



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

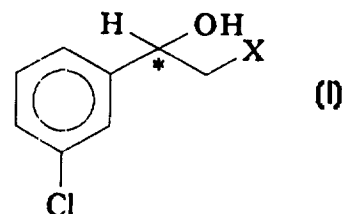
(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07C 213/00, 215/30, C07B 53/00, 41/02	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/11053 (43) Date de publication internationale: 19 mars 1998 (19.03.98)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/01592</p> <p>(22) Date de dépôt international: 10 septembre 1997 (10.09.97)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 96/11065 11 septembre 1996 (11.09.96) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): AGBOSSOU, Francine [FR/FR]; 4, impasse Watteau, F-62820 Libercourt (FR). DEVOCELLE, Marc [FR/FR]; 72, rue de Douai, F-59000 Lille (FR). DORMOY, Jean-Robert [FR/FR]; 9, avenue du Thor, F-04200 Sisteron (FR). MORTREUX, André [FR/FR]; 17, rue Gambetta, F-59510 Hem (FR).</p> <p>(74) Mandataires: GILLARD, Marie-Louise etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75007 Paris (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, 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, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>	

(54) Title: METHOD FOR PREPARING OPTICALLY ACTIVE ALPHA-SUBSTITUTED BENZYLALCOHOLS

(54) Titre: PROCÉDE DE PREPARATION DE BENZYLALCOOLS ALPHA-SUBSTITUES OPTIQUEMENT ACTIFS

(57) Abstract

The invention concerns a method for preparing an optically active alcohol of formula (I) in which the carbon atom indicated by the symbol * can have the configuration (*R*) or (*S*) and X represents an amino group not substituted or a mono- or di- (C₁-C₄)alkylamino group optionally salfied from corresponding ketones by catalytic hydrogenation in the presence of one rhodium complex.



(57) Abrégé

La présente invention concerne un procédé de préparation d'un alcool optiquement actif de formule (I), dans laquelle l'atome de carbone indiqué par le symbole * peut avoir la configuration (*R*) ou (*S*) et X représente un groupe amino non substitué ou un groupe mono- ou di-(C₁-C₄)alkylamino éventuellement salfié à partir des cétones correspondantes par hydrogénation catalytique en présence d'un complexe de rhodium.

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	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Procédé de préparation de benzylalcools alpha-substitués optiquement actifs.

La présente invention concerne un procédé pour la préparation de benzylalcools α -substitués optiquement actifs à partir des cétones correspondantes.

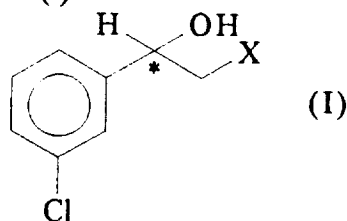
Les benzylalcools α -substitués optiquement actifs sont des intermédiaires clé dans la synthèse de nombreux produits pharmaceutiques, notamment dans la préparation des phényléthanolamines actives sur les récepteurs β -adrénergiques.

Une des approches de synthèse pour ces produits est la réduction asymétrique des cétones à l'aide de catalyseurs chiraux. De tels catalyseurs chiraux sont pas exemple décrits dans *Organometallics*, 15: 2440-2449, 1996; dans *Synlett*, Apr. 1995, 358-360; dans EP-A-0 253 700 et dans EP-A-0 443 923.

Ces documents décrivent des classes de complexes de métaux du groupe VIII, notamment du rhodium, contenant, entre autres, des ligands chiraux; plus particulièrement, ils décrivent les complexes où les composants sont liés à l'atome du métal par des liaisons "covalentes".

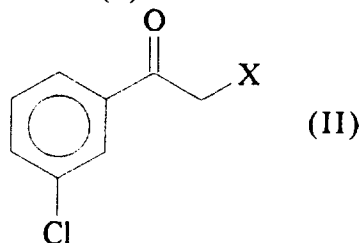
Il a été maintenant trouvé que des complexes du type "ionique" de rhodium sont des catalyseurs très performants dans la préparation de benzylalcools α -substitués optiquement actifs.

