

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 863 609

②① N° d'enregistrement national : 03 14693

⑤① Int Cl⁷ : C 07 D 213/55

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 15.12.03.

③① Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 17.06.05 Bulletin 05/24.

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

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : ISOICHEM Société anonyme — FR.

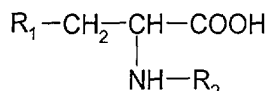
⑦② Inventeur(s) : PARIS ANTOINE.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : REGIMBEAU.

⑤④ PROCÉDE D'ENRICHISSEMENT ENANTIOMÉRIQUE D'UN MÉLANGE D'ENANTIOMÈRES D'ALPHA-AMINOACIDES.

⑤⑦ La présente invention concerne un procédé d'enrichissement énantiomérique d'un mélange d'énantiomères, présentant un excès énantiomérique d'au moins 65 %, de formule générale:



dans laquelle R₁ représente soit un hétérocycle aromatique à 5 ou 6 chaînons soit un aryle en C₆-C₁₄ et R₂ représente un groupement protecteur de la fonction amine; comprenant les étapes de dissolution du mélange d'énantiomères dans un solvant approprié, puis précipitation du racémique et élimination dudit précipité, le cas échéant, décoloration de la solution restante, et à partir de cette solution restante, isolement de l'énantiomère pur, avantageusement par ajout d'un composé non solvant de l'énantiomère. Selon une variante avantageuse, R₁ représente un radical pyridyle et le solvant est le tétrahydrofurane ou le méthyltétrahydrofurane

FR 2 863 609 - A1



La présente invention concerne un procédé d'enrichissement énantiomérique d'un
5 mélange d'énantiomères d'alpha-aminoacides.

Les alpha-aminoacides de synthèse ou naturels, dont la fonction amine est protégée par
un groupement protecteur approprié, sont fréquemment utilisés en tant
qu'intermédiaires de synthèse pour préparer des peptides ensuite employés notamment
10 dans l'industrie pharmaceutique. Les acides aminés de synthèse non naturels
permettent d'introduire dans la chaîne des peptides de nouvelles fonctions et donc,
éventuellement, d'obtenir une activité différente des médicaments.

De nombreuses voies de synthèse d'alpha-aminoacides ont été décrites dans la
littérature, notamment la synthèse asymétrique par catalyse de transfert de phase qui
15 conduit à la formation de l'alpha-aminoacide désiré protégé par un groupe protecteur
approprié, notamment par une fonction imine. Ces voies de synthèse conduisent à
l'obtention d'un mélange d'énantiomères d'alpha-aminoacides protégés. Il est
nécessaire de purifier ce mélange d'énantiomères pour obtenir l'énantiomère désiré,
avec un excès énantiomérique supérieur à 90%, qui sera ensuite déprotégé afin
20 d'obtenir l'alpha-aminoacide recherché.

Un procédé classique de séparation d'énantiomères consiste à faire réagir le mélange
d'énantiomères avec un autre composé énantiomériquement pur. Il se forme alors deux
paires de diastéréoisomères, qui ont des propriétés physiques différentes et qui peuvent
ainsi être séparés.

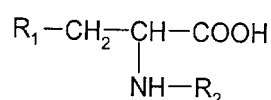
25 Un autre procédé classique de séparation d'énantiomères fait intervenir une enzyme.
Ce type de procédé a cependant une productivité faible.

Les énantiomères peuvent également être séparés par recristallisation simple (The
stereoselective synthesis of alpha-amino acids by phase-transfer catalysis, par Martin J.
O'Donnell and al, J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 2353-2355; Enantiomeric enrichment
30 of alpha-amino acid derivatives: recrystallisation of N-Fmoc alpha-amino acid tert-
butyl esters, par Martin J. O'Donnell and al, Tetrahedron 57, 2001, 6641-6650).

Une difficulté de la recristallisation est notamment la détermination du solvant en fonction du produit pur et du racémique de l'alpha-aminoacide recherché. En particulier, il n'existe pas de règles de sélection du solvant de recristallisation.

La présente invention concerne un nouveau procédé d'enrichissement énantiomérique d'un mélange d'énantiomères de dérivés d'alpha-aminoacides.

