

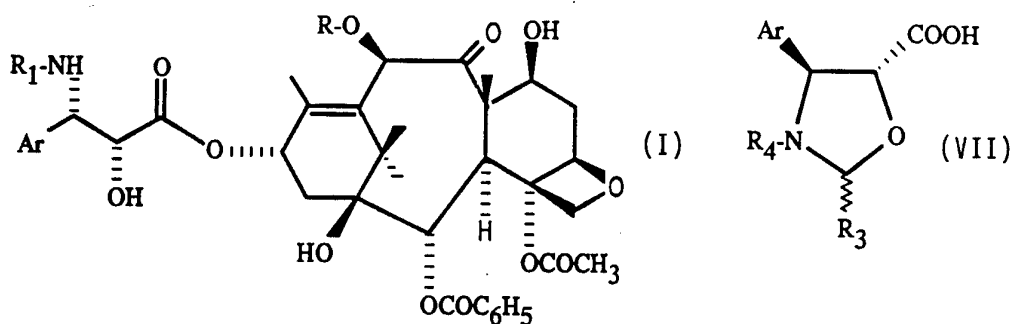


## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> : <b>C07D 305/14, 263/04, 413/12</b>	<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 94/07879</b> (43) Date de publication internationale: 14 avril 1994 (14.04.94)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/00969</p> <p>(22) Date de dépôt international: 4 octobre 1993 (04.10.93)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 92/11743 5 octobre 1992 (05.10.92) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : COMMERÇON, Alain [FR/FR]; 1 bis, rue Charles-Floquet, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR). DIDIER, Eric [FR/FR]; 69, avenue des Gobelins, F-75013 Paris (FR). FOUQUE, Elie [FR/FR]; 90, avenue de Bonneuil, F-94100 Saint-Maur-des-Fossés (FR).</p>	<p>(74) Mandataire: PILARD, Jacques; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).</p> <p>(81) Etats désignés: AU, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RU, SK, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>	

(54) Title: METHOD OF PREPARING TAXANE DERIVATIVES

(54) Titre: PROCÉDE DE PREPARATION DE DERIVES DU TAXANE



## (57) Abstract

Method of preparing taxane derivatives of formula (I) by esterification of protected baccatine III or 10-deacetyl baccatine III by means of an acid of formula (VII), elimination of protection groupings and acylation of the amine function of the side chain. The products of formula (I) have remarkable antitumor and antileukemia properties. In formulae (I) and (VII): Ar stands for aryl, R is hydrogen or acetyl, R<sub>1</sub> is a benzoyl radical or an R<sub>2</sub>-O-CO- radical in which R<sub>2</sub> is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, phenyl or heterocyclyl, R<sub>3</sub> is a trihalomethyl radical or phenyl substituted by a trihalomethyl radical, R<sub>4</sub> is a hydrogen atom or is the same as R<sub>1</sub>.

## (57) Abrégé

Procédé de préparation de dérivés du taxane de formule générale (I) par estérification de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III protégée par un acide de formule (VII), élimination des groupements protecteurs puis acylation de la fonction amine de la chaîne latérale. Les produits de formule (I) présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables. Dans les formules (I) et (VII), Ar représente aryle, R représente hydrogène ou acétyle, R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle ou hétérocyclyle, R<sub>3</sub> représente un radical trihalométhyle ou phényle substitué par un radical trihalométhyle, R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou est identique à R<sub>1</sub>.

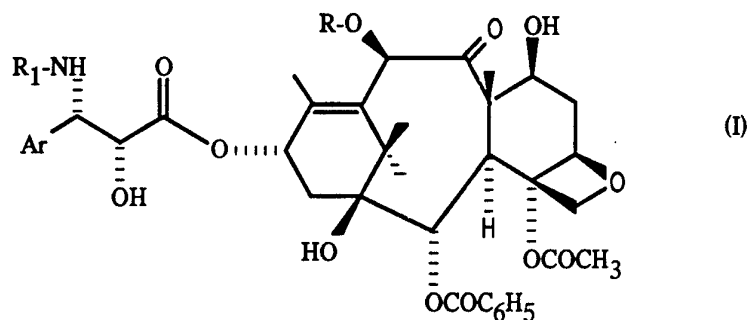
**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NE	Niger
BE	Belgique	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NO	Norvège
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IE	Irlande	PL	Pologne
BR	Brésil	IT	Italie	PT	Portugal
BY	Bélarus	JP	Japon	RO	Roumanie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KR	République de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SE	Suède
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	République slovaque
CM	Cameroun	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
CN	Chine	LV	Lettonie	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	MC	Monaco	TC	Togo
CZ	République tchèque	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DE	Allemagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
ES	Espagne			VN	Viet Nam
FI	Finlande				

PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES DU TAXANE

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de dérivés du taxane de formule générale :



5 qui présentent des propriétés antileucémiques et antitumorales remarquables.

Dans la formule générale (I) :

R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle ou  
10 hétérocyclyle azoté, et Ar représente un radical aryle.

Plus particulièrement, R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle et R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente :

- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle  
15 contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à 4  
20 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6  
25 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle, cyano, carboxy ou alcoyloxy-carbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

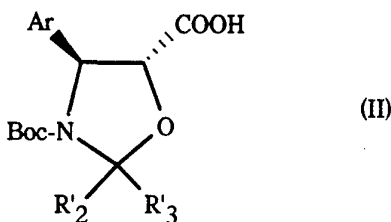
- ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone,
- ou un radical hétérocyclyle azoté saturé ou non saturé contenant 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,
- étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, et
- 10 Ar représente un radical phényle ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alkylamino,
- 15 dialkylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano et trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 3 à 8 atomes de carbone et les radicaux aryles sont les radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles.

