(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
6 janvier 2005 (06.01.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/000823 A1

(51) Classification internationale des brevets[7] : C07D 257/02, 487/22, 487/18, 487/08

(21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR2004/050213

(22) Date de dépôt international : 4 juin 2004 (04.06.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0350217 13 juin 2003 (13.06.2003) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **L'AIR LIQUIDE SOCIETE ANONYME A DIRECTOIRE ET CONSEIL DE SURVEILLANCE POUR L'ETUDE ET L'EXPLOITATION DES PROCEDES GEORGES CLAUDE** [FR/FR]; 75 Quai d'Orsay, F-75321 PARIS CEDEX 07 (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **BOSCHETTI, Frédéric** [FR/FR]; 19 rue Pasteur, F-21000 DIJON (FR). **CHAUX, Fanny** [FR/FR]; 15 bis boulevard Voltaire, F-21000 DIJON (FR). **DENAT, Franck** [FR/FR]; 6 rue Jacquart, F-21000 DIJON (FR). **GUILARD, Roger** [FR/FR]; 48 rue du Cottage, F-21121 FONTAINE-LES-DIJON (FR). **LEDON, Henry** [FR/FR]; 1 bis rue de l'Assemblée Nationale, F-78000 VERSAILLES (FR).

(74) Mandataire : **CONAN, Philippe**; L'AIR LIQUIDE SA, 75 Quai d'Orsay, F-75321 PARIS CEDEX 07 (FR).

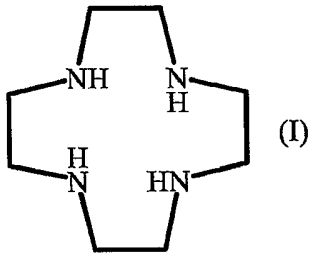
(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH,

[Suite sur la page suivante]

(54) **Title:** METHOD OF PREPARING CIS-8B-METHYLDECAHYDRO-2A,4A,6A,8A-TETRAAZACYCLOPENTA[FG]ACENAPHTHYLENE, CIS-DECAHYDRO-2A,4A,6A,8A-TETRAAZACYCLOPENTA[FG]ACENAPHTHYLENE, CYCLENE AND FUNCTIONALISED CYCLENES

(54) **Titre :** PROCEDE DE PREPARATION DU CIS-8B-METHYLDECAHYDRO-2A,4A,6A,8A-TETRAAZACYCLOPENTA[FG]ACENAPHTHYLENE, DU CIS-DECAHYDRO-2A,4A,6A,8A-TETRAAZACYCLOPENTA[FG]ACENAPHTHYLENE, DU CYCLENE, ET DE CYCLENES FONCTIONNALISES



(I)

(57) Abstract: The invention relates to a method of preparing cyclene having formula (I) from triethylenetetraamine having formula (VIII) or ethylenediamine having formula (VIII'). The inventive method is characterised in that it comprises one of the following series of successive steps. The first series of steps (I) comprises a step A involving the one-pot preparation of the compound having formula (IIa) from the compound having formula (VIII) as defined above, followed by a step B involving the transformation of the compound having formula (IIa) into cyclene having formula (I). The second series of steps (II) comprises a step C involving the preparation of the compound having formula (IIb) from the compound having formula (VIII) as defined above, followed by a step D involving the transformation of the compound having formula (IIb) into cylcene having formula (I). Finally, the third series of steps (III) comprises a step E involving the one-pot preparation of the compound having formula (IIa), as defined above, from the compound having formula (VIII) as defined above, followed by a step B involving the transformation of the compound having formula (IIa) into cyclene having formula (I).

(57) Abrégé : Procede de preparation du cyclene de formule (I) à partir de triéthylènetétraamine de formule (VIII) ou d'éthylenediamine de formule (VIII'), caracterisé en ce qu'il est constitué de l'une ou l'autre des séries d'étapes successives suivantes La série d'etapes (I) constituée d'une étape A de preparation en un seul pot du compose de formule (IIa) à partir du composé de formule (VIII) telle que définie précédemment, suivie dune étape (B) de transformation du composé de formule (IIa), en cyclène de formule (I) ; La série d'étapes II constituée d'une étape (C) de préparation du composé de formule (IIb) à partir du composé de formule (VIII) telle que définie précédemment, suivie d'une étape (D) de transformation du composé de formule (IIb), en cyclène de formule (I) ; ou la série d'étapes (III) constituée dune étape (E) de préparation en un seul pot du composé de formule (IIa) telle que définie précédemment, à partir du composé de formule (VIII) telle que defmie précédemment, suivie d'une étape (B) de transformation du composeé de formule (IIa), en cyclène de formule (I).

WO 2005/000823 A1

GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale*

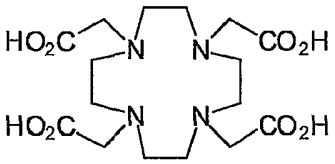
— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

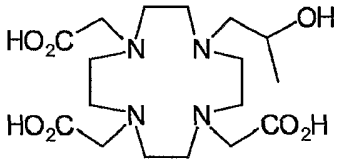
PROCEDE DE PREPARATION DU CIS-8B-METHYLDECAHYDRO-2A,4A,6A,8A-TETRAAZACYCLOPENTA[FG]ACENAPHTHYLENE, DU CIS-DECAHYDRO-2A,4A,6A,8A-TETRAAZACYCLOPENTA[FG]ACENAPHTHYLENE, DU CYCLENE, ET DE CYCLENES FONCTIONNALISES

L'invention à pour objet une nouvelle synthèse de cycles poly-azotés ainsi que certains de ces cycles.

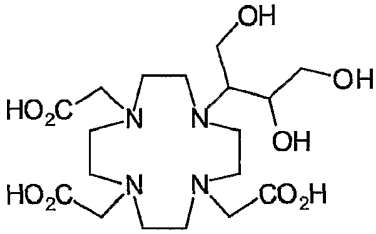
Parmi les polyamines cycliques, le cyclène ou 1,4,7,10-tétraazacyclododécane, est l'un des composés les plus étudiés car il est le produit de départ de la synthèse de nombreux complexes utilisés dans les sondes luminescentes, comme vecteurs de radioéléments en radio-immunothérapie ou encore comme agents de contraste dans l'imagerie médicale. Dans cette dernière application, on utilise très largement des complexes de gadolinium (III) dont le ligand est un cyclène poly fonctionnalisé par des bras carboxylates. Les produits les plus connus en Europe sont le Dotarem™ commercialisé par la société Guerbet, le ProHance™ commercialisé par la société Bracco, et le Gadovist™ commercialisé par la société Schering.



DOTAGd
Dotarem (Guerbet)



HPDO3AGd
ProHance (Bracco)



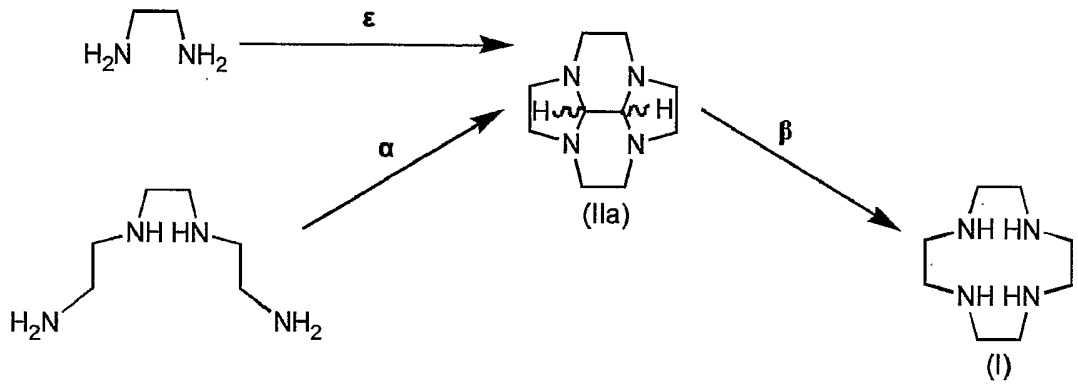
DO3ABGd
Gadobutrol (Schering)

L'intérêt économique de ces systèmes a logiquement suscité de nombreux travaux de recherche en amont, pour développer de nouvelles voies de synthèse de ces ligands, qui ont donné lieu à de nombreuses publications scientifiques et demandes de brevets, référencées 1 à 39 à la fin de cet exposé.

Si le Dotarem™, qui est un complexe du gadolinium (III) ou Gd(III) et de l'acide 1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1,4,7,10-tétracétique, ou DOTA, est préparé en une seule étape à partir du cyclène, en revanche, les autres complexes ayant des groupes fonctionnels différents sont préparés par des méthodes de synthèse plus délicates qui nécessitent la mise au point de procédés de fonctionnalisation sélective du macrocycle.

Or les méthodes utilisées jusqu'à présent, ne sont pas satisfaisantes en ce que, soit elles impliquent l'utilisation en large excès de macrocycles afin de minimiser les produits polysubstitués indésirables, soit elles incluent des séquences successives de protection puis de dé-protection des sites réactifs.

