



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2004/06/04
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2005/01/06
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2005/12/12
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2004/050213
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2005/000823
(30) Priorité/Priority: 2003/06/13 (0350217) FR

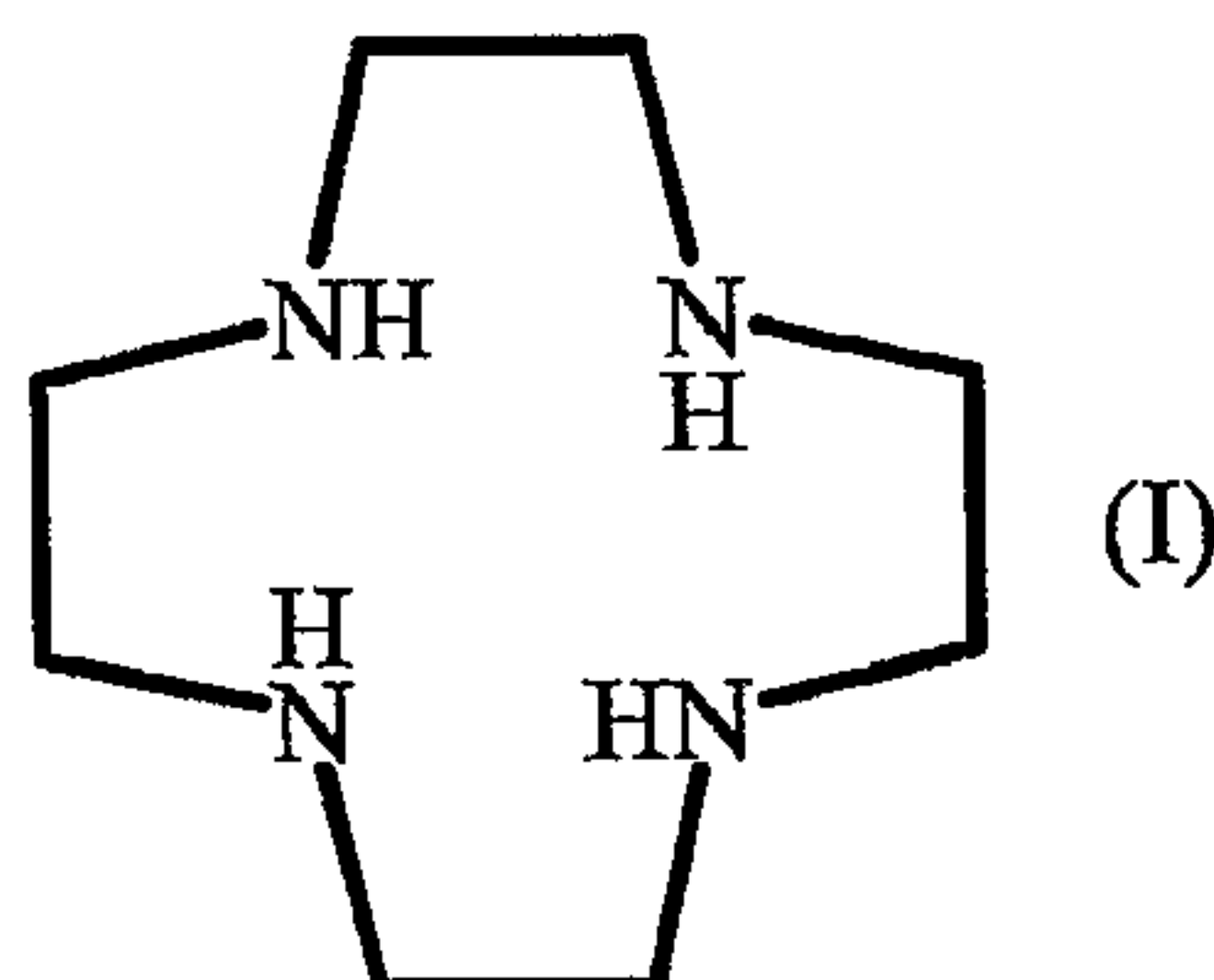
(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 257/02* (2006.01),
C07D 487/22 (2006.01), *C07D 487/18* (2006.01),
C07D 487/08 (2006.01)

(71) Demandeur/Applicant:
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.), FR

(72) Inventeurs/Inventors:
BOSCHETTI, FREDERIC, FR;
CHAUX, FANNY, FR;
DENAT, FRANCK, FR;
GUILARD, ROGER, FR;
LEDON, HENRY, FR

(74) Agent: ROBIC

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



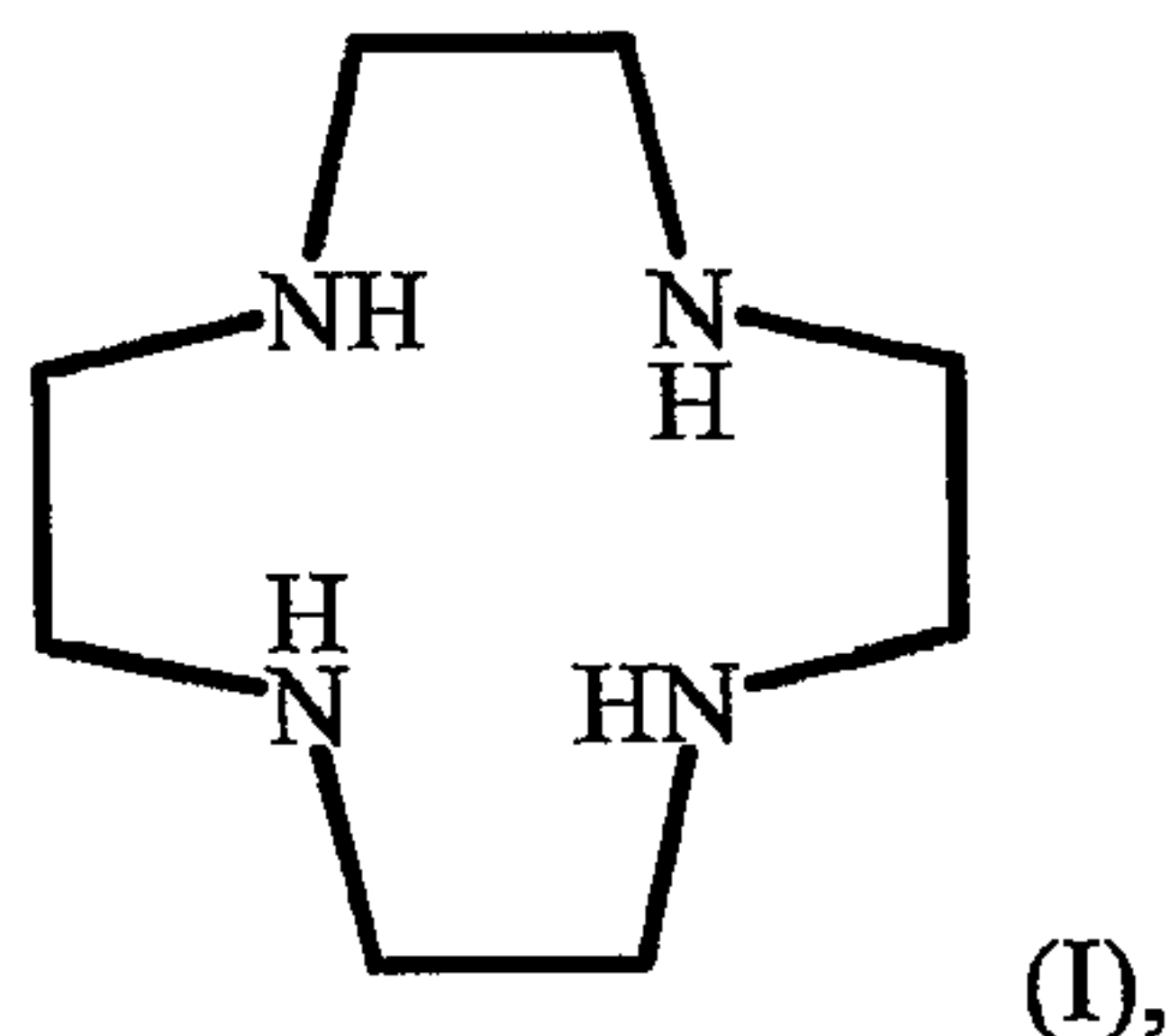
(57) **Abrégé/Abstract:**

Procédé de préparation du cyclène de formule (I) à partir de triéthylènetétraamine de formule (VIII) ou d'éthylenediamine de formule (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).



ABREGE :

Procédé de préparation du cyclène de formule (I) :



5 à partir de triéthylènetétraamine de formule (VIII) :

(VIII)

ou d'éthylènediamine de formule (VIII') :

(VIII'),

10 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) ;

15 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

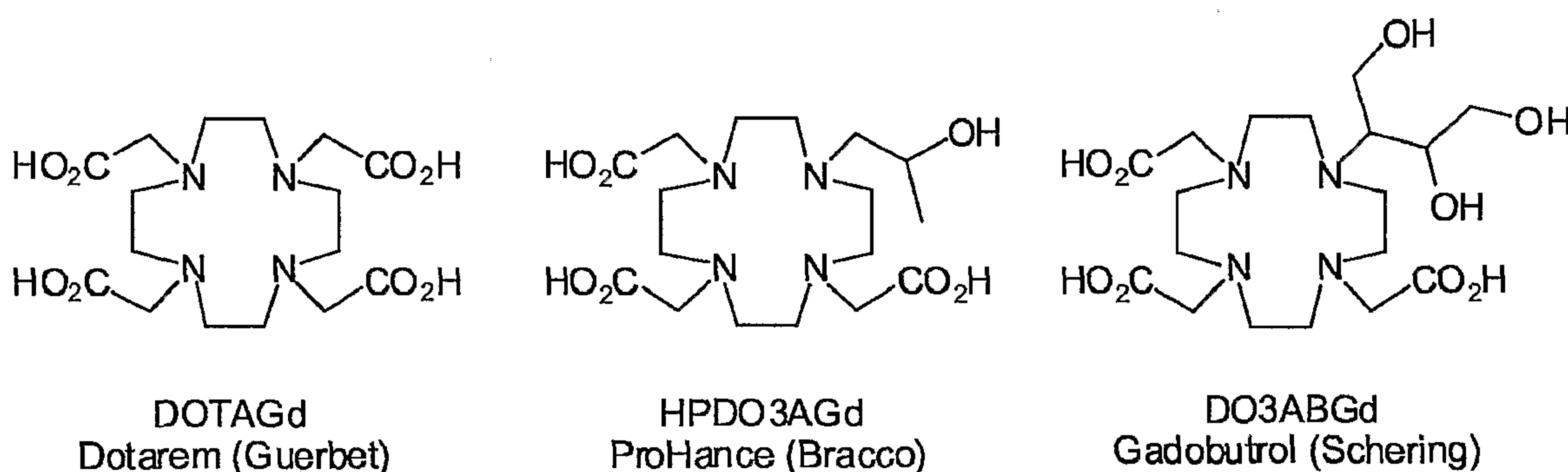
20 La série d'étapes (III) constituée d'une étape (E) de préparation en un seul pot du composé de formule (IIa) telle que définie précédemment, à partir du composé de formule (VIII) telle que définie précédemment, suivie d'une étape (B) de transformation du composé de formule (IIa), en cyclène de formule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

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

5

L'invention a 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.