20 D'un intérêt tout particulier sont les produits de formule générale (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle ou t.butoxycarbonylamino et Ar représente un radical phényle.

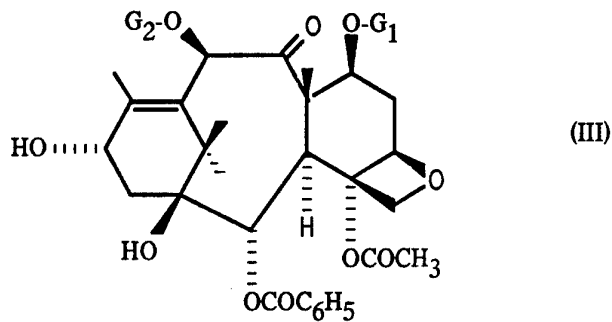
Les produits de formule générale (I) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle correspondent au taxol et au désacétyl-10 taxol et les produits de formule générale (I) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical t.butoxycarbonyle correspondent à ceux qui font l'objet du brevet européen EP 0 253 738.

Selon le procédé qui est décrit dans la demande internationale PCT WO 92/09589, les dérivés de formule générale (I) peuvent être obtenus par :

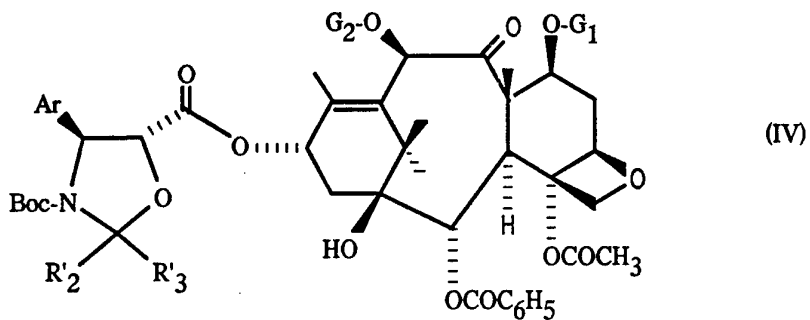
- condensation d'un dérivé de l'oxazolidine de formule générale :



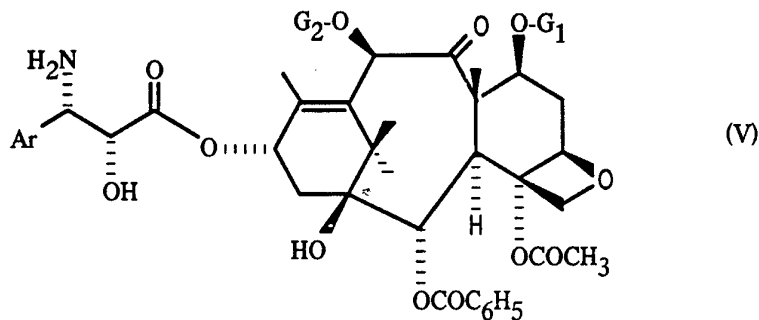
dans laquelle Ar est défini comme précédemment, Boc représente le radical t.butoxycarbonyle et R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux aryles, ou un radical aryle, ou bien R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, sur la baccatine III ou la désacétyl-10 baccatine III protégée de formule générale :



dans laquelle G<sub>1</sub> représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy et G<sub>2</sub> représente un radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy, pour obtenir un produit de formule générale :

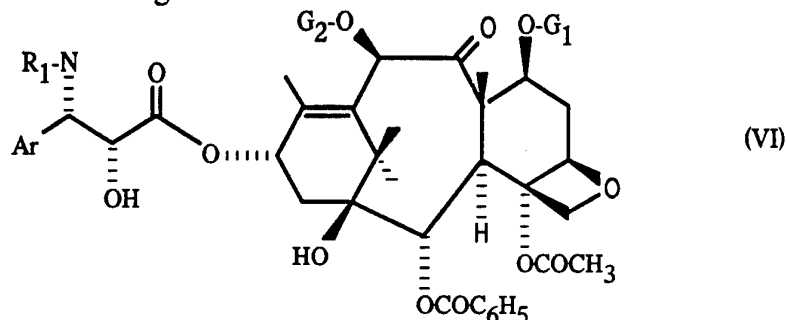


dans laquelle Ar, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> et Boc sont définis comme précédemment, - traitement en milieu acide du produit de formule générale (IV) dans des conditions qui sont sans effet sur G<sub>1</sub> et G<sub>2</sub> pour obtenir le produit de formule générale :



dans laquelle Ar, G<sub>1</sub> et G<sub>2</sub> sont définis comme précédemment,

- traitement du produit de formule générale (V) par un réactif convenable pour introduire un radical R<sub>1</sub>, c'est-à-dire un radical benzoyle ou R<sub>2</sub>-O-CO-, pour obtenir un produit de formule générale :



5

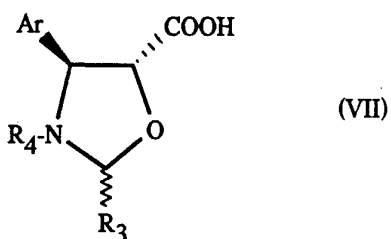
dans laquelle Ar, R<sub>1</sub>, G<sub>1</sub> et G<sub>2</sub> sont définis comme précédemment, et

- remplacement des groupements protecteurs G<sub>1</sub> et G<sub>2</sub> du produit de formule générale (VI) par des atomes d'hydrogène pour obtenir le produit de formule générale (I).