Les méthodes de préparation du cyclène les plus performantes sont des variantes effectuées selon le schéma suivant :



Etape α :

Selon la référence 1 : 1. $(MeO)_2CHNMe_2$ (30 mn au reflux) ; 2. $BrCH_2CH_2Br$, Na_2CO_3, MeCN (3h au reflux) ; 3. H_2O_2, eau ; 4. $NaBH_4$ (excès) dans EtOH ;

Rendement global : 52% ;

Selon les références 2 et 9 : 1. glyoxal, EtOH (12 h à température ambiante) ;

2. $BrCH_2CH_2Br$, DMF (20 h à Température ambiante) ; Rendements globaux : 70% (référence 2) et 28% (référence 9) ;

Selon les références 4, 6 et 12 : 1. glyoxal, $Ca(OH)_2$, eau (2 h à 5°C) ; 2. $ClCH_2CH_2Cl$ ou $BrCH_2CH_2Br$ ou $ClCH_2CH_2Cl$ + NaBr, Na_2CO_3, DMAC (48 h à 50°C) ; (+H_3PO_4/eau dans référence12) ; Rendement globaux : 33% (référence 4), 62% (référence 6) et 58% (référence 12) ;

Selon la référence 17 : 1. glyoxal, $Ca(OH)_2$, eau ; 2. $(CO_2Et)_2$, EtOH, présence ou non de 2-hydroxypyridine ou méthanoate de sodium ou bien chloroacétate d'éthyle en présence de Na_2CO_3 et NaI dans EtOH ; 3. reducteur : Red-Al ou vitride, toluène (112°C) ; divers modes opératoires pour les étapes 2 et 3 ; Rendement global : 50% maximum ;

Etape β :

Selon la référence 2 : 10 eq. NH_2OH, EtOH (16 h au reflux) ; Rendement : 80% ;

Selon la référence 4 : Br_2 ou $KMnO_4$ ou NaOCl puis H_2O/NaOH (150°C à 180°C en autoclave) ; Rendement : 38 à 68% ; ou bien H_2SO_4 50% (24 h à 112°C) ; Rendement : 22% ;

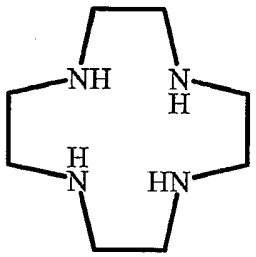
Selon la référence 13 : 3 eq. Br_2 puis H_2O/NaOH (36 h au reflux) ; Rendement = 65% ;

Selon la référence 12 : diéthylènetriamine, eau/HCl (24 h au reflux) puis traitements successifs par HCl ; Rendement : 36% ;

Etape ε :

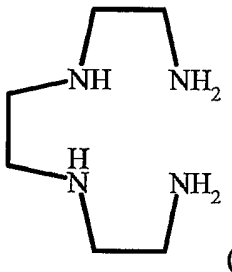
Selon la référence 13 : 1. 0,17 eq. glyoxal, EtOH (30 mn au reflux) ; 2. 6 eq. $ClCH_2CH_2Cl$, Na_2CO_3, DMAC (24 h à 70°C) ; Rendement global : 60%.

Selon un premier aspect, l'invention a pour objet un procédé de préparation du cyclène de formule (I) :



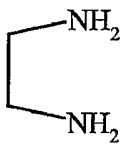
(I),

à partir de triéthylènetétraamine de formule (VIII) :



(VIII)

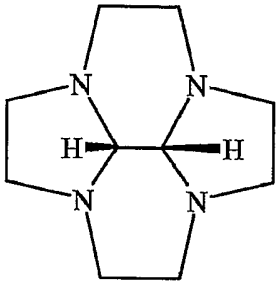
ou d'éthylènediamine de formule (VIII') :



(VIII'),

caractérisé en ce qu'il est constitué de l'une ou l'autre des séries d'étapes successives suivantes :

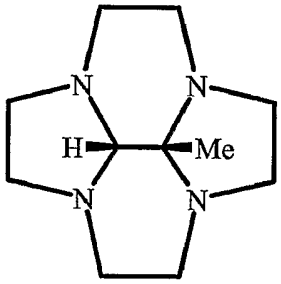
La série d'étapes (I), constituée d'une étape (A) de préparation en un seul pot (dite "one pot" en langue anglaise) du composé de formule (IIa) :



(IIa)

à partir du composé de formule (VIII) telle que définie précédemment, suivie d'une étape (B) de transformation du composé de formule (IIa), en cyclène de formule (I) ;

La série d'étapes (II), constituée d'une étape (C) de préparation du composé de formule (IIb) :

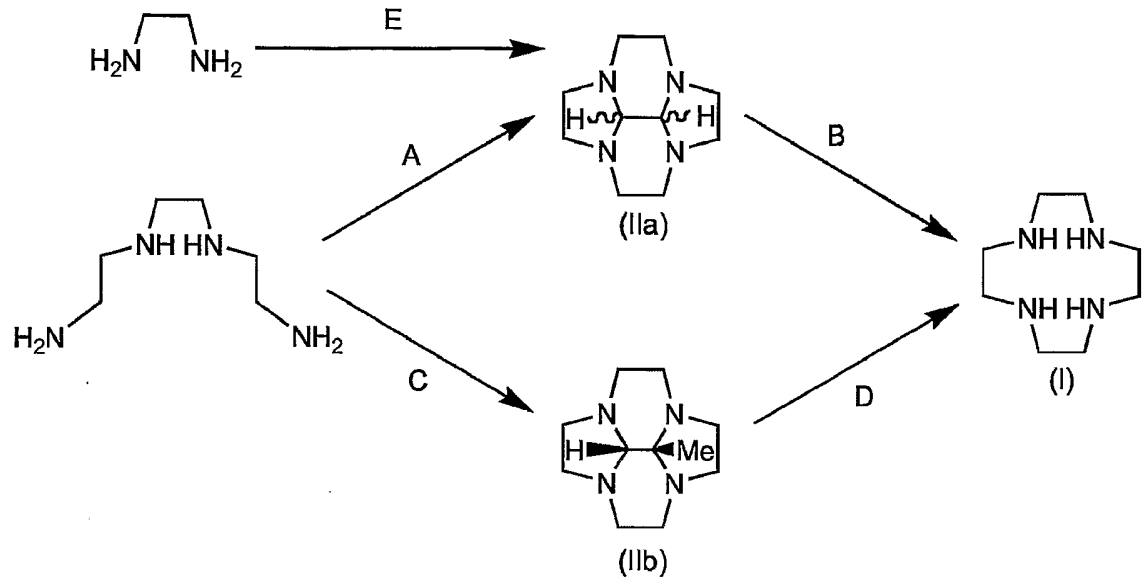


(IIb)

à partir du composé de formule (VIII) telle que définie précédemment, suivie d'une étape (D) de transformation du composé de formule (IIb), en cyclène de formule (I) ; ou

La série d'étapes (III), constituée d'une étape (E) de préparation en un seul pot (dite "one pot" en langue anglaise) du composé de formule (IIa) telle que définie précédemment, à partir du composé de formule (VIII') telle que définie précédemment, suivie d'une étape (B) de transformation du composé de formule (IIa), en cyclène de formule (I).

Les conditions expérimentales adaptées à la préparation du cyclène à partir de la triéthylènetétraamine de formule (VIII) ou de l'éthylènediamine de formule (VIII'), par un des deux intermédiaires "bisaminal" de formule (IIa) ou de formule (IIb), sont répertoriées sous le schéma suivant :



Etape A :

2 équivalents de glyoxal, 2 équivalents de benzotriazole, eau/MeOH (4 h à température ambiante), puis $NaBH_4$ (2 h à température ambiante) ; Rendement : 68 %.

Etape B :

10 équivalents NH_2OH, EtOH (16 h au reflux) ou

Br_2 ou $KMnO_4$ ou NaOCl puis H_2O / NaOH (150°C à 180°C en autoclave) ou

Br_2 ou $KMnO_4$ ou NaOCl puis H_2SO_4 50% (24 h à 112°C) ou

3 équivalents Br_2 puis H_2O / NaOH (36 h au reflux) ou

Diéthylènetriamine, eau / HCl (24 h au reflux) puis traitements successifs par HCl.

Etape C :

Pyruvaldéhyde, eau (2 h à 2°C) puis glyoxal, 2 équivalents de benzotriazole, eau / MeOH (2 h à température ambiante), puis $NaBH_4$ (2 h à température ambiante) ou

Pyruvaldéhyde, eau (2 h à 2°C) puis glyoxal, 2 équivalents de benzotriazole, eau / EtOH (2 h à température ambiante), puis $NaBH_4$ (0°C puis 2 h à température ambiante) ou

Pyruvaldéhyde, EtOH (2 h à 0°C) puis glyoxal, 2 équivalents de benzotriazole, eau / EtOH (2 h à température ambiante), puis $NaBH_4$ (0°C puis 2 h à température ambiante) ou

Pyruvaldéhyde, eau (2 h à 2°C) puis $BrCH_2CH_2Br$, K_2CO_3, MeCN (48 h à 60°C).

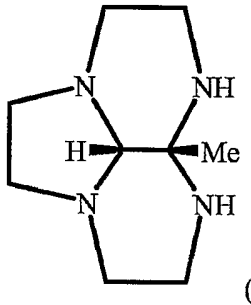
Etape D :

HCl 37% (12h au reflux).

Etape E :

0,5 équivalent de glyoxal, eau (1 h à 2°C) puis 1 équivalent de glyoxal, 4 équivalents de benzotriazole, eau/MeOH (2 h à température ambiante) puis $NaBH_4$ (2 h à température ambiante).

Selon une variante du procédé tel que défini ci-dessus, la série d'étapes (II) est constituée d'une étape (C_1) de préparation du composé de formule (III) :



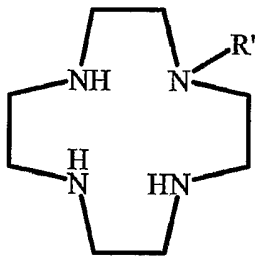
(III)

à partir du composé de formule (VIII) telle que définie précédemment, suivie d'une étape (C_2) de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (IIb) telle que définie précédemment, suivie d'une étape (D) de transformation du composé de formule (IIb), en cyclène de formule (I).

Selon une autre variante du procédé tel que défini ci-dessus, la série d'étape (II) est réalisée enun seul pot

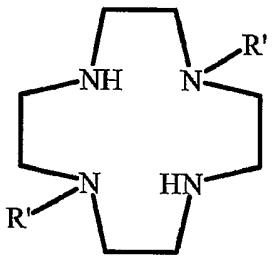
Selon un deuxième aspect de la présente invention celle-ci a pour objet le composé de formule (IIb) telle que définie précédemment.

