とのカップリングは、式(II)のペリンドプリルを非常に満足すべき純度および収率で得るのを可能にする。

【0025】

本発明は、式(V)：

【化19】

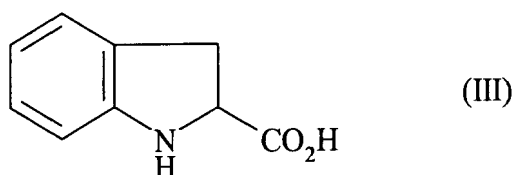


10

【0026】

で示される(2R)-インドリン-2-カルボン酸を反応させて、これを、140~200の温度、5~15バールの圧力下で、水酸化ナトリウム水溶液との反応によってラセミ化して、単離後に、式(III)：

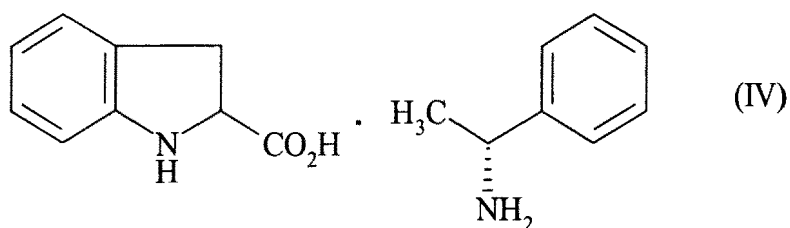
【化20】



20

で示される化合物を得て、これをキラルなアミンと反応させて、式(IV)：

【化21】

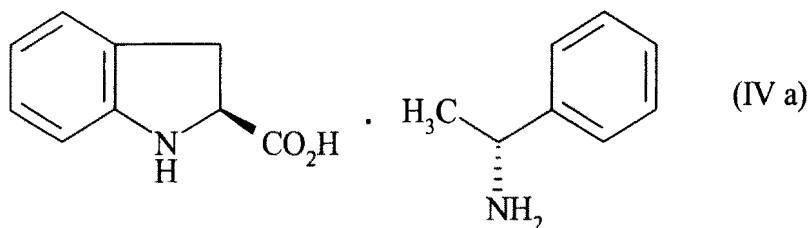


30

で示される塩を得て、これを濾取し、こうして、

・一方では、式(IVa)：

【化22】

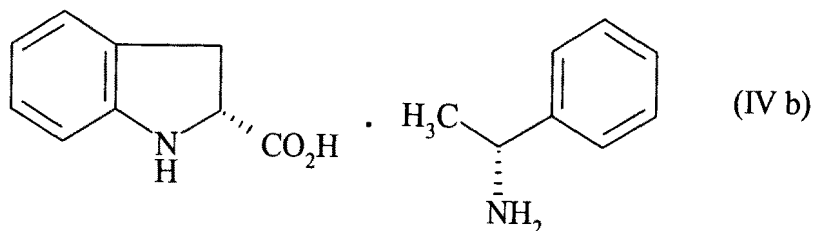


40

で示される(2S)異性体を結晶形態で単離して、次いで、式(IVa)の化合物を塩酸で処理して、式(I)の化合物を得、

・他方では、式(IVa)の(2S)異性体と、式(IVb)：

【化 2 3】



10

で示される (2R) 異性体との混合物 ((2R) 異性体が大部分を占める) を、濾液の蒸発によって得て、次いで、該混合物を塩酸で処理して、(2R) - インドリン - 2 - カルボン酸と (2S) - インドリン - 2 - カルボン酸との混合物 ((2R) 酸が大部分を占める) を得、これを用いて、所望ならば上記の一連の操作を反復して、そうして、1 ~ 6 回のサイクルを実施した後に、式 (I) の化合物で構成されるすべての部分を併せることを特徴とする上記の方法の変法にも関するものである。

【0027】

本発明による方法またはその変法に用いることができるキラルなアミンのうちでも、(R) - - メチルベンジルアミン、1 - (1 - ナフチル) エチルアミン、エフェドリン、
- キモトリプシン、sec - ブチルアミン、1 - アミノ - 2 - メチルブタン、N, N - ジ
メチル - 1 - フェニルエチルアミン、1 - シクロヘキシルエチルアミン、シクロセリン、
2 - (メトキシメチル) ピロリジン、- ジメチルアミノ - - カプロラクタム、イソボ
ルニルアミン、1 - (4 - ニトロフェニル) エチルアミン、- アミノ - - カプロラク
タム、2 - アミノ - 1 - ブタノール、1 - アミノ - 2 - プロパノール、シンコニジン、シ
ンコニン、N - メチルエフェドリン、フェニルアラニノール、キニジン、バリノール、
- フェニルグリシノール、ロイシノールを挙げることができるが、これらに限定されない
。

20

【0028】

好適なキラルなアミンは、(R) - - メチルベンジルアミンである。

【0029】

「混合物 ((2R) 異性体が大部分を占める)」とは、(2R) 異性体が混合物の大部分を形成する、(2R) および (2S) 異性体の混合物を意味するものと理解される。