10

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que les produits de formule générale (I) peuvent être obtenus :

1) en estérifiant la baccatine III ou la désacétyl-10 baccatine III protégée de formule générale (III) dans laquelle G<sub>1</sub> et éventuellement G<sub>2</sub> représentent un groupement protecteur de la fonction hydroxy au moyen d'un acide de formule générale :

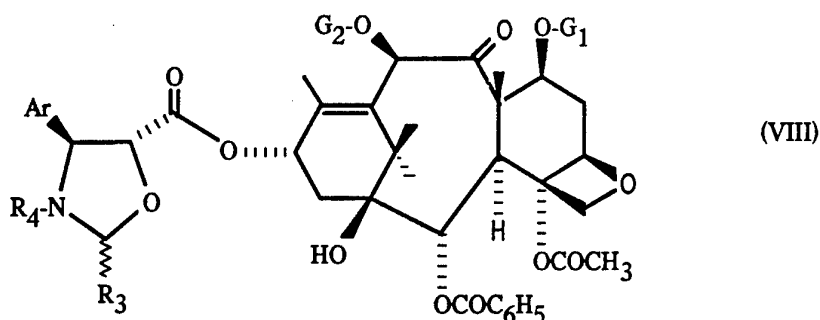


15

dans laquelle Ar est défini comme précédemment, R<sub>3</sub> représente un radical trihalométhyle, de préférence trichlorométhyle ou phényle substitué par un radical trihalométhyle, de préférence trichlorométhyle, ou d'un dérivé de cet acide, et R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou est identique à R<sub>1</sub> défini comme précédemment,

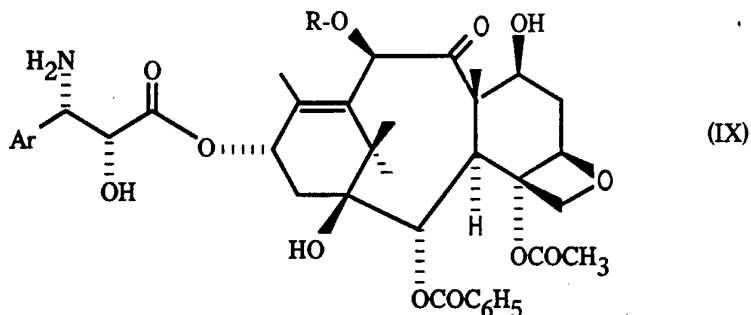
20 pour obtenir un produit de formule générale :

5



dans laquelle Ar, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, G<sub>1</sub> et G<sub>2</sub> sont définis comme précédemment,

- 2) en remplaçant des groupements protecteurs des fonctions hydroxy et amino du produit de formule générale (VIII) par des atomes d'hydrogène pour obtenir le produit de formule :

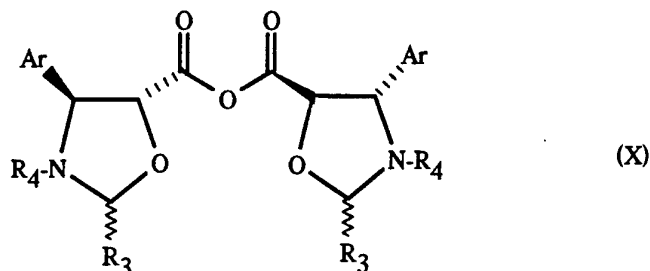


3) en traitant le produit obtenu de formule générale (IX) par un réactif qui permet d'introduire un substituant R<sub>1</sub> sur la fonction amino pour obtenir un produit de formule générale (I).

- 10 Selon la présente invention, l'estérification de la baccatine III ou de la désa-cétyl-10 baccatine III protégée de formule générale (III) par un acide de formule générale (VII), dans laquelle R<sub>4</sub> représente de préférence un atome d'hydrogène, peut être effectuée en présence d'un agent de condensation tel qu'un diimide comme le dicyclohexylcarbodiimide ou un carbonate réactif comme le dipyridyl-2 carbonate et
- 15 d'un agent d'activation tel qu'une aminopyridine comme la diméthylamino-4 pyridine ou la pyrrolidino-4 pyridine en opérant dans un solvant organique choisi parmi les éthers tels que le tétrahydrofurane, le diisopropyléther, le méthyl t.butyléther ou le dioxanne, les cétones telles que la méthylisobutylcétone, les esters tels que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle, les nitriles tels que l'acétonitrile, les hydrocarbures aliphatiques tels que le pentane, l'hexane ou l'heptane, les hydrocarbures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2
- 20 éthane et les hydrocarbures aromatiques tels que le benzène, le toluène, les xylènes, l'éthylbenzène, l'isopropylbenzène ou le chlorobenzène à une température comprise

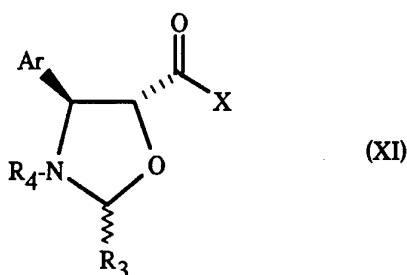
entre -10 et 90°C. Il est particulièrement avantageux d'effectuer l'estérification en opérant dans un hydrocarbure aromatique à une température voisine de 20°C.

L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant l'acide de formule générale (VII) sous forme d'anhydride de formule générale :



5 dans laquelle Ar, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont définis comme précédemment, en présence d'un agent d'activation tel qu'une aminopyridine comme la diméthylamino-4 pyridine ou la pyrrolidino-4 pyridine en opérant dans un solvant organique choisi parmi les éthers tels que le tétrahydrofurane, le diisopropyléther, le méthyl t.butyléther ou le dioxanne, les cétones telles que la méthylisobutylcétone, les esters tels que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle, les nitriles tels que l'acétonitrile, les hydrocarbures aliphatiques tels que le pentane, l'hexane ou l'heptane, les hydrocarbures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane et les hydrocarbures aromatiques tels que le benzène, le toluène, les xylènes, l'éthylbenzène, l'isopropylbenzène ou le chlorobenzène à une température  
10  
15 comprise entre 0 et 90°C.