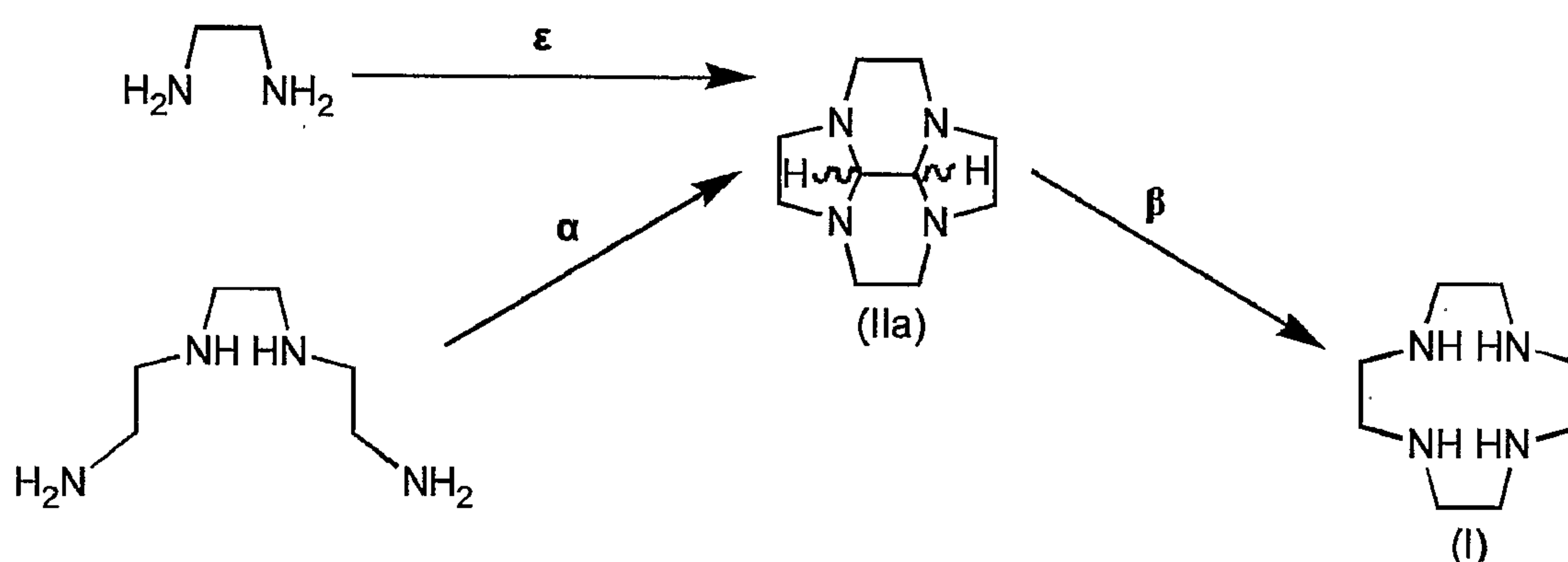


L'intérêt économique de ces systèmes a logiquement suscité de nombreux travaux de recherche en amont, pour développer de nouvelles voies de synthèse de ces ligands, qui ont donné lieu à de nombreuses publications scientifiques et demandes de brevets, référencées 1 à 39 à la fin de cet exposé.

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.

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



Etape α :

- 10 Selon la référence 1 : 1. $(\text{MeO})_2\text{CHNMe}_2$ (30 mn au reflux) ; 2. $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, 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. $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, DMF (20 h à Température ambiante) ; Rendements globaux : 70%

- 15 (référence 2) et 28% (référence 9) ;

Selon les références 4, 6 et 12 : 1. glyoxal, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, eau (2 h à 5°C) ; 2. $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ou $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ou $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl} + \text{NaBr}$, Na_2CO_3 , DMAC (48 h à 50°C) ; (+ H_3PO_4 /eau dans référence 12) ; Rendement globaux : 33% (référence 4), 62% (référence 6) et 58% (référence 12) ;

- 20 Selon la référence 17 : 1. glyoxal, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, eau ; 2. $(\text{CO}_2\text{Et})_2$, 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% ;

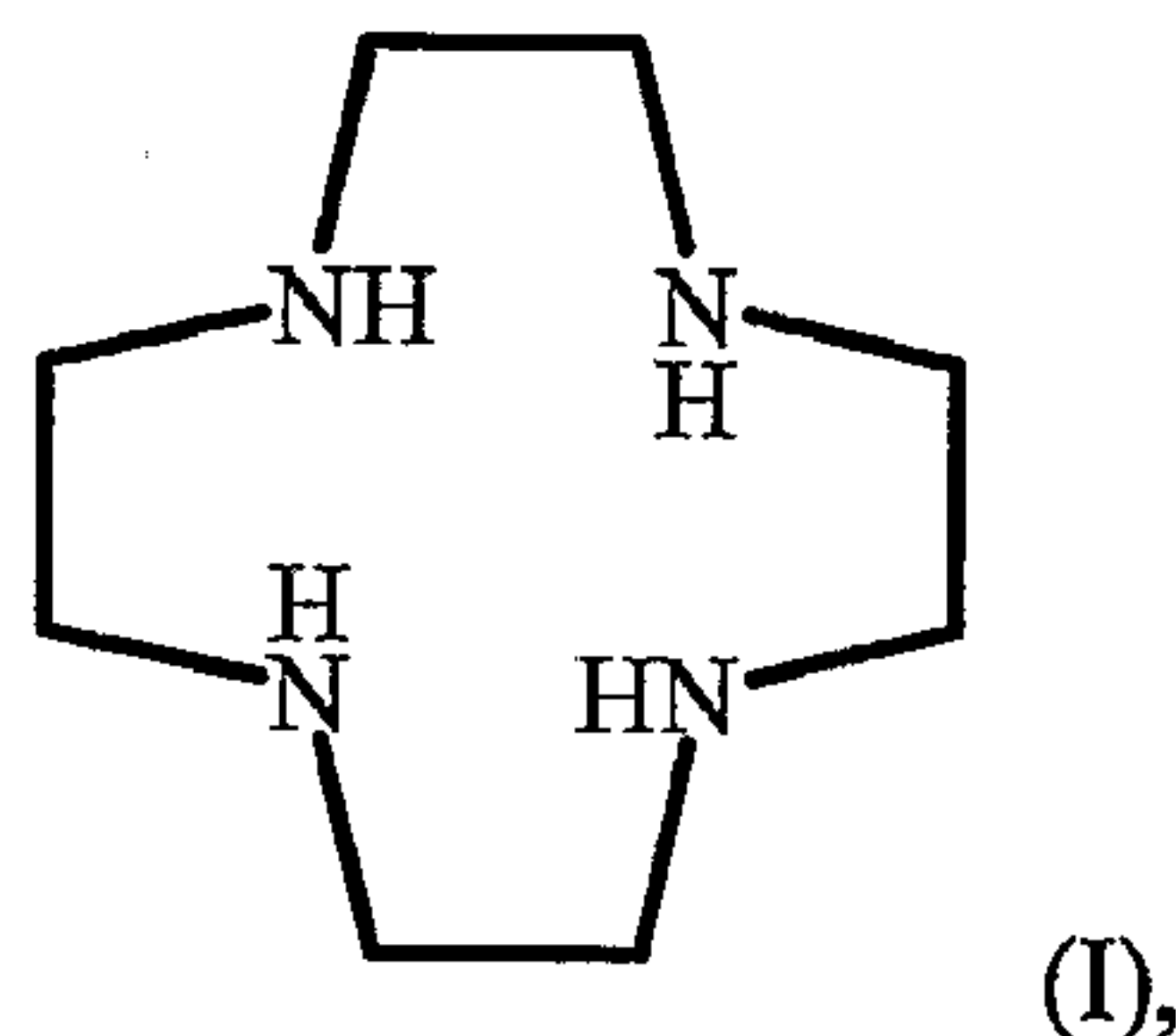
Selon la référence 4 : Br_2 ou KMnO_4 ou NaOCl puis $\text{H}_2\text{O}/\text{NaOH}$ (150°C à 180°C en autoclave) ; Rendement : 38 à 68% ; ou bien H_2SO_4 50% (24 h à 112°C) ; Rendement : 22% ;

- 5 Selon la référence 13 : 3 eq. Br_2 puis $\text{H}_2\text{O}/\text{NaOH}$ (36 h au reflux) ; Rendement = 65% ;
 Selon la référence 12 : diéthylènetriamine, eau/ HCl (24 h au reflux) puis traitements successifs par HCl ; Rendement : 36% ;

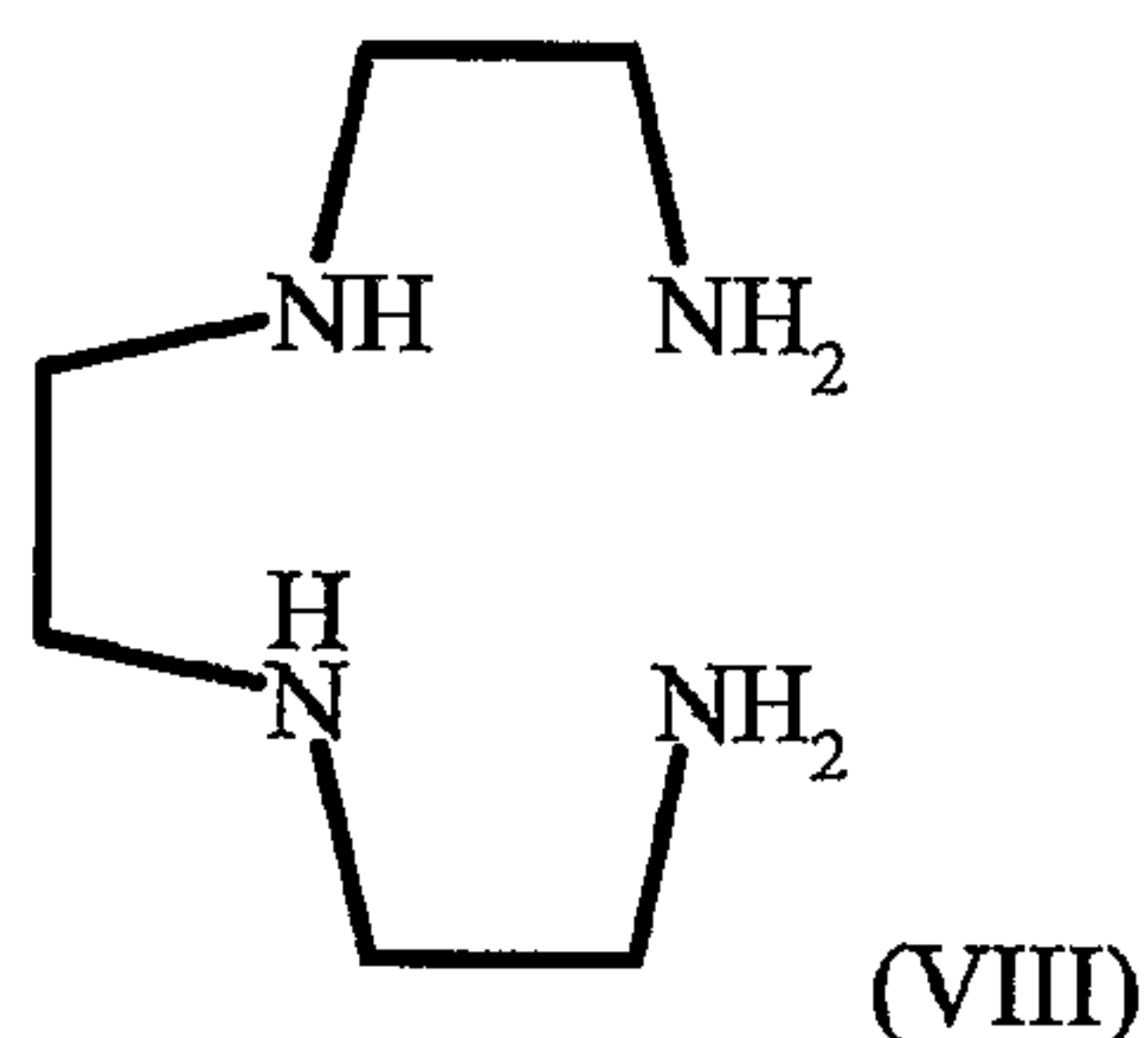
Etape ϵ :

- Selon la référence 13 : 1. 0,17 eq. glyoxal, EtOH (30 mn au reflux) ; 2. 6 eq.
 10 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, Na_2CO_3 , DMAC (24 h à 70°C) ; Rendement global : 60%.

