

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 39449 A1** (51) Cl. internationale : **C07D 487/06; C07B 57/00**

(43) Date de publication :  
**30.11.2017**

---

(21) N° Dépôt :  
**39449**

(22) Date de Dépôt :  
**09.05.2014**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/PT2014/000027 09.05.2014**

(71) Demandeur(s) :  
**TECNIMEDE SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A., Rua Tapada Grande, N.º 2  
Abrunheira P-2710-089 Sintra (PT)**

(72) Inventeur(s) :  
**PARDAL FILIPE, Augusto Eugénio ; EUFRÁSIO PEDROSO, Pedro Filipe ; ALMEIDA  
PECORELLI, Susana Marques ; CASIMIRO CAIXADO, Carlos Alberto  
Eufrásio ; LOPES, Ana Sofia da Conceição ; DAMIL, João Carlos Ramos ; E OLIVEIRA  
SANTOS, Pedro Paulo de Lacerda**

(74) Mandataire :  
**ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

---

(54) Titre : **PROCÉDÉ D'OBTENTION D'ÉNANTIOMÈRES DE PIRLINDOLE OPTIQUEMENT  
ACTIFS ET DE SELS DE CEUX-CI**

(57) Abrégé : La présente invention concerne un nouveau procédé d'obtention d'énantiomères de pirlindole optiquement actifs, sous forme d'une base libre ou sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables. Les produits obtenus selon la présente invention sont énantiomériquement purs et sont utiles en médecine.

-أ-

(عملية للحصول على متشاكلات بيرليندول نشطة ضوئياً وأملاح منها)

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بتوفير عملية جديدة للحصول على متشاكلات بيرليندول نشطة ضوئياً، في

صورة قاعدة حرة أو في صورة أملاح مقبولة صيدلانياً.

تعد المنتجات التي تم الحصول عليها وفقاً للاختراع الحالي نقية تشاكلياً ومفيدة في الدواء.

5

10

15

(عملية للحصول على متشاكلات بيرليندول نشطة ضوئياً وأملاح منها)

### الوصف الكامل

#### المجال التقني

يتعلق الاختراع الحالي بعملية للحصول على متشاكلات بيرليندول نشطة ضوئياً، في صورة قاعدة حرة

5 أو في صورة أملاح مقبولة صيدلانياً.

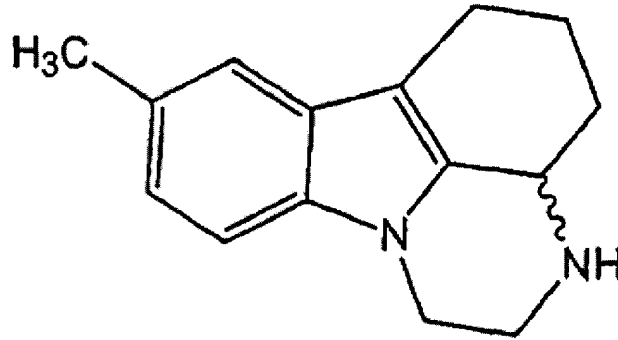
وتعد متشاكلات بيرليندول نشطة ضوئياً وفقاً للاختراع الحالي عبارة عن (R)-بيرليندول و(S)-بيرليندول.

وتعد المنتجات التي تم الحصول عليها وفقاً للاختراع الحالي نقية تشاكلياً ومفيدة في الدواء.

#### الخلفية التقنية

10 يعد مركب بيرليندول، 2، 3، أ، 4، 5، 6-هكسا هيدرو-1H-8-ميثيل-بيرازين [1، 2، 3] -

[k، z]، عبارة عن مركب رباعي حلقي له الصيغة I.



(I)

يكون البيرليندول عبارة عن مونو أمين أكسيداز قابل للإنعكاس A عبارة عن مشط مفيد حتى الآن

كدواء لعلاج الاكتئاب.

15 ويكون لبيرليندول ذرة كربون غير متماثلة تتضمن وجود متشاكلين، (S)- بيرليندول و(R)-

بيرليندول.

- توضح الحالة الراهنة في المجال العديد من الطرق للفصل التثاكلي لبيرليندول. على سبيل المثال،  
يكشف The Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 18(1998) 605- 614, "Enantiomeric separation of pirlindole by  
liquid chromatography using different types of chiral  
stationary phases", Ceccato et al 5  
الكروماتوجراف السائل (LC) باستخدام ثلاثة أطوار ثابتة كيرالية مختلفة.  
يكشف The Journal of Pharmaceutical and Biomedical  
Analysis 27(2002) 447-455, "Automated determination of  
pirlindole enantiomers in plasma by on-line coupling of a pre-  
column packed with restricted access material to a chiral 10  
liquid chromatographic column", Chiap et al.  
تعبئته مسبقاً بمادة مقيدة الدخول لتنظيف العينة مقترنة بعمود يحتوي على طور ثابت كيرالي أساسه  
السيليلوز للفصل والتحليل الكمي للمتشاكلات.  
وفقاً للفرن السابق، *Chirality* 11:261-266 (1999)، فشلت جميع المحاولات للحصول  
على المتشاكلات من البيرليندول عن طريق التبلر الانتقائي مع أحماض نشطة ضوئياً بالقياس المعلمي 15  
(بضعة جرامات) مثل ملح الهيدروكلوريد، باستخدام تقنية الاشتقاق فيما يتعلق بالكروماتوجراف  
التحضيرية.  
تحدد خصائص العملية التي تم الكشف عنها في الحالة الراهنة للاختراع بصورة نهائية، ويكون التنفيذ  
على النطاق الصناعي وشبه الصناعي نتيجة لضرورة استخدام الفصل باستخدام الكروماتوجراف  
على نطاق كبير الذي يجعل من العملية مكلفة للغاية، صعباً مع إمكانية ضعيفة لاستعادته. 20

وهكذا، هناك حاجة في هذا المجال لإيجاد عمليات جديدة حيوية وذات استخدام صناعي سهل للحصول على متشاكلات من البيرليندول سواء في صورة قاعدة حرة أو على صورة أملاح مقبولة صيدلانياً.