L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant l'acide de formule générale (VII) sous forme d'halogénure ou d'anhydride mixte de formule générale :



20 dans laquelle Ar, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont définis comme précédemment, R<sub>4</sub> représentant de préférence un atome d'hydrogène, et X représente un atome d'halogène ou un radical acyloxy ou aroyloxy, éventuellement préparé in situ, en présence d'une base qui est de préférence une base organique azotée telle qu'une amine aliphatique tertiaire, une pyridine ou une aminopyridine comme la diméthylamino-4 pyridine ou la  
25 pyrrolidino-4 pyridine en opérant dans un solvant organique inerte choisi parmi les



éthers tels que le tétrahydrofuranne, l'éther diisopropylique, le méthyl t.butyléther ou le dioxanne, les cétones comme la méthyl t.butylcétone, les esters comme l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle, les nitriles tels que l'acétonitrile, les hydrocarbures aliphatiques tels que le pentane, l'hexane ou l'heptane, les hydrocarbures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane et les hydrocarbures aromatiques tels que le benzène, le toluène, les xylènes, l'éthylbenzène, l'isopropylbenzène ou le chlorobenzène à une température comprise entre 10 et 80°C, de préférence voisine de 20°C.

De préférence, on utilise un dérivé activé de formule générale (XI) dans laquelle X représente un atome d'halogène ou un radical acyloxy contenant 1 à 5 atomes de carbone ou aroyloxy dans lequel la partie aryle est un radical phényle éventuellement substitué par 1 à 5 atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène (chlore, brome) et les radicaux nitro, méthyle ou méthoxy.

Le remplacement par des atomes d'hydrogène des groupements protecteurs des fonctions hydroxy et amino du produit de formule générale (VIII), dans laquelle, de préférence, G<sub>1</sub> et éventuellement G<sub>2</sub> représentent un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle ou (trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carbonyle, est effectué généralement par traitement par le zinc, éventuellement associé à du cuivre, en présence d'acide acétique à une température comprise entre 20 et 60°C ou au moyen d'un acide minéral ou organique, tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone ou dans un ester aliphatique (acétate d'éthyle, acétate d'isopropyle, acétate de n.butyle) en présence de zinc éventuellement associé à du cuivre.

Le remplacement des groupements protecteurs du produit de formule générale (VIII) par des atomes d'hydrogène peut aussi être effectué par réduction électrolytique.

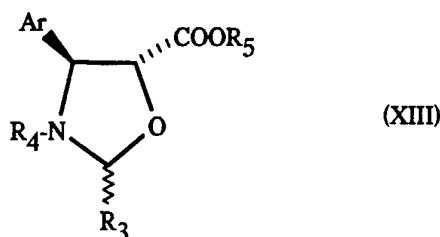
L'introduction d'un substituant R<sub>1</sub> sur la fonction amino du produit de formule générale (IX) est effectuée par action du chlorure de benzoyle ou d'un dérivé réactif de formule générale :



dans laquelle R<sub>2</sub> est défini comme précédemment et Y représente un atome d'halogène ou un reste -O-R<sub>2</sub> ou -O-CO-R<sub>2</sub> en opérant dans un solvant organique tel qu'un ester aliphatique comme l'acétate d'éthyle ou un alcool comme le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol ou le n.butanol ou un hydrocarbure aliphatique halogéné

comme le dichlorométhane en présence d'une base minérale ou organique telle que le bicarbonate de sodium. Généralement la réaction est effectuée à une température comprise entre 0 et 50°C, de préférence voisine de 20°C.

L'acide de formule générale (VII) peut être obtenu par saponification en milieu basique de l'ester de formule générale :



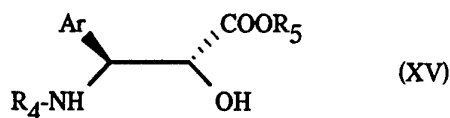
dans laquelle Ar, R<sub>1</sub> et R<sub>4</sub> sont définis comme précédemment et R<sub>5</sub> représente un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle.

Généralement, la saponification est effectuée au moyen d'une base minérale telle qu'un hydroxyde de métal alcalin (lithium, potassium, sodium), un carbonate ou bicarbonate de métal alcalin (bicarbonate de sodium, carbonate ou bicarbonate de potassium) en milieu hydro-alcoolique tel qu'un mélange méthanol-eau à une température comprise entre 10 et 40°C, de préférence voisine de 20°C.

L'ester de formule générale (XIII) peut être obtenu par action d'un aldéhyde de formule générale :



dans laquelle R<sub>3</sub> est défini comme précédemment, éventuellement sous forme d'un dialkylacétal, sur un dérivé de la phénylisosérine de formule générale :



dans laquelle Ar, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont définis comme précédemment, sous forme racémique ou, de préférence sous forme 2R,3S en opérant dans un solvant organique inerte en présence d'un acide fort minéral, tel que l'acide sulfurique, ou organique tel que l'acide p.toluènesulfonique éventuellement sous forme de sel de pyridinium à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel. Les solvants qui conviennent particulièrement bien sont les hydrocarbures aromatiques.

Le produit de formule générale (XV) peut être préparé dans les conditions décrites ou par adaptation des méthodes décrites dans la demande internationale PCT WO 92/09589.

L'anhydride de formule générale (X) peut être obtenu en faisant réagir un agent de déshydratation tel que le dicyclohexylcarbodiimide sur l'acide de formule générale (VII) en opérant dans un solvant organique choisi parmi les éthers tels que le tétrahydrofurane, le diisopropyléther, le méthyl t.butyléther ou le dioxane, les cétones telles que la méthylisobutylcétone, les esters tels que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle, les nitriles tels que l'acétonitrile, les hydrocarbures aliphatiques tels que le pentane, l'hexane ou l'heptane, les hydrocarbures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane et les hydrocarbures aromatiques tels que le benzène, le toluène, les xylènes, l'éthylbenzène, l'isopropylbenzène ou le chlorobenzène à une température comprise entre 0 et 30°C.