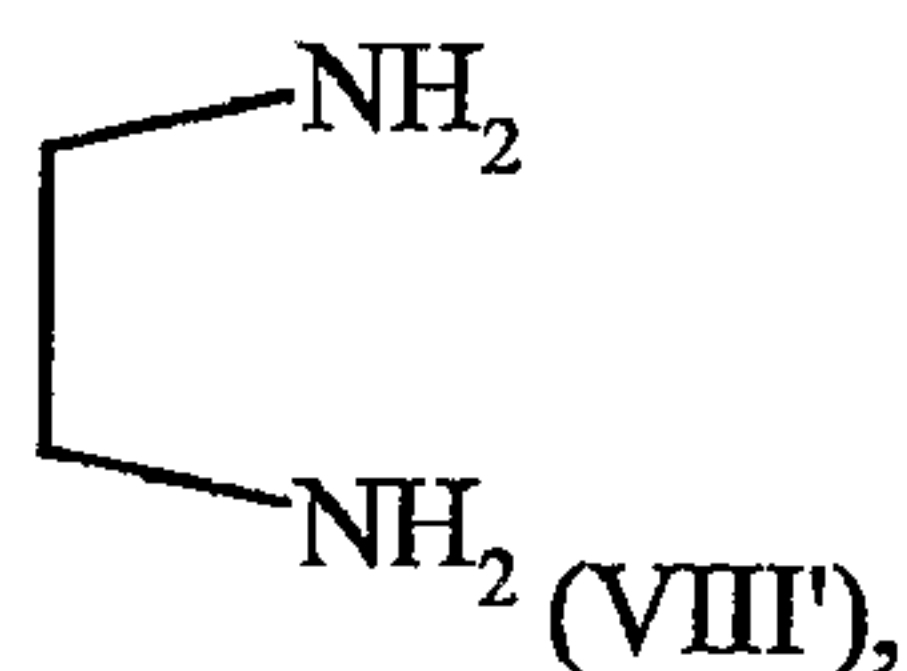
Selon un premier aspect, l'invention a pour objet un procédé de préparation du cyclène de formule (I) :



- 15 à partir de triéthylènetétraamine de formule (VIII) :

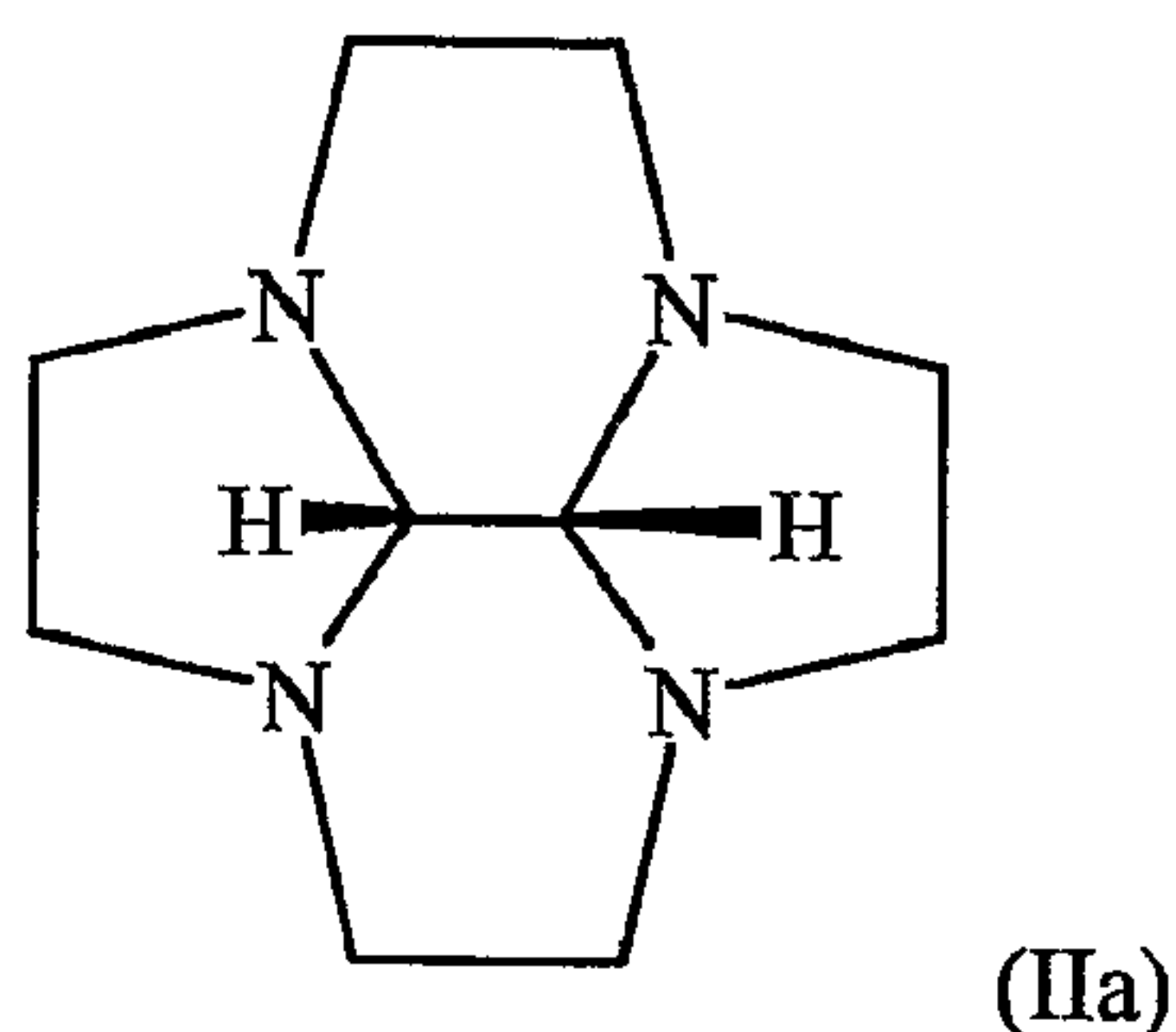


ou d'éthylènediamine de formule (VIII') :



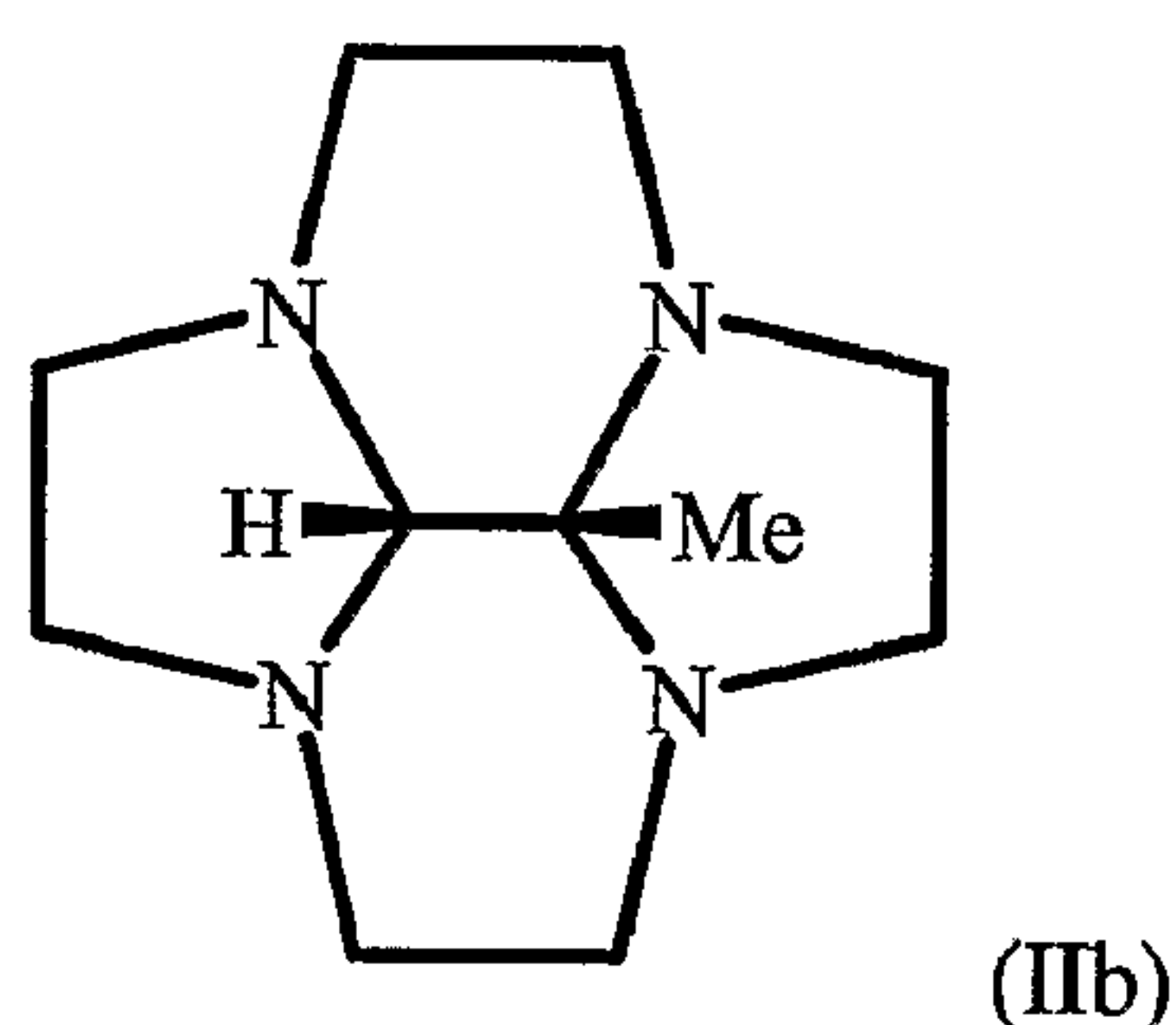
- 20 caractérisé en ce qu'il est constitué de l'une ou l'autre des séries d'étapes successives suivantes :

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) :



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

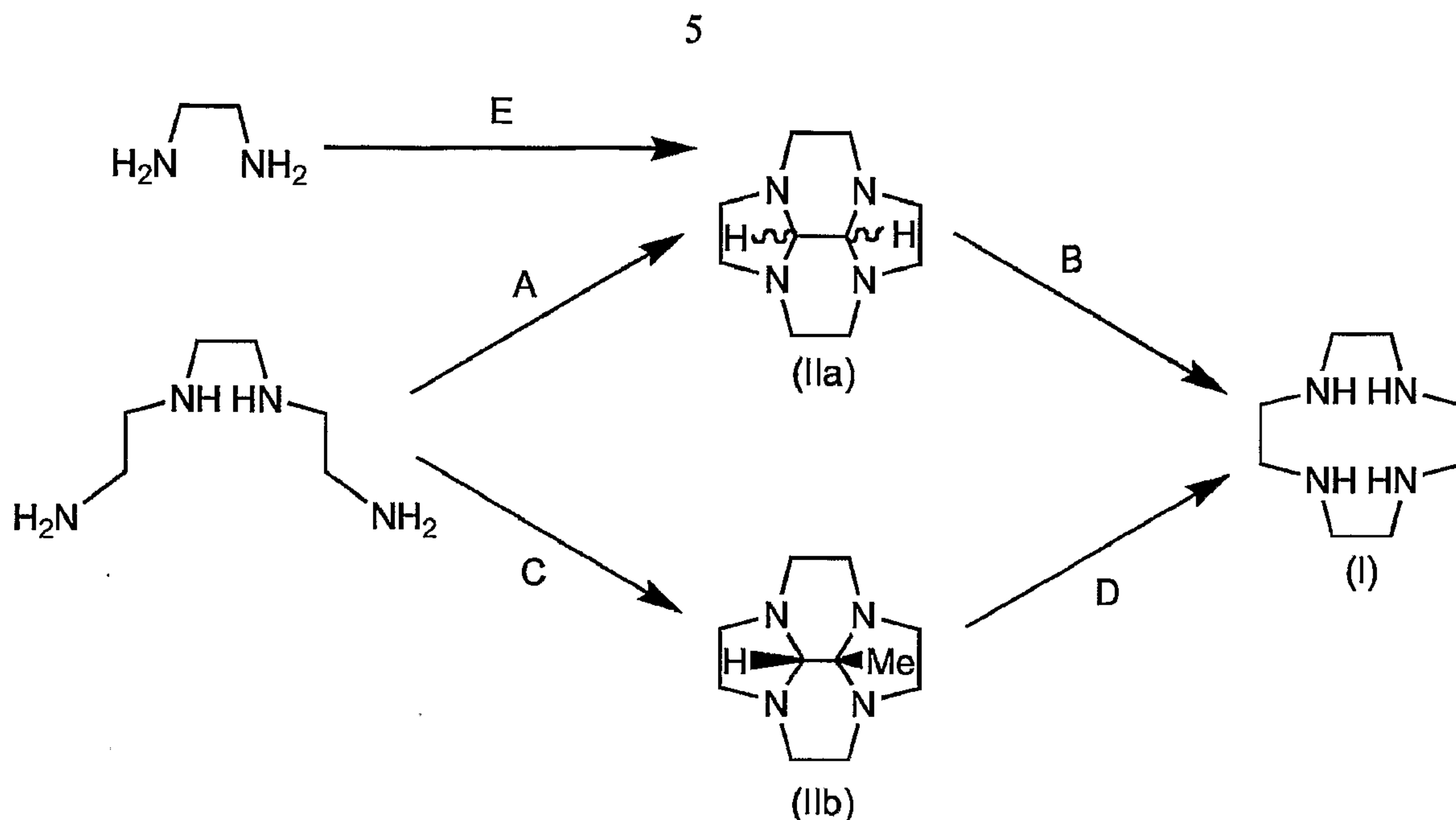
La série d'étapes (II), constituée d'une étape (C) de préparation du composé de formule (IIb) :



à partir du composé de formule (VIII) telle que définie précédemment, suivie d'une
10 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
15 (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 $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, K_2CO_3 , MeCN (48 h à 60°C).