Selon un troisième aspect de la présente invention, celle-ci a pour objet un procédé de préparation de dérivés du cyclène N-mono fonctionnalisés de formule (Va) :



(Va)

et de dérivés du cyclène N_1,N_7-difonctionnalisés de formule (Vb) :



(Vb)

formules (Va) et (Vb) dans lesquelles R' représente :

- un radical alkyle, linéaire ou ramifié, comportant de 1 à 15 atomes de carbone ou,

- un radical $-(CH_2)_w-Y$, dans lequel w représente un nombre supérieur à zéro et inférieur ou égal à 6 et plus particulièrement inférieur ou égal à 3, et

- soit Y représente un cycle aromatique comportant de 6 à 14 atomes de carbone, éventuellement substitué en position(s) ortho et/ou meta et/ou para ou bien par un atome d'halogène ou bien par un groupe alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone ou bien par un radical OH ou bien par un radical OR^1 dans lequel R^1 représente un radical alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical aryle ou un hétérocycle aromatique ou bien par un groupe nitro ou bien par un groupe NH_2, $-(C=O)NH_2$, NHR^2, $-(C=O)NHR^2$, NR^2R^3 ou $-(C=O)NR^2R^3$, dans lesquels R^2 et R^3 identiques ou différents, représentent indépendamment l'une de l'autre, un radical alkyle choisi parmi les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle ou tert-butyle,

- soit Y représente un hétérocycle aromatique et plus particulièrement un hétérocycle comportant de un à 3 atomes d'azote, de 4 à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué en position(s) ortho et/ou méta et/ou para ou bien par un atome d'halogène ou bien par un groupe alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone ou bien par un radical OH ou bien par un radical OR^1 dans lequel R^1 représente un radical alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical aryle ou un hétérocycle aromatique ou bien par un groupe nitro ou bien par un groupe NH_2, $-(C=O)NH_2$, NHR^2, $-(C=O)NHR^2$, NR^2R^3 ou $-(C=O)NR^2R^3$,, dans lesquels R^2 et R^3 identiques ou différents, représentent indépendamment l'une de l'autre, un radical alkyle choisi parmi les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle ou tert-butyle,

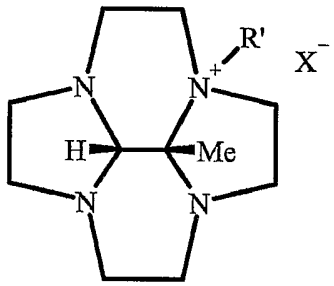
- soit Y représente un radical choisi parmi les radicaux cyano, PO_3H_2, SO_3H, NH_2, $-(C=O)NH_2$, NHR^2, $-(C=O)NHR^2$, NR^2R^3 ou $-(C=O)NR^2R^3$, dans lesquels R^2 et R^3 identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre, un radical al-

kyle choisi parmi les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle ou tert-butyle ou un radical CO_2R^4, dans lequel R^4 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical aryle et plus particulièrement un radical phényle,

caractérisé en ce que le composé de formule (IX) :

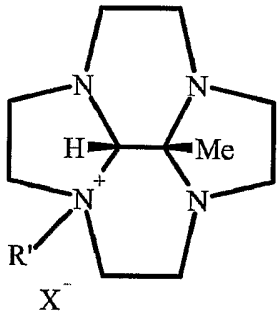
R'X (IX)

dans laquelle X représente un atome d'halogène et R' est tel que défini précédemment est mis à réagir avec le composé de formule (IIb) telle que définie précédemment pour conduire selon la stœchiométrie de la réaction, soit au mélange des composés de formules (IVa) :



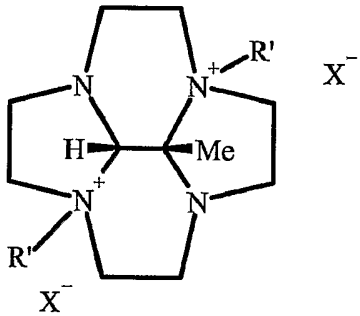
(IVa)

et (IV'a) :



(IV'a),

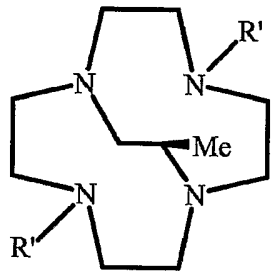
soit au composé de formule (IVb) :



(IVb),

et en ce que lesdits composés de formules (IVa), (IV'a) ou ledit composé de formule (IVb), sont soumis à une hydrolyse alcaline pour conduire respectivement au composé de formules (Va) ou (Vb).

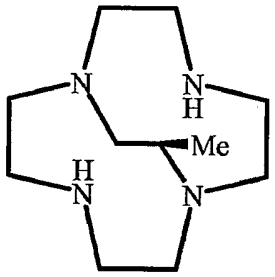
Selon un quatrième aspect de la présente invention, celle-ci a pour objet un procédé de préparation de composés de formule (VI) :



(VI),

dans laquelle R' est tel que défini précédemment, par réduction du composé de formule (IVb).

Selon un cinquième aspect de la présente invention, celle-ci a pour objet un procédé de préparation de composés de formule (VII) :



(VII),

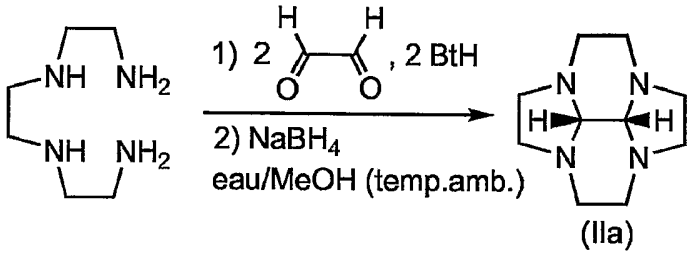
par hydrogénolyse du composé de formule (VI) telle que définie précédemment.

Selon un dernier aspect, l'invention a pour objet les composés de formules (IVa), (IV'a), (IVb), (VI) et (VII).

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Exemple 1 : Synthèse du décahydro-2a,4a,6a,8a-tétraaza-cyclopenta[*fg*]acénaphthylène [composé de formule (IIa) ; série d'étapes (I), étape (A)]

10

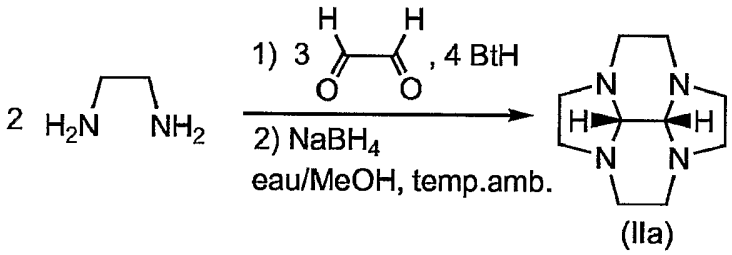


(IIa)

A une solution de 10,00 g (68,4 mmol) de triéthylènetétraamine et 16,30 g (136,7 mmol) de benzotriazole (BtH) dans 200 ml d'eau distillée refroidie à 2°C est ajoutée par un lent goutte-à-goutte une solution de 19,86 g (136,7 mmol) de glyoxal (40 % dans l'eau) dans 80 ml de méthanol. A la fin de l'addition, le mélange est porté à température ambiante et il est agité pendant 4h. 5,18 g (136,7 mmol) de borohydrure de sodium ($NaBH_4$), sont alors ajoutés par petites quantités. Après 2h d'agitation à température ambiante, le méthanol est évaporé et 13 g de pastilles de potasse (KOH) sont ajoutés. La solution est alors extraite par 3 fois 400 ml de chloroforme. Après séchage sur sulfate de magnésium ($MgSO_4$) et évaporation des solvants, le composé (IIa) est isolé sous la forme d'une huile jaune qui cristallise (9,00 g ; Rdt = 68 %).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 50,9 ; 51,7 ; 78,1.

Exemple 2 : Synthèse du décahydro-2a,4a,6a,8a-tétraazacyclopenta[*fg*]acénaphthylène [composé de formule (IIa) ; série d'étapes (III), étape (E)]

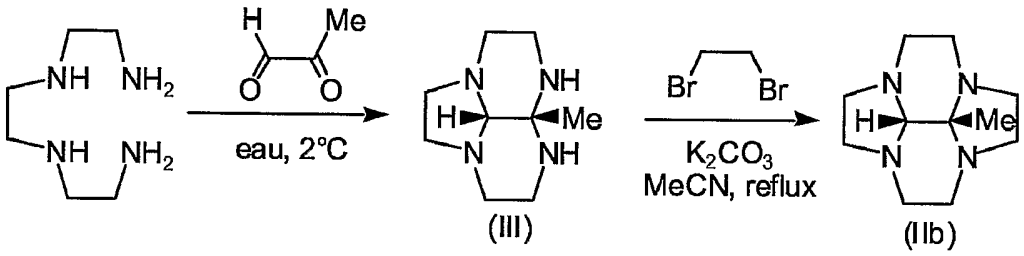


(IIa)

A une solution de 0,82 g (13,6 mmol) d'éthylènediamine, dans 20 ml d'eau distillée refroidie à 2°C est ajoutée par un lent goutte-à-goutte une solution de 0,99 g (6,8 mmol) de glyoxal (40 % dans l'eau) dans 5 ml d'eau. A la fin de l'addition, le mélange est porté à température ambiante et est agité pendant 1h. 3,25 g (27,3 mmol) de benzotriazole sont alors ajoutés et une solution de 1,98 g (13,6 mmol) de glyoxal (40 % dans l'eau) dans 20 ml de méthanol est additionnée. Après 2h d'agitation à température ambiante, 1,03 g (27,3 mmol) de $NaBH_4$ sont additionnés par petites quantités. Après 2h d'agitation, le méthanol est évaporé et 2 g de pastilles de KOH sont ajoutés. La solution

est alors extraite par 3 fois 100 ml de chloroforme. Après séchage sur $MgSO_4$ et évaporation des solvants, (IIa) est isolé sous la forme d'une huile jaune qui cristallise (0,4 g ; Rdt = 30 %).