L'acide activé de formule générale (XI) peut être obtenu par action d'un halogénure de sulfuryle, de préférence le chlorure, ou d'un produit de formule générale :



dans laquelle  $R_6$  représente un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par 1 à 5 atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux nitro, méthyle ou méthoxy et Z représente un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore, sur un acide de formule générale (VII) en opérant dans un solvant organique convenable tel que le tétrahydrofurane en présence d'une base organique telle qu'une amine tertiaire comme la triéthylamine à une température comprise entre 0 et 30°C.

L'exemple suivant illustre la présente invention.

#### EXEMPLE

A une solution de 0,33 g d'acide phényl-4 trichlorométhyl-2 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(4S,5R), de 0,49 g d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1,13 $\alpha$  oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 et de 0,013 g de diméthylamino-4 pyridine dans 2,77 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 0,21 g de dicyclohexylcarbodiimide. La solution est agitée à 25°C pendant 2-3 heures puis la dicyclohexylurée formée est

filtrée sur un verre fritté. Le précipité est rincé avec 20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement avec 20 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse molaire d'acide chlorhydrique, 20 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase  
5 organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée à sec sous pression réduite pour donner 0,78 g de produit brut qui est purifié par filtration sur 20 g de gel de silice en éluant avec un mélange acétate d'éthyle/n-hexane (v/v = 4/6). Après concentration à sec sous pression réduite, on obtient 0,70 g de phényl-4 trichlorométhyl-2 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(4R,5S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$   
10 époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre infra-rouge (en comprimé avec KBr) : principales bandes d'absorption caractéristiques à 1760, 1730, 1600, 1585, 1490, 1450, 1250, 1065, 980, 810, 760,  
15 725-700 cm<sup>-1</sup>
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) (mélange des diastéréoisomères dans les proportions 70/30) ; 1,15 à 1,30 (mt, 6H) ; 1,84 (s, 1H) ; 1,86 (s, 1H) ; 2,07 (s, 1H) ; 2,00 à 2,10 (mt, 1H) ; 2,15 (s, 1H) ; 2,10 à 2,30 (mt,  
20 2H) ; 2,55 à 2,70 (mt, 1H) ; 3,20 (mf, 1H) ; 3,32 (mf, 1H) ; 3,87 (d, J = 7, 1H) ; 3,94 (d, J = 7, 1H) ; 4,10 (d, J = 8, 1H) ; 4,13 (d, J = 8, 1H) ; 4,27 (d, J = 8, 1H) ; 4,30 (d, J = 8, 1H) ; 4,58 (d, J = 7,5, 1H) ; 4,61 (d, J = 12, 1H) ; 4,63 (d, J = 12, 1H) ; 4,70 (d, J = 8, 1H) ; 4,80 (ab, 2H) ; 4,80 (mt, 1H) ; 4,85 à 5,00 (mt, 2H) ; 5,13 (d, J = 7,5, 1H) ; 5,53 (s large, 1H) ; 5,56 (dd, J = 11 et 7, 1H) ; 5,60 (dd, J = 11 et 7, 1H) ; 5,66  
25 (d, J = 7, 1H) ; 5,68 (d, J = 7, 1H) ; 6,20 à 6,35 (mt, 1H) ; 6,24 (s, 1H) ; 6,27 (s, 1H) ; 7,30 à 7,50 (mt, 3H) ; 7,30 à 7,70 (mt, 3H) ; 7,60 (d, 2H) ; 8,03 (d, J = 7,5, 2H).

A une solution de 0,50 g de phényl-4 trichlorométhyl-2 oxazolidine-1,3 carboxylate-5-(4S,5R) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxy) carbonyloxy-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 5 cm<sup>3</sup> d'acétate  
30 d'éthyle on ajoute 0,27 g de zinc en poudre et 1,07 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. La solution est agitée à une température voisine de 20°C pendant 15 heures puis filtrée sur un verre fritté. Le précipité est lavé avec de l'acétate d'éthyle (20 cm<sup>3</sup>) et la phase organique est successivement lavée à l'eau (15 cm<sup>3</sup>), avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (2 fois 15 cm<sup>3</sup>) puis séchée sur sulfate de sodium.  
35 La solution est alors concentrée à sec sous pression réduite à 35°C pour donner 0,33 g

d'une solide amorphe. Un dosage par chromatographie liquide haute performance montre que l' amino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  titrant 50 %, est obtenu avec un rendement de 65 %.

- 5 Les caractéristiques du produit obtenu sont les suivantes :
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (400 MHz ; DMSO d<sub>6</sub>, déplacements chimiques  $\delta$  en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 0,99 (s, 3H) ; 1,03 (s, 3H) ; 1,53 (s, 3H) ; 1,65 (mt, 1H) ; 1,75 (s, 3H) ; 1,70 à 1,90 (mt, 2H) ; 2,12 (s, 3H) ; 2,28 (mt, 1H) ; 3,65 (d, J = 7, 1H) ; 4,02 (ab, J = 8, 2H) ; 4,00 à 4,15 (mt, 3H) ; 4,56 (s, 1H) ; 4,90 (d large, J = 10, 1H) ; 4,99 (s large, 1H) ; 5,05 (mf, 1H) ; 5,10 (s, 1H) ; 5,42 (d, J = 7, 1H) ; 5,88 (t, J = 9, 1H) ; 7,15 à 7,45 (mt, 5H) ; 7,65 (t, J = 7,5, 2H) ; 7,73 (t, J = 7,5, 1H) ; 7,98 (d, J = 7,5, 2H).

