

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 04.04.03.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 08.10.04 Bulletin 04/41.

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

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : SOLVAY SA Société anonyme belge
— BE.

72 Inventeur(s) : CALLENS ROLAND, LARCHEVEQUE
MARC et POUSSET CYRILLE.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : SOLVAY SA.

54 PROCÉDE POUR LA FABRICATION ÉNANTIOSELECTIVE D'UN DÉRIVÉ D'ACIDE AMINE COMPRENANT AU
MOINS UN HÉTÉROCYCLE AZOTE.

57 Procédé pour la fabrication énantiosélective d'un déri-
vé d'acide aminé comprenant au moins un hétérocycle azo-
té, ledit hétérocycle étant substitué par au moins une chaîne
latérale comprenant un groupement fonctionnel de type car-
boxyle tel qu'un groupement carboxyle, un groupement es-
ter ou un groupement amide, procédé qui comprend au
moins une étape dans laquelle un dérivé d'acide aminé in-
saturé prochiral comprenant au moins un hétérocycle azoté,
ledit hétérocycle étant substitué par au moins une chaîne la-
térale comprenant un groupement fonctionnel de type car-
boxyle, est soumis à une hydrogénation en présence d'un
catalyseur d'hydrogénation énantio pur.

FR 2 853 316 - A1



Procédé pour la fabrication énantiosélective d'un dérivé d'acide aminé
comprenant au moins un hétérocycle azoté

La présente invention concerne un procédé pour la fabrication énantiosélective d'un dérivé d'acide aminé comprenant au moins un hétérocycle azoté.

5 Certains acides aminés comprenant au moins un hétérocycle azoté et leurs dérivés sont utiles dans le contexte de la fabrication de peptides utilisables comme médicaments. Des exemples de tels acides aminés non-naturels comprennent au moins un hétérocycle azoté.

Le brevet US 3,891,616 décrit certains peptides biologiquement actifs contenant de l'acide 2-pyrrolidineacétique. Le dérivé N-Boc de cet acide est
10 préparé par traitement de la L-proline naturelle avec du diazométhane.

Ce procédé connu requiert l'utilisation d'un aminoacide naturel énantio pur comme produit de départ. Ce dernier est soumis à des transformations avec un réactif très dangereux dans des conditions susceptibles d'impliquer un risque de racémisation.

15 L'invention vise à remédier à ces problèmes.

L'invention concerne dès lors un procédé pour la fabrication énantiosélective d'un dérivé d'acide aminé comprenant au moins un hétérocycle azoté, ledit hétérocycle étant substitué par au moins une chaîne latérale comprenant un groupement fonctionnel de type carboxyle tel qu'un groupement
20 carboxyle, un groupement ester ou un groupement amide, procédé qui comprend au moins une étape dans laquelle un dérivé d'acide aminé insaturé prochiral comprenant au moins un hétérocycle azoté, ledit hétérocycle étant substitué par au moins une chaîne latérale comprenant un groupement fonctionnel de type carboxyle, est soumis à une hydrogénation en présence d'un catalyseur
25 d'hydrogénation énantio pur.

Le procédé selon l'invention permet la fabrication des dérivés d'acides aminés avec un rendement chimique pratiquement quantitatif pour l'étape énantiosélective, en atteignant des excès énantiomériques élevés à savoir généralement d'au moins 90%, plus souvent au moins 95% et pouvant atteindre
30 97% ou plus. Le procédé selon l'invention ne dépend pas de la disponibilité d'aminoacides naturels énantio purs appropriés.

Par composé énantiopur on entend désigner un composé chiral constitué essentiellement d'un énantiomère. L'excès énantiomérique (ee) est défini : $ee(\%) = 100(x_1 - x_2)/(x_1 + x_2)$ avec $x_1 > x_2$; x_1 et x_2 représentent la teneur du mélange en énantiomère 1 ou 2 respectivement.