Exemple 3 : Synthèse du 8b-méthyl décahydro-2a,4a,6a,8a-tétraazacyclopenta[*fg*] acénaphthylène [composé de formule (IIb) ; série d'étapes (II) ; étapes (C_1) et (C_2)]



Synthèse du composé de formule (III) [étape (C_1)]

A une solution de 1,00 g (6,8 mmol) de triéthylènetétraamine dans 40 ml d'eau distillée refroidie à 2°C est ajoutée par un lent goutte-à-goutte une solution de 1,23 g (6,8 mmol) de pyruvaldéhyde (40 % dans l'eau) dans 10 ml d'eau. A la fin de l'addition, le mélange réactionnel est maintenu à 2°C pendant 2h. L'eau est ensuite évaporée sous pression réduite et le composé (III) est obtenu sous la forme d'une huile orange utilisée sans purification pour la synthèse du composé (IIb) (1,25 g).

Synthèse du composé de formule (IIb) [étape (C_2)]

Une solution de 1,25 g (6,8 mmol) de composé (III) et de 3,79 g (27,4 mmol) de carbonate de potassium (K_2CO_3) dans 20 ml d'acétonitrile, est portée à 60°C. Une solution de 1,38 g (6,8 mmol) de 1,2-dibromoéthane dans 10 ml d'acétonitrile est alors additionnée. Le mélange est agité à 60°C pendant 2 jours. Après filtration et évaporation des solvants, le résidu est repris dans 20 ml d'eau et extrait par 3 fois 100 ml de chloroforme. Après séchage sur $MgSO_4$ et évaporation des solvants, (IIb) est isolé sous la forme d'une huile orange (0,42 g ; Rdt = 30 %).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 17,9 ; 47,7 ; 48,9 ; 49,3 ; 51,7 ; 75,8 ; 82,1.

Exemple 4 : Synthèse du 8b-méthyl décahydro-2a,4a,6a,8a-tétraazacyclopenta[*fg*] acénaphthylène [composé de formule (IIb) ; série d'étapes (II) ; étape (C)]

A une solution de 50 g (341,8 mmol) de triéthylènetétraamine dans 800 ml d'eau distillée refroidie à 2°C est ajoutée par un lent goutte-à-goutte une solution de 61,53 g de pyruvaldéhyde à 40 % dans l'eau (341,8 mmol) dans 20 ml d'eau. A la fin de l'addition, le mélange réactionnel est porté à température ambiante et 81,36 g (683,6 mmol) de benzotriazole sont ajoutés en une seule fois. Une solution de glyoxal (40 % dans l'eau) (341,8 mmol) dans 200 ml de méthanol est alors additionnée par un lent goutte-à-goutte. Après 2h d'agitation à température ambiante, 25,85 g (683,6 mmol) de $NaBH_4$ sont additionnés par petites quantités. Après 2h d'agitation à température ambiante, le méthanol est évaporé et 50 g de pastilles de KOH sont ajoutés au résidu. La solution est alors extraite par 3 fois 1,5 l de chloroforme. Après séchage sur $MgSO_4$ et évaporation des solvants, (IIb) est isolé sous la forme d'une huile orange (28,50 g ; Rdt = 40 %).

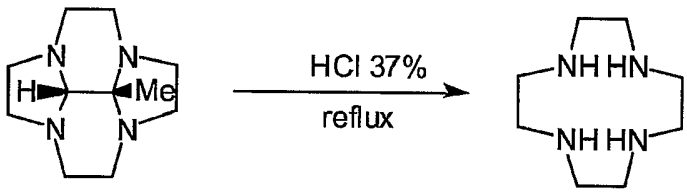
Exemple 5 : Synthèse du 8b-méthyl décahydro-2a,4a,6a,8a-tétraazacyclopenta[*fg*] acénaphthylène [composé de formule (IIb) ; série d'étapes (II) ; étape (C)]

A une solution de 60,66 g (342 mmol) de triéthylènetétraamine hydrate (contenant 17% d'eau) dans 300 ml d'eau distillée refroidie à 2°C est ajoutée par un lent goutte-à-goutte une solution de 61,56 g de pyruvaldéhyde à 40 % dans l'eau (342 mmol) dans 100 ml d'eau. A la fin de l'addition, le mélange réactionnel est porté à température ambiante et 81,40 g (684 mmol) de benzotriazole sont ajoutés en une seule fois. 300 ml d'éthanol sont alors ajoutés au milieu réactionnel, puis une solution de 49,59 g de glyoxal (40 % dans l'eau) (342 mmol) dans 100 ml d'éthanol est additionnée par un lent goutte-à-goutte. Après 2h d'agitation à température ambiante, la solution est refroidie à 0°C et 25,87 g (684 mmol) de $NaBH_4$ sont additionnés par petites quantités. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est agité pendant 2h, l'éthanol est évaporé et 70 g de pastilles de KOH sont ajoutés au résidu. La solution est alors extraite par 2 fois 1 l de chloroforme. Après séchage sur $MgSO_4$ et évaporation des solvants, (IIb) est isolé sous la forme d'une huile orange (32,3 g ; Rdt = 45 %).

Exemple 6 : Synthèse du 8b-méthyl décahydro-2a,4a,6a,8a-tétraazacyclopenta[*fg*] acénaphthylène [composé de formule (IIb) ; série d'étapes(II) ; étape (C)]

A une solution de 5 g (34,2 mmol) de triéthylènetétraamine dans 30 ml d'éthanol refroidie à 0°C est ajoutée par un lent goutte-à-goutte une solution de 6,16 g de pyruvaldéhyde à 40 % dans l'eau (34,2 mmol) dans 10 ml d'éthanol. A la fin de l'addition, le mélange réactionnel est porté à température ambiante et 8,15 g (68,5 mmol) de benzotriazole sont ajoutés en une seule fois. Une solution de 4,97 g de glyoxal (40 % dans l'eau) (34,2 mmol) dans 5 ml d'éthanol est additionnée par un lent goutte-à-goutte. Après 2h d'agitation à température ambiante, la solution est refroidie à 0°C et 2,59 g (68,5 mmol) de $NaBH_4$ sont additionnés par petites quantités. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures, l'éthanol est évaporé, 50 ml d'eau et 6,5 g de pastilles de KOH sont ajoutés au résidu. La solution est alors extraite par 2 fois 300 ml de chloroforme. Après séchage sur $MgSO_4$ et évaporation des solvants, (IIb) (un mélange de plusieurs isomères) est isolé sous la forme d'une huile orange (4,84 g ; Rdt = 68 %).

Exemple 7 : Synthèse du cyclène [composé de formule (I) ; Série d'étapes(II) ; étape (D)]



(IIb) (I)

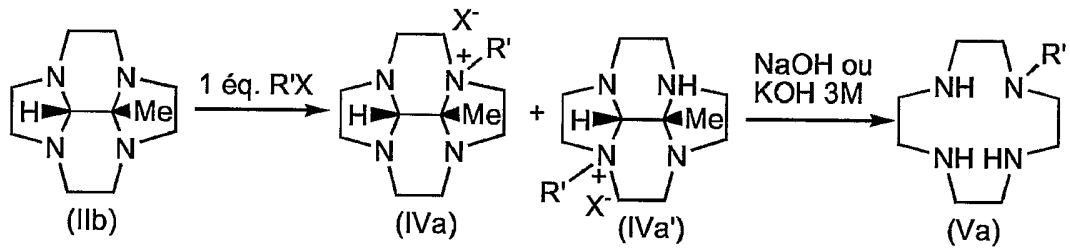
1,00g de composé (IIb) préparé selon l'exemple 4 est placé dans 20 ml d'HCl à 37 %. Le mélange est porté à reflux pendant 12 h. Après refroidissement et filtration, Le tétrachlorhydrate du composé (I), est isolé sous la forme d'une poudre blanche (0,75 g ; Rdt = 50 %).

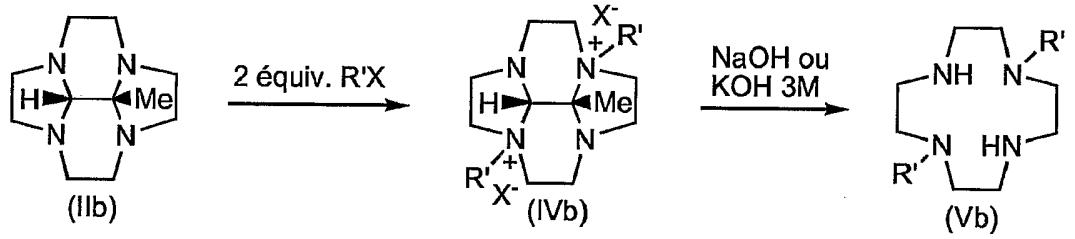
RMN ^{13}C (125 MHz, D_2O, δ en ppm) : 44,6.