- 15 A une solution de 0,30 g d' amino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  brut, obtenu précédemment, dans 5 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute 0,11 g de diterbutyle dicarbonate. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 15 heures, puis on ajoute 20 cm<sup>3</sup> d'eau. La solution est extraite trois fois avec 15 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium puis concentrées à sec sous pression réduite. On obtient 20 ainsi 0,395 g de produit brut. Le dosage par chromatographie liquide haute performance montre que le rendement en tert-butoxycarbonylamino-3 phényl-3 hydroxy-2 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1,7 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  est de 70 %.

- 25 L'acide phényl-4 trichlorométhyl-2 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(4S,5R) peut être préparé de la manière suivante :

- 30 Une solution de 3,0 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de méthyle, de 5 cm<sup>3</sup> de chloral et de 0,05 g de p-toluènesulfonate de pyridinium dans 40 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre est chauffée à reflux avec distillation du solvant. On distille 15 cm<sup>3</sup> de solvant puis on ajoute 5 cm<sup>3</sup> de chloral et 0,05 g de p-toluènesulfonate de pyridinium. On distille 20 cm<sup>3</sup> de solvant puis on ajoute 5 cm<sup>3</sup> de chloral ainsi que 30 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre. On distille 25 cm<sup>3</sup> de solvant puis on ajoute 5 cm<sup>3</sup> de chloral et 35 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre. On distille 25 cm<sup>3</sup> de solvant puis la solution est refroidie à une température voisine de 20°C. La solution organique est lavée à l'eau (2 fois 50 cm<sup>3</sup>), séchée sur sulfate de sodium et

concentrée à sec sous pression réduite à environ 50°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie liquide sur gel de silice en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (1-3 en volumes). On obtient ainsi, avec un rendement de 91 %, 3,0 g de phényl-4 trichlorométhyl-2 oxazolidine-1,3 méthoxycarbonyl-5-(4S,5R) dont les caractéristiques sont les suivantes :

5 - spectre infra-rouge (CCl<sub>4</sub>) : bandes d'absorption caractéristiques à 3400, 3100, 3075, 3040, 2960, 1755, 1605, 1590, 1495, 1460, 1440, 1205 et 700 cm<sup>-1</sup>

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (200 MHz ; DMSO d<sub>6</sub> ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) (mélange des diastéréoisomères dans la proportion 65/35) : 3,62 (s, 3H) ; 3,72 (s, 3H) ; 4,50 (d, J = 7,5, 1H) ; 4,50 à 4,70 (mf, 1H) ; 4,62 (d large, J = 7,5, 1H) ; 4,66 (ab limite, 2H) ; 5,22 (mf, 1H) ; 5,40 (s, 1H) ; 5,43 (s, 1H) ; 7,30 à 7,70 (mt, 5H).

10

A une solution de 10,48 g de phényl-4 trichlorométhyl-2 oxazolidine-1,3 méthoxycarbonyl-5-(4S,5R) dans 120 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute une solution de 15 1,49 g d'hydroxyde de lithium monohydraté dans 40 cm<sup>3</sup> d'eau. La solution est agitée à une température voisine de 20°C pendant 1 heure puis le méthanol est évaporé sous pression réduite à 40°C. La phase aqueuse résiduelle est alors acidifiée avec 35 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1M. On ajoute alors 80 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle sous forte agitation. La phase aqueuse est soutirée et extraite de nouveau avec 80 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium et concentrées à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est séché pendant une nuit sous pression réduite à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 10,03 g d'acide phényl-4 trichlorométhyl-2 oxazolidine-1,3 carboxylique-5-(4S,5R) dont les caractéristiques sont les suivantes :

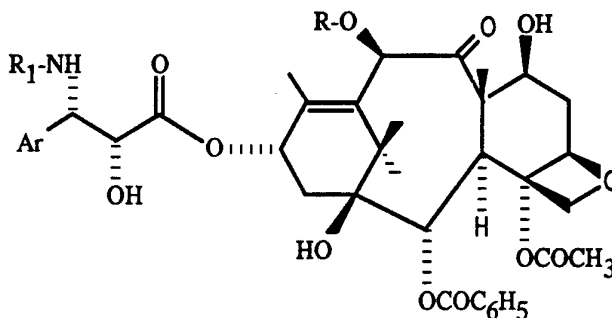
20

25 - spectre infra-rouge (CHBr<sub>3</sub>) : bandes caractéristiques à 3380, 3325-2240, 1730, 1600, 1495, 1455, 810 et 760 cm<sup>-1</sup>

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (200 MHz ; DMSO d<sub>6</sub>) ; déplacements chimiques δ en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 4,39 (d, J = 7,5, 1H) ; 4,40 à 4,70 (mt, 2H) ; 5,13 (mt, 1H) ; 5,37 (s, 1H) ; 5,41 (s, H) ; 7,10 à 30 7,60 (mt, 5H).

REVENDICATIONS

1 - Procédé de préparation de dérivés du taxane de formule générale :



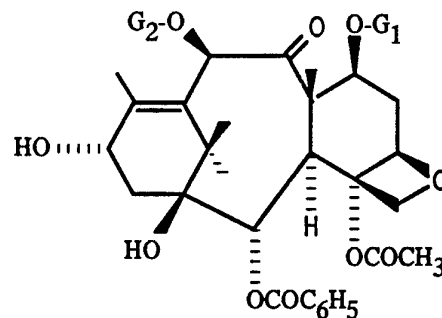
dans laquelle :

- 5 R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente :
- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6
  - 10 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à 4
  - 15 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6
  - 20 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle, cyano, carboxy ou alcoyloxy-carbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,
  - ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone,
  - ou un radical hétérocyclyle azoté saturé ou non saturé contenant 5 ou 6 chaînons
  - 25 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,
- étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, et