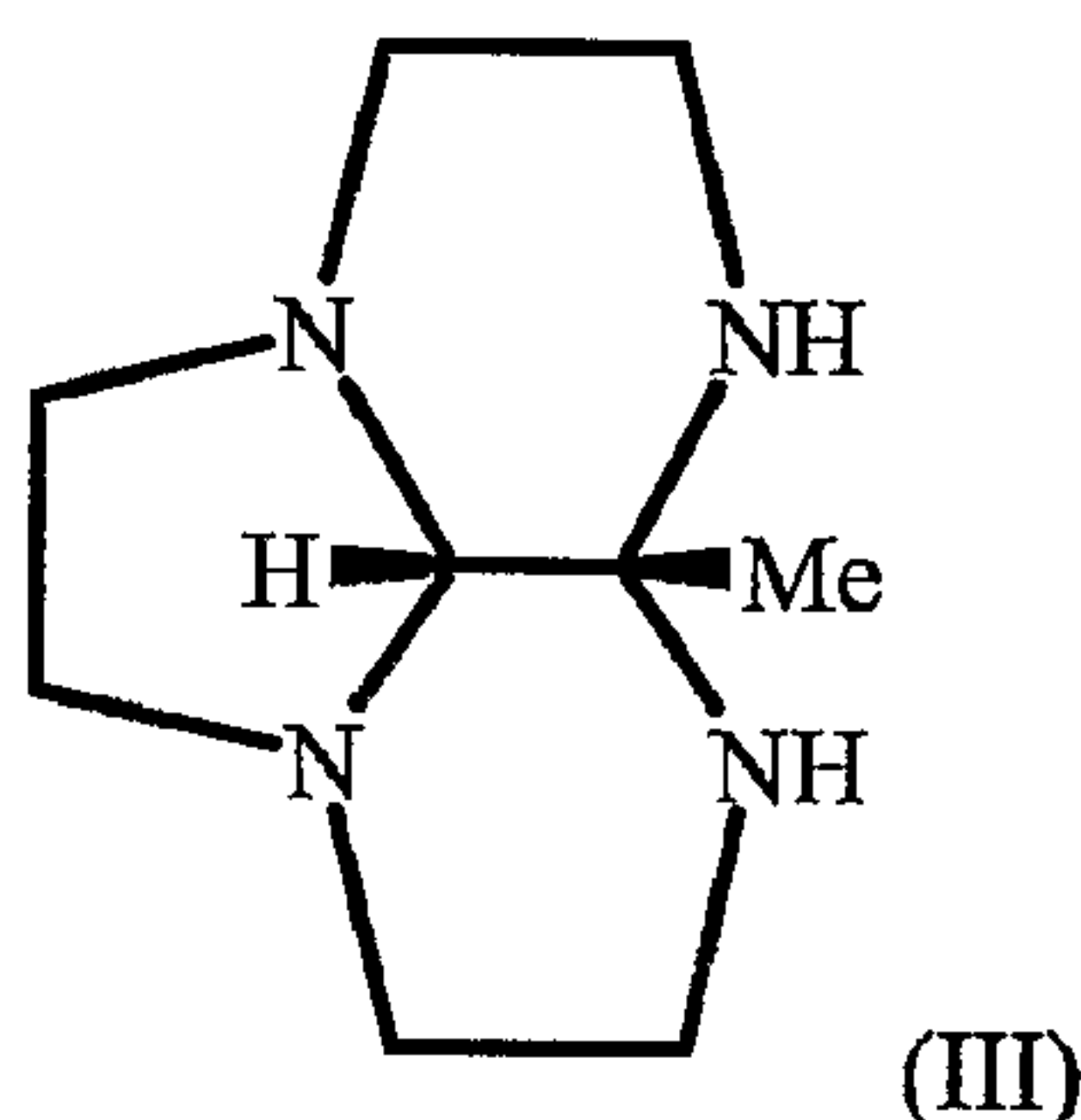
Etape D :

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 NaBH₄ (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 (C₁) de préparation du composé de formule (III) :

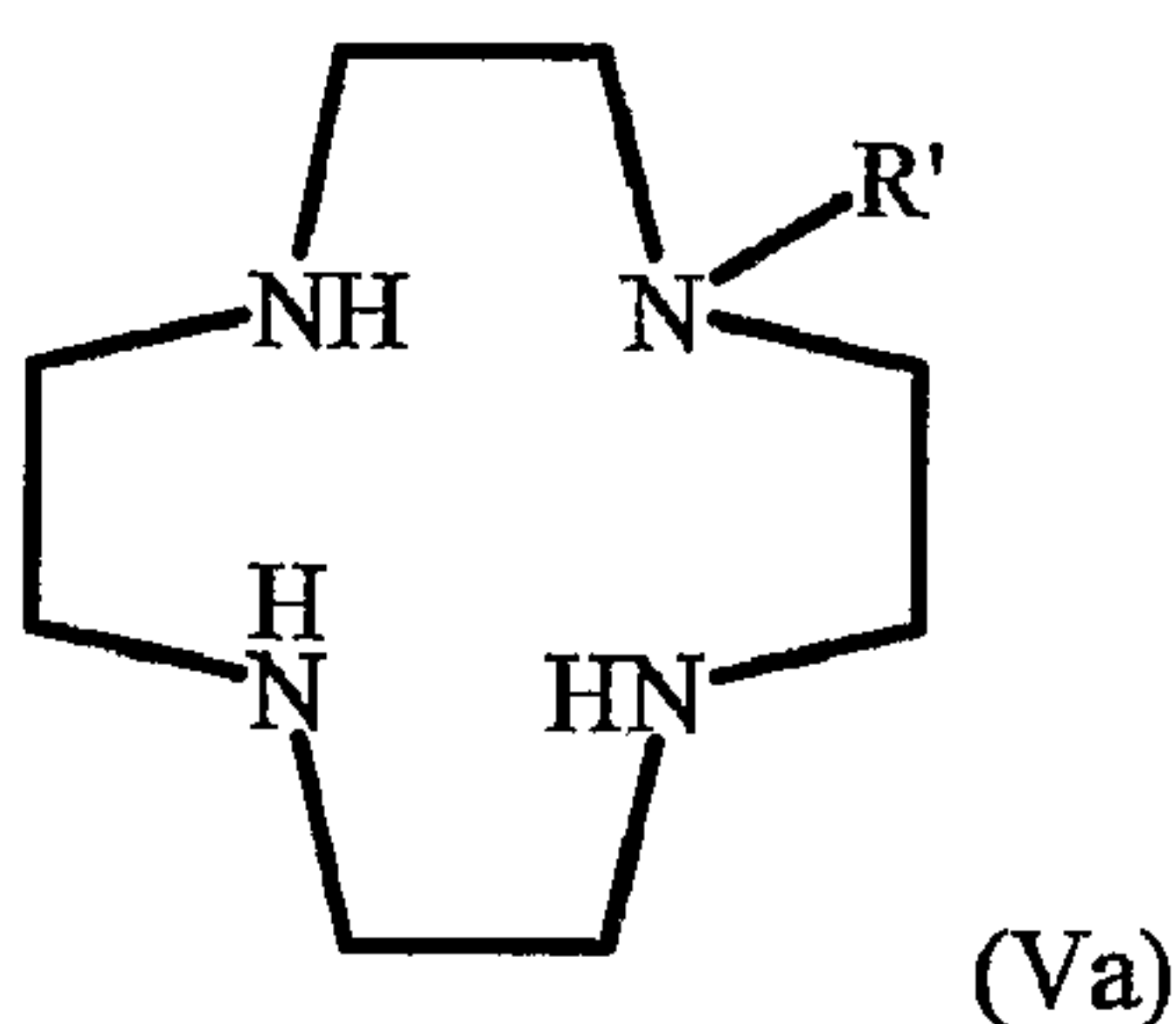


10 à partir du composé de formule (VIII) telle que définie précédemment, suivie d'une étape (C₂) de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (IIb) telle que définie précédemment, suivie d'une étape (D) de transformation du composé de formule (IIb), en cyclène de formule (I).

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

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

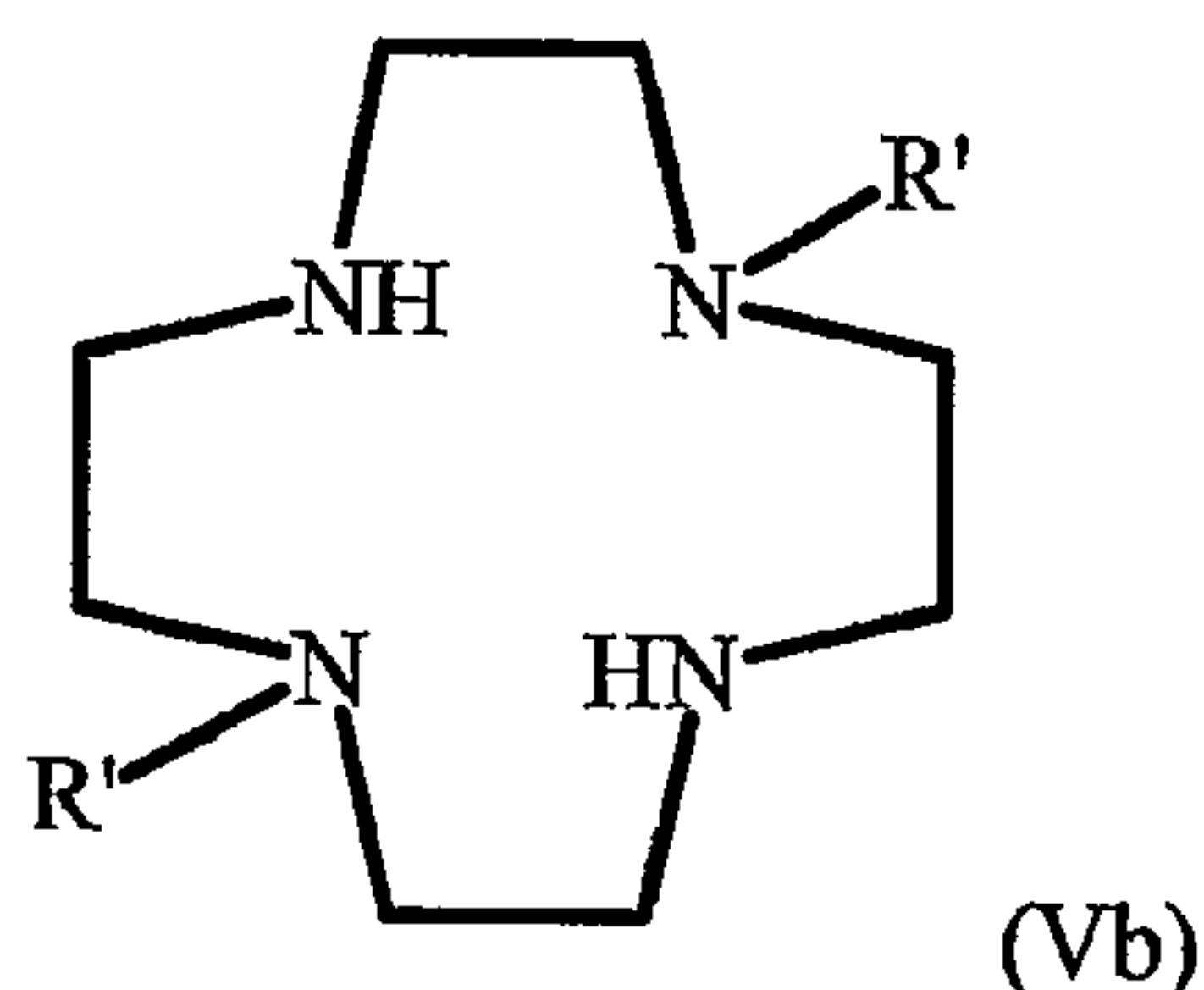
Selon un troisième aspect de la présente invention, celle-ci a pour objet un procédé de préparation de dérivés du cyclène N-mono fonctionnalisés de formule (Va) :