### الكشف عن الاختراع

- 5 وفقاً للاختراع الحالي، يمكن أن يتم الحصول على (R)-بيرليندول و(S)-بيرليندول في صورة قاعدة حرة أو في صورة ملح مقبول صيدلانياً، خلافاً لتعاليم الحالة الراهنة في هذا المجال، عن طريق تبلور (راسيمي) - بيرليندول في صورة قاعدة حرة مع أحماض نشطة ضوئياً والسماح بإنتاجها لاحقاً على صورة قاعدة حرة أو في صورة أملاح مقبولة صيدلانياً.
- وبالتالي، يتمثل الهدف من الاختراع الحالي في توفير عملية للحصول على متشاكلات (R)-بيرليندول و(S)- (S) نشطة ضوئياً، في صورة قاعدة حرة أو في صورة ملح مقبول صيدلانياً تتميز بإجراء إنحلال عن طريق التبلر مع أحماض نشطة ضوئياً من (راسيمي)-بيرليندول في صورة قاعدة حرة.
- 10 تكون متشاكلات البيرليندول النشطة ضوئياً (S)- بيرليندول أو (R)-بيرليندول نقي تشاكلياً.
- وبالتالي، يتمثل غرض آخر من الاختراع الحالي في توفير عملية تتميز بإنها تشتمل على الخطوات التالية:

- 15 (1) إذابة هيدروكلوريد بيرليندول - (راسيمي) في مذيب مائي، يليه استخلاص لاحق باستخدام مذيب معالج بالكلور وإزالة كاملة للمذيب للحصول على بيرليندول- (راسيمي) في صورة القاعدة الحرة؛
- (2) إذابة البيرليندول-(الراسيمي) الذي تم الحصول عليه في الخطوة (1) في مذيب عضوي، يتبع بإضافة حمض نشط ضوئياً للإنحلال؛

3) تقليب من 15 دقيقة إلى ساعتين المعلق الذي تم تشكيله في الخطوة 2) أثناء حدوث ترسيب ملح مزدوج التجاسم؛

4) ترشيح الملح مزدوج التجاسم الذي تم الحصول عليه ووتنقيته باستخدام المعلق في مذيب عضوي للحصول على متشاكل (S)- بيرليندول أو (R)- بيرليندول في صورة ملح مقبول صيدلانياً تم تشكيله مع الحمض النشط ضوئياً؛ وبشكل اختياري،

5) الحصول على (S)- بيرليندول و/أو (R)- بيرليندول نقي تشاكلياً في صورة قاعدة حرة عن طريق حل المنتج الذي تم الحصول عليه في الخطوة 4) في مذيب مائي، استخلاص لاحق مع مذيب معالج بالكحول وإزالة كاملة للمذيب؛ وأيضاً، بشكل اختياري،

6) الحصول على (S)- بيرليندول أو (R)- بيرليندول في صورة حمض مقبول صيدلانياً بإضافة الأملاح عن طريق تمليح (S)- بيرليندول و/أو (R)- بيرليندول نقي تشاكلياً في صورة قاعدة حرة تم الحصول عليها في الخطوة 5) مع حمض مقبول صيدلانياً لتشكيل ملح إضافة لحمض مقبول صيدلانياً من متشاكل (S)- بيرليندول أو (R)- بيرليندول.

ويتمثل هدف آخر من الاختراع الحالي في توفير عملية على النحو المحدد مسبقاً حيث يتم اختيار الحمض النشط ضوئياً المستخدم في الخطوة 2) من المجموعة التي تتألف من: حمض (R)-المنديليك، حمض (R)-(+)- $\alpha$ -ميثوكسي- $\alpha$ -تراي فلورو فينيل أسيتيك، (1R, 3S)-(+)-حمض كافور، حمض (+)D-حمض ماليك، حمض (S)-المنديليك، حمض (S)-(-)- $\alpha$ -ميثوكسي- $\alpha$ -تراي فلورو فينيل الأسيتيك، (3R, S1)-(+)-حمض كافور أو (-)L-حمض ماليك.

وهناك أيضاً غرض آخر من الاختراع الحالي يتمثل في عملية على النحو المحدد مسبقاً حيث يتم اختيار المذيب العضوي المستخدم في الخطوات 2) و4) من المجموعة التي تتألف من: ميثانول،

إيثانول، بروبانول، 1-بيوتانول، 2-بيوتانول، t-بيوتيل كحول، 2-بيوتانول، أسيتون، إيثيل ميثيل كيتون، ميثيل أيزوبيوتيل كيتون، دي ميثيل سلفوكسيد، 1,2-دي كلورو إيثان، دي إيثيل إثير، دي

ميثيل إيثر, دي ميثيل فورماميد, ميثيل t-بيوتيل إيثر, 2-بروبانول, بيريدين, تولوين, زيلين أو خلائط منها بأي نسبة.

بالإضافة إلى ذلك, يتمثل هدف آخر من الاختراع الحالي في عملية على النحو المحدد أعلاه تتميز بأن المركب الذي تم الحصول عليه عبارة عن (S)- بيرليندول نقي تشاكلياً في صورة ملح (R)-مانديلات, (R)-بيرليندول في صورة ملح (S)-مانديلات, ملح هيدروبروميد (S)-بيرليندول, ملح هيدروبروميد (R)-بيرليندول, ملح سيترات (S)-بيرليندول, ملح سيترات (R)-بيرليندول, ميسيلات (S)-بيرليندول, ملح ميسيلات (R)-بيرليندول, ملح أسيتات (R)-بيرليندول (R)- $\alpha$ - $\alpha$ -ميتوكسي-تراي فلوروفينيل وملح أسيتات (S)-بيرليندول (R)- $\alpha$ - $\alpha$ -ميتوكسي-تراي فلوروفينيل.