La présente invention a ainsi pour objet un procédé d'enrichissement énantiomérique d'un mélange d'énantiomères, présentant un excès énantiomérique d'au moins 65 %, de formule I :



- 10 dans laquelle R₁ représente soit un hétérocycle aromatique à 5 ou 6 chaînons, avec un ou plusieurs hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par N, S ou O, éventuellement substitué par des halogènes ou des radicaux alcoyles en C₁-C₆ linéaires ou ramifiés, soit un aryle en C₆-C₁₄, éventuellement substitué par des halogènes ou des radicaux alcoyles en C₁-C₆ linéaires ou ramifiés ; R₂ représente un groupement
- 15 protecteur de la fonction amine ; caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :
- a) dissolution à une température comprise entre 25°C et la température de reflux du solvant, du mélange d'énantiomères dans un solvant, dans lequel le racémique est susceptible de précipiter à froid, choisi dans le groupe constitué par un éther cyclique liquide éventuellement substitué, un hydrocarbure
 - 20 aliphatique chloré en C₁-C₃ linéaire ou ramifié ou une cétone aliphatique en C₃-C₆ linéaire ou ramifiée ;
 - b) précipitation du racémique par refroidissement et élimination dudit précipité par séparation ;
 - c) le cas échéant, décoloration de la solution restante ; et
 - 25 d) à partir de la solution restante obtenue suite à l'étape b) ou c), isolement de l'énantiomère pur.

Dans le cadre de la présente invention, on désignera par les termes « énantiomère pur » l'énantiomère désiré obtenu par le procédé selon l'invention, qui présente un excès énantiomérique supérieur à 95%.

- 30 Les dérivés de formule I peuvent notamment être obtenus par synthèse à partir de R₁-CHO et de R₂-NH-CH₂-COOH, par en premier lieu formation des énamides Z, puis

réaction d'hydrogénation catalysée par un complexe cationique de rhodium, ensuite hydrolyse acide, enfin échange cationique et en second lieu protection de la fonction amine (Unusual amino acids VII. asymmetric synthesis of 3- and 4-pyridylalanines, par C. Dübler and al, Tetrahedron, 1996, 117-125).

- 5 R₁ représente avantageusement un radical pyridyle, thiényle, furyle, phényle ou naphthyle, éventuellement substitué tel que par exemple le p-chlorophényle. Encore plus avantageusement, R₁ représente un radical pyridyle, notamment le radical 3-pyridyle ou le radical 4-pyridyle.

- Dans le cadre de la présente invention, on entend par « groupement protecteur de la
10 fonction amine » tout groupement approprié qui permet de limiter ou d'empêcher toute réaction indésirable de la fonction amine durant le procédé. Les groupements protecteurs de la fonction amine peuvent notamment être choisis dans le groupe constitué par les carbamates, les amides et les sulfonamides. En particulier, le groupement protecteur de la fonction amine R₂ est choisi dans le groupe constitué par
15 le formyle, l'acétyle, le benzoyle, le pivaloyle, le phénylsulfonyle, le t-butyloxycarbonyle (Boc), le benzyloxycarbonyle (cbz) et leurs composés similaires. De préférence, R₂ représente le t-butyloxycarbonyle, l'acétyle ou benzyloxycarbonyle, avantageusement R₂ représente le t-butyloxycarbonyle.

- Le solvant de l'étape a) est avantageusement choisi dans le groupe constitué par le
20 tétrahydrofuranne, le méthyltétrahydrofuranne, le dioxane, le dichlorométhane, et l'acétone. De préférence, le solvant de l'étape a) est choisi dans le groupe constitué par le tétrahydrofuranne et le méthyltétrahydrofuranne.

La quantité du solvant est avantageusement inférieure ou égale à 10 volumes du mélange d'énantiomères de départ.

- 25 La dissolution à chaud de l'étape a) est avantageusement effectuée à environ la température de reflux du solvant.

La solution est avantageusement maintenue sous agitation à la température de l'étape a) pendant une période comprise entre 10 minutes et 1 heure, de préférence environ 30 minutes.

- 30 Ensuite, lors de l'étape b), la solution est avantageusement refroidie à une température comprise entre -5°C et 20°C, encore plus avantageusement entre 0 et 5°C, au moyen par exemple d'un cryostat.

Selon un mode de réalisation classique, la solution, une fois refroidie, est laissée reposée sous agitation à une température comprise entre -5 et 20°C, avantageusement entre 0 et 5°C.