20

et de dérivés du cyclène N₁,N₇-difonctionnalisés de formule (Vb) :

7



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

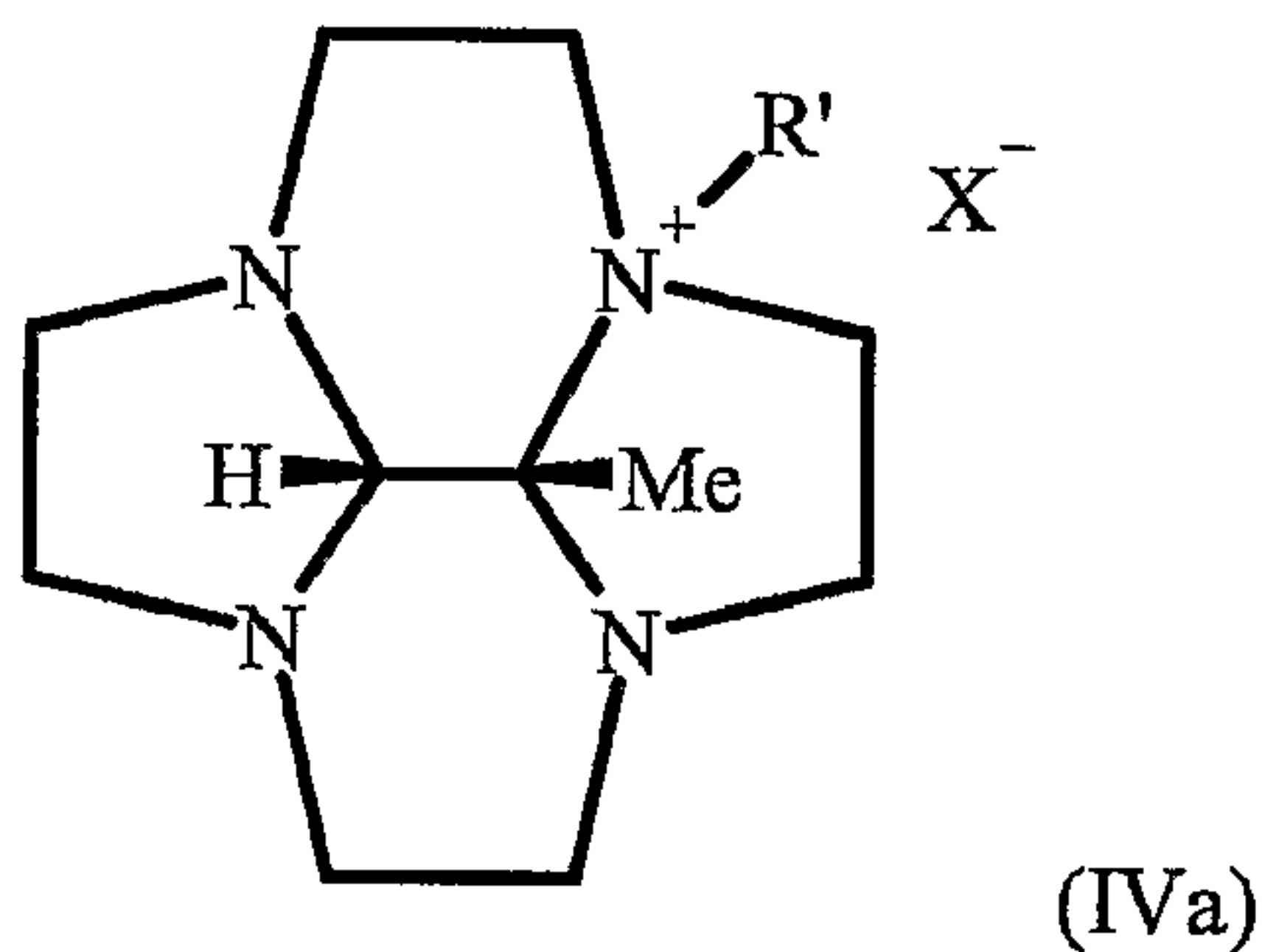
- un radical alkyle, linéaire ou ramifié, comportant de 1 à 15 atomes de carbone ou,
- 5 - un radical $-(CH_2)_w-Y$, dans lequel w représente un nombre supérieur à zéro et inférieur ou égal à 6 et plus particulièrement inférieur ou égal à 3, et
 - soit Y représente un cycle aromatique comportant de 6 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
 - 10 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,
 - 15 - 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
 - 20 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,
 - 25 - 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,

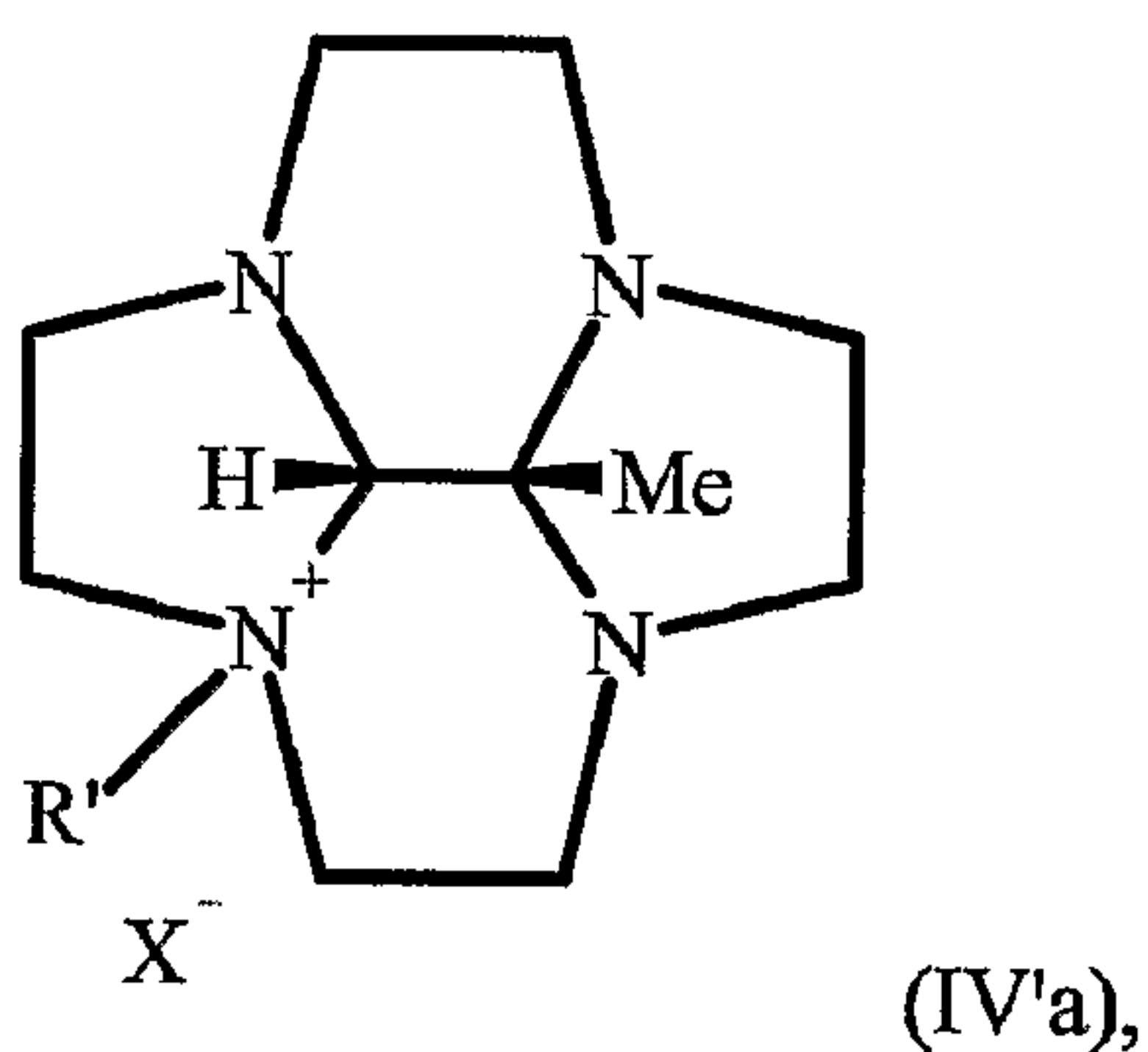
5 caractérisé en ce que le composé de formule (IX) :



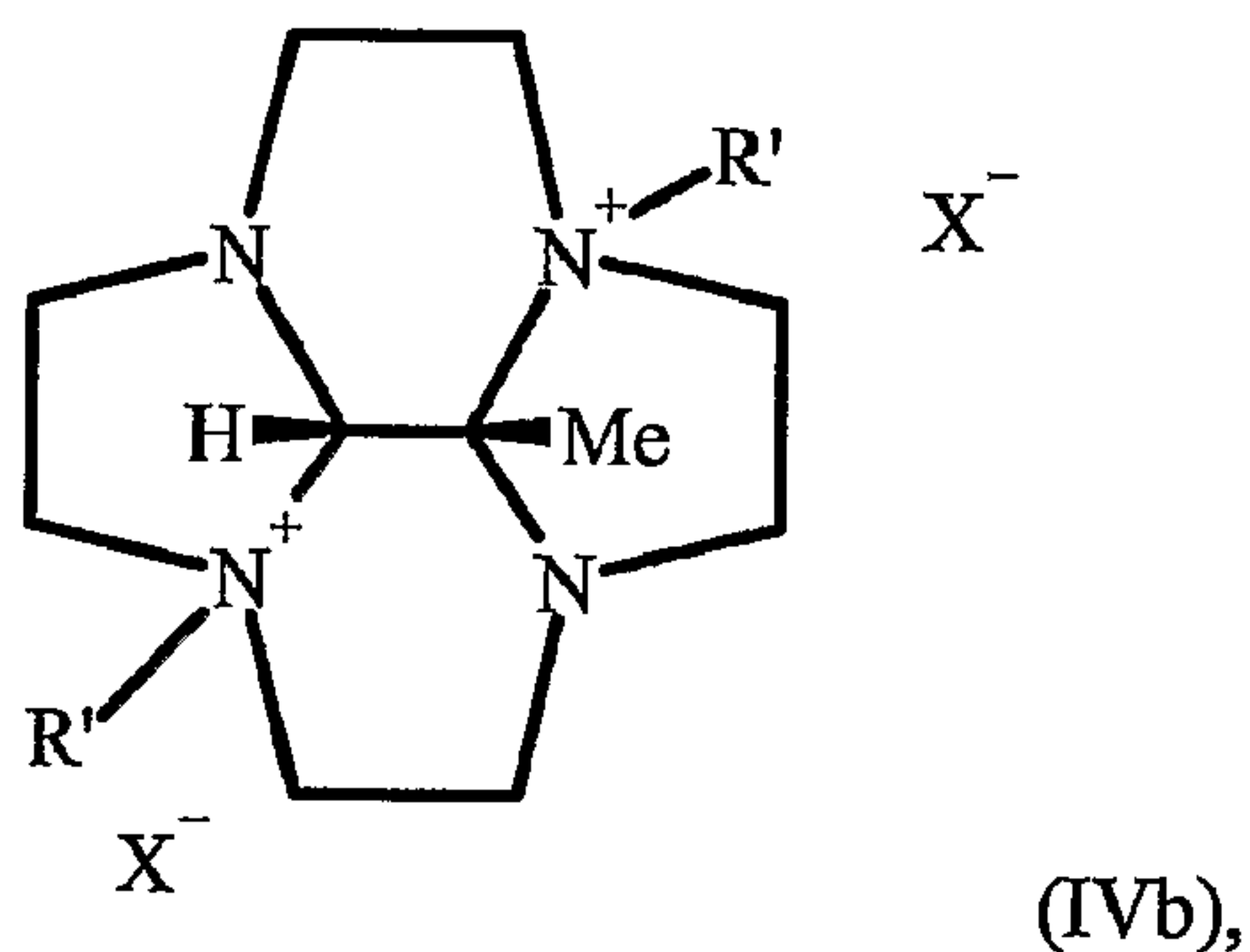
dans laquelle X représente un atome d'halogène et R' est tel que défini précédemment est mis à réagir avec le composé de formule (IIb) telle que définie précédemment pour conduire selon la stœchiométrie de la réaction, soit au mélange des composés de formu-
10 les (IVa) :