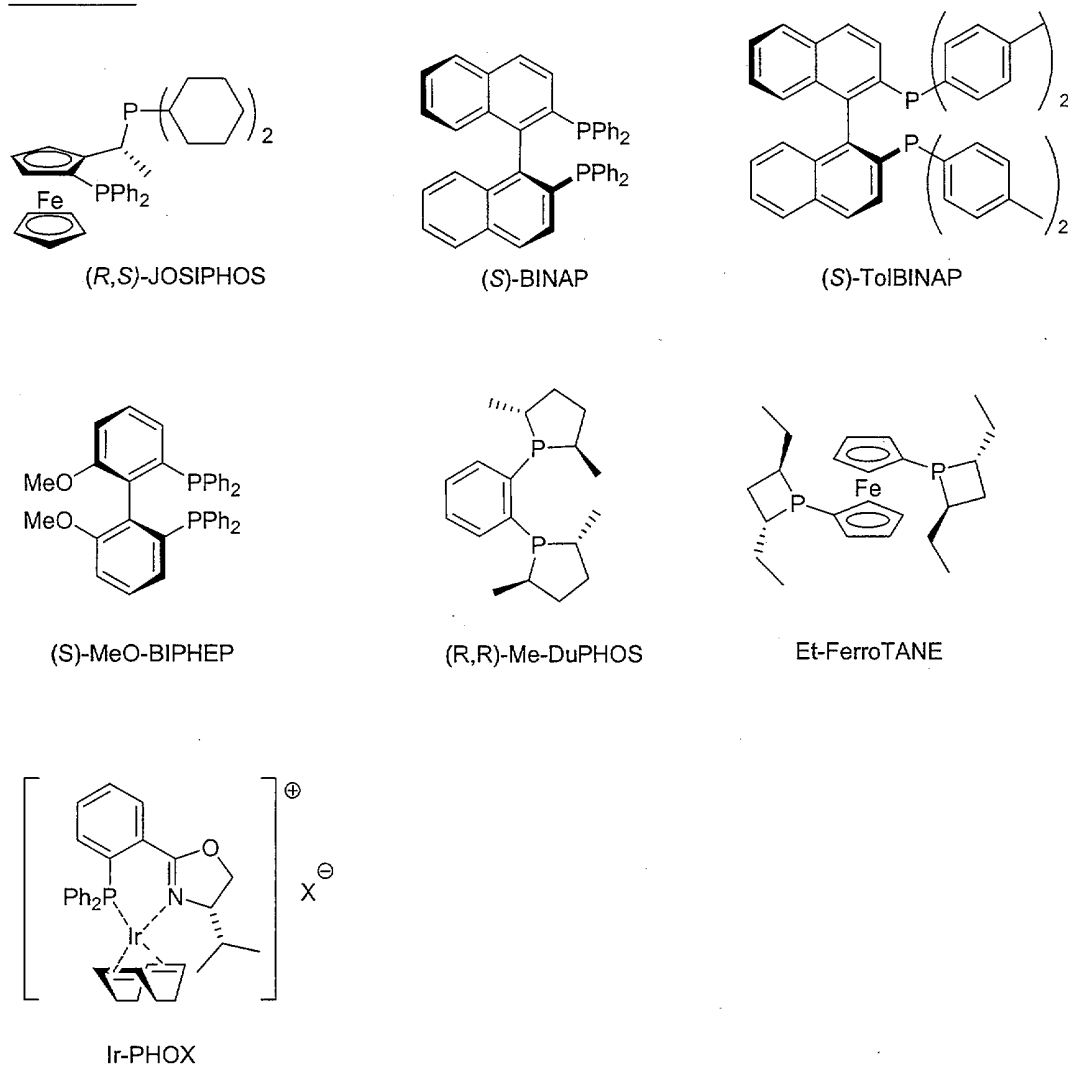
5 Dans le procédé selon l'invention, on met généralement en oeuvre un catalyseur d'hydrogénation énantiopur dont l'excès énantiomérique est supérieur ou égal à 99 %. On préfère un catalyseur d'hydrogénation énantiopur dont l'excès énantiomérique est supérieur ou égal à 99,5 %. De manière particulièrement préférée on met en oeuvre un catalyseur d'hydrogénation
10 énantiopur dont l'excès énantiomérique est supérieur ou égal à 99,9 %.