5 Suite au refroidissement et à cette étape éventuelle de repos, le racémique, qui a précipité sous forme de cristaux, est éliminé par séparation. On obtient ainsi d'une part une solution appelée « solution restante » qui ne contient pas de cristaux de racémique et d'autre part lesdits cristaux de racémique. Toute technique de séparation d'un précipité connue de l'homme du métier peut être utilisée dans le cadre de la présente invention. Avantageusement, les cristaux de racémique sont éliminés par filtration,
10 notamment par filtration sur fritté. Les cristaux de racémique sont récupérés, avantageusement ils sont lavés par un composé non solvant, et ils peuvent être utilisés dans d'autres procédés.

Ladite solution restante, obtenue suite à l'étape b), peut être colorée et cette coloration peut persister sur le produit final. Dans ce cas, la solution restante est alors
15 avantageusement décolorée par toute technique de décoloration appropriée connue de l'homme du métier.

Ensuite, l'énantiomère désiré est isolé de cette solution restante, le cas échéant décolorée. L'étape d) d'isolement de l'énantiomère pur comprend avantageusement les étapes suivantes :

- 20
- i) concentration de la solution restante ;
 - ii) addition d'un produit non solvant de l'énantiomère pur ;
 - iii) élimination du solvant de l'étape a) par distillation ;
 - iv) refroidissement ; et
 - v) récupération par filtration du précipité d'énantiomère pur.

25 La solution restante est concentrée par évaporation du solvant de l'étape a), avantageusement au moyen d'un évaporateur rotatif, éventuellement sous pression réduite, à une température proche de la température d'ébullition du solvant à la pression considérée.

Le produit non solvant de l'énantiomère pur utilisé à l'étape ii) doit être liquide dans
30 les conditions opératoires. Par commodité, l'étape ii) d'addition dudit composé non solvant est effectuée à une température voisine de celle du milieu de l'étape i).

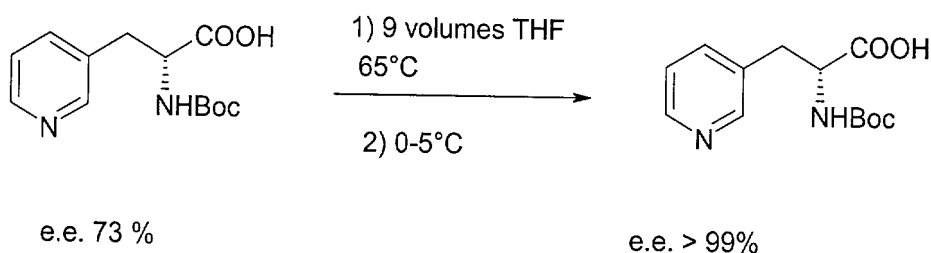
- Le produit non solvant de l'énantiomère pur, ajouté lors de l'étape ii), est avantageusement un alcane en C_5-C_8 cyclique ou non, tel que l'heptane B ou un alcane cyclique éventuellement substitué, notamment le méthylcyclohexane.
- On ajoute avantageusement entre 1 et 5 volumes de produits non solvants par rapport au mélange d'énantiomère de départ.
- L'énantiomère pur précipite au cours de la coulée du produit non solvant. Ainsi, à la fin de l'étape ii), l'énantiomère pur est principalement sous forme cristalline.
- La quantité résiduelle de solvant, qui a été utilisé lors de l'étape a), est alors éliminée, avantageusement par distillation.
- 10 Suite à cette étape iii) de distillation, l'énantiomère pur est partiellement sous forme cristalline. On ajoute alors une quantité appropriée de produit non solvant pour permettre la cristallisation complète de l'énantiomère pur. Par commodité, ce produit non solvant est identique à celui utilisé lors de l'étape ii).
- La solution comprenant les cristaux d'énantiomère pur est ensuite refroidie. Lors de
- 15 cette étape iv), la solution contenant les cristaux d'énantiomère pur est avantageusement refroidie à une température comprise entre -5 et 20°C , encore plus avantageusement entre 0 et 5°C , au moyen par exemple d'un cryothermostat.
- Selon une variante classique, la solution comprenant les cristaux d'énantiomère pur est laissée, sous agitation, à la température atteinte suite à l'étape iv) durant une période
- 20 variant entre 10 minutes et 1 heure, avantageusement 30 minutes.
- Selon une autre variante du procédé selon l'invention, le produit non solvant peut être ajouté avant la concentration de la solution. Ainsi, il est possible d'inverser l'ordre des étapes i) et ii). Par contre, les étapes iii), iv) et v) doivent être successives.
- 25 Le procédé selon l'invention est particulièrement approprié lorsque le mélange de départ présente un excès énantiomérique compris entre 65 et 98 %.
- L'énantiomère pur ainsi obtenu par le procédé selon l'invention présente un excès énantiomérique supérieur à 95%, avantageusement supérieur à 99%.
- Le rendement massique du procédé selon l'invention est supérieur à 60% en masse
- 30 d'énantiomère désiré, avec un excès énantiomérique supérieur à 95%, par rapport à la quantité massique du mélange d'énantiomères initialement introduite.