### 10 الوصف التفصيلي للاختراع

وفقاً للاختراع الحالي, يمكن الحصول على (R)-بيرليندول و(S)-بيرليندول في صورة قاعدة حرة أو في صورة ملح مقبول صيدلانياً, خلافاً للتعاليم من الحالة الراهنة في المجال, عن طريق تبلر بيرليندول - (راسيمي) في صورة القاعدة الحرة مع أحماض نشطة ضوئياً وبالتالي السماح بإنتاجها كقاعدة حرة أو في صورة أملاح مقبولة صيدلانياً.

15 بشكل أكثر تحديداً, وفقاً للاختراع الحالي, يمكن الحصول على (R)-بيرليندول و(S)-بيرليندول في صورة قاعدة حرة أو في صورة ملح مقبول صيدلانياً عن طريق تبلر بيرليندول - (راسيمي) في صورة القاعدة الحرة مع أحماض نشطة ضوئياً في مذيب عضوي وبشكل اختياري يتم إجراء التملح التالي لتشكيل الأملاح المقبولة صيدلانياً مع الأحماض المقبولة صيدلانياً.

أوضح مقدمو الطلب أنه تحت ظروف العملية المحددة, من الممكن بالفعل إجراء إنحلال البيرليندول مزدوج التجاسم الراسيمي.

تتضمن ظروف العملية الأساسية أعلاه العزل السابق للبيرليندول الراسيمي، الذي بدونه، وبشكل مدهل، ليس من الممكن اجراء الإنحلال بصورة فعالة، ومدة التقليب بعد إضافة الحمض النشط ضوئياً التي يجب التحكم فيها على وجه الخصوص لتجنب تكوين خليط راسيمي، والنوع المحدد من المذيب العضوي المستخدم في طور الإضافة من الحمض النشط ضوئياً والتنقية.

5 أتضح لمقدمي الطلب أنه لفترات قصيرة من التقليب، بعد إضافة الحمض النشط ضوئياً لبيرليندول - (راسيمي) في صورة قاعدة حرة، ويكون الإنحلال غير فعال ولفترات طويلة من التقليب، يحدث تكوين الخليط الراسيمي.

كقاعدة عامة، يحدث التقليب خلال الفترة التي تتراوح من 15 دقيقة إلى ساعتين. وبشكل مفضل، يتم اجراء التقليب أثناء الفترة من 30 دقيقة إلى ساعة.

10 أتضح أيضاً لمقدمي الطلب أن اختيار المذيب العضوي المحدد لطور إضافة الحمض النشط ضوئياً (الإنحلال) والتنقية مهمة للغاية لأنها تؤثر بشكل ملحوظ على فاعلية وإنتاج عملية الإنحلال.

تسمح العملية وفقاً للاختراع الحالي بالحصول للمرة الأولى على، (R)-بيرليندول و(S)-بيرليندول في صورة قاعدة حرة أو في صورة ملح مقبول صيدلانياً بكميات تُمكن من اجراء دراسات إكلينيكية ودراسات ما قبل الفحص الاكلينيكي، بالإضافة إلى إنها تمثل عملية يتم استخدامها بسهولة في العمليات غير المماثلة على المستوى الصناعي المعروفة في هذا المجال.

15 ويكون لجزئ البيرليندول مجموعة أمين ثانوية، التي لها رمز أساسي وبالتالي يمكن أن تُشكل أملاح إضافة حمض، التي تعد عبارة عن أملاح مقبولة صيدلانياً.

تسمح العملية التي تم وصفها في الاختراع الحالي بالحصول على كل من (R)-بيرليندول و(S)-بيرليندول في صورة قاعدة حرة وفي صورة ملح مقبول صيدلانياً.

20 لتحقيق أغراض الاختراع الحالي، يتم اعتباره نقياً بصورة تشاكية عندما يكون النقاء التشاكلي كما هو محسوب بالكروماتوجراف الكيرالي مساوياً أو أكبر من 97%.



تشتمل العملية وفقاً للاختراع الحالي، عند الابتعاد عن هيدروكلوريد بيرليندول - (الراسيمي)، على الخطوات التالية:

(1) إذابة هيدروكلوريد بيرليندول - (راسيمي) في مذيب مائي، يلي ذلك استخلاص لاحق مع مذيب معالج بالكور وإزالة كاملة للمذيب للحصول على بيرليندول - (راسيمي) في صورة القاعدة الحرة؛

5 (2) إذابة البيرليندول - (الراسيمي) الذي تم الحصول عليه في الخطوة (1) في مذيب عضوي، يلي ذلك إضافة حمض نشط ضوئياً للإنحلال؛

(3) تقليب من 15 دقيقة إلى ساعتين المعلق الذي تم تشكيله في الخطوة (2) أثناء حدوث ترسيب ملح مزدوج التجاسم؛

(4) ترشيح الملح مزدوج التجاسم الذي تم الحصول عليه وتنقيته عن طريق المعلق في مذيب عضوي للحصول على متشاكل (S) - بيرليندول أو (R) - بيرليندول في صورة ملح مقبول صيدلانياً تم تشكيله مع الحمض النشط ضوئياً.

بالإضافة إلى خطوات العملية التفصيلية، عندما تكون النواتج التي تم الحصول عليها عبارة عن متشاكل (S) - بيرليندول أو (R) - بيرليندول إما في صورة قاعدة حرة أو في صورة ملح إضافة حمض مقبول صيدلانياً مع أمحاض عضوية وغير عضوية مناسبة، حيث توضح العملية المذكورة بشكل اختياري خطوة واحدة على الأقل من الخطوات التالية:

(5) الحصول على مركب (S) - بيرليندول و/أو (R) - بيرليندول نقي تشاكلياً في صورة قاعدة حرة عن طريق إذابة الناتج الذي تم الحصول عليه في الخطوة (4) في مذيب مائي، استخلاص لاحق مع مذيب معالج بالكور وإزالة كاملة للمذيب؛

(6) الحصول على (S) - بيرليندول أو (R) - بيرليندول في صورة أملاح إضافة حمض مقبول صيدلانياً عن طريق تمليح (S) - بيرليندول و/أو (R) - بيرليندول نقي تشاكلياً في صورة قاعدة حرة تم الحصول عليها في الخطوة (5) مع حمض مقبول صيدلانياً.