Ainsi, la présente invention concerne un procédé de préparation d'un alcool optiquement actif de formule (I)



dans laquelle l'atome de carbone indiqué par le symbole * peut avoir la configuration (*R*) ou (*S*) et X représente un groupe amino non substitué ou un groupe mono- ou di-(C₁-C₄)alkylamino éventuellement salifiés, caractérisé en ce que

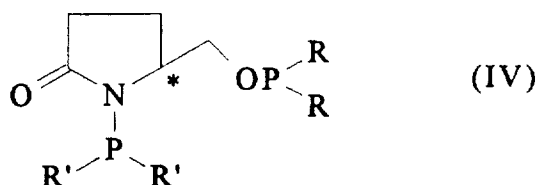
a/ on soumet une cétone de formule (II)



dans laquelle X est tel que défini ci-dessus, à une hydrogénation catalytique en présence d'un complexe de rhodium de formule (III)



dans laquelle (AMPP) représente un aminophosphine-phosphinite chirale de formule (IV)



5 où l'atome de carbone indiqué par le symbole * peut avoir la configuration (*R*) ou (*S*), R et R' représentent un cyclohexyle ou un cyclopentyle, (1,5-COD) représente le 1,5-octadiène et A⁻ représente un anion monovalent peu coordonnant et stériquement encombré;

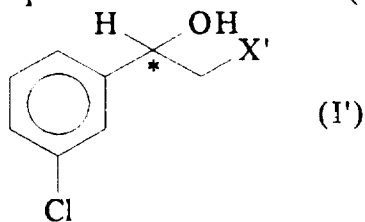
b/ on isole l'alcool optiquement actif de formule (I).

10 Le terme "(C₁-C₄)alkyle" désigne un résidu alkylique linéaire ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone tel que le méthyle, l'éthyle, le n-propyle, le i-propyle, le n-butyle, le i-butyle, le s-butyle et le t-butyle.

15 Le terme "anion monovalent monovalent peu coordonnant et stériquement encombré" selon la présente invention désigne un anion tel que le perchlorate, le tétrafluoroborate, le tétraphénylborate ou l'hexafluorophosphate. Un anion particulièrement préféré est le tétrafluoroborate.

Les groupes amino non substitué ou mono- ou di-(C₁-C₄)-alkylamino peuvent être salifiés par exemple par une molécule d'acide chlorhydrique.

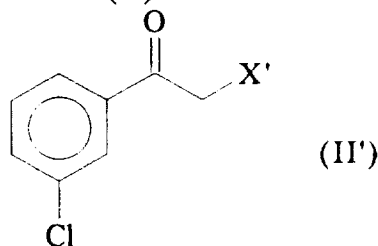
Selon un aspect préféré, la présente invention concerne un procédé pour la préparation d'un alcool optiquement actif de formule (I')



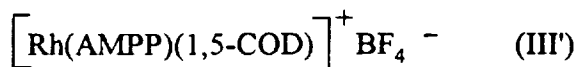
20

dans laquelle X' représente un groupe amino non substitué ou diméthylamino salifiés par une molécule d'acide chlorhydrique, caractérisé en ce que

a/ on soumet une cétone de formule (II')



dans laquelle X' est tel que défini ci-dessus, à une hydrogénation catalytique en présence d'un complexe de rhodium de formule (III')



dans laquelle (AMPP) est tel que défini ci-dessus;

5 b/ on isole l'alcool optiquement actif de formule (I').

La configuration absolue des alcools de formule (I) est déterminée par la configuration de l'aminophosphine-phosphinite qu'on utilise. Lorsque l'on utilise un aminophosphine-phosphinite à configuration (*S*) on obtient sélectivement les alcools à configuration (*S*), et lorsque l'on emploie un aminophosphine-phosphinite à configuration (*R*) on obtient les alcools à configuration (*R*).

10 La réaction d'hydrogénation asymétrique selon la présente invention est conduite dans un solvant protique tel que par exemple un alcool, comme le méthanol ou l'éthanol.

La température de réaction est généralement comprise entre -30°C et le reflux du solvant de réaction, de préférence entre 20°C et 50°C .

L'hydrogénation de la présente invention peut être effectuée à la pression atmosphérique ou sous pression; avantageusement la réaction est conduite à une pression d'hydrogène comprise entre 1 et 80 bar, notamment entre 20 et 50 bar.