Dans le procédé selon l'invention, le catalyseur d'hydrogénation est souvent un complexe chiral d'un métal du groupe 7, 8, 9, ou 10 du tableau périodique des éléments (IUPAC). Un métal de la deuxième ou troisième période des groupes 8, 9 ou 10 est préféré. Dans ce cas, le métal est de manière
15 particulièrement préférée choisi parmi le ruthénium, l'iridium et le rhodium.

Dans le procédé selon l'invention, le catalyseur d'hydrogénation contient souvent une diphosphine chirale énantiopure. De tels diphosphines chirales sont commercialement disponibles ou leur préparation est possible par des méthodes décrites dans l'état de la technique. Sont préférés les diphosphines présentant une
20 symétrie C₂ et celles présentant une chiralité axiale telles que des dérivés de biphényle et de binaphtyle. Des exemples particuliers des ligands sont repris dans le schéma 1 ci-dessous. Des exemples préférés des diphosphines énantiopurs sont choisis parmi le di-*t*-bu-MeO-BIPHEP, le Me-DuPHOS, le Et-Ferrotane et le Tol-BINAP.

25 Un système catalytique comprenant ces diphosphines préférés et l'un des métaux préférés est plus particulièrement préféré.

Schéma 1



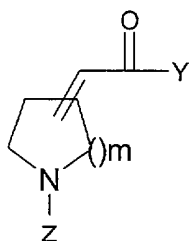
La pression de l'hydrogénation est généralement d'au moins 2 bar. Plus souvent la pression est d'au moins 2,5 bar. De préférence la pression est d'au moins 3 bar. La pression de l'hydrogénation est généralement d'au plus 100 bar. Plus souvent la pression est d'au plus 50 bar. De préférence la pression est d'au plus 20 bar.

La température de l'hydrogénation est généralement d'au moins -20°C. Plus souvent la température est d'au moins 0°C. De préférence la température est d'au moins -10°C. La température de l'hydrogénation est généralement d'au plus 200°C. Plus souvent la température est d'au plus 100°C. De préférence la température est d'au plus 50°C.

L'hydrogénation est souvent effectuée dans un milieu contenant un solvant oxygéné. Des exemples préférés sont choisis parmi les éthers et les alcools. Le méthanol, l'éthanol et la tétrahydrofuranne sont plus particulièrement préférés.

Dans le procédé selon l'invention, la quantité de catalyseur mise en œuvre est généralement d'au moins 0,01% en poids par rapport au poids totale de dérivé d'acide aminé insaturé prochiral mis en œuvre. Souvent, cette quantité est d'au moins 0,1% en poids. De préférence, elle est d'au moins 0,5% en poids. Dans le procédé selon l'invention, la quantité de catalyseur mise en œuvre est généralement d'au plus 5% en poids par rapport au poids totale de dérivé d'acide aminé insaturé prochiral mis en œuvre. Souvent, cette quantité est d'au plus 2% en poids. De préférence, elle est d'au plus 1,5% en poids.

Dans le procédé selon l'invention, le dérivé d'acide aminé insaturé prochiral comprenant au moins un hétérocycle azoté répond souvent à la formule (I)



(I)

Dans cette formule, m est 0, 1, 2 ou 3, de préférence 1 ou 2.

Dans cette formule, Z désigne H, ou un groupement protecteur pour le groupement amino. A titre d'exemples non limitatifs de groupements protecteurs de la fonction amino pouvant être représentés par Z, on peut citer, notamment, les groupements de type acyle, substitués ou non, comme le groupement formyle, acétyle, trifluoroacétyle, ou benzoyle, les groupements de type aralkyloxycarbonyle, substitués ou non, comme le groupement benzyloxycarbonyle, p-chlorobenzyloxycarbonyle, p-bromobenzyloxycarbonyle, p-nitrobenzyloxycarbonyle, p-méthoxybenzyloxycarbonyle, benzhydryloxycarbonyle, 2-(p-biphényl)isopropylloxycarbonyle, 2-(3,5-diméthoxyphényl)isopropylloxycarbonyle, p-phénylazobenzyloxycarbonyle, triphénylphosphonoéthylloxycarbonyle ou 9-fluorénylméthylloxycarbonyle, les groupements de type alkylloxycarbonyle, substitués ou non, comme le groupement tert-butyloxycarbonyle, tert-amylloxycarbonyle, diisopropylméthylloxycarbonyle, isopropylloxycarbonyle, éthylloxycarbonyle, allyloxycarbonyle, 2-méthylsulfonyléthylloxycarbonyle ou