يجعل اجراء عمليات الوحدة، والنواتج التي تم الحصول عليها، وغياب الخطوات في ظروف صعبة (على سبيل المثال، ارتفاع درجة الحرارة) وبشكل خاص دون الحاجة لاستخدام الفصل عن طريق الكروماتوجراف هذه العملية مناسبة على وجه التحديد في الاستخدام الصناعي وباعتبارها فريدة ومختلفة مقارنةً بالفن السابق.

5 لتحقيق الغرض من الاختراع الحالي، يشير التعبير "ملح مقبول صيدلانياً" إلى تلك الأملاح التي تدخل ضمن النطاق الطبي السليم، ومناسب للاستخدام في تلامس أنسجة وأعضاء البشر والحيوانات الدنيا دون إظهار سمية، وتهيج، واستجابة للحساسية وما شابه ذلك وتتناسب مع نسبة الفائدة/الخطورة المعقولة. تتضمن الأملاح المقبولة صيدلانياً أملاح الإضافة لحمض مقبول صيدلانياً التي تم تشكيلها مع أحماض عضوية وغير عضوية وهذه الأملاح المقبولة صيدلانياً تم تشكيلها مع 10 أحماض نشطة ضوئياً وفقاً للاختراع الحالي.

تتضمن أملاح إضافة الحمض التمثيلي، ولكن ليس على سبيل الحصر، أسيتات، أدبيات، ألجينات، سترات، أسبارتات، بنزوات، بنزين سالفونات، بيس سلفات، بوتيرات، كافورات، كافور سالفونات، داي جلوكونات، فومارات، جليسرروفوسفات، هيميسلفات، هبتانوات، هكسانوات، فومارات، هيدروكلوريد، هيدروبروميد، هيدروبيوريد، سالفونات 2-هيدروكسي إيثان (إيزي ثيونات)، لاكتات، ماليات، ميثان سلفونات، نيكوتينات، 2-نفثالين سلفونات، أوكسالات، باموات، بيكتينات، بيرسلفات، 3-فينيل بروبيونات، بيكرات، بيغالات، بروبيونات، سكسينات، طرطرات، ثيوسيانات، فوسفات، جلوتامات، بيكرونات، p-تولوين سلفونات ويونديكانوات.

تتضمن الأمثلة غير الحصرية للأحماض التي يمكن استخدامها لتشكيل أملاح إضافة حمض مقبول صيدلانياً مع مركبات الاختراع الحالي تتضمن أحماض غير عضوية على سبيل المثال حمض 20 هيدروكلوريك، حمض هيدروبروميك (HBR) حمض سلفوريك وحمض فوسفوريك وأحماض عضوية

على سبيل المثال حمض السيتريك، حمض السيتريك اللامائي، حمض الماندليك، حمض السكسينيك وحمض ميثان السلفونيك.

لتحقيق الغرض من الاختراع الحالي، تتضمن "أحماض نشطة ضوئياً" حمض (S)-الماندليك، حمض (R)-الماندليك، حمض (R)-(+)- $\alpha$ -ميثوكسي-تراي فلورو فينيل الأسيتيك، حمض (S)-(-)- $\alpha$ -ميثوكسي-تراي فلورو فينيل الأسيتيك، حمض (3S,1R)-(-)- $\alpha$ -ميثوكسي-تراي فلورو فينيل الأسيتيك، حمض كافور، (3S,1R)-(+)-حمض كافور، L-(-)-حمض ماليك، D-(+)-حمض ماليك، أو بشكل مماثل أحماض نشطة ضوئياً.

لتحقيق أغراض الاختراع الحالي، يشير التعبير "مذيب مائي" إلى الماء أو خلطات من الماء مع مذيبات عضوية أخرى، حيث يكون الماء هو المكون الرئيسي، أي، يوجد بكمية لا تقل عن 95% (حجم/حجم). 10

لتحقيق أغراض الاختراع الحالي، يشير التعبير "مذيب عضوي" إلى المذيبات المستخدمة بصورة شائعة في الكيمياء العضوية أو خلطات منها بأي نسب.

يتم اختيار الأمثلة غير الحصرية من مذيبات عضوية مستخدمة في الخطوات (2) و(4) من العملية وفقاً للاختراع الحالي من المجموعة التي تتألف من: ميثانول، إيثانول، بروبانول، 1-بيوتانول، 2-بيوتانول، t-بيوتيل الكحول، 2-بيوتانول، أسيتون، إيثيل ميثيل كيتون، ميثيل أيزوبيوتيل كيتون، داي ميثيل سلفوكسيد، 1،2-داي كلورو إيثان، إيثر داي إيثيل، إيثر داي ميثيل، داي ميثيل فورماميد، إيثر ميثيل t-بيوتيل، 2-بروبانول، بيريدين، تولوين، زيلين وما شابه ذلك، وخلطات منها بأي نسبة. يفضل المذيبات التالية: إيثانول، ميثانول، 1-بيوتانول، 2-بيوتانول، t-بيوتيل الكحول، أسيتون، ميثيل إيثيل كيتون وأيزو بروبانول بما في ذلك خلطات منها بأي نسب، على سبيل المثال، أيزو بروبانول/أسيتون (1:1)، إيثانول/أسيتون (1:1)، إيثانول/ميثيل أيزوبيوتيل كيتون (1:1) وإيثانول/1-بيوتانول (4:1).

لتحقيق أغراض الاختراع الحالي، يقصد بالتعبير "مذيب معالج بالكلور" كلوروفورم، داي كلورو ميثان، كلوريد الميثيلين، تراي كلوروميثان أو تترا كلوريد كربون، أو خلائط منها بأي نسب.