Les exemples suivants illustrent la présente invention et ne sont pas limitatifs.

Exemple 1 : recristallisation avec enrichissement énantiomérique de Boc-D-PAL-OH (t-butoxycarbonyl-D-3-(3-Pyridyl)alanine)

5

1) schéma réactionnel



2) mode opératoire

10 **Purification**

Dans un tricol de 500 mL, on charge à 20°C :

- 30g de Boc-D-PAL-OH brut (113 mmoles) présentant un taux d'énantiomère L initial de 13,5% ; et
- 270 mL de THF.

15 On met sous agitation et on chauffe au reflux du THF (température de masse de la solution : 65°C).

Le produit se dissout en totalité excepté les sels présents dans le Boc-D-PAL-OH brut. Après 30 minutes à 65°C (température de reflux du THF), on refroidit jusqu'à une température comprise environ entre 0 et 5°C en 1,5 heure. Le racémique précipite.

20 Après 30 minutes sous agitation à une température comprise environ entre 0 et 5°C, le précipité est filtré et lavé à 20°C par 60 mL d'heptane B.

Passage sur charbon actif

La solution a une couleur jaune qui, si on ne traite pas par passage sur charbon actif, persiste sur le produit final. Ainsi, dans le filtré précédent on introduit 3 g de charbon actif (10% massique).

25

On agite pendant 1 heure à une température de 20°C puis on filtre et enfin on rince par 2x50 mL de THF.

Isolement

Le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif (40°C/20-30 mmHg) jusqu'à l'obtention d'une masse de 100g. On additionne ensuite au filtrat concentré 70 mL d'Heptane B à 35-40°C en 10 min. Le produit précipite à environ la moitié de la coulée.

- 5 On remet en distillation jusqu'à 104g et on additionne en 5 min 40 mL d'Heptane B. On refroidit à une température comprise entre environ 0 et 5°C en 30 minutes. Après 30 minutes à cette température, sous agitation, on filtre le précipité sur fritté et on clarce avec 60 mL d'Heptane B.

- 10 Le produit est séché en étuve sous vide à une température de 30°C jusqu'à poids constant.

Produit final

On obtient l'énantiomère Boc-D-PAL-OH, sous forme d'une poudre blanc cassé, avec un excès énantiomérique de 99,6%.

Rendement

- 15 Masse de racémique = 9,44 g

Masse de Boc-D-PAL-OH = 19,72 g

Masse de l'extrait sec du filtrat = 0,7 g

- On observe ainsi un rendement en Boc-D-PAL-OH de 65,7% en masse par rapport à la quantité initialement introduite, soit un rendement de 90% par rapport à la quantité théorique d'énantiomère D que l'on aurait pu récupérer.
- 20

Exemple 2 : recristallisation avec enrichissement énantiomérique de Boc-D-PAL-OH (t-butoxycarbonyl-D-3-(3-Pyridyl)alanine)

- 25 Dans cet exemple, les conditions opératoires sont identiques à celles de l'exemple 1 sauf que l'on utilise 10 volumes de THF au lieu de 9 volumes de THF.

Produit final

On obtient l'énantiomère Boc-D-PAL-OH, sous forme d'une poudre blanc cassé, avec un excès énantiomérique de 99,6%.

- 30 **Rendement**

On observe un rendement en Boc-D-PAL-OH de 66% en masse par rapport à la quantité initialement introduite.

Exemple 3 : recristallisation avec enrichissement énantiomérique de Boc-D-PAL-OH (t-butoxycarbonyl-D-3-(3-Pyridyl)alanine)

5 Dans cet exemple, les conditions opératoires sont identiques à celles de l'exemple 1 sauf que :

- on utilise 10 volumes de THF au lieu de 9 volumes de THF,
- le taux d'énantiomère L initial est de 11,7% au lieu de 13,5%.