et (IV'a) :

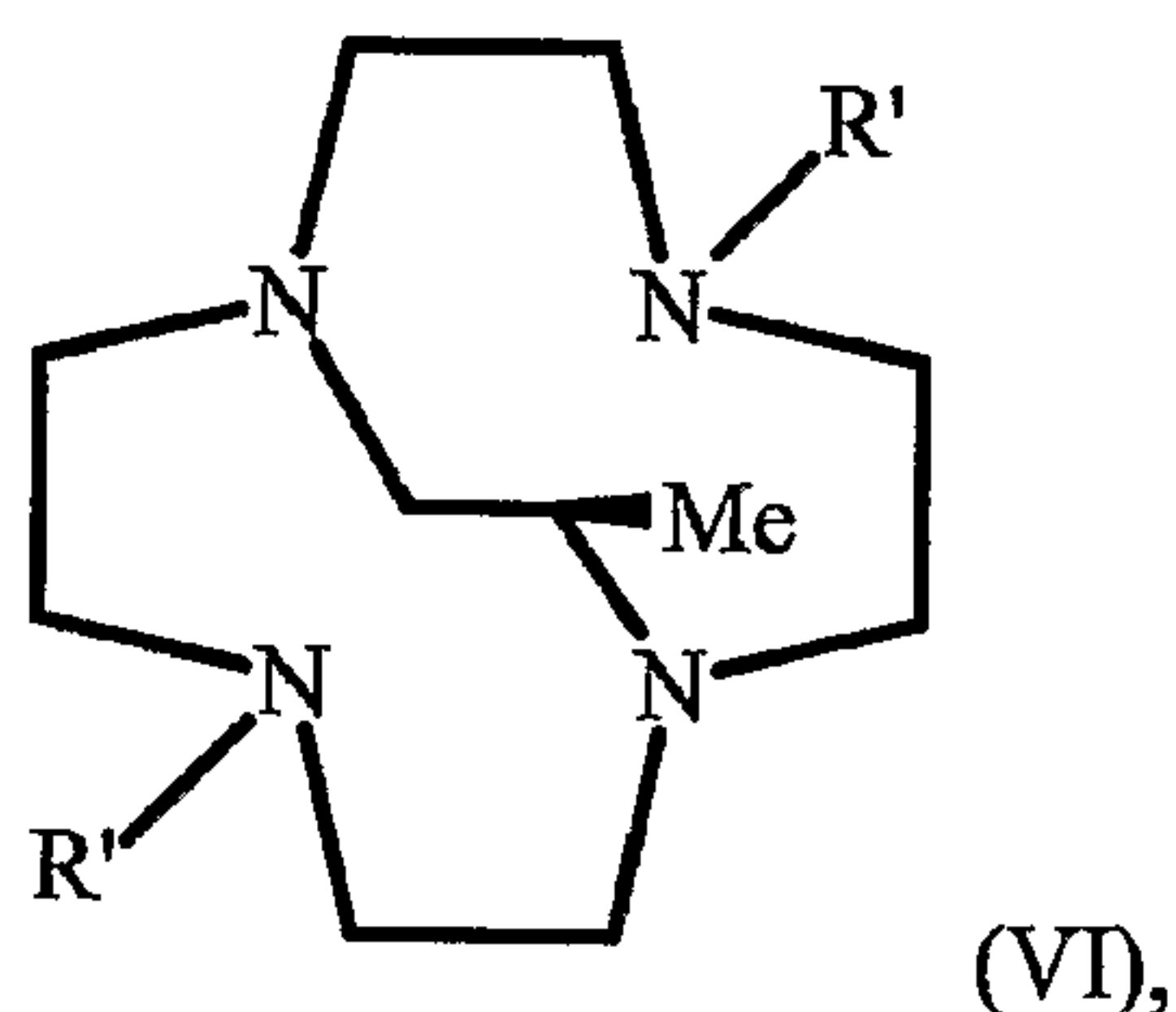


soit au composé de formule (IVb) :



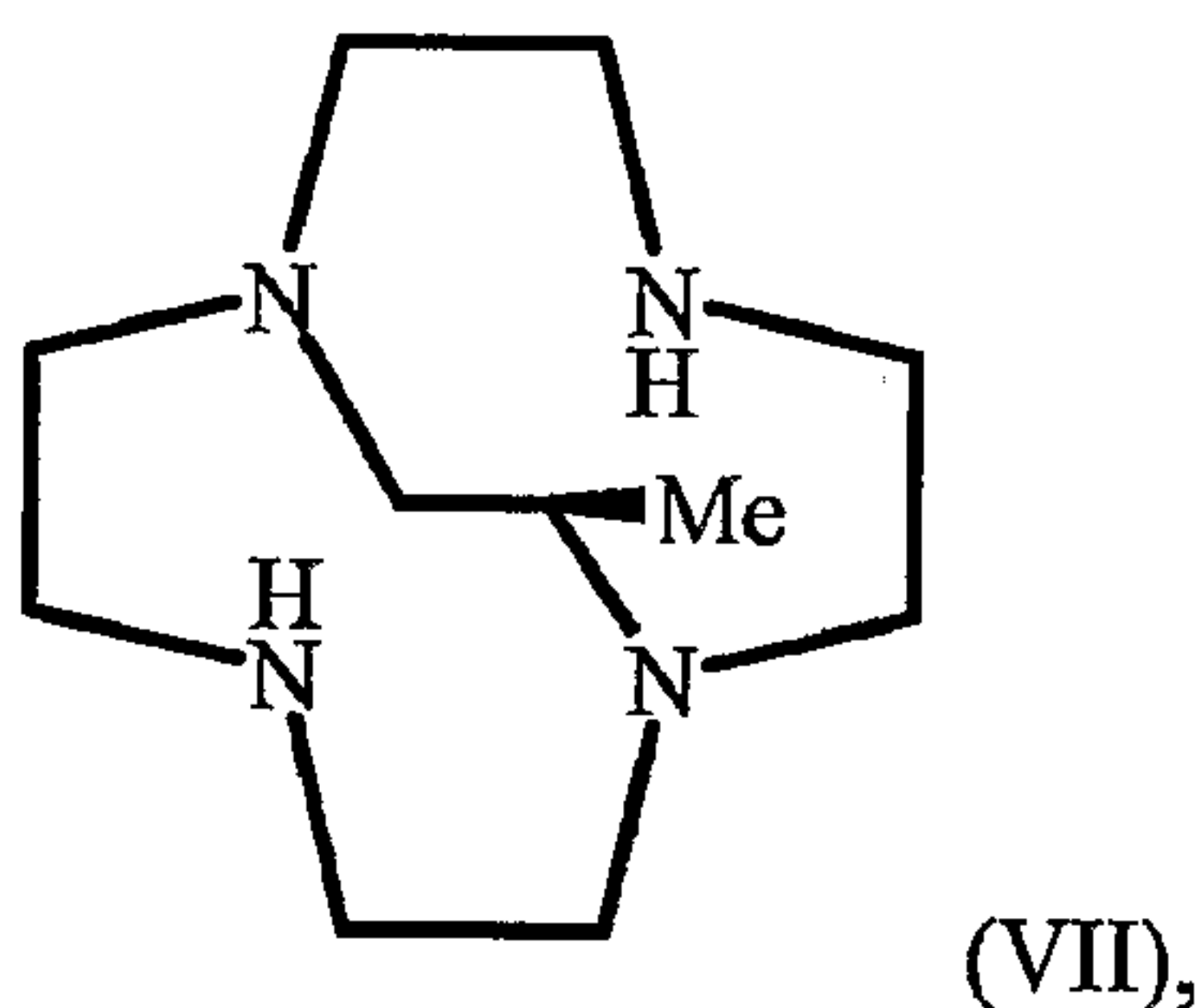
et en ce que lesdits composés de formules (IVa), (IV'a) ou ledit composé de formule (IVb), sont soumis à une hydrolyse alcaline pour conduire respectivement au composé de formules (Va) ou (Vb).

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



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) :



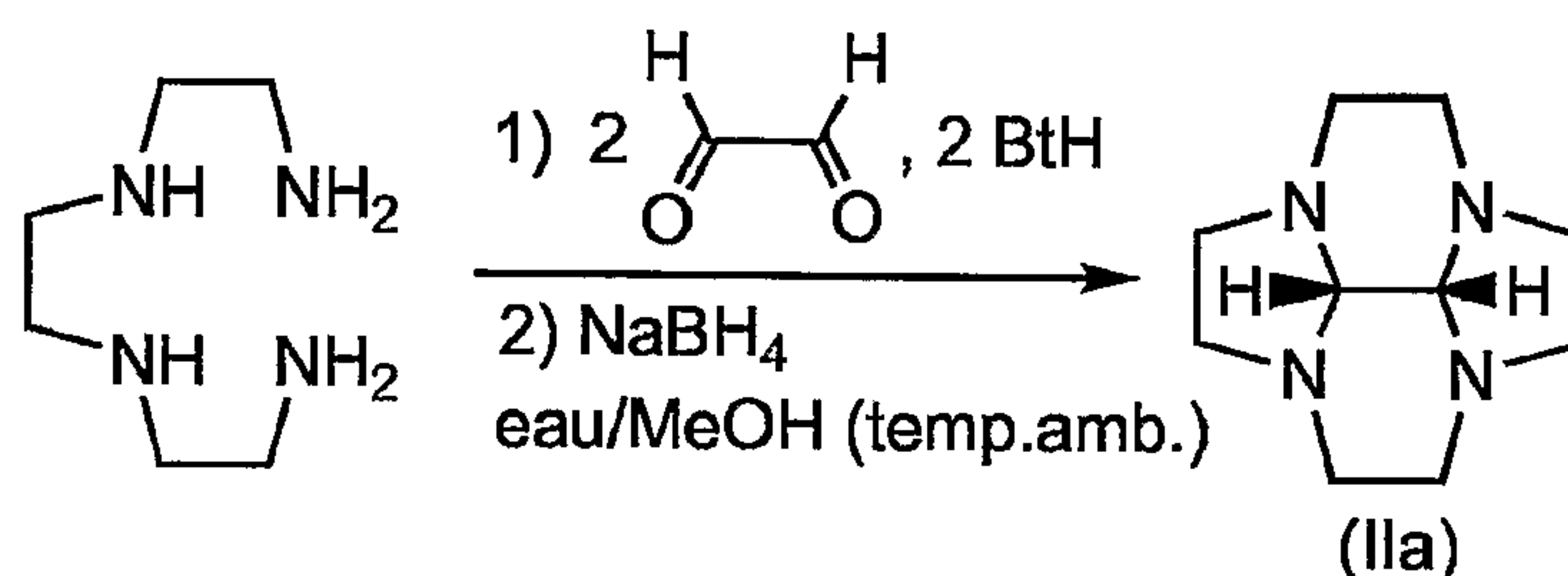
par hydrogénolyse du composé de formule (VI) telle que définie précédemment.