المركبات التي تم الحصول عليها وفقاً للاختراع الحالي عبارة عن:

(S) - بيرليندول (S)-مانديلات؛

5 (S) - بيرليندول (R)-مانديلات؛

(S) - بيرليندول (R)-(+)- $\alpha$ -ميثوكسي- $\alpha$ -أسيتات تراي فلوروفينيل؛

(R)-بيرليندول هيدروبروميد؛

(R)-بيرليندول ميسيلات؛

(S) - بيرليندول سترات؛

10 (R)-بيرليندول سترات؛

(R)-بيرليندول (قاعدة حرة)؛

(S) - بيرليندول (قاعدة حرة)؛

هناك أمثلة من المركبات الأخرى التي يمكن الحصول عليها عن طريق عملية وفقاً للاختراع الحالي

تتمثل في:

15 (S) - بيرليندول هيدروبروميد

(S) - بيرليندول ميسيلات

(S) - بيرليندول بنزين سلفونات

(R)-بيرليندول p-تولوين سلفونات

(S) - بيرليندول بيسلفات

20 (R)-بيرليندول أوكسالات

(R)-بيرليندول ماليات

9

(S) - بيرلندول أسيتات

(S) - بيرلندول جلوتامات

(S) - بيرلندول لاكتات

(R) - بيرلندول أدبيات

(R) - بيرلندول بنزوات

5

(S) - بيرلندول مالات

### الأمثلة

يقصد من الأمثلة أدناه توضيح الاختراع الحالي ولا ينبغي اعتبارها مقيدة له.

### مثال 1

(R) - بيرلندول (S) - مانديلات

10

تم إذابة 100 جم (0.38 مول) من هيدروكلوريد (R، S) - بيرلندول في 16 لتر ماء منزوع الأيونات عند درجة حرارة الغرفة. تم إضافة 42.4 جم (0.4 مول) من محلول كربونات الصوديوم اللامائية إلى المحلول وتم تقليب المحتوى لمدة ساعة.

تم استخلاص المحلول أعلاه مع 3 × 4 لتر من داي كلورو ميثان وتم تجفيف الأطوار العضوية المجمعة على سلفات الصوديوم وتم تبخيرها في وسط مفرغ لتجفيفها.

15

تم إضافة 2 لتر من الأسيتون إلى ناتج التركيز.

تم إضافة، مع التقليب، محلول من 27.6 جم (0.18 مول) من حمض (S) - المنديليك في 150 مل من الأسيتون إلى المحلول أعلاه.

استمر التقليب لمدة 45 دقيقة.

20

9

تم ترشيح الناتج المترسب، وغسله باستخدام  $2 \times 100$  مللي لتر من الأسيتون وتجفيفه في وسط مفرغ عند  $35^\circ\text{M} - 45^\circ\text{M}$ .

تم تعليق الناتج أعلاه في إيثانول (250 مللي لتر) وتم ترشيحه لاحقاً وتم تجفيفه في وسط مفرغ عند  $35^\circ\text{M} - 45^\circ\text{M}$ , للحصول على 48.5 جم (0.13 مول) من (R)-بيرليندول (S)-مانديلات, (بناتج = 68%). HPLC كيرالي (بنقاء تشاكلي = 98.2%).

5

### مثال 2

#### (S)- بيرليندول (R)-مانديلات

باستخدام نفس الطريقة، كما في المثال 1 (باستثناء أن زمن التقليب بعد إضافة الحمض الكيرالي أصبح 60 دقيقة)، بداية من 100 جم (0.38 مول) من هيدروكلوريد (S,R)-بيرليندول وباستخدام 27.6 جم (0.18 مول) من حمض (R)-المنديليك، للحصول على 45.6 جم (0.12 مول) من (S)- بيرليندول (R)-مانديلات (بناتج = 63%). HPLC كيرالي (بنقاء تشاكلي = 98.7%).

10

### مثال 3

#### (S)- بيرليندول (R)-مانديلات

باستخدام نفس الطريقة، كما في المثال 1, باستثناء أن خليط من أيزو بروبانول/أسيتون (1:1) تم استخدامه في صورة المذيب العضوي وزمن التقليب بعد إضافة الحمض الكيرالي أصبح 35 دقيقة, بداية من 10 جم (0.038 مول) من هيدروكلوريد (S,R)-بيرليندول وباستخدام 2.8 جم (0.018 مول) من حمض (R)-المانديليك، للحصول على 4,1 جم (0.011 مول) من (S)- بيرليندول (R)-مانديلات (بناتج = 57.9%). HPLC كيرالي (بنقاء تشاكلي = 98.1%).

15

### مثال 4

20

#### (S)- بيرليندول (R)-(+)- $\alpha$ -ميثوكسي- $\alpha$ -تراي فلوروفينيل أسيتات

باستخدام نفس الطريقة كما في المثال 1, باستثناء أن خليط من إيثانول/أسيتون (1:1) تم استخدامه في صورة المذيب العضوي, وزمن التقليب بعد إضافة الحمض الكيرالي أصبح 55 دقيقة وعلى صورة حمض نشط ضوئياً, تم استخدام حمض (R)-(+)- $\alpha$ -ميثوكسي- $\alpha$ -تراي فلورو فينيل الأسيتيك (8.3 جم) (0.018 مول), بداية من من 10 جم (0.038 مول) من هيدروكلوريد (S,R)- بيرليندول, للحصول على 4.8 جم (0.010 مول) من (S)- بيرليندول (R)-(+)- $\alpha$ -ميثوكسي- $\alpha$ -أسيتات تراي فلوروفينيل (بناتج = 52.6%). HPLC كيرالي (بنقاء تشاكلي = 97.7%).