On procède à deux essais : essai a et essai b.

Produit final

10 On obtient l'énantiomère Boc-D-PAL-OH, sous forme d'une poudre blanc cassé, avec un excès énantiomérique de 99,6% (essai a) et de 99,7% (essai b).

Rendement

On observe un rendement en Boc-D-PAL-OH de 64% (essai a) et 63% (essai b) en masse par rapport à la quantité initialement introduite.

15

Exemple 4 : recristallisation avec enrichissement énantiomérique de Boc-D-PAL-OH (t-butoxycarbonyl-D-3-(3-Pyridyl)alanine)

20 Dans cet exemple, les conditions opératoires sont identiques à celles de l'exemple 1 sauf que :

- on utilise 5 volumes de THF au lieu de 9 volumes de THF,
- le taux d'énantiomère L initial est de 2,3% au lieu de 13,5%.

Produit final

25 On obtient l'énantiomère Boc-D-PAL-OH, sous forme d'une poudre blanc cassé, avec un excès énantiomérique de 99,8%.

Rendement

On observe un rendement en Boc-D-PAL-OH de 91% en masse par rapport à la quantité initialement introduite.

30

Exemple 5 : recristallisation avec enrichissement énantiomérique de Boc-D-PAL-OH (t-butoxycarbonyl-D-3-(3-Pyridyl)alanine)

Dans cet exemple, les conditions opératoires sont identiques à celles de l'exemple 1
5 sauf que :

- on utilise 10 volumes de THF au lieu de 9 volumes de THF,
- le taux d'énantiomère L initial est de 11,7% au lieu de 13,5%,
- la température de cristallisation est de 20°C au lieu de 0-5°C.

Produit final

10 On obtient l'énantiomère Boc-D-PAL-OH, sous forme d'une poudre blanc cassé, avec un excès énantiomérique de 97,7%.

Rendement

On observe un rendement en Boc-D-PAL-OH de 66% en masse par rapport à la quantité initialement introduite.

15

Exemple 6 : recristallisation avec enrichissement énantiomérique de Boc-D-PAL-OH (t-butoxycarbonyl-D-3-(3-Pyridyl)alanine)

Dans cet exemple, les conditions opératoires sont identiques à celles de l'exemple 1
20 sauf que :

- on utilise 8 volumes de THF au lieu de 9 volumes de THF,
- le taux d'énantiomère L initial est de 11,7% au lieu de 13,5%,
- la température de cristallisation est de 20°C au lieu de 0-5°C.

Produit final

25 On obtient l'énantiomère Boc-D-PAL-OH, sous forme d'une poudre blanc cassé, avec un excès énantiomérique de 98,7%.

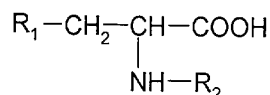
Rendement

On observe un rendement en Boc-D-PAL-OH de 66% en masse par rapport à la quantité initialement introduite.

30

REVENDICATIONS

1. Procédé d'enrichissement énantiomérique d'un mélange d'énantiomères,
5 présentant un excès énantiomérique d'au moins 65 %, de formule générale :



dans laquelle

10 R_1 représente soit un hétérocycle aromatique à 5 ou 6 chaînons, avec un ou plusieurs hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par N, S ou O, éventuellement substitué par des halogènes ou des radicaux alcoyles en C_1-C_6 linéaires ou ramifiés, soit un aryle en C_6-C_{14} , éventuellement substitué par des halogènes ou des radicaux alcoyles en C_1-C_6 linéaires ou ramifiés ; R_2 représente un groupement protecteur de la fonction amine ; caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

15 a) dissolution à une température comprise entre 25°C et la température de reflux du solvant, du mélange d'énantiomères dans un solvant, dans lequel le racémique est susceptible de précipiter à froid, choisi dans le groupe constitué par un éther cyclique liquide éventuellement substitué, un hydrocarbure aliphatique chloré en C_1-C_3 linéaire ou ramifié ou une cétone
20 aliphatique en C_3-C_6 linéaire ou ramifiée ;

 b) précipitation du racémique par refroidissement et élimination dudit précipité par séparation ;

 c) le cas échéant, décoloration de la solution restante ; et

25 d) à partir de la solution restante obtenue suite à l'étape b) ou c), isolement de l'énantiomère pur.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_1 représente un radical pyridyle, thiényl, furyl, phényle ou naphthyle, éventuellement substitué.