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)]

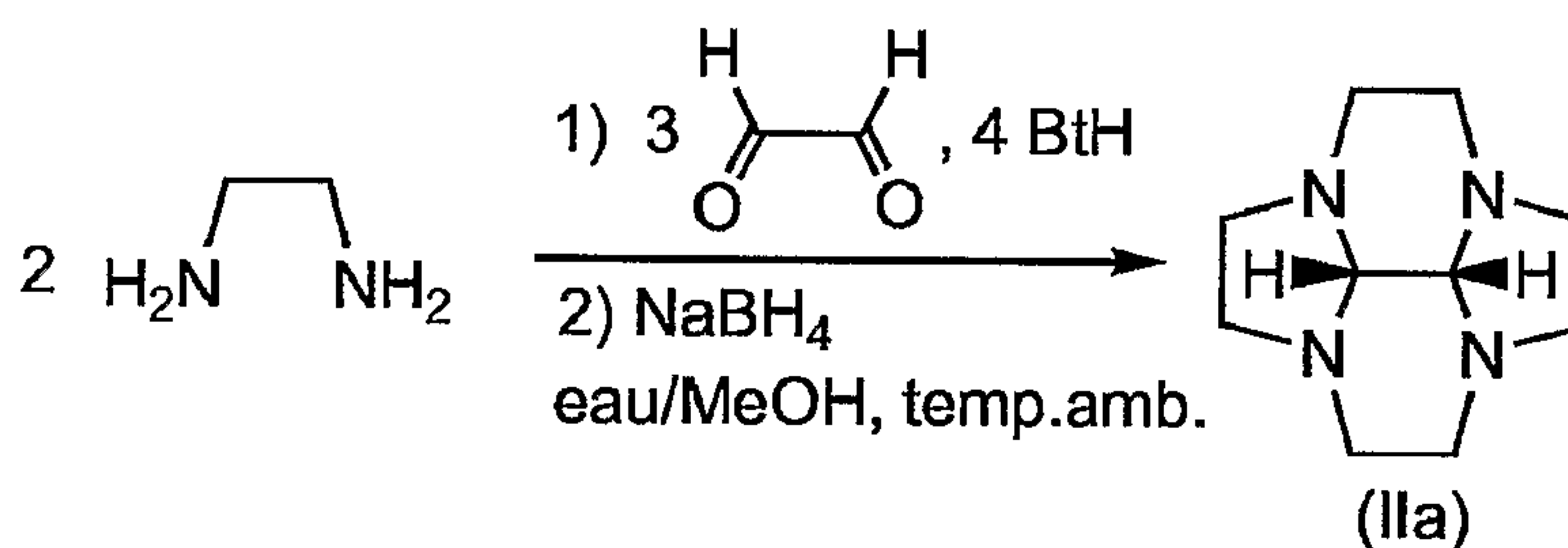
10



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 (NaBH₄), 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 (MgSO₄) et évaporation des solvants, le composé (IIa) est isolé sous la forme d'une huile jaune qui cristallise (9,00 g ; Rdt = 68 %).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 50,9 ; 51,7 ; 78,1.

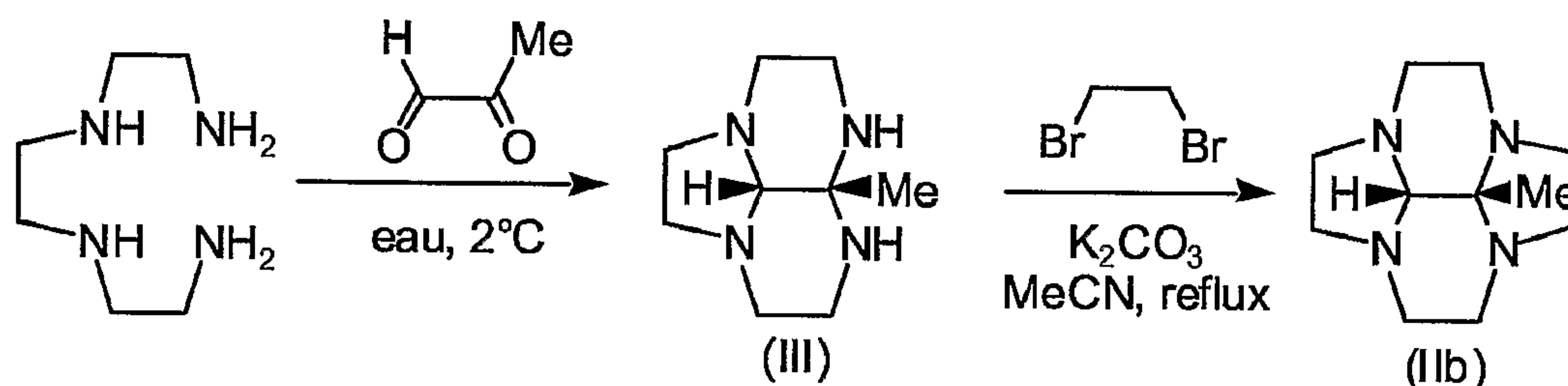
Exemple 2 : Synthèse du décahydro-2a,4a,6a,8a-tétraazacyclopenta[fg]acénaphthylène [composé de formule (IIa) ; série d'étapes (III), étape (E)]



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 NaBH₄ 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 %).

5 **Exemple 3 : Synthèse du 8b-méthyl décahydro-2a,4a,6a,8a-tétraazacyclopenta[fg]acénaphthylène [composé de formule (IIb) ; série d'étapes (II) ; étapes (C₁) et (C₂)]**



10 **Synthèse du composé de formule (III) [étape (C₁)]**

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 (C₂)]

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 ¹³C (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-tétrazacyclopenta[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 NaBH₄ 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 MgSO₄ et évaporation des solvants, (IIb) est isolé sous la forme d'une huile orange (28,50 g ; Rdt = 40 %).

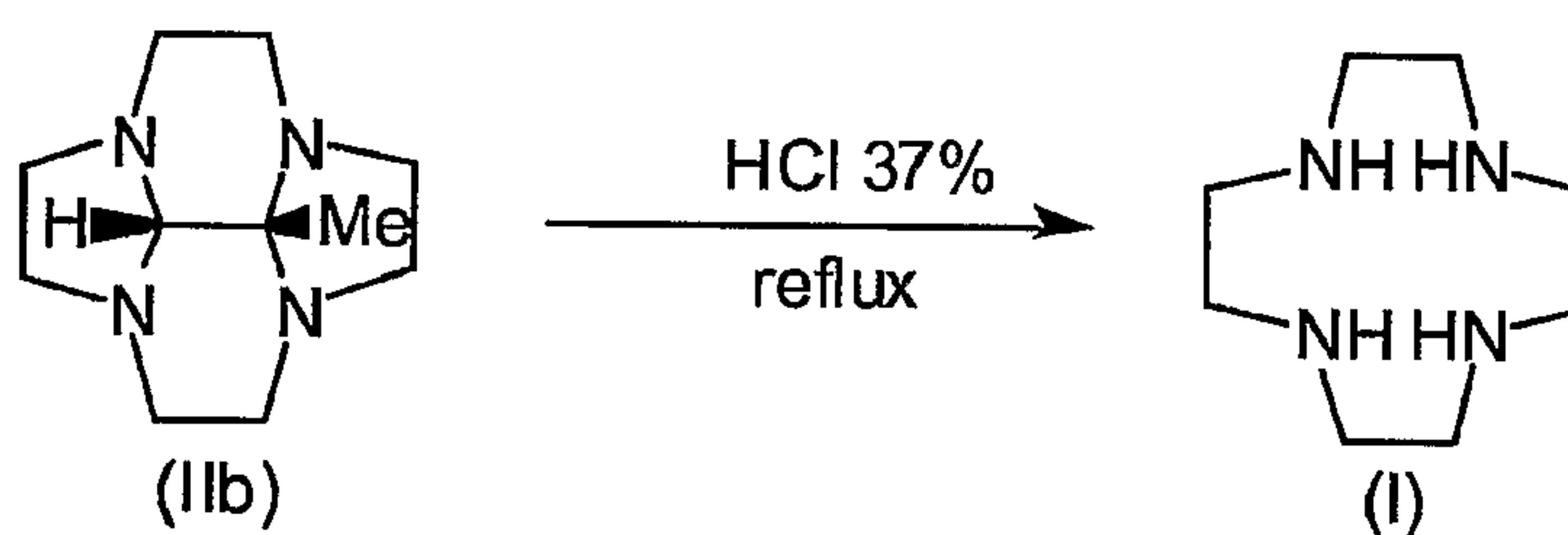
Exemple 5 : Synthèse du 8b-méthyl décahydro-2a,4a,6a,8a-tétrazacyclopenta[fg]acénaphthylène [composé de formule (IIb) ; série d'étapes (II) ; étape (C)]

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 NaBH₄ 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 MgSO₄ 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 NaBH₄ 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 MgSO₄ 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)]



20

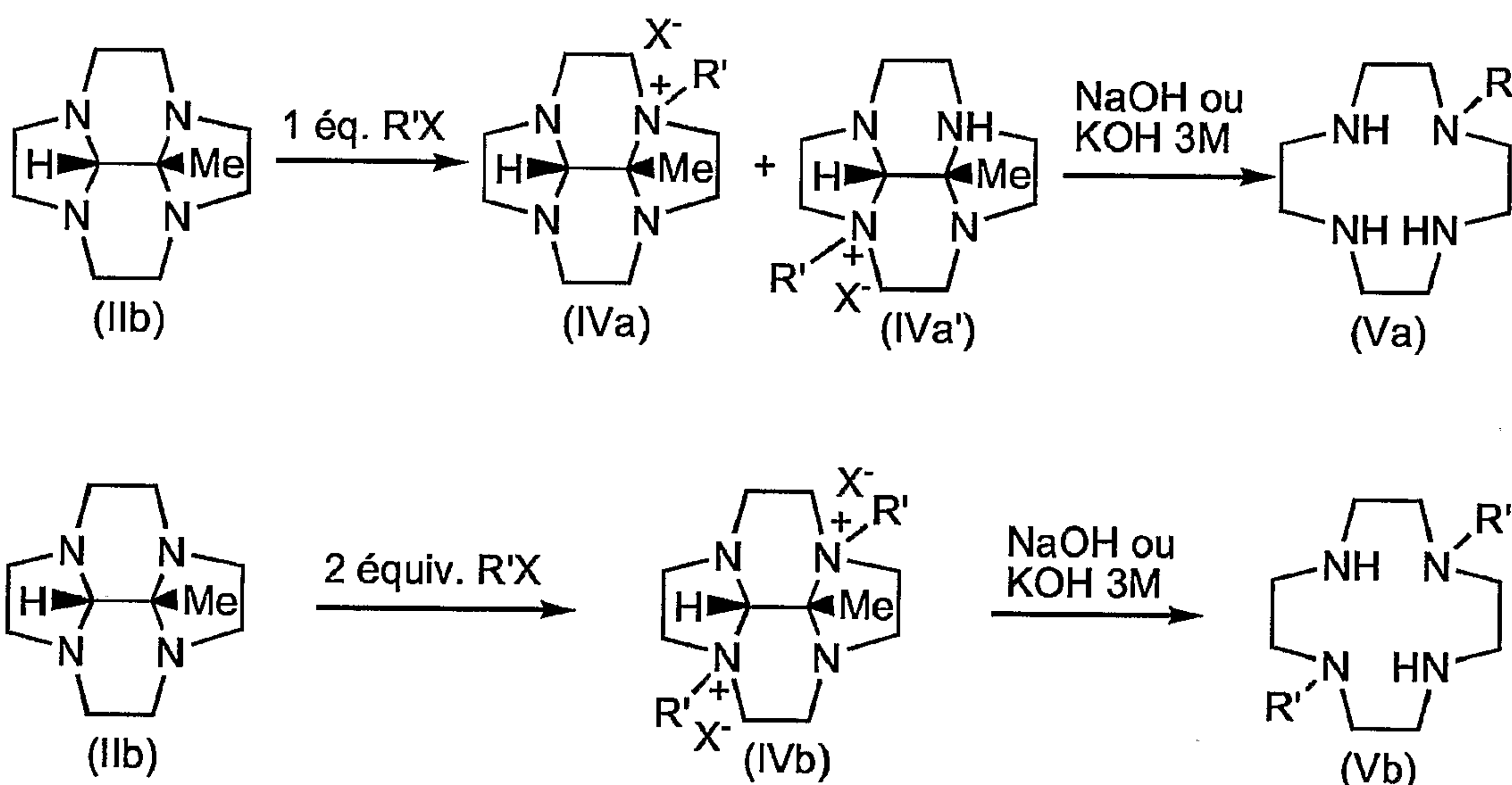
1,00g de composé (IIb) préparé selon l'exemple 4 est placé dans 20 ml d'HCl à 37 %. Le mélange est porté à reflux pendant 12 h. Après refroidissement et filtration, Le tétrachlorhydrate du composé (I), est isolé sous la forme d'une poudre blanche (0,75 g ; Rdt = 50 %).