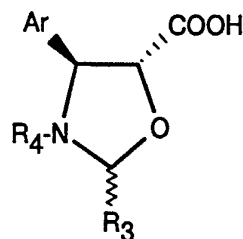
Ar représente un radical phényle ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano et trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 3 à 8 atomes de carbone et les radicaux aryles sont les radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles,

caractérisé en ce que :

1) on estérifie un dérivé de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III protégée de formule générale :



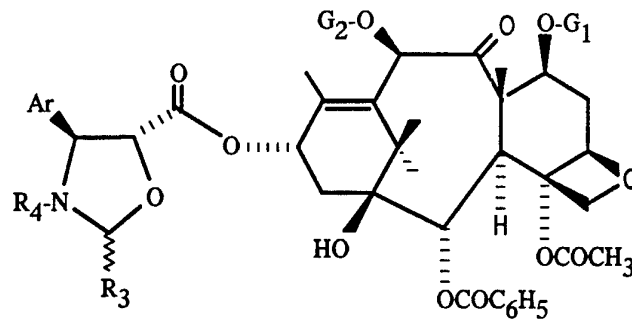
15 dans laquelle  $G_1$  et éventuellement  $G_2$  représentent un groupement protecteur de la fonction hydroxy, au moyen d'un acide de formule générale :



20 dans laquelle Ar est défini comme précédemment,  $R_3$  représente un radical trihalométhyle ou phényle substitué par un radical trihalométhyle, et  $R_4$  représente un atome d'hydrogène ou est identique à  $R_1$  défini précédemment ou d'un dérivé de cet acide, pour obtenir un produit de formule générale :

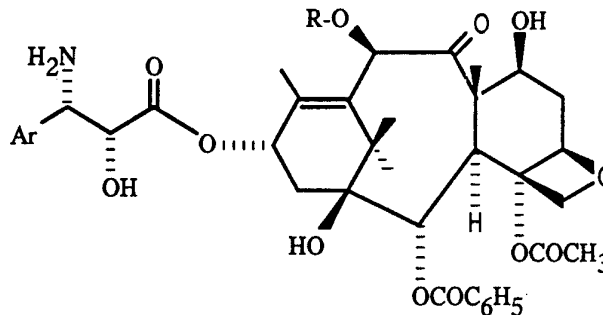


15



dans laquelle Ar, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, G<sub>1</sub> et G<sub>2</sub> sont définis comme précédemment,

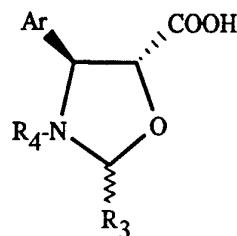
- 2) on remplace les groupements protecteurs des fonctions hydroxy et amino du produit obtenu par des atomes d'hydrogène, pour obtenir un produit de formule générale :
- 5



dans laquelle Ar et R sont définis comme précédemment puis

- 3) traite le produit ainsi obtenu par un réactif permettant d'introduire un substituant R<sub>1</sub> sur la fonction amino, et
- 10 4) isole le produit obtenu.

2 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen d'un acide de formule générale :



- dans laquelle Ar, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont définis comme dans la revendication 1 en opérant en
- 15 présence d'un agent de condensation et d'un agent d'activation dans un solvant organique à une température comprise entre -10 et 90°C.

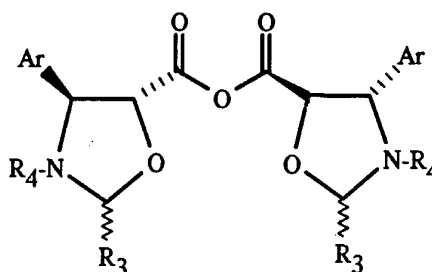
3 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que l'agent de condensation est choisi parmi les imides et les carbonates réactifs et l'agent d'activation est choisi parmi les aminopyridines.

4 - Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce que l'agent de condensation est choisi parmi le dicyclohexylcarbodiimide et le dipyridyl-2 carbonate et l'agent d'activation est choisi parmi la diméthylamino-4 pyridine ou la pyrrolidino-4 pyridine.

5 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que le solvant est choisi parmi les éthers, les cétones, les esters, les nitriles, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques.

6 - Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que le solvant est choisi parmi les hydrocarbures aromatiques.

7 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen d'un anhydride de formule générale :



dans laquelle Ar, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont définis comme dans la revendication 1 en opérant en présence d'un agent d'activation dans un solvant organique à une température comprise entre 0 et 90°C.

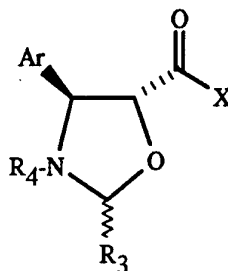
8 - Procédé selon la revendication 7 caractérisé en ce que l'agent d'activation est choisi parmi les aminopyridines.

9 - Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que l'agent d'activation est choisi parmi la diméthylamino-4 pyridine ou la pyrrolidino-4 pyridine.

10 - Procédé selon la revendication 7 caractérisé en ce que le solvant est choisi parmi les éthers, les cétones, les esters, les nitriles, les hydrocarbures

aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques.

11 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'estérification est effectuée au moyen d'un acide activé de formule générale :



5

dans laquelle Ar, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont définis comme précédemment et X représente un atome d'halogène ou un radical acyloxy ou aroyloxy, éventuellement préparé in situ, en présence d'une base en opérant dans un solvant organique à une température comprise entre 10 et 80°C.

10

12 - Procédé selon la revendication 11 caractérisé en ce que la base est choisie parmi les bases organiques azotées.

13 - Procédé selon la revendication 12 caractérisé en ce que la base organique azotée est choisie parmi les amines tertiaires aliphatiques, la pyridine et les aminopyridines.