### مثال 5

#### هيدروبرومييد (R)-بيرليندول

تم إذابة الناتج الذي تم الحصول عليه في المثال 1 (10 جم, 0.027 مول) في 550 مللي من ماء منزوع الأيونات. تم استخلاص الطور المائي باستخدام 3 × 300 مللي من كلوروفورم. تم تخفيف الأطوار العضوية المجمعة على سلفات الصوديوم, تم تبخيرها للتجفيف في وسط مفرغ وتم إضافة 200 مللي من الأسيتون.

تم إضافة محلول من 6 مللي من HBr (48% من محلول مائي) (0.04 مول) مع التقليب إلى المحلول أعلاه.

تم ترشيح الناتج المترسب الجاف, وغسله باستخدام 2 × 10 مللي من الأسيتون وتم تجفيفه في وسط مفرغ عند 35 م - 45 م.

تم تعليق الناتج أعلاه في إيثانول/ميثيل أيزوبيوتيل كيتون (1:1) (250 مللي لتر) وتم ترشيحه لاحقاً وتم تجفيفه في وسط مفرغ عند 35 م - 45 م, للحصول على 6.5 جم (0.021 مول) من هيدروبرومييد (R)-بيرليندول (بناتج = 77.8%). HPLC كيرالي (بنقاء تشاكلي = 97.9%).

### مثال 6 20

#### سيترات (R)-بيرليندول

9

تم إذابة الناتج الذي تم الحصول عليه في المثال 1 (10 جم، 0.027 مول) في 550 مللي من ماء منزوع الأيونات. تم استخلاص الطور المائي باستخدام  $3 \times 300$  مللي من ترائي كلورو إيثان. تم تخفيف الأطوار العضوية المجمعة على سلفات الصوديوم، تم تبخيرها للتجفيف في وسط مفرغ وتم إضافة 200 مللي من الأسيتون.

- 5 تم إضافة 7.7 جم من حمض السيتريك اللامائي (0.04 مول) إلى المحلول أعلاه، مع التقليب.
- تم ترشيح الناتج المترسب الجاف، وغسله باستخدام  $2 \times 10$  مل من الأسيتون وتم تجفيفه في وسط مفرغ عند  $35^\circ\text{M} - 45^\circ\text{M}$ .
- تم تعليق الناتج أعلاه في إيثانول/1-بيوتانول (4:1) (250 مللي) وبالتالي تم ترشيحه وتم تجفيفه في وسط مفرغ عند  $35^\circ\text{M} - 45^\circ\text{M}$ ، للحصول على 9.2 جم (0.020 مول) من سيترات (R)- بيرليندول (بناتج = 74.1%). HPLC كيرالي (بنقاء تشاكلي = 97.6%).
- 10

### مثال 7

#### ميسيلات (R)-بيرليندول

- بداية من 10 جم من (R)-بيرليندول (S)-مانديلات التي تم الحصول عليها في المثال 1 بإتباع الطريقة الموصوفة في المثال 5 باستخدام حمض ميثان السلفونيك في صورة حمض مقبول صيدلانياً، تم الحصول على 7.4 جم (0.023 مول) من ميسيلات (R)-بيرليندول (بناتج = 85.2%).
- 15 HPLC كيرالي (بنقاء تشاكلي = 98.0%).

### مثال 8

#### هيدروبروميد (S)-بيرليندول

- بداية من 10 جم من (S)-بيرليندول (R)-مانديلات التي تم الحصول عليها في المثال 2 باستخدام حمض هيدروبروميك في صورة حمض مقبول صيدلانياً، بإتباع الطريقة الموصوفة في المثال 6، تم
- 20



الحصول علي 7.4 جم (0.024 مول) من هيدروبروميد (S) - بيرليندول (بنتاج = 88.9%).  
HPLC كيرالي (بنقاء تشاكلي = 98.2%).

### مثال 9

#### ميسيلات (S) - بيرليندول

5 بداية من 10 جم من (S) - بيرليندول (R) -مانديلات التي تم الحصول علي في المثال 2 بإتباع الطريقة الموصوفة في المثال 6 باستخدام حمض ميثان السلفونيك في صورة حمض مقبول صيدلانياً، تم الحصول علي 6.8 جم (0.021 مول) من ميسيلات (S) - بيرليندول (بنتاج = 77.8%). عمود HPLC كيرالي (بنقاء تشاكلي = 98.0%).

### مثال 10

#### سيترات (S) - بيرليندول

10 بداية من 10 جم من (R) -مانديلات من (S) - بيرليندول التي تم الحصول عليها في المثال 2 بإتباع الطريقة الموصوفة في المثال 6 باستخدام حمض السيتريك في صورة حمض مقبول صيدلانياً، تم الحصول علي 9.5 جم (0.021 مول) من سيترات (R) -بيرليندول (بنتاج = 77.8%). HPLC كيرالي (بنقاء تشاكلي = 98.5%).

### مثال 11

#### (R) -بيرليندول (قاعدة حرة)

20 تم إذابة الناتج الذي تم الحصول عليه في المثال 1 (2 جم، 0.005 مول) في 110 مل من ماء منزوع الأيونات. تم استخلاص الطور المائي باستخدام 3 × 75 مل من داي كلوروميثان. تم تخفيف الأطوار العضوية المجمعة على سلفات الصوديوم، تم تبخيرها في وسط مفرغ حتى الإزالة الكاملة للمذيب ووضعها عند صفر 5°م طوال الليل. تم حدوث التبلور. تم الحصول علي 1.1 جم

(0.0049 مول) من (R)-بيرليندول (قاعدة حرة) (بناتج = 98%). HPLC كيرالي (بنقاء  
تساكلي = 98.3%).