2,2,2-trichloroéthylloxycarbonyle, les groupements de type
cycloalkyloxycarbonyle comme le groupement cyclopentylloxycarbonyle,
cyclohexylloxycarbonyle, adamantylloxycarbonyle ou isobornylloxycarbonyle, les
groupements comportant un hétéroatome comme le groupement benzène-
5 sulfonyle, p-toluenesulfonyle (tosyle), mésitylènesulfonyle, méthoxytriméth-
ylphénylsulfonyle, ou o-nitrophénylsulfényle.

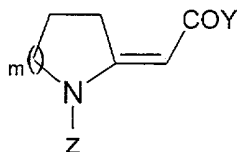
Parmi ces groupements Z, ceux comprenant un groupement carbonyle ou
sulfonyle sont préférés. Il a été trouvé que la présence du groupement
carbonyle au sein du substituant Z permet d'atteindre des énantiosélectivités
10 particulièrement bonnes. Les groupements acyle, aralkyloxycarbonyle et
alkyloxycarbonyle sont plus particulièrement préférés.

Dans la formule (I), Y désigne en particulier un substituant conférant au
carbone du groupement carbonyle le degré d'oxydation +III. Y peut être choisi,
par, OH, OR, NH₂, NHR, NR₂ et SR, dans lesquels R désigne un substituant
15 autre que hydrogène. Le composé contenant Y est alors choisi parmi les acides
carboxyliques, les esters, les amides et les thioesters. De préférence, il est choisi
parmi les amides et les esters.

Dans la formule (I), la double liaison du groupement =COY est une
double liaison exocyclique formée avec l'un quelconque des atomes de carbone
20 de l'hétérocycle.

La configuration de la double liaison par rapport au groupements -COY et
par rapport à l'azote est de préférence « E ».

Dans un aspect particulièrement préféré du procédé selon l'invention, le
dérivé d'acide aminé insaturé prochiral comprenant au moins un hétérocycle
25 azoté répond à la formule (II)



(II)

dans laquelle Z, Y et m sont tels que définis plus haut pour la formule (I), et m
est 0, 1 ou 2.

30 Dans le procédé selon l'invention, le dérivé d'acide aminé insaturé
prochiral comprenant au moins un hétérocycle azoté, l'hétérocycle peut

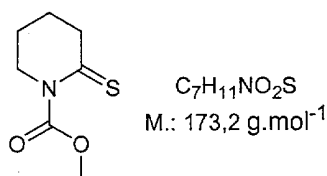
comprendre, en outre de l'azote un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis, par exemple, parmi l'oxygène et le soufre.

Les dérivés d'acide aminé insaturé prochiral comprenant au moins un hétérocycle azoté mis en œuvre dans le procédé selon l'invention peuvent être obtenus de manière appropriée au départ de précurseurs carbonyles par des réactions d'oléfination de carbonyle connues telles que la réaction de (thio)-Wittig ou l'oléfination de Peterson.

L'exemple ci-après entend illustrer l'invention sans toutefois la limiter.

Exemples

10 A. Synthèse de 1-Méthoxycarbonyl-pipéridine-2-thione



1

Dans un tricol de 250 mL, muni d'une canne d'agitation, d'une ampoule à brome et placé sous argon, on a introduit 2,3g de piperidine-2-thione (20 mmol, 1 équiv.) et 100 mL de THF anhydre. La solution a été refroidie à -78°C. 14 mL de butyllithium 1,6 M dans hexane (22 mmol, 1,1 équiv.) ont été additionnés goutte à goutte. La solution a ensuite été agitée une heure à -78°C. Après addition d'1,16 mL de chloroformiate de méthyle (25 mmol, 1,3 équiv.), le mélange a été agité trente minutes à -78°C puis réchauffé à température ambiante. Après 3 heures à température ambiante, on a ajouté de l'eau. La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther. Les phases organiques ont été réunies, séchées sur MgSO₄ et le résidu obtenu a été chromatographié sur colonne de silice avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 4/1 comme éluant. On a isolé 2,6 g d'une huile jaune correspondant au produit attendu (rdt = 75%).