Exemple 8 : Synthèse du cyclène [composé de formule (I) ; Série d'étapes(II) ; étapes (C) + (D) "en un seul pot"]

A une solution de 581 g (3,1 mol) de triéthylènetétraamine hydraté (contenant 22% d'eau) dans 3,5 l d'eau distillée refroidie à 2°C est ajoutée par un lent goutte-à-goutte une solution de 555 g de pyruvaldéhyde à 40 % dans l'eau (3,1 mol) dans 500 ml d'eau. A la fin de l'addition, le mélange réactionnel est porté à température ambiante et agité pendant deux heures. 739 g (6,2 mol) de benzotriazole dans 3,5 l d'éthanol sont ajoutés en une seule fois, puis une solution de 450 g de glyoxal (40 % dans l'eau) (3,1 mol) est additionnée par un lent goutte-à-goutte. Après 12 h d'agitation à température ambiante, la solution est refroidie à 0°C et 235 g (6,2 mol) de $NaBH_4$ sont additionnés par petites quantités. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est agité pendant 2h. On filtre le précipité formé et on réduit le volume du milieu réactionnel à 3 l. Après extraction au chloroforme, séchage sur sulfate de magnésium et évaporation des solvant, (IIb) est isolé sous la forme d'une huile orange qui est placée dans 4 l d'HCl à 37 %. Le mélange est chauffé à 80°C pendant 12 h. Après refroidissement et filtration, Le tétrachlorhydrate du composé (I), est isolé sous la forme d'une poudre blanche (147 g ; Rdt = 15 %).

Exemple 9 : Synthèse d'un mélange d'isomères (IVa) + (IVa') [composés dans lesquels R' = $-CH_2-C_6H_5$ et X = Br)





A une solution de 1,01 g (4,86 mmol) de composé (IIb) dans 4 ml de toluène, est ajouté 0,66 g (3,86 mmol) de bromure de benzyle. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, le solide formé est filtré, lavé à l'éther puis séché. Le mélange

rature ambiante, le solide formé est filtré, lavé à l'éther puis séché. Le mélange des deux isomères (IVa) et (IVa') (R' = $-CH_2-C_6H_5$, X = Br) est isolé sous forme d'une poudre jaune (1,24 g ; Rdt= 84 %).

RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-d^6, δ en ppm) : 12,0 ; 25,0 ; 43,0 ; 44,8 ; 45,0 ; 45,4 ; 47,9 ; 48,3 ; 48,6 ; 49,2 ; 49,5 ; 49,6 ; 50,6 ; 52,5 ; 56,7 ; 58,6 ; 59,3 ; 61,1 ; 62,8 ; 76,4 ; 77,7 ; 87,5 ; 87,9 ; 126,3 ; 129,2 ; 129,5 ; 129,9 ; 130,1 ; 131,1 ; 131,3 ; 133,2 ; 134,2.

Exemple 10 : Synthèse d'un mélange d'isomères (IVa) + (IVa') [composés dans lesquels R' = $-CH_2-C_6H_4-pCH=CH_2$ et X = I]

A une solution de 1,06 g (5,10 mmol) de composé (IIb) et 0,61 g (4,07 mmol) d'iodure de sodium dans 6 ml d'acétonitrile est ajouté 0,62 g (4,07 mmol) de chlorure de 4-vinylbenzyle. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, le solide formé est filtré, lavé à l'éther puis séché. Le mélange des deux isomères (IVa) et (IVa') (R' = $-CH_2-C_6H_4-pCH=CH_2$, X = I) est isolé sous forme d'une poudre jaune (0,92 g) contenant du chlorure de sodium.

RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-d^6, δ en ppm) : 12,1 ; 25,2 ; 43,0 ; 44,7 ; 45,1 ; 45,5 ; 47,9 ; 48,3 ; 48,6 ; 49,3 ; 49,5 ; 49,7 ; 50,4 ; 52,5 ; 56,8 ; 58,4 ; 59,4 ; 61,1 ; 62,4 ; 76,5 ; 77,7 ; 87,3 ; 88,0 ; 117,2 ; 127,5 ; 127,8 ; 128,9 ; 129,3 ; 133,5 ; 134,5 ; 136,8 ; 139,7 ; 139,9.

Exemple 11 : Synthèse d'un mélange d'isomères (IVa) + (IVa') [composés dans lesquels R' = $-CH_2CONH_2$ et X = I)]

A une solution de 0,51 g (2,45 mmol) de composé (IIb) dans 6 ml de tétrahydrofurane est ajouté 0,36 g (1,95 mmol) d'iodoacétamide. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, le solide formé est filtré, lavé à l'éther puis séché. Le mélange des deux isomères (IVa) et (IVa') (R' = $-CH_2CONH_2$, X = I) est isolé sous la forme d'une poudre orange (0,46 g ; Rdt= 60%).

RMN ^{13}C (125 MHz, D_2O, δ en ppm) : 11,2 ; 21,5 ; 25,7 ; 41,0 ; 43,9 ; 44,7 ; 45,5 ; 46,3 ; 47,0 ; 47,7 ; 47,9 ; 48,4 ; 49,3 ; 50,6 ; 56,7 ; 58,6 ; 60,2 ; 62,0 ; 65,0 ; 68,3 ; 75,9 ; 77,6 ; 89,1 ; 157,0.

Exemple 12 : Synthèse d'un composé (IVb) [composé dans lequel R' = $-CH_2-C_6H_5$ et X = I)

A une solution de 0,49 g (2,36 mmol) de composé (IIb) et 0,92 g (7,07 mmol) d'iodure de sodium dans 10 ml d'acétonitrile sont ajoutés 1,21 g (7,07 mmol) de bromure de benzyle sans précaution. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, le précipité obtenu est filtré, lavé à l'éther puis séché. Le composé (IVb) (R' = $-CH_2-C_6H_5$, X = I) est isolé sous forme d'une poudre jaune-orangé (1,33 g) contenant du bromure de sodium.

RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-d^6 ; δ en ppm) : 15,7 ; 42,4 ; 45,5 ; 46,2 ; 55,3 ; 55,7 ; 58,5 ; 59,0 ; 61,2 ; 62,4 ; 84,7 ; 86,8 ; 129,4 ; 129,5 ; 130,0 ; 130,4 ; 131,5 ; 131,6 ; 133,3 ; 134,4.

Exemple 13 : Synthèse d'un composé (Va) dans lequel R' = $-CH_2-C_6H_5$

Une solution de 1,10 g (2,90 mmol) du mélange d'isomères (IVa) + (IVa') (R' = $-CH_2-C_6H_5$, X = Br) préparé selon l'exemple 8 dans 50 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium 3M est chauffée à 80°C pendant 16 heures. La solution est extraite par trois fois 30 ml de chloroforme. Après séchage sur $MgSO_4$ et évaporation des solvants, le composé (Va) (R' = $-CH_2-C_6H_5$) est obtenu sous la forme d'une huile (0,54 g, Rdt= 72 %).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 45,7 ; 46,8 ; 47,8 ; 51,8 ; 59,8 ; 127,5 ; 128,8 ; 129,5, 139,4.

Exemple 14 : Synthèse du composé (Va) dans lequel R' = $-CH_2-C_6H_4-CH=CH_2$

Une solution de 0,92 g du mélange d'isomères (IVa) + (IVa') (R' = $-CH_2-C_6H_4-CH=CH_2$, X = I) contenant du chlorure de sodium, préparé selon l'exemple 9, dans 20 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium 2M est agitée à température ambiante pendant 72h. La solution est extraite par trois fois 20 ml de chloroforme. Après séchage sur $MgSO_4$ et évaporation des solvants, le composé (Va) (R' = $-CH_2-C_6H_4-CH=CH_2$) est obtenu sous la forme d'une huile jaune (0,40 g, Rdt global par rapport au chlorure de 4-vinylbenzyle = 34%).

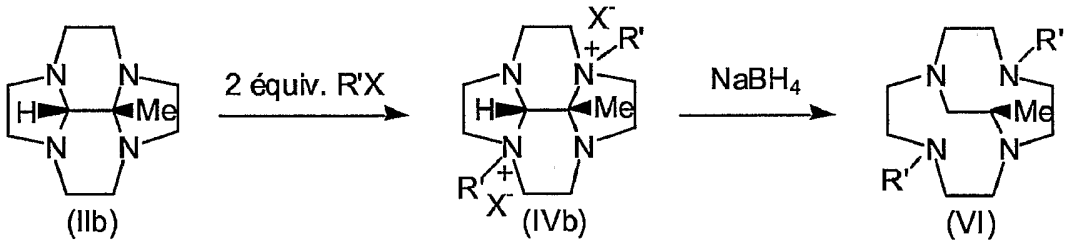
RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 45,5 ; 46,8 ; 47,6 ; 52,0 ; 59,4 ; 113,8 ; 126,8 ; 129,7 ; 136,9 ; 137,2 ; 139,2.

Exemple 15 : Synthèse du composé (Vb) dans lequel R' = -CH_2-C_6H_5

Une solution de 1,9 g de composé (IVb) (R' = -CH_2-C_6H_5, X = I) contenant du bromure de sodium, préparé selon l'exemple 11, dans 50 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 3M est portée au reflux pendant 12h. La solution est extraite par trois fois 100 ml de chloroforme. Après séchage sur $MgSO_4$ et évaporation des solvants, le composé (Vb) (R' = -CH_2-C_6H_5) est obtenu sous la forme d'une huile jaune (0,45 g, Rdt global par rapport au composé (IIb) = 27%).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 45,9 ; 52,6 ; 60,6 ; 127,8 ; 129,0 ; 129,7 ; 139,8.