## مثال 12

### (S)- بيرليندول (قاعدة حرة)

5 تم إذابة الناتج الذي تم الحصول عليه في المثال 2 (2 جم, 0.005 مول) في 110 مللي من ماء  
منزوع الأيونات. تم استخلاص الطور المائي باستخدام 3 × 75 مللي من تراي كلورو إيثان. تم  
تجفيف الأطوار العضوية المجمعة على سلفات الصوديوم, تم تبخيرها في وسط مفرغ حتى الإزالة  
الكاملة للمذيب وتم وضعها عند صفر 5° م طوال الليل. تم حدوث التبخر. تم الحصول على 1.1  
جم (0.0049 مول) من (S)- بيرليندول (قاعدة حرة) (بناتج = 98%). HPLC كيرالي (بنقاء  
10 تساكلي = 97.8%).

15

20

### عناصر الحماية

1. عملية للحصول على متشاكلات بيرليندول نشطة ضوئياً، في صورة قاعدة حرة أو في صورة ملح مقبول صيدلانياً تتميز باجراء الحل عن طريق التبلر باستخدام أحماض نشطة ضوئياً من بيرليندول - (راسيمي) على صورة قاعدة. 1 2 3
2. عملية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث تتميز بأن متشاكلات بيرليندول نشطة ضوئياً عبارة عن (S)-بيرليندول أو (R)-بيرليندول نقي تشاكلياً. 1 2
3. عملية وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 و2، حيث تتميز بأنها تشتمل على الخطوات التالية: 1 2
- (1) إذابة هيدروكلوريد بيرليندول - (راسيمي) في مذيب مائي، يليه استخلاص لاحق باستخدام مذيب معالج بالكلور وإزالة كاملة للمذيب للحصول على بيرليندول - (راسيمي) في صورة القاعدة الحرة؛ 3 4 5
- (2) إذابة البيرليندول - (الراسيمي) الذي تم الحصول عليه في الخطوة 1) في مذيب عضوي، يتبع بإضافة حمض نشط ضوئياً للإ انحلال؛ 6 7
- (3) تقليب من 15 دقيقة إلى ساعتين المعلق الذي تم تشكيله في الخطوة 2) أثناء حدوث ترسيب ملح مزدوج التجاسم؛ 8 9
- (4) ترشيح الملح مزدوج التجاسم الذي تم الحصول عليه ووتنقيته باستخدام المعلق في مذيب عضوي للحصول على متشاكل (S)- بيرليندول أو (R)- بيرليندول في صورة ملح مقبول صيدلانياً تم تشكيله مع الحمض النشط ضوئياً؛ وبشكل اختياري، 10 11 12
- (5) الحصول على (S)- بيرليندول و/أو (R)- بيرليندول نقي تشاكلياً في صورة قاعدة حرة عن طريق حل المنتج الذي تم الحصول عليه في الخطوة 4) في مذيب مائي، استخلاص لاحق مع مذيب معالج بالكلور وإزالة كاملة للمذيب؛ وأيضاً، بشكل اختياري، 13 14 15

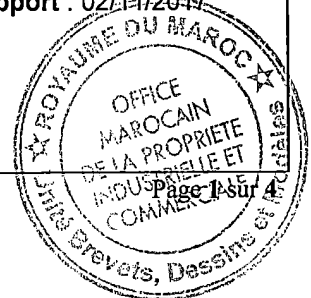
- 16 (6) الحصول على (S) - بيرليندول أو (R) - بيرليندول في صورة حمض مقبول صيدلانياً
- 17 بإضافة الأملاح عن طريق تمليح (S) - بيرليندول و/أو (R) - بيرليندول نقى تشاكلياً في صورة
- 18 قاعدة حرة تم الحصول عليها في الخطوة 5) مع حمض مقبول صيدلانياً لتشكل ملح إضافة
- 19 لحمض مقبول صيدلانياً من متشاكل (S) - بيرليندول أو (R) - بيرليندول.
- 1 4. عملية وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 3، حيث يتم اختيار حمض نشط ضوئياً تم
- 2 استخدامه في الخطوة 2) من المجموعة التي تتكون من: حمض (R) - الماندليك، حمض
- 3 (R) - (+) -  $\alpha$  - ميثوكسي -  $\alpha$  - تراي فلوروفينيل أسيتيك، حمض (1R, 3S) - (+) - كافور،
- 4 حمض (+) - D - ماليك، حمض (S) - الماندليك، حمض (S) - (-) -  $\alpha$  - ميثوكسي -  $\alpha$  - تراي
- 5 فلورو فينيل الأسيتيك، (3R, S1) - (+) - حمض كافور أو (-) - L - حمض ماليك..
- 1 5. العملية وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 4، حيث يتم اختيار المذيب العضوي
- 2 المستخدم في الخطوات 2) و 4) من المجموعة التي تتكون من: ميثانول، إيثانول، بروبانول،
- 3 1 - بيوتانول، 2 - بيوتانول، t - بيوتيل كحول، 2 - بيوتانول، أسيتون، إيثيل ميثيل كيتون،
- 4 ميثيل أيزوبيوتيل كيتون، دي ميثيل سلفوكسيد، 1، 2 - دي كلورو إيثان، دي إيثيل إيثر، دي
- 5 ميثيل إيثر، دي ميثيل فورماميد، ميثيل t - بيوتيل إيثر، 2 - بروبانول، بيريدين، تولوين، زيلين أو
- 6 خلطات منها بأي نسبة.
- 1 6. عملية وفقاً لأي من عناصر الحماية السابقة، حيث تتميز بأن المركب الذي تم
- 2 الحصول عليه عبارة عن (R) - بيرليندول نقى تشاكلياً مثل ملح (S) - مانديلات.
- 1 7. عملية وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 5، حيث تتميز بأن المركب الذي تم
- 2 الحصول عليه عبارة عن (R) - بيرليندول نقى تشاكلياً على صورة ملح (S) مانديلات.
- 1 8. عملية وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 5، حيث تتميز بأن المركب الذي تم
- 2 الحصول عليه عبارة عن هيدروبروميد (S) - بيرليندول نقى تشاكلياً.