25 RMN ¹³C :

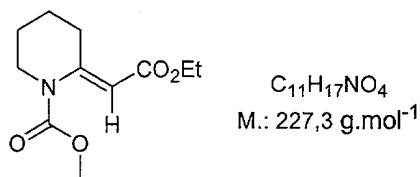
δ (CDCl₃) 206,5 (s, C=S), 155,9 (s, C=O), 54,4 (s, OCH₃), 48,6 (s, CH₂N), 43,9 (s, CH₂C=S), 21,6 (s, CH₂CH₂N), 20,1 (s, CH₂CH₂C=S).

RMN ¹H :

δ (CDCl₃) 3,86 (s, 3H, OCH₃), 3,70 (t, ³J_{H-H}=6 Hz, 2H, CH₂CH₂N), 2,94 (t, ³J_{H-H}=6,5 Hz, 2H, CH₂CH₂C=S), 1,89 (quint., ³J_{H-H}=6 Hz, ³J_{H-H}= 5,5 Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 1,75 (quint., ³J_{H-H}=6,5 Hz, ³J_{H-H}= 5,5 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂C=S).

I.R. : (pur) 1762 ($\nu\text{C}=\text{O}_{\text{carbamate}}$), 1244 ($\nu\text{C}=\text{S}$).

B. Synthèse de (*E*)-1-méthoxycarbonyl-2-carbéthoxyméthylène-pipéridine



2

5

Dans un ballon de 250 mL muni d'un réfrigérant et d'une arrivée d'argon, on a introduit 3,46 g de *N*-méthoxycarbonylpipéridine-2-thione **1** (20 mmol, 1 équiv.), 10,44 g d'ylure de phosphore (30 mmol, 1,5 équiv.), et 150 mL de toluène. Le mélange a été chauffé au reflux. Après 24h d'agitation, 7 g d'ylure de phosphore (20 mmol, 1 équiv.) supplémentaires ont été ajoutés et l'agitation au reflux a été continuée pendant 24h. Après évaporation du solvant, le produit a été purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 85/15 comme éluant. On a isolé 2,7 g d'un solide blanc correspondant au produit attendu (rdt=60%).

15

F = 126°C.

RMN ¹³C :

δ (CDCl₃) 167,3 (s, COOEt), 155,3 (s, NCOOMe), 154,9 (s, $\text{NC}=\text{CH}$), 111,8 (s, $\text{NC}=\text{CH}$), 59,9 (s, OCH_2CH_3), 53,2 (s, OCH_3), 46,6 (s, CH_2N), 27,3 (s, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$), 24,2 (s, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 23,2 (s, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$), 14,4 (s, OCH_2CH_3).

20

RMN ¹H :

δ (CDCl₃) 5,92 (t, $^4J_{\text{H-H}}=1,0$ Hz, 1H, $\text{NC}=\text{CH}$), 4,14 (q, $^3J_{\text{H-H}}=7,2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3,73 (s, 3H, OMe), 3,64 (t, $^3J_{\text{H-H}}=6$ Hz, 2H, CH_2N), 2,96 (t, $^3J_{\text{H-H}}=6,4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$), 1,71 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,27 (t, $^3J_{\text{H-H}}=7,2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3).

25

Spectrométrie de masse :

M/Z : (ICP/NH₃) 228 ((M+H)⁺), 245 ((M+NH₄)⁺).

I.R. : (KBr) 1727 ($\nu\text{CO}_{\text{ester}}$), 1703 ($\nu\text{CO}_{\text{carbamate}}$), 1624 ($\nu\text{C}=\text{C}$).