30

【0030】

以下の実施例は、本発明を例示する。

【実施例 1】

【0031】

(2S) - インドリン - 2 - カルボン酸

工程 A : ラセミ性インドリン - 2 - カルボン酸の分割

(R) - - メチルベンジルアミン 3.7 kg を、エタノール中のインドリン - 2 - カルボン酸 5 kg の溶液に加え、次いで、混合物を 2 時間攪拌し、濾過した。

40

【0032】

工程 A₁ : (2S) - インドリン - 2 - カルボン酸

工程 A で捕集した白色沈澱物を、イソプロパノールから再結晶させ、次いで水 1.3 リットルに溶解し、1N 塩酸溶液 1.2 リットルを加えた。2 時間攪拌した後、沈澱物を濾取し、次いで洗浄かつ乾燥して、(2S) - インドリン - 2 - カルボン酸 (「第一部分」) を、結晶の形態で、98% の化学的純度、および 99.5% より高い鏡像異性体純度で得た (1.80 kg)。

【0033】

工程 A₂ : インドリン - 2 - カルボン酸 ((2R) が大部分を占める混合物)

工程 A で捕集した濾液を蒸発させ、得られた残渣を、水 1.3 リットルに溶解し、次いで

50

1 N塩酸溶液 12 リットルを加えた。2 時間攪拌した後、沈澱物を濾取し、次いで洗浄かつ乾燥して、インドリン - 2 - カルボン酸を、(2 R) および (2 S) 鏡像異性体の、(2 R) 鏡像異性体が大部分を占める混合物の形態で得た (2.6 kg)。

【0034】

工程 B : ラセミ化

オートクレーブに、工程 A₂ で得た沈澱物 (2.6 kg)、次いで水 12 リットル、および 8.65 N 水酸化ナトリウム溶液 3.1 リットルを導入し、次いで、7 バールの圧力下、170 に 3 時間加熱した。次いで、反応混合物を周囲の温度にさせ、次いで反応器に移し、次いで、温度を 20 ~ 25 に保ちつつ、濃塩酸を加えて、3.4 の pH に到達させた。

【0035】

次いで、混合物を 1 時間攪拌し、次いで、沈澱物を濾取し、洗浄かつ乾燥して、ラセミ性インドリン - 2 - カルボン酸を 90 % の収率で得た (2.34 kg)。

【0036】

工程 C : インドリン - 2 - カルボン酸の再循環

工程 B で得たラセミ性インドリン - 2 - カルボン酸 (2.34 kg) を、工程 A の手順に従って分割した。

【0037】

このように形成された (2 S) - インドリン - 2 - カルボン酸の (R) - - メチルベンジルアミン塩を単離し、次いで、工程 A₁ の手順に従って塩酸で処理して、(2 S) - インドリン - 2 - カルボン酸 (「第二部分」) を、98 % の化学的純度、および 99.5 % より高い鏡像異性体純度を有する結晶の形態で得た (0.84 kg)。

【0038】

次いで、工程 A₁ で得た第一部分、および工程 C で得た第二部分を併せた。これによって、(2 S) - インドリン - 2 - カルボン酸を、52.8 % の合計収率、98 % の化学的純度、および 99.5 % より高い鏡像異性体純度で得た。

10

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/FR2004/000857
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07B57/00 C07D209/42		
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 C07B 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 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.
Y	EP 0 308 341 A (ADIR) 22 March 1989 (1989-03-22) cited in the application page 4, line 50 - line 66 -----	1-4
Y	EP 0 468 592 A (WESTSPUR INVESTMENT LTD) 29 January 1992 (1992-01-29) the whole document -----	1-4
Y	DE 37 27 411 A (CIBA GEIGY AG) 24 March 1988 (1988-03-24) column 5, line 41 - line 51; claims 14,16 -----	1-4
Y	US 5 220 053 A (CHOUDHURY AZFAR A ET AL) 15 June 1993 (1993-06-15) claim 11; example 9 -----	1-4
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> 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
23 September 2004		30/09/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gavriliu, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR2004/000857

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 367 091 A (STAMPA DIEZ DEL CORRAL ALBERTO ET AL) 22 November 1994 (1994-11-22) claim 8; example 3 -----	1-4
Y	EP 0 703 212 A (NAGASE & CO LTD) 27 March 1996 (1996-03-27) page 4, line 54 - line 55 page 9, line 1 - line 15 -----	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2004/000857