20 La quantité de catalyseur à utiliser est comprise entre 0,005 et 2 % en moles par rapport à la cétone de départ, de préférence entre 0,1 et 1 %, avantageusement environ 0,5%.

Les temps de réaction, même s'ils varient en fonction des autres paramètres de réaction, sont très brefs; en général un délai de quelques heures est suffisant pour la conversion de 100% du produit de départ.

25 Les alcools de formules (I) et (I') sont isolés selon les techniques usuelles, par exemple par évaporation du solvant après filtration du catalyseur.

En effet, les catalyseurs "ioniques" de formule (III), notamment ceux de formule (III') sont plus performants des catalyseurs "covalents" utilisés selon EP-A-0 443 923 et dans Synlett, Apr. 1995, 358-360, dans la réduction asymétrique de la présente invention. Plus particulièrement, l'utilisation des catalyseurs de formule (III) et notamment (III') selon la présente invention permet de réduire énormément les temps de réaction, élément qui, surtout en travaillant au niveau industriel, constitue un important avantage.

35 Les cétones de départ de formule (II) sont des composés connus.

Les catalyseur de formule (III) et notamment (III') sont préparés comme décrit dans EP-A-0 443 923 et dans Synlett, Apr. 1995, 358-360.

5 Le procédé de la présente invention permet l'obtention des formes énantiomériques des alcools de formule (I) pratiquement pures, en général présentant un excès énantiomérique supérieur à 95%.

10 Les alcools des formule (I) très purs ainsi obtenus peuvent donc être utilisés en tant que produits de départ pour la préparation des phényléthanolamines à action β -adrénergique, par exemple les alcools de formule (I) à configuration (*R*) sont utiles dans la synthèse de l'ester éthylique de l'acide {(7*S*)-7-[(2*R*)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthylamino]-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-yloxy}-acétique, composé à l'étude pour son activité agoniste sur les récepteurs β_3 -adrénergiques.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention.

MODE OPERATOIRE

15 On dissout le chlorhydrate de la cétone de formule (II) dans du méthanol. On introduit la solution dans un autoclave et on la met sous azote. On dissout le catalyseur de formule (III) dans du méthanol et on le transfère, sous azote, dans l'autoclave à l'aide d'une canule. On met sous vide l'autoclave puis sous pression d'hydrogène (50 bar) suivie d'une dépressurisation jusqu'à 3-5 bar. On répète l'opération deux fois avant la
20 mise sous pression d'hydrogène définitive. On met en route l'agitation et on laisse réagir. Après dépressurisation de l'autoclave, on évapore le solvant du brut réactionnel. On extrait le produit de réaction en traitant le solide par 10 ml d'eau. On filtre le catalyseur sur fritté, on ajoute de l'éthanol au filtrat pour faciliter l'évaporation de l'eau et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient le composé de
25 formule (I).

Le tableau I montre les résultats des exemples 1 à 3.

La détermination de l'excès énantiomérique de l'alcool de formule (I) où X est un groupe amino non substitué, est conduite sur le dérivé N-benzoylé, préparé sur un échantillon de produit selon la méthode suivante:

30 On agite à la température ambiante pendant 2,5 heures 78,6 mg (0,4 mmol) de composé amino avec 53,1 mg (0,4 mmol) de chlorure de benzoyle et 84 mg (2,2 mmol) de triéthylamine dans 10 ml de tétrahydrofurane. On élimine le chlorhydrate de triéthylamine par filtration et on évapore le résidu à l'évaporateur rotatif. On obtient un solide blanc.

35

TABLEAU I

Ex.	cétone de formule (II)	AMPP de formule (IV) isomère (S)	conditions de réaction			conver- sion	rende- ment	alcool de formule (I) isomère (S) e.e.
			bar H ₂	temp. °C	temps h.			
1	X = -NMe ₂ ·HCl	R=R'=cyclopentyle	50	20	2	100 %	83 %	96 % *
2	X = -NMe ₂ ·HCl	R=R'=cyclohexyle	50	20	2	98 %	86 %	96 % *
3	X = -NH ₃ Cl	R=R'=cyclopentyle	50	20	1,5	100 %	80 %	95 % **

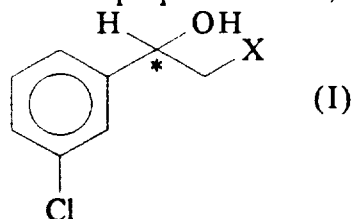
Les excès énantiomérique sont évalués par HPLC sur colonne Chiralcel OD (Daicel):

* élution: alcool isopropylique/hexane: 5/95; 0,4 ml/min (base libre).