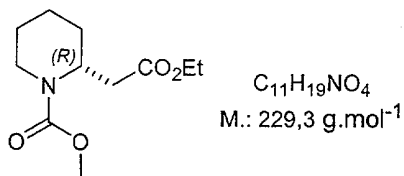
Analyse élémentaire :

Calculé : C 58,14% ; H 7,54% ; N 6,16%

30

Mesuré : C 57,99% ; H 7,74% ; N 6,07%.

C. Synthèse de (2R)-1-Méthoxycarbonyl-2-carbéthoxyméthyl-pipéridine



3

5

Dans un tube à essai placé sous atmosphère d'argon on a introduit 3,3 mg de [(R,R)-Me-DuPHOS (COD) Rh OTf] (0,01mmol : 1 équiv.), et 1 mL d'éthanol. La solution a été agitée puis 227 mg de (*E*)-β-énaminoester **2** (100 équiv.) et 1 mL d'éthanol ont été ajoutés. Le tube a ensuite été placé dans un autoclave sous hydrogène à une température de 25°C et une pression de 3 bars. A la fin de la réaction, la solution a été évaporée puis filtrée sur une colonne de silice (éluant éther) pour fournir le produit attendu.

10

$$[\alpha]_D^{20} = +13,7 \text{ (c = 1,5 CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

RMN ¹³C :

15 δ (CDCl₃) 171,4 (s, COOEt), 156,0 (s, NCOOMe), 60,6 (s, OCH₂CH₃), 52,6 (s, OCH₃), 48,1 (s, NCH), 39,5 (s, CH₂N), 35,3 (s, CH₂COOEt), 28,3 (s, CH₂CHCH₂COOEt), 25,3 (s, CH₂CH₂N), 18,8 (s, CH₂CH₂CH), 14,2 (s, OCH₂CH₃).

RMN ¹H :

20 δ (CDCl₃) 4,72 (s large, 1H, NCH), 4,09 (q, ³J_{H-H}=7,2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4,07 (large, 1H, 1H de CH₂N), 3,66 (s, 3H, OCH₃), 2,83 (t, ³J_{H-H}=11,5 Hz, 1H, 1H de CH₂N), 2,81 (dd, ²J_{H-H}=14,3 Hz, ³J_{H-H}=7,4 Hz, 1H, 1H de CH₂COOEt), 2,51 (dd, ²J_{H-H}=14,3 Hz, ³J_{H-H}=8 Hz, 1H, 1H de CH₂COOEt), 1,67-1,38 (3m, 6H, CH₂CH₂CH₂CH), 1,23 (t, ³J_{H-H}=7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

25

Spectrométrie de masse :

M/Z : (ICP/NH₃) 230 ((M+H)⁺), 247 ((M+NH₄)⁺).

L'excès énantiomérique a été mesurés par injection en CPG (colonne Chirasil-DEX CB) et étaient de 95,5%

Débit : Hélium 1mL/min

30

T(four) : 150°C.

tr= 10,5 min. pour le (*R*) ; 11,3 min. pour le (*S*).

I.R. : (pur) 1735 (νCO_{ester}), 1701 (νCO_{amide}).

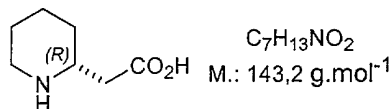
Analyse élémentaire :

Calculé : C 57,62% ; H 8,35% ; N 6,11%

Mesuré : C 57,48% ; H 8,53% ; N 6,02%.

D. Synthèse de Acide (R)-homopipécolique 5

5



4

Dans un ballon de 5 mL, on a introduit 70 mg d'ester β -homopipécolique **3** (0,3 mmol, 1 équiv.), 93 mg de potasse (1,65 mmol, 5,5 équiv.), 2 mL d'éthanol et 0,5 mL d'eau. Le mélange a été agité pendant 48h. Après ajout de 2 mL d'eau et extraction à l'éther, la phase aqueuse a été acidifiée avec une solution d'acide chlorhydrique 2N. La phase aqueuse a été extraite avec de l'éther. Les phases organiques ont été réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées.