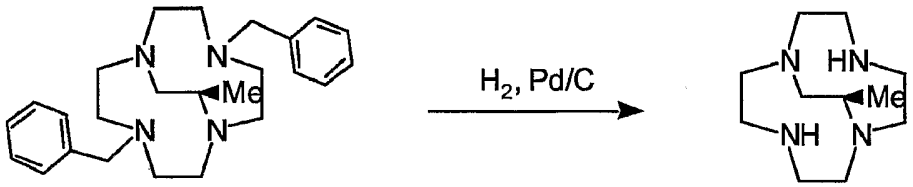
Exemple 16 : Synthèse du composé (VI) dans lequel R' = -CH_2-C_6H_5



Une solution de 0,75 g (1,16 mmol) du composé (IVb) (R' = -CH_2-C_6H_5, X = I) contenant du bromure de sodium, préparé selon l'exemple 11, dans 25 ml d'éthanol absolu est porté à 0°C et 1,10 g (29,1 mmol) de borohydrure de sodium sont ajoutés lentement. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, l'excès de borohydrure de sodium est éliminé par addition de 6 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 37 %. Les différents solvants sont évaporés puis le solide obtenu est repris dans 20 ml d'eau. La solution est extraite par trois fois 10 ml de dichlorométhane. Après séchage sur $MgSO_4$ et évaporation des solvants, le composé (VI) (R' = -CH_2-C_6H_5) est obtenu sous forme d'un solide jaune (0,23 g ; Rdt global par rapport au composé (IIb) = 41 %).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 13,3 ; 49,0 ; 49,5 ; 50,8 ; 52,8 ; 53,5 ; 54,3 ; 55,1 ; 55,7 ; 57,0 ; 60,0 ; 60,4 ; 128,3 ; 128,4 ; 129,6 ; 129,9 ; 130,2 ; 137,9 ; 138,2.

Le composé (VII) peut être obtenu par hydrogénolyse du composé de formule (VI) dans lequel R' est un radical benzyle .



(VII)

La méthode de synthèse du décahydro-2a,4a,6a,8a-tétraaza-cyclopenta[*fg*]acénaphthylène (IIa) à partir de la triéthylènetétraamine [étape (A)], est une alternative avantageuse aux procédés déjà connus de préparation de ce précurseur du cyclène.

En effet, il s'agit d'un procédé en un pot (dit "one-pot" en langue anglaise) ne nécessitant pas l'isolement du dérivé bisaminal non cyclisé intermédiaire, contrairement à tous les procédés déjà décrits. L'utilisation de dérivés dihalogénés toxiques (bibromo- ou dichloroéthane) est évitée. Un procédé récent permet également d'éviter l'utilisation de tels dérivés, mais nécessite trois étapes dont une réaction délicate de réduction d'un intermédiaire diamide. Enfin, les conditions de réactions, température ambiante, milieu concentré eau/méthanol, temps de réactions très courts, sont adaptées à un procédé de synthèse industrielle du décahydro-2a,4a,6a,8a-tétraazacyclopenta[*fg*]acénaphthylène (IIa).

Le procédé de synthèse du cyclène via l'intermédiaire (IIb) décrit dans cette invention [série d'étapes(II)], présente les mêmes avantages que ceux évoqués précédemment pour la synthèse du composé (IIa). S'y ajoute une plus grande facilité de réalisation de l'étape (D) que de l'étape (B). En effet, le traitement de (IIb) par une solution HCl 37% suffit à obtenir le cyclène avec un rendement de 50%, permettant ainsi d'éviter l'emploi de réactifs tels que l'hydroxylamine en excès ou encore des oxydants (Br_2, $KMnO_4$) et/ou de conditions drastiques (autoclave à 180°C, reflux d'une solution d'H_2SO_4 concentrée).

Le pont aminal a déjà été utilisé comme groupe protecteur pour fonctionnaliser sélectivement une ou deux fonctions amines en position trans d'une tétraamine cyclique[23-30] ou pour accéder à des dérivés macrobicycliques du cyclène ou du cyclame.[31-39] Cependant, les dérivés de type bisaminal sont obtenus par action du formaldéhyde ou du glyoxal sur le macrocycle déjà formé. Dans cette invention, le 8b-méthyldécahydro-2a,4a,6a,8a-tétraazacyclopenta[*fg*] acénaphthylène (IIb) peut être sélectivement mono- ou diquaternisé pour conduire après hydrolyse basique à des cyclènes N-mono- ou 1,7-

difonctionnalisés. Les conditions de déprotection des composés de formules (IVa), (IVa') et (IVb) sont plus douces que celles nécessaires pour hydrolyser les analogues non méthylés obtenus par utilisation du glyoxal. Les cyclènes tri-N-fonctionnalisés peuvent être aisément obtenus par fonctionnalisation du cyclène mono-N-benzylé suivie d'une réaction d'hydrogénolyse. Les agents bifonctionnels chélatants, macrocycles à très haute valeur ajoutée dont certains représentants sont utilisés comme agents de contraste en IRM, peuvent être préparés indifféremment à partir de cyclènes mono ou tri N-fonctionnalisés.

Ce procédé représente donc une voie d'accès directe à des précurseurs d'agents chélatants bifonctionnels directement au départ de l'amine linéaire, le même groupe bisaminal jouant à la fois le rôle de "template" favorisant la réaction de cyclisation et celui de groupe protecteur permettant une fonctionnalisation sélective. Cette nouvelle méthode permet donc de préparer, en un nombre limité d'étapes, des macrocycles à très haute valeur ajoutée utilisés dans le domaine médical, en particulier comme agents de contraste pour l'imagerie médicale. Enfin, il est à noter que la réduction des intermédiaires diquaternisés conduit à de nouveaux ligands macrobicycliques, analogues méthylés de composés qui ont déjà fait l'objet de plusieurs brevets.

Les références des travaux cités dans le présent exposé, sont les suivantes :

(1) Athey, P. S.; Kiefer, G. E., WO 95/14726 ; Athey, P. S.; Kiefer, G. E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4081-4085.

(2) Sandnes, R. W.; Vasilevskis, J.; Undheim, K.; Gacek, M., WO 96/28432,

(3) Schultze, L.; Bulls, A. R., WO 96/28433,

(4) Argese, M.; Ripa, G.; Scala, A.; Valle, V., WO 97/49691,

(5) Petrov, O.; Prelle, A.; Graske, K.; Nickisch, K.; Raduchel, B.; Platzek, J., WO 97/31905,

(6) Argese, M.; Ripa, G.; Scala, A.; Valle, V., WO 98/45296,

(7) Hervé, G.; Bernard, H.; Le Bris, N.; Yaouanc, J. J.; Handel, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6861-6864.

(8) Ripa, G.; Argese, M., WO 98/49151,

(9) Sandnes, R. W.; Gacek, M.; Undheim, K. *Acta Chem. Scand.* **1998**, *52*, 1402-1404.

(10) Argese, M.; Ripa, G., WO 99/05145,

(11) Hervé, G.; Bernard, H.; Le Bris, N.; Le Baccon, M.; Yaouanc, J. J.; Handel, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2517-2520,

(12) Argese, M.; Manfredi, G.; Rebasti, F.; Ripa, G., WO 00/53588,

(13) Ferrari, M.; Giovenzana, G. B.; Palmisano, G.; Sisti, M. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 15-21,

(14) Hervé, G.; Bernard, H.; Toupet, L.; Handel, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 33-35,

(15) Platzek, J.; Hoyer, K.; Graske, K.-D.; Radüchel, B., WO 00/32581,

(16) Vasilevskis, J.; Varadarajan, J.; Garrity, M.; Fellmann, J. D.; Messerle, L.; Amarasinghe, C., US 6,048,979,

(17) Argese, M.; Brocchetta, M.; Manfredi, G.; Rebasti, F.; Ripa, G. ; WO 2001-79207

(18) Tripier, R.; Denat, F.; Guilard, R.; Ledon, H., FR 2 810 035,

(19) Liu, S.; Edwards, D. S. *Bioconjugate Chem.* **2001**, 7-34.

(20) Denat, F.; Brandès, S.; Guilard, R. *Synlett,* **2000**, 561-574.

(21) Jacques, V.; Desreux, J.-F. in *Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging* **2001**, 157-191.

(22) Richman, J. E.; Atkins, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2268-2270.

(23) Royal, G.; Dahaoui-Gindrey, V.; Dahaoui, S.; Tabard, A.; Guilard, R.; Pullumbi, P.; Lecomte, C. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1971-1975.

(24) Bucher, C.; Royal, G.; Barbe, J.-M.; Guilard, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2315-2318.

(25) Bucher, C.; Duval, E.; Barbe, J. M.; Verpeaux, J. N.; Amatore, C.; Guilard, R. *C. R. Acad. Sci. Ser. II,* **2000**, *3*, 211-222.

(26) Kotek, J.; Hermann, P.; Vojtisek, P.; Rohovec, J.; Lukes, I. *Collect. Czech. Chem. Comm.* **2000**, *65*, 243-266.

(27) Rohovec, J.; Gyepes, R.; Cisarova, I.; Rudovsky, J.; Lukes, I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1249-1253.

(28) Kurosaki, H.; Bucher, C.; Espinosa, E.; Barbe, J.-M.; Guilard, R. *Inorg. Chim. Acta* **2001**, *322*, 145-149.

(29) Le Baccon, M.; Chuburu, F.; Toupet, L.; Handel, H.; Soibinet, M.; Dechamps-Olivier, I.; Barbier, J.-P.; Aplincourt, M. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 1168-1174.

(30) Boschetti, F.; Denat, F.; Espinosa, E.; Guilard, R. *Chem. Commun.* **2002**, 312-313.

(31) Weisman, G. R.; Rogers, M. E.; Wong, E. W.; Jasinski, J. P.; Paight, E. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8604-8605.

(32) Weisman, G. R.; Wong, E. H.; Hill, D. C.; Rogers, M. E.; Reed, D. P.; Calabrese, J. C. *Chem. Commun.* **1996**, 947-948.

(33) Hiler, G. D., II; Perkins, C. M., WO 98/39335

(34) Hiler, G. D., II; Perkins, C. M., WO 00/32601,

(35) Wong, E. H.; Weisman, G. R.; Hill, D. C.; Reed, D. P.; Rogers, M. E.; Condon, J. S.; Fagan, M. A.; Calabrese, J. C.; Lam, K. C.; Guzei, I. A.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10561-10572.