** élution: alcool isopropylique/hexane: 10/90; 0,6 ml/min (produit N-benzoylé).

REVENDEICATIONS

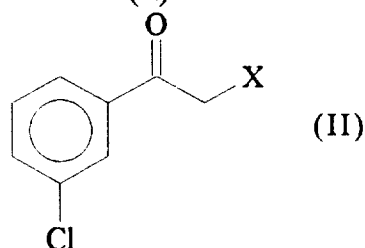
1. Procédé de préparation d'un alcool optiquement actif, de formule (I)



dans laquelle l'atome de carbone indiqué par le symbole * peut avoir la configuration (*R*) ou (*S*) et X représente un groupe amino non substitué ou un groupe mono- ou di-(C₁-C₄)alkylamino, éventuellement salifiés, caractérisé en ce que

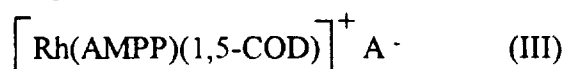
5

a/ on soumet une cétone de formule (II)

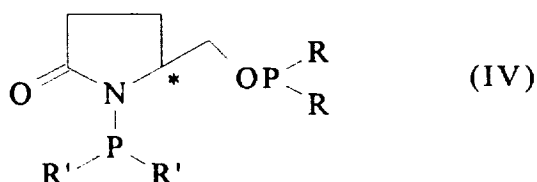


dans laquelle X est tel que défini ci-dessus, à une hydrogénation catalytique en présence d'un complexe de rhodium de formule (III)

10



dans laquelle (AMPP) représente un aminophosphine-phosphinite chirale de formule (IV)



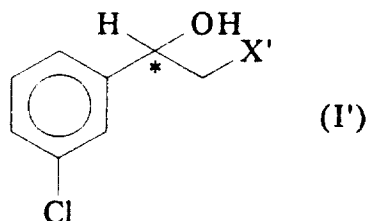
15

où l'atome de carbone indiqué par le symbole * peut avoir la configuration (*R*) ou (*S*), R et R' représentent indépendamment un cyclohexyle ou un cyclopentyle et (1,5-COD) représente le 1,5-octadiène et A⁻ représente un anion monovalent peu coordinant et stériquement encombré;

b/ on isole l'alcool optiquement actif de formule (I).

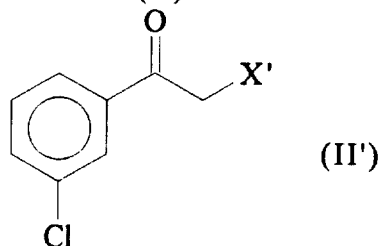
20

2. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation d'un alcool optiquement actif de formule (I')

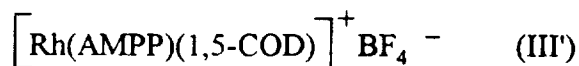


dans laquelle X' représente un groupe amino non substitué ou diméthyl-amino salifiés par une molécule d'acide chlorhydrique, caractérisé en ce que

5 a/ on soumet une cétone de formule (II')



dans laquelle X' est tel que défini ci-dessus, à une hydrogénation catalytique en présence d'un complexe de rhodium de formule (III')



10 dans laquelle (AMPP) est tel que défini ci-dessus;

b/ on isole l'alcool optiquement actif de formule (I').