On a isolé 45 mg du produit **4**. Celui-ci a été dissout dans 2 mL d'une solution d'acide bromhydrique dans l'acide acétique (33%), et le mélange a été agité pendant 48h. Après évaporation, le résidu a été chromatographié sur résine Dowex NH₄Cl avec une solution d'ammoniaque 5% comme éluant. Après lyophilisation, on a obtenu 30 mg d'une poudre blanche correspondant à l'acide β -homopipécolique sous forme libre (rdt global : 70%).

$[\alpha]_D^{20} = -26$ (c = 0,6 ; H₂O). Litt.¹ $[\alpha]_D^{20} = +33,5$ (c = 0,6 ; H₂O) pour le composé (S).

RMN ¹³C :

δ (D₂O) 177,7 (s, COOH), 54,6 (s, NHCH), 44,6 (s, CH₂NH), 40,0 (s, CH₂COOH), 28,16 (s, CH₂CH₂CH), 21,9 (s, CH₂CH₂CH), 21,5 (s, CH₂CH₂NH).

25

RMN ¹H :

δ (D₂O) 3,28 (m, 2H, CH₂NH), 2,89 (td, ³J_{H-H}=12,7 Hz, ³J_{H-H}=12,6 Hz, 1H, NHCH), 2,37 (d, ³J_{H-H}=6,7 Hz, 2H, CH₂COOH), 1,76 (m, 3H, 2H de CH₂CH₂CH et 1H de CH₂CH₂NH), 1,41 (m, 3H, 2H de CH₂CH₂CH et 1H de CH₂CH₂NH).

Spectrométrie de masse :

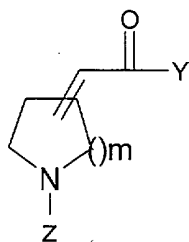
30

M/Z : (ICP/NH₃) 144 ((M+H)⁺).

¹ Morley, C. ; Knight, D. W. ; Share, A. C. J. Chem. Soc. Perkin Trans I 1994, 2903-2907.

REVENDICATIONS

- 1 - Procédé pour la fabrication énantiosélective d'un dérivé d'acide aminé comprenant au moins un hétérocycle azoté, ledit hétérocycle étant substitué par au moins une chaîne latérale comprenant un groupement fonctionnel de type carboxyle tel qu'un groupement carboxyle, un groupement ester ou un groupement amide, procédé qui comprend au moins une étape dans laquelle un dérivé d'acide aminé insaturé prochiral comprenant au moins un hétérocycle azoté, ledit hétérocycle étant substitué par au moins une chaîne latérale comprenant un groupement fonctionnel de type carboxyle, est soumis à une hydrogénation en présence d'un catalyseur d'hydrogénation énantiotpur.
- 2 - Procédé selon la revendication 1, dans lequel le catalyseur d'hydrogénation est un complexe chirale d'un métal du groupe 7, 8, 9 ou 10 du tableau périodique des éléments.
- 3 - Procédé selon la revendication 2, dans lequel le métal est choisi parmi le ruthénium, l'iridium et le rhodium.
- 4 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 dans lequel le catalyseur d'hydrogénation contient une diphosphine chirale énantiotpure.
- 5 - Procédé selon la revendication 4, dans lequel la diphosphine est choisie parmi le di-t-bu-MeO-BIPHEP, le Me-DuPHOS, le Et-Ferrotane et le Tol-BINAP.
- 6 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel l'hydrogénation est effectuée à une pression de 2 à 50 bars.
- 7 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel l'hydrogénation est effectuée à une température de -20 à 200°C.
- 8 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel le dérivé d'acide aminé insaturé prochiral comprenant au moins un hétérocycle azoté répond à la formule (I)



(I)

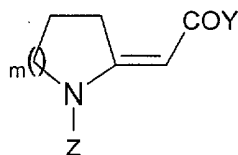
dans laquelle m est 0, 1, 2 ou 3 ;

Z désigne H, ou un groupement protecteur pour le groupement amino ;

- 5 Y désigne un substituant conférant au carbone du groupement carbonyle le degré d'oxydation +III.

et la double liaison du groupement =-COY est une double liaison exocyclique formée avec l'un quelconque des atomes de carbone de l'hétérocycle.