15

14 - Procédé selon la revendication 11 caractérisé en ce que le solvant organique est choisi parmi les éthers, les cétones, les esters, les nitriles, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques.

20

15 - Procédé selon la revendication 14 caractérisé en ce que le solvant est choisi parmi les hydrocarbures aromatiques.

16 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le remplacement par des atomes d'hydrogène des groupements protecteurs des fonctions hydroxy et amino est effectué par traitement par le zinc, éventuellement associé à du cuivre, en présence d'acide acétique à une température comprise entre 20 et 60°C.

25

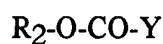
17 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le remplacement par des atomes d'hydrogène des groupements protecteurs de la fonction hydroxy et

amino est effectué au moyen d'un acide minéral ou organique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone ou dans un ester aliphatique en présence de zinc éventuellement associé à du cuivre.

18 - Procédé selon l'une des revendications 16 ou 17 dans lequel  $G_1$  et éventuellement  $G_2$  représentent un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle ou (trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carbonyle.

19 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'introduction d'un substituant  $R_1$  sur la fonction amino est effectuée par action du chlorure de benzoyle ou d'un dérivé réactif de formule générale :

10



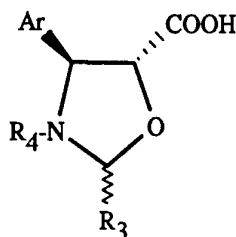
dans laquelle Y représente un atome d'halogène ou un reste  $-OR_2$  ou  $-O-CO-R_2$  et  $R_2$  est défini comme dans la revendication 1 en opérant dans un solvant organique en présence d'une base minérale ou organique à une température comprise entre 0 et 50°C.

15

20 - Procédé selon la revendication 19 caractérisé en ce que le solvant est choisi parmi les esters aliphatiques et les hydrocarbures aliphatiques halogénés.

21 - Procédé selon la revendication 19 caractérisé en ce que la base est le bicarbonate de sodium.

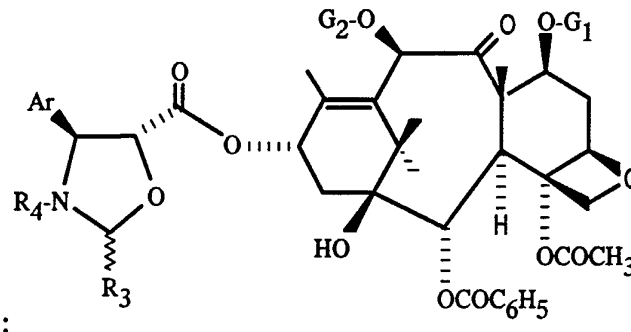
22 - Les acides de formule générale :



20

dans laquelle Ar,  $R_3$  et  $R_4$  sont définis comme dans la revendication 1, éventuellement sous forme de sel, d'ester, d'anhydride, d'anhydride mixte ou d'halogénure.

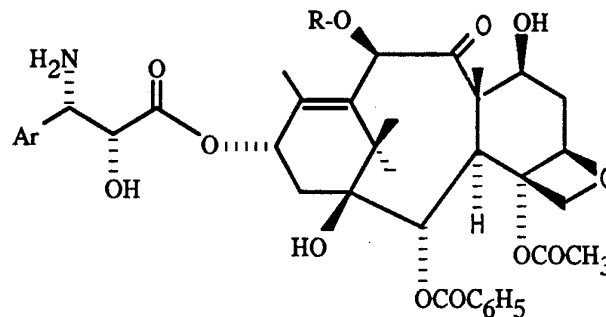
23 - Un produit de formule générale



dans laquelle Ar, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, G<sub>1</sub> et G<sub>2</sub> sont définis comme dans la revendication 1.

24 - Un produit selon la revendication 23 dans lequel Ar, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> étant  
5 définis comme dans la revendication 1, G<sub>1</sub> représente un radical trichloro-2,2,2  
éthoxycarbonyle ou (trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carbonyle et G<sub>2</sub> représente un  
radical acétyle ou un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle ou (trichlorométhyl-2  
propoxy)-2 carbonyle.

25 - Un produit de formule générale :



10

dans laquelle Ar est défini comme dans la revendication 1 et R représente un atome  
d'hydrogène ou le radical acétyle.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int: mal Application No  
PCT/FR 93/00969

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 5 C07D305/14 C07D263/04 C07D413/12

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 5 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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,92 09589 (RHONE-POULENC RORER) 11 June 1992 cited in the application see page 1 - page 3 -----	1,22-25

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.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 January 1994

Date of mailing of the international search report

19. 01. 94

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

English, R

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 93/00969

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9209589	11-06-92	FR-A- 2669631	29-05-92
		FR-A- 2679557	29-01-93
		AU-A- 9083891	25-06-92
		CA-A- 2096833	24-05-92
		EP-A- 0558623	08-09-93
-----			

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der Internationale No  
PCT/FR 93/00969

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 5 C07D305/14 C07D263/04 C07D413/12				
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB				
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b>				
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 5 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 cela est réalisable, termes de recherche utilisés)				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>				
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées		
A	WO,A,92 09589 (RHONE-POULENC RORER) 11 Juin 1992 cité dans la demande voir page 1 - page 3 -----	1,22-25		
<input 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:				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;">                     "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                 </td> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;">                     "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                      "&amp;" document qui fait partie de la même famille de brevets                 </td> </tr> </table>			"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
"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  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">10 Janvier 1994</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">19. 01. 94</div>		
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  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">English, R</div>		



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den Internationale No

PCT/FR 93/00969

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9209589	11-06-92	FR-A- 2669631	29-05-92
		FR-A- 2679557	29-01-93
		AU-A- 9083891	25-06-92
		CA-A- 2096833	24-05-92
		EP-A- 0558623	08-09-93
-----			