(36) Nestler, B.; Seebach, M., EP 0 940 402,

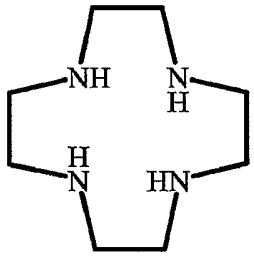
(37) Perkins, C. M., WO 2002-26748,

(38) Perkins, C. M.; Kitko, D. J., WO 2002-26267,

(39) Hubin, T. J.; Meade, T. J., WO 2002-06287,

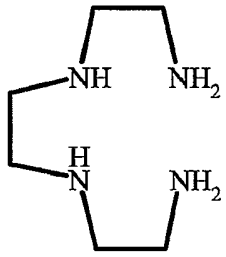
Revendications

1. Procédé de préparation du cyclène de formule (I) :



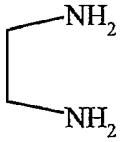
(I),

à partir de triéthylènetétraamine de formule (VIII) :



(VIII)

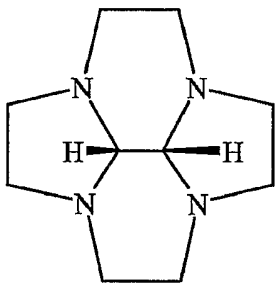
ou d'éthylènediamine de formule (VIII') :



(VIII'),

caractérisé en ce qu'il est constitué de l'une ou l'autre des séries d'étapes successives suivantes :

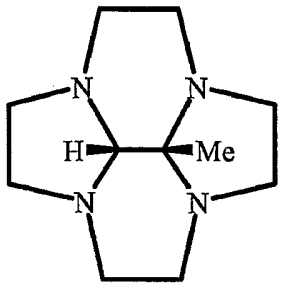
La série d'étapes (I) constituée d'une étape A de préparation en un seul pot du composé de formule (IIa) :



(IIa)

à partir du composé de formule (VIII) telle que définie précédemment, suivie d'une étape (B) de transformation du composé de formule (IIa), en cyclène de formule (I) ;

La série d'étapes (II) constituée d'une étape (C) de préparation du composé de formule (IIb) :

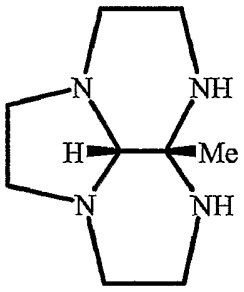


(IIb),

à partir du composé de formule (VIII) telle que définie précédemment, suivie d'une étape (D) de transformation du composé de formule (IIb), en cyclène de formule (I) ; ou

La série d'étapes (III) constituée d'une étape (E) de préparation en un seul pot du composé de formule (IIa) telle que définie précédemment, à partir du composé de formule (VIII') telle que définie précédemment, suivie d'une étape (B) de transformation du composé de formule (IIa), en cyclène de formule (I).

2. Variante du procédé tel que défini à la revendication 1, dans laquelle la série d'étapes (II) est constituée d'une étape (C_1) de préparation du composé de formule (III) :

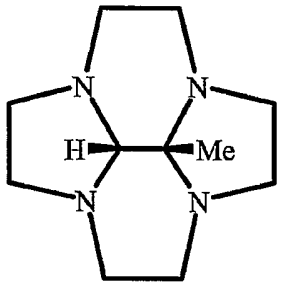


(III)

à partir du composé de formule (VIII) telle que définie précédemment, suivie d'une étape (C_2) de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (IIb) telle que définie précédemment, suivie d'une étape (D) de transformation du composé de formule (IIb), en cyclène de formule (I).

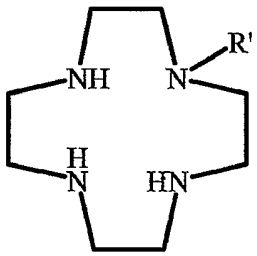
3. variante du procédé tel que défini à la revendication 1, dans laquelle, la série d'étapes (II) est réalisée en un seul pot.

4. Composé de formule (IIb) :



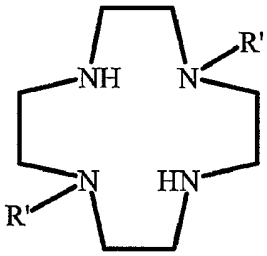
(IIb)

5. Procédé de préparation de dérivés du cyclène N-monofonctionnalisés de formule (Va) :



(Va)

et de dérivés du cyclène N_1,N_7-difonctionnalisés de formule (Vb) :



(Vb)

formules (Va) et (Vb) dans lesquelles :

formules (Va) et (Vb) dans lesquelles R' représente :

- un radical alkyle, linéaire ou ramifié, comportant de 1 à 15 atomes de carbone, ou

- un radical $-(CH_2)_w-Y$, dans lequel w représente un nombre supérieur à zéro et inférieur ou égal à 6 et plus particulièrement inférieur ou égal à 3, et

- soit Y représente un cycle aromatique comportant de 6 à 14 atomes de carbone, éventuellement substitué en position(s) ortho et/ou meta et/ou para ou bien par un atome d'halogène ou bien par un groupe alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone ou bien par un radical OH ou bien par un radical OR^1 dans lequel R^1 représente un radical alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical aryle ou un hétérocycle aromatique ou bien par un groupe nitro ou bien par un groupe NH_2, $-(C=O)NH_2$, NHR^2, $-(C=O)NHR^2$, NR^2R^3 ou $-(C=O)NR^2R^3$, dans lesquels R^2 et R^3 identiques ou différents,

représentent indépendamment l'une de l'autre, un radical alkyle choisi parmi les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle ou tert-butyle,

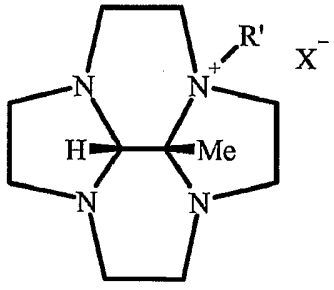
- soit Y représente un hétérocycle aromatique et plus particulièrement un hétérocycle comportant de un à 3 atomes d'azote, de 4 à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué en position(s) ortho et/ou méta et/ou para ou bien par un atome d'halogène ou bien par un groupe alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone ou bien par un radical OH ou bien par un radical OR^1 dans lequel R^1 représente un radical alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical aryle ou un hétérocycle aromatique ou bien par un groupe nitro ou bien par un groupe NH_2, $-(C=O)NH_2$, NHR^2, $-(C=O)NHR^2$, NR^2R^3 ou $-(C=O)NR^2R^3$,, dans lesquels R^2 et R^3 identiques ou différents, représentent indépendamment l'une de l'autre, un radical alkyle choisi parmi les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle ou tert-butyle,

- soit Y représente un radical choisi parmi les radicaux cyano, PO_3H_2, SO_3H, NH_2, $-(C=O)NH_2$, NHR^2, $-(C=O)NHR^2$, NR^2R^3 ou $-(C=O)NR^2R^3$,, dans lesquels R^2 et R^3 identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre, un radical alkyle choisi parmi les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle ou tert-butyle ou un radical CO_2R^4, dans lequel R^4 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical aryle et plus particulièrement un radical phényle,

caractérisé en ce que le composé de formule (IX) :

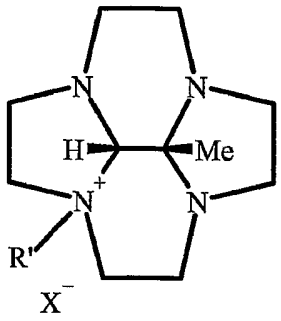
$$R'X \qquad (IX)$$

dans laquelle X représente un atome d'halogène et R' est tel que défini précédemment est mis à réagir avec le composé de formule (IIb) telle que définie à la revendication 3, pour conduire selon la stœchiométrie de la réaction, soit au mélange des composés de formules (IVa) :



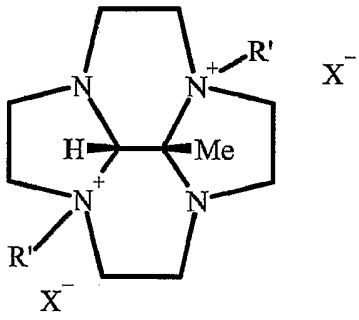
(IVa)

et (IV'a) :



(IV'a),

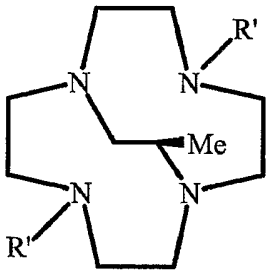
soit au composé de formule (IVb) :



(IVb),

et en ce que lesdits composés de formules (IVa), (IV'a) ou ledit composé de formule (IVb), sont soumis à une hydrolyse alcaline pour conduire respectivement au composé de formules (Va) ou (Vb).

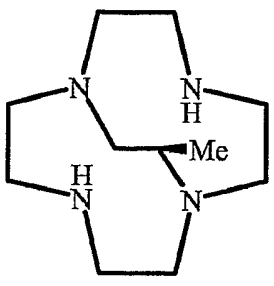
6. Procédé de préparation du composé de formule (VI) :



(VI),

par réduction du composé de formule (IVb) telle que définie à la revendication 5.

7. Procédé de préparation du composé de formule (VII) :



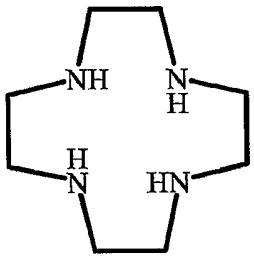
(VII)

par hydrogénolyse du composé de formule (VI) telle que définie à la revendication 6.