3. Procédé l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que R_2 représente le butyloxy-carbonyle, l'acétyle et le benzyloxy-carbonyle, avantageusement le butyloxy-carbonyle.
- 5 4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que R_1 représente un radical pyridyle et le solvant de l'étape a) est le tétrahydrofuranne ou le méthyltétrahydrofuranne.
- 10 5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la quantité du solvant, utilisé à l'étape a), est inférieure ou égale à 10 volumes du mélange d'énantiomères de départ.
- 15 6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la dissolution à chaud est effectuée à environ la température de reflux du solvant.
- 20 7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que lors de l'étape b), la solution est refroidie à une température comprise entre -5°C et 20°C .
- 25 8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'étape d) d'isolement de l'énantiomère pur comprend les étapes suivantes :
 - i) concentration de la solution restante ;
 - ii) addition d'un produit non solvant de l'énantiomère pur ;
 - iii) élimination du solvant de l'étape a) par distillation ;
 - iv) refroidissement ; et
 - v) récupération par filtration du précipité d'énantiomère pur.
- 30 9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que le produit non solvant de l'énantiomère pur est un alcane en $\text{C}_5\text{--C}_8$ cyclique ou non.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 8 à 9, caractérisé en ce que, lors de l'étape iv), la solution contenant les cristaux d'énantiomère pur est refroidie à une température comprise entre -5 et 20°C.
- 5 11. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le mélange de départ présente un excès énantiomérique compris entre 65 et 98 %.
- 10 12. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'énantiomère pur ainsi obtenu présente un excès énantiomérique supérieur à 99%.



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 645059
FR 0314693

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		
Y,D	O'DONNELL M J ET AL: "Enantiomeric enrichment of alpha-amino acid derivatives: recrystallization of N-Fmoc alpha-amino acid tert-butyl esters" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 57, no. 30, 23 juillet 2001 (2001-07-23), pages 6641-6650, XP004275085 ISSN: 0040-4020 * le document en entier *	1-12	C07D213/55
Y	WO 93/01156 A (ETHYL CORP) 21 janvier 1993 (1993-01-21) * le document en entier *	1-12	
Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 198835 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class C03, AN 1988-244535 XP002291309 & HU 45 476 A (CHINOIN GYOGYSZER ES VEGYESZET) 28 juillet 1988 (1988-07-28) * abrégé *	1-12	
Y	WO 97/02261 A (ASTRA AB ; VON UNGE SVERKER (SE)) 23 janvier 1997 (1997-01-23) * revendications *	1-12	
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)	
		C07D C07B	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
5 août 2004		Gavriliu, D	
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			

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0314693 FA 645059**

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 **05-08-2004**

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
WO 9301156	A	21-01-1993	US 5189208 A	23-02-1993
			CA 2111971 A1	21-01-1993
			DE 69213742 D1	17-10-1996
			DE 69213742 T2	30-01-1997
			DK 592491 T3	30-12-1996
			EP 0592491 A1	20-04-1994
			ES 2092120 T3	16-11-1996
			JP 6509096 T	13-10-1994
			JP 3195346 B2	06-08-2001
			WO 9301156 A1	21-01-1993

HU 45476	A	28-07-1988	HU 45476 A2	28-07-1988

WO 9702261	A	23-01-1997	AU 698638 B2	05-11-1998
			AU 6324096 A	05-02-1997
			BR 9609450 A	02-03-1999
			CA 2226184 A1	23-01-1997
			CN 1193971 A ,B	23-09-1998
			CZ 9704211 A3	17-06-1998
			EE 9700368 A	15-06-1998
			EP 0836601 A1	22-04-1998
			HR 960232 A1	28-02-1998
			HU 9901717 A2	28-04-2000
			IL 122811 A	21-11-2000
			JP 11508590 T	27-07-1999
			MA 23921 A1	31-12-1996
			NO 976030 A	09-02-1998
			NZ 311842 A	23-12-1998
			PL 324394 A1	25-05-1998
			RU 2144031 C1	10-01-2000
			WO 9702261 A1	23-01-1997
			SK 179397 A3	09-09-1998
			TR 9701754 T1	21-04-1998
			TW 444010 B	01-07-2001
			US 5929244 A	27-07-1999
			ZA 9605205 A	03-01-1997