9. عملية وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 5، حيث تتميز بأن المركب الذي تم الحصول عليه عبارة عن ملح هيدروبروميد (R)-بيرليندول نقي تشاكلياً. 2
10. عملية وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 5، حيث تتميز بأن المركب الذي تم الحصول عليه عبارة عن ملح سيترات (S)-بيرليندول نقي تشاكلياً. 2
11. عملية وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 5، حيث تتميز بأن المركب الذي تم الحصول عليه عبارة عن ملح سيترات (R)-بيرليندول نقي تشاكلياً. 2
12. عملية وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 5، حيث تتميز بأن المركب الذي تم الحصول عليه عبارة عن ملح ميسيلات (S)-بيرليندول نقي تشاكلياً. 2
13. عملية وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 5، حيث تتميز بأن المركب الذي تم الحصول عليه عبارة عن ملح ميسيلات (R)-بيرليندول نقي تشاكلياً. 2
14. عملية وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 5، حيث تتميز بأن المركب الذي تم الحصول عليه عبارة عن ملح أسيتات (R)-بيرليندول (+)- $\alpha$ -ميتوكسي- $\alpha$ -تراي فلوروفينيل. 3
15. عملية وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 5، حيث تتميز بأن المركب الذي تم الحصول عليه عبارة عن ملح أسيتات (S)-بيرليندول (+)- $\alpha$ -ميتوكسي- $\alpha$ -تراي فلوروفينيل. 3
16. عملية وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 5، حيث تتميز بأن المركب الذي تم الحصول عليه عبارة عن (R)-بيرليندول في صورة القاعدة الحرة. 2
17. عملية وفقاً لأي من عناصر الحماية 1 إلى 5، حيث تتميز بأن المركب الذي تم الحصول عليه عبارة عن (S)-بيرليندول في صورة القاعدة الحرة. 2



**RAPPORT DE RECHERCHE  
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**  
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la  
protection de la propriété industrielle telle que modifiée et  
complétée par la loi 23-13)

<b>Renseignements relatifs à la demande</b>	
N° de la demande: 39449	Date de dépôt : 09/05/2014
Déposant : TECNIMEDE SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A.	Date d'entrée en phase nationale: 09/11/2016
Intitulé de l'invention : PROCÉDÉ D'OBTENTION D'ÉNANTIOMÈRES DE PIRLINDOLE OPTIQUEMENT ACTIFS ET DE SELS DE CEUX-CI	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site <a href="http://worldwide.espacenet.com">http://worldwide.espacenet.com</a> , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport	
<input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle	
<input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée	
<input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: R. TELLAA	Date d'établissement du rapport : 02/11/2017
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	



**Partie 1 : Considérations générales**

*Cadre 1 : base du présent rapport*

Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Description  
1-16
- Revendications  
17

**Partie 2 : Rapport de recherche**

**Classement de l'objet de la demande :**

CIB : C07B57/00, C07D487/06

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :

EPOQUE, Orbit

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
A	PASCAL DE TULLIO et al; FIRST PREPARATIVE ENANTIOMER RESOLUTION OF PIRLINDOLE, A POTENT ANTIDEPRESSANT DRUG; 01/01/1998	1 - 17
A	PASCAL DE TULLIO et al; EFFECTIVE RESOLUTION OF RACEMIC PIRLINDOLE AT THE PREPARATIVE SCALE; 29/03/1999	1 - 17
A	CHIAP P et al; AUTOMATED DETERMINATION OF PIRLINDOLE ENANTIOMERS IN PLASMA BY ON-LINE COUPLING OF A PRE-COLUMN PACKED WITH RESTRICTED ACCESS MATERIAL TO A CHIRAL LIQUID CHROMATOGRAPHIC COLUMN; 15/01/2002	1 - 17

**\*Catégories spéciales de documents cités :**

-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément  
-« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier  
-« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent  
-« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs  
-« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté

**Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité***Cadre 4 : Remarques de clarté*

À la page 5 de la présente demande, une certaine période d'agitation et la sélection du solvant organique spécifique pour la phase de résolution et de purification sont révélées être essentielles pour le succès du processus revendiqué (voir deuxième et quatrième paragraphe sur la page 5). Cependant, il est à noter que ces caractéristiques essentielles ne sont pas présentes dans la revendication 1. Par conséquent l'objet de la revendication 1 ne satisfait aux exigences de l'article 35 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

*Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle*

Nouveauté (N)	Revendications 1 - 17	Oui
	Revendications aucune	Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1 - 17	Oui
	Revendications aucune	Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1 - 17	Oui
	Revendications aucune	Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1: FIRST PREPARATIVE ENANTIOMER RESOLUTION OF PIRLINDOLE, A POTENT ANTIDEPRESSANT DRUG

**1. Nouveauté (N) :**

Aucun document de l'art antérieur ne décrit un procédé qui utilise une résolution par cristallisation avec des acides optiquement actifs de (rac)-pirlindole sous forme de base libre.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-17 est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

**2. Activité inventive (AI) :**

Le document D1 peut être considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 de la présente demande, il a pour objet la production d'un produit par une méthode de séparation indirecte basée sur la réaction de l'azote secondaire de pirlindole avec des agents dérivés chiraux, néanmoins, la cristallisation sélective conventionnelle des sels de pirlindole avec des acides optiquement actifs n'a pas réussi.

L'objet de la revendication 1 de la présente demande diffère de D1 par l'utilisation d'une résolution par cristallisation avec des acides optiquement actifs de (rac)-pirlindole sous forme de base libre.

Le problème que la présente demande se propose de résoudre peut être considéré comme la fourniture d'un procédé pour l'obtention de deux énantiomères du pirlindole en effectuant une



résolution de (rac)-pirlindole par cristallisation avec des acides optiquement actifs.

La solution apportée par la présente demande implique une activité inventive pour les raisons suivantes :

Les exemples fournis dans la description montrent que le problème ci-dessus a été résolu par le procédé revendiqué dans la présente demande, contrairement aux divulgations de l'état de la technique de l'état de la technique où le problème n'a pas pu être résolu.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-17 implique une activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

### **3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :**

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.