3. Procédé selon les revendications 1 ou 2 caractérisé en ce qu'on utilise un aminophosphine-phosphinite à configuration (*S*) pour obtenir l'alcool de formule (I) à configuration (*S*).
- 15 4. Procédé selon les revendications 1 ou 2 caractérisé en ce qu'on utilise un aminophosphine-phosphinite à configuration (*R*) pour obtenir l'alcool de formule (I) à configuration (*R*).
5. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la température de réaction est comprise entre -30°C et la température de reflux du solvant.
- 20 6. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la température de réaction est comprise entre 20°C et 50°C .
7. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la réaction est conduite sous une pression d'hydrogène comprise entre 1 et 80 bar.
8. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la quantité de catalyseur est comprise entre 0,005 et 2 % en moles par rapport à la cétone de départ, de préférence entre 0,1 et 1 %, avantageusement environ 0,5%.
- 25 9. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce X est un groupe diméthylamino salifié par une molécule d'acide chlorhydrique.

10. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce X est un groupe amino non substitué salifié par une molécule d'acide chlorhydrique.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 97/01592

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07C213/00 C07C215/30 C07B53/00 C07B41/02

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 C07C C07B

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.
Y	EP 0 443 923 A (ATOCHEM) 28 August 1991 cited in the application see the whole document ---	1-10
Y	TAMIO HAYASHI ET AL.: "asymmetric synthesis of 2-amino-1-arylethanol by catalytic asymmetric hydrogenation" TETRAHEDRON LETTERS, no. 5, 1979, OXFORD GB, pages 425-428, XP002028704 see the whole document ---	1-10
A	EP 0 253 700 A (CHARBONNAGES STE CHIMIQUE) 20 January 1988 cited in the application see page 2 - page 4 ---	1
-/--		

Further documents are listed in the continuation of box C.

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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 October 1997

Date of mailing of the international search report

07. 11. 97

Name and mailing address of the ISA
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

Authorized officer

Rufet, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/01592

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MIHALY NOGRADI: "Stereoselective Synthesis" 1987 , VCH , WEINHEIM DE, XP002028705 see page 53 - page 89 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/01592

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0443923 A	28-08-91	FR 2658515 A	23-08-91
		AT 157367 T	15-09-97
		CA 2036559 A	20-08-91
		DE 69127386 D	02-10-97
		JP 2052095 C	10-05-96
		JP 6122690 A	06-05-94
		JP 7078070 B	23-08-95

EP 0253700 A	20-01-88	FR 2600330 A	24-12-87
		CA 1298846 A	14-04-92
		WO 8707889 A	30-12-87
		JP 6067856 B	31-08-94
		JP 63503543 T	22-12-88
		US 5128488 A	07-07-92

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema: nternationale No
PCT/FR 97/01592

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
 CIB 6 C07C213/00 C07C215/30 C07B53/00 C07B41/02

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 C07C C07B

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 cela est 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
Y	EP 0 443 923 A (ATOCHEM) 28 août 1991 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-10
Y	TAMIO HAYASHI ET AL.: "asymmetric synthesis of 2-amino-1-arylethanol by catalytic asymmetric hydrogenation" TETRAHEDRON LETTERS, no. 5, 1979, OXFORD GB, pages 425-428, XP002028704 voir le document en entier ---	1-10
A	EP 0 253 700 A (CHARBONNAGES STE CHIMIQUE) 20 janvier 1988 cité dans la demande voir page 2 - page 4 ---	1

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents 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'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive 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 "&" document qui fait partie de la même famille de brevets
--	---

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 27 octobre 1997	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 07.11.97
---	---

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

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema .nternationale No
PCT/FR 97/01592

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>MIHALY NOGRADI: "Stereoselective Synthesis" 1987 , VCH , WEINHEIM DE, XP002028705 voir page 53 - page 89 -----</p>	1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema. internationale No
PCT/FR 97/01592

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0443923 A	28-08-91	FR 2658515 A	23-08-91
		AT 157367 T	15-09-97
		CA 2036559 A	20-08-91
		DE 69127386 D	02-10-97
		JP 2052095 C	10-05-96
		JP 6122690 A	06-05-94
		JP 7078070 B	23-08-95

EP 0253700 A	20-01-88	FR 2600330 A	24-12-87
		CA 1298846 A	14-04-92
		WO 8707889 A	30-12-87
		JP 6067856 B	31-08-94
		JP 63503543 T	22-12-88
		US 5128488 A	07-07-92