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0308341	A	22-03-1989	FR 2620709 A1	24-03-1989
			AT 59047 T	15-12-1990
			AU 2236288 A	23-03-1989
			CA 1336348 C	18-07-1995
			CA 1338015 C	30-01-1996
			DE 3861275 D1	24-01-1991
			DK 515188 A	18-03-1989
			EP 0308341 A1	22-03-1989
			GR 3001539 T3	23-11-1992
			IE 61453 B1	02-11-1994
			JP 1110696 A	27-04-1989
			JP 1831914 C	29-03-1994
			JP 5043717 B	02-07-1993
			NZ 226224 A	26-09-1990
			OA 8915 A	31-10-1989
			PT 88527 A , B	01-10-1988
			US 4914214 A	03-04-1990
ZA 8806932 A	30-05-1989			
EP 0468592	A	29-01-1992	NL 9001703 A	17-02-1992
			AT 129693 T	15-11-1995
			DE 69114202 D1	07-12-1995
			EP 0468592 A2	29-01-1992
			JP 4234342 A	24-08-1992
			US 5200555 A	06-04-1993
DE 3727411	A	24-03-1988	DE 3727411 A1	24-03-1988
US 5220053	A	15-06-1993	CA 2128519 A1	05-08-1993
			DE 69219363 D1	28-05-1997
			DE 69219363 T2	07-08-1997
			EP 0623107 A1	09-11-1994
			JP 7507539 T	24-08-1995
			WO 9315038 A1	05-08-1993
US 5367091	A	22-11-1994	ES 2061403 A1	01-12-1994
EP 0703212	A	27-03-1996	JP 8151344 A	11-06-1996
			CA 2145822 A1	27-03-1996
			EP 0703212 A1	27-03-1996
			US 5852209 A	22-12-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR2004/000857

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C07B57/00 C07D209/42		
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 C07B C07D		
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
Y	EP 0 308 341 A (ADIR) 22 mars 1989 (1989-03-22) cité dans la demande page 4, ligne 50 - ligne 66	1-4
Y	EP 0 468 592 A (WESTSPUR INVESTMENT LTD) 29 janvier 1992 (1992-01-29) le document en entier	1-4
Y	DE 37 27 411 A (CIBA GEIGY AG) 24 mars 1988 (1988-03-24) colonne 5, ligne 41 - ligne 51; revendications 14,16	1-4
Y	US 5 220 053 A (CHOUDHURY AZFAR A ET AL) 15 juin 1993 (1993-06-15) revendication 11; exemple 9	1-4
	-/--	
<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	*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	
E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date	*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	
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)	*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	
O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens	*&* document qui fait partie de la même famille de brevets	
P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
23 septembre 2004	30/09/2004	
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	Gavriliu, D	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2004/000857

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 5 367 091 A (STAMPA DIEZ DEL CORRAL ALBERTO ET AL) 22 novembre 1994 (1994-11-22) revendication 8; exemple 3 -----	1-4
Y	EP 0 703 212 A (NAGASE & CO LTD) 27 mars 1996 (1996-03-27) page 4, ligne 54 - ligne 55 page 9, ligne 1 - ligne 15 -----	1-4

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2004/000857

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0308341	A	22-03-1989	FR 2620709 A1	24-03-1989
			AT 59047 T	15-12-1990
			AU 2236288 A	23-03-1989
			CA 1336348 C	18-07-1995
			CA 1338015 C	30-01-1996
			DE 3861275 D1	24-01-1991
			DK 515188 A	18-03-1989
			EP 0308341 A1	22-03-1989
			GR 3001539 T3	23-11-1992
			IE 61453 B1	02-11-1994
			JP 1110696 A	27-04-1989
			JP 1831914 C	29-03-1994
			JP 5043717 B	02-07-1993
			NZ 226224 A	26-09-1990
			OA 8915 A	31-10-1989
			PT 88527 A , B	01-10-1988
			US 4914214 A	03-04-1990
			ZA 8806932 A	30-05-1989
			EP 0468592	A
AT 129693 T	15-11-1995			
DE 69114202 D1	07-12-1995			
EP 0468592 A2	29-01-1992			
JP 4234342 A	24-08-1992			
US 5200555 A	06-04-1993			
DE 3727411	A	24-03-1988	DE 3727411 A1	24-03-1988
US 5220053	A	15-06-1993	CA 2128519 A1	05-08-1993
			DE 69219363 D1	28-05-1997
			DE 69219363 T2	07-08-1997
			EP 0623107 A1	09-11-1994
			JP 7507539 T	24-08-1995
			WO 9315038 A1	05-08-1993
US 5367091	A	22-11-1994	ES 2061403 A1	01-12-1994
EP 0703212	A	27-03-1996	JP 8151344 A	11-06-1996
			CA 2145822 A1	27-03-1996
			EP 0703212 A1	27-03-1996
			US 5852209 A	22-12-1998

フロントページの続き

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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

(72) 発明者 ルクヴ, ジャン - ピエール

フランス国、エフ - 7 6 6 0 0 ル・アーヴル、リュ・デュ・ドクトゥール・ヴィネ 9 3

Fターム(参考) 4C204 AB13 AB18 BB04 CB03 DB25 EB02 FB01 GB01

4H006 AA02 AC82 AC83 AD30