8. Les composés de formules (IVa), (IV'a), (IVb), (VI) et (VII).

ABREGE :

Procédé de préparation du cyclène de formule (I) :



(I),

à partir de triéthylènetétraamine de formule (VIII) :

(VIII)

ou d'éthylènediamine de formule (VIII') :

(VIII'),

caractérisé en ce qu'il est constitué de l'une ou l'autre des séries d'étapes successives suivantes :

La série d'étapes (I) constituée d'une étape A de préparation en un seul pot du composé de formule (IIa) à partir du composé de formule (VIII) telle que définie précédemment, suivie d'une étape (B) de transformation du composé de formule (IIa), en cyclène de formule (I) ;

La série d'étapes (II) constituée d'une étape (C) de préparation du composé de formule (IIb) à partir du composé de formule (VIII) telle que définie précédemment, suivie d'une étape (D) de transformation du composé de formule (IIb), en cyclène de formule (I) ; ou

La série d'étapes (III) constituée d'une étape (E) de préparation en un seul pot du composé de formule (IIa) telle que définie précédemment, à partir du composé de formule (VIII) telle que définie précédemment, suivie d'une étape (B) de transformation du composé de formule (IIa), en cyclène de formule (I).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte I Application No
PC I/ FR2004/050213

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D257/02 C07D487/22 C07D487/18 C07D487/08

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 7 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)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/029228 A (BABOUHOT JEAN-LOUIS ;COMMISSARIAT ENERGIE ATOMIQUE (FR); CHOLLET H) 10 April 2003 (2003-04-10)	2-8
X	page 4 - page 6; examples	1
X	WO 02/06287 A (HUBIN TIMOTHY J ;MEADE THOMAS J (US); CALIFORNIA INST OF TECHN (US) 24 January 2002 (2002-01-24) cited in the application page 4 - page 6	4,8
X	WO 00/32601 A (HILER GEORGE DOUGLAS II ;PERKINS CHRISTOPHER MARK (US); PROCTER &) 8 June 2000 (2000-06-08) cited in the application claims	1-8

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] 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	Date of mailing of the international search report
6 October 2004	26/10/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
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	Fazzi, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte Application No
PCT/FR2004/050213

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/49691 A (DIBRA SPA ;ARGESE MARIA (IT); BRACCO SPA (IT); RIPA GIORGIO (IT);) 31 December 1997 (1997-12-31) page 1 - page 3; claims; examples	1
X	HUBIN, TIMOTHY J. ET AL: "Synthesis and X-ray Crystal Structure Determination of the First Copper(II) Complexes of Tetraazamacrocycle-Glyoxal Condensates" INORGANIC CHEMISTRY, 41(26), 7006-7014, 2002, XP002269063 page 7011	1-8
X	HERVE, GWENAELLE ET AL: "A new route to cyclen, cyclam and homocyclen" TETRAHEDRON LETTERS, 39(38), 6861-6864, 1998, XP004132624 cited in the application page 6863	1-8
X	SANDNES, ROLF WIGGO ET AL: "A simple synthesis of the macrocycle 1,4,7,10-tetraazacyclododecane" ACTA CHEMICA SCANDINAVICA, 52(12), 1402-1404, 1998, XP009025163 cited in the application page 1403	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
FR04/50213

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see supplementary sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International application No.
FR04/50213

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely:

1. Claim 1 (in part)

   Claim 1 describes a method of preparing cyclene of formula (I) from triethylene tetraamine of formula (VIII) or ethylene diamine of formula (VIII'), characterized in that it comprises steps A and B or E and B, in which a compound of formula (IIa) is used as intermediate.

2. Claims 1 (in part) and 2 to 8

   Claim 1 describes a method of preparing cyclene of formula (I) from triethylene tetraamine of formula (VIII), characterized in that it comprises steps C and D, in which a compound of formula (IIb) is used as intermediate.
   The other claims relate to alternative ways of implementing the method as defined in claim 1, in which intermediates of formulae (IVa), (IV'a), (IVb), (VI) and (VII) are derived from the compound of formula (IIb).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In Application No
PCT/FR2004/050213

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 03029228	A	10-04-2003	FR	2830253 A1	04-04-2003
			CA	2461344 A1	10-04-2003
			EP	1430036 A1	23-06-2004
			WO	03029228 A1	10-04-2003
WO 0206287	A	24-01-2002	AU	7695601 A	30-01-2002
			WO	0206287 A2	24-01-2002
			US	2002049308 A1	25-04-2002
WO 0032601	A	08-06-2000	AU	2026100 A	19-06-2000
			CA	2348893 A1	08-06-2000
			EP	1135392 A2	26-09-2001
			JP	2002531457 T	24-09-2002
			WO	0032601 A2	08-06-2000
WO 9749691	A	31-12-1997	IT	MI961257 A1	22-12-1997
			AT	223389 T	15-09-2002
			AU	3256497 A	14-01-1998
			CA	2258768 A1	31-12-1997
			CN	1222147 A ,B	07-07-1999
			CZ	9804210 A3	16-06-1999
			DE	69715211 D1	10-10-2002
			DE	69715211 T2	07-08-2003
			WO	9749691 A1	31-12-1997
			EP	0914320 A1	12-05-1999
			ES	2183185 T3	16-03-2003
			HU	223439 B1	28-07-2004
			IN	183348 A1	27-11-1999
			JP	2000512642 T	26-09-2000
			NO	985992 A	22-02-1999
			PL	330754 A1	24-05-1999
			US	6114521 A	05-09-2000
			US	6013793 A	11-01-2000
			US	5880281 A	09-03-1999
			ZA	9705425 A	26-01-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De ternationale No
PCT/FR2004/050213

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D257/02 C07D487/22 C07D487/18 C07D487/08

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 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 réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 03/029228 A (BABOUHOT JEAN-LOUIS ;COMMISSARIAT ENERGIE ATOMIQUE (FR); CHOLLET H) 10 avril 2003 (2003-04-10)	2-8
X	page 4 - page 6; exemples	1
X	WO 02/06287 A (HUBIN TIMOTHY J ;MEADE THOMAS J (US); CALIFORNIA INST OF TECHN (US) 24 janvier 2002 (2002-01-24) cité dans la demande page 4 - page 6	4,8
X	WO 00/32601 A (HILER GEORGE DOUGLAS II ;PERKINS CHRISTOPHER MARK (US); PROCTER &) 8 juin 2000 (2000-06-08) cité dans la demande revendications	1-8

-/--

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant 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'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'inven tion 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	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
6 octobre 2004	26/10/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
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	Fazzi, R

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De ernationale No
PCT/FR2004/050213

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 97/49691 A (DIBRA SPA ;ARGESE MARIA (IT); BRACCO SPA (IT); RIPA GIORGIO (IT);) 31 décembre 1997 (1997-12-31) page 1 - page 3; revendications; exemples	1
X	HUBIN, TIMOTHY J. ET AL: "Synthesis and X-ray Crystal Structure Determination of the First Copper(II) Complexes of Tetraazamacrocycle-Glyoxal Condensates" INORGANIC CHEMISTRY, 41(26), 7006-7014, 2002, XP002269063 page 7011	1-8
X	HERVE, GWENAELLE ET AL: "A new route to cyclen, cyclam and homocyclen" TETRAHEDRON LETTERS, 39(38), 6861-6864, 1998, XP004132624 cité dans la demande page 6863	1-8
X	SANDNES, ROLF WIGGO ET AL: "A simple synthesis of the macrocycle 1,4,7,10-tetraazacyclododecane" ACTA CHEMICA SCANDINAVICA, 52(12), 1402-1404, 1998, XP009025163 cité dans la demande page 1403	1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

le internationale n°
PCT/FR2004/050213

Cadre II Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n^{os}
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

2. ☐ Les revendications n^{os}
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:

3. ☐ Les revendications n^{os}
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre III Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. ☒ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.

3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}

4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.

☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendication: 1 (partie)

La revendication 1 décrit un procédé de préparation du cyclène de formule (I) à partir de triéthylènetétraamine de formule (VIII) ou d'éthylènediamine de formule (VIII') caractérisé en ce qu'il est constitué des étapes A et B ou E et B, dans lesquelles on trouve comme intermédiaire un composé de formule (IIa).

---

2. revendications: 1(partie), 2-8

La revendication 1 décrit un procédé de préparation du cyclène de formule (I) à partir de triéthylènetétraamine de formule (VIII), caractérisé en ce qu'il est constitué des étapes C et D, dans lesquelles on trouve comme intermédiaire un composé de formule (IIb).
Les autres revendications se réfèrent à des variantes du procédé tel que défini à la revendication 1, dans lesquelles les intermédiaires de formule (IVa), (IV'a), (IVb), (VI) et (VII) sont dérivés du composé de formule (IIb).

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De ternationale No
P.../FR2004/050213

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 03029228	A	10-04-2003	FR	2830253 A1	04-04-2003
			CA	2461344 A1	10-04-2003
			EP	1430036 A1	23-06-2004
			WO	03029228 A1	10-04-2003
WO 0206287	A	24-01-2002	AU	7695601 A	30-01-2002
			WO	0206287 A2	24-01-2002
			US	2002049308 A1	25-04-2002
WO 0032601	A	08-06-2000	AU	2026100 A	19-06-2000
			CA	2348893 A1	08-06-2000
			EP	1135392 A2	26-09-2001
			JP	2002531457 T	24-09-2002
			WO	0032601 A2	08-06-2000
WO 9749691	A	31-12-1997	IT	MI961257 A1	22-12-1997
			AT	223389 T	15-09-2002
			AU	3256497 A	14-01-1998
			CA	2258768 A1	31-12-1997
			CN	1222147 A ,B	07-07-1999
			CZ	9804210 A3	16-06-1999
			DE	69715211 D1	10-10-2002
			DE	69715211 T2	07-08-2003
			WO	9749691 A1	31-12-1997
			EP	0914320 A1	12-05-1999
			ES	2183185 T3	16-03-2003
			HU	223439 B1	28-07-2004
			IN	183348 A1	27-11-1999
			JP	2000512642 T	26-09-2000
			NO	985992 A	22-02-1999
			PL	330754 A1	24-05-1999
			US	6114521 A	05-09-2000
			US	6013793 A	11-01-2000
			US	5880281 A	09-03-1999
			ZA	9705425 A	26-01-1998