- 10 9 - Procédé selon la revendication 8, dans lequel le dérive d'acide aminé insaturé prochiral comprenant au moins un hétérocycle azoté répond à la formule (II)



(II)

- 15 dans laquelle m est 0, 1, ou 2 ;

Z désigne H, ou un groupement protecteur pour le groupement amino ;

Y désigne un substituant conférant au carbone du groupement carbonyle le degré d'oxydation +III.

- 20 10 - Procédé selon la revendication 8 ou 9 dans lequel la configuration de la double liaison par rapport au groupements -COY et par rapport à l'azote est « E » et le groupement Z est un groupement protecteur de l'azote contenant un groupement carbonyle.

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	SHIEH, WEN-CHUNG ET AL: "An enantioselective synthesis of (R)-4-piperidinyglycine" TETRAHEDRON: ASYMMETRY (2001), 12(17), 2421-2425 CODEN: TASYE3;ISSN: 0957-4166, XP004322599 Chemical and Analytical Development, Novartis Institute for Biomedical Research, East Hanover, NJ, 07936, USA scheme 2; preparation of 6a ---	1-10	
X	US 2002/133014 A1 (SHIEH ET AL.) 19 septembre 2002 (2002-09-19) * colonne 3, alinéa 21 - colonne 4, alinéa 23; revendications 3,7-11,19 * ---	1-10	
A	EP 0 259 227 B (LES LABORATOIRES MERAM) 27 décembre 1991 (1991-12-27) * page 4, ligne 15 - ligne 44; exemple 3 * * page 3, ligne 31 - ligne 42 * ---	1-10	
A	HATTORI, KAZUYUKI ET AL: "Pd/C(en)-catalyzed chemoselective hydrogenation with retention of the N-Cbz protective group and its scope and limitations" TETRAHEDRON (2000), 56(43), 8433-8441 CODEN: TETRAB;ISSN: 0040-4020, XP004238492 Laboratory of Medicinal Chemistry, Gifu Pharmaceutical University, Gifu, 502-8585, Japan * tableau 2 * --- -/--	1-10	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) C07D C07C C07F C07B
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
25 septembre 2003		Schuemacher, A	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

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

N° d'enregistrement
national

FA 633500
FR 0304220

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	SUGIMOTO, HACHIRO ET AL: "Novel piperidine derivatives. Synthesis and anti-acetylcholinesterase activity of 1-benzyl-4-(2-(N-benzoylamino)ethyl)piperi dine derivatives" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1990), 33(7), 1880-7 CODEN: JMCMAR;ISSN: 0022-2623, XP000567050 Tsukuba Res. Lab., Eisai Co., Ltd., Tsukuba, 300-26, Japan scheme III, preparation of compound n 18 ----	1-10	
A	EP 0 498 507 A (DSM NV) 12 août 1992 (1992-08-12) * revendications 1,2 * -----	1-10	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
25 septembre 2003		Schuemacher, A	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

5

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO.**

FR 0304220 FA 633500

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

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 25-09-2003

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

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2002133014 A1	19-09-2002	AUCUN	
EP 0259227 B	09-03-1988	FR 2603583 A1	11-03-1988
		AT 70827 T	15-01-1992
		AU 598584 B2	28-06-1990
		AU 7812087 A	10-03-1988
		CA 1303044 C	09-06-1992
		DE 3775496 D1	06-02-1992
		DK 461687 A	06-03-1988
		EP 0259227 A1	09-03-1988
		ES 2038194 T3	16-07-1993
		FI 873802 A ,B,	06-03-1988
		GR 3003594 T3	16-03-1993
		JP 63068564 A	28-03-1988
		NO 873611 A ,B,	07-03-1988
		OA 8655 A	30-11-1988
		US 4983614 A	08-01-1991
		ZA 8706625 A	25-05-1988
EP 0498507 A	12-08-1992	DE 4103759 A1	06-08-1992
		EP 0498507 A1	12-08-1992