25 RMN ¹³C (125 MHz, D₂O, 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 NaBH₄ 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' = -CH₂-C₆H₅ 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 ;
 5 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 $X = I$]

10 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
 15 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.

20

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
 25 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 ;
 30 77,6 ; 89,1 ; 157,0.

Exemple 12 : Synthèse d'un composé (IVb) [composé dans lequel R' = -CH₂-C₆H₅ 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' = -CH₂-C₆H₅, X = I) est isolé sous forme d'une poudre jaune-orangé (1,33 g) contenant du bromure de sodium.

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆ ; 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' = -CH₂-C₆H₅

Une solution de 1,10 g (2,90 mmol) du mélange d'isomères (IVa) + (IVa') (R' = -CH₂-C₆H₅, 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 MgSO₄ et évaporation des solvants, le composé (Va) (R' = -CH₂-C₆H₅) est obtenu sous la forme d'une huile (0,54 g, Rdt= 72 %).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 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' = -CH₂-C₆H₄-CH=CH₂

Une solution de 0,92 g du mélange d'isomères (IVa) + (IVa') (R' = -CH₂-C₆H₄-CH=CH₂, 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 MgSO₄ et évaporation des solvants, le composé (Va) (R' = -CH₂-C₆H₄-CH=CH₂) est obtenu sous la forme d'une huile jaune (0,40 g, Rdt global par rapport au chlorure de 4-vinylbenzyle = 34%).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 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.

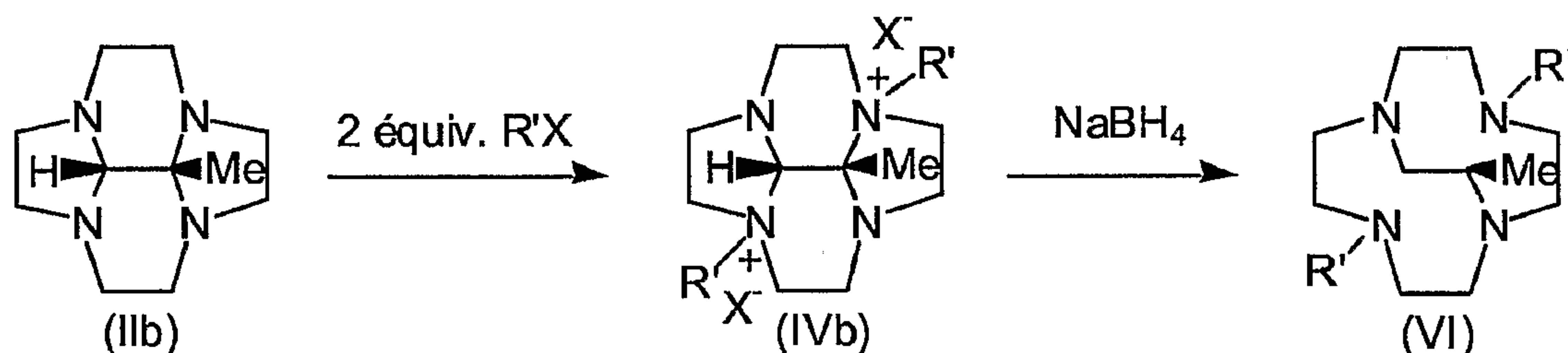
Exemple 15 : Synthèse du composé (Vb) dans lequel $R' = -CH_2-C_6H_5$

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

5 100 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.

10

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 %.

15 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

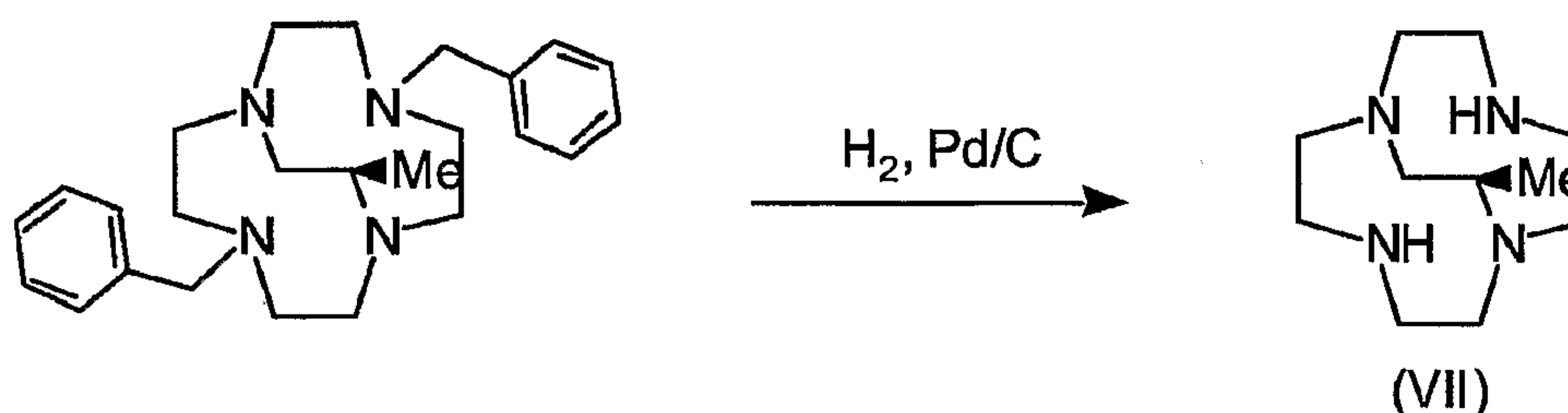
20 $MgSO_4$ et évaporation des solvants, le composé (VI) ($R' = -CH_2-C_6H_5$) est obtenu sous forme d'un solide jaune (0,23 g ; Rdt global par rapport au composé (IIb) = 41 %).

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

25 (VI) dans lequel R' est un radical benzyle .

18



La méthode de synthèse du décahydro-2a,4a,6a,8a-tétraza-cyclopenta[fg]acénaphthylène (IIa) à partir de la triéthylènetétraamine [étape (A)], est une alternative
5 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
10 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-tétrazacyclopenta[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
20 ainsi d'éviter l'emploi de réactifs tels que l'hydroxylamine en excès ou encore des oxydants (Br₂, KMnO₄) et/ou de conditions drastiques (autoclave à 180°C, reflux d'une solution d'H₂SO₄ 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 cyclique²³⁻³⁰ ou pour accéder à des dérivés macrobicycliques du cyclène ou du cyclame.³¹⁻³⁹
25 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-méthyl-décahydro-2a,4a,6a,8a-tétrazacyclopenta[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
5 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.

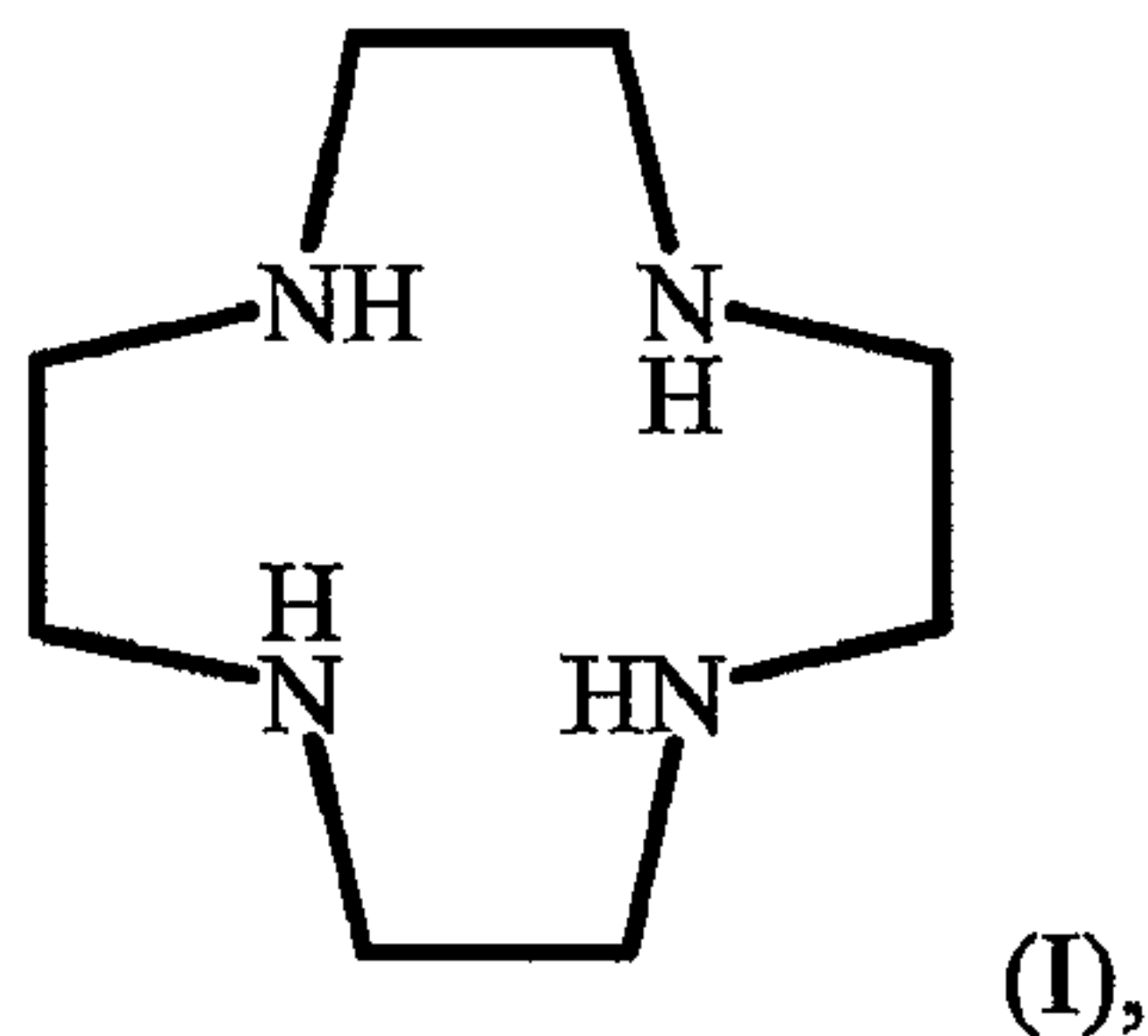
Ce procédé représente donc une voie d'accès directe à des précurseurs d'agents
10 chélatants bifonctionnels directement au départ de l'amine linéaire, le même groupe bisaminal jouant à la fois le rôle de "template" favorisant la réaction de cyclisation et celui de groupe protecteur permettant une fonctionnalisation 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
15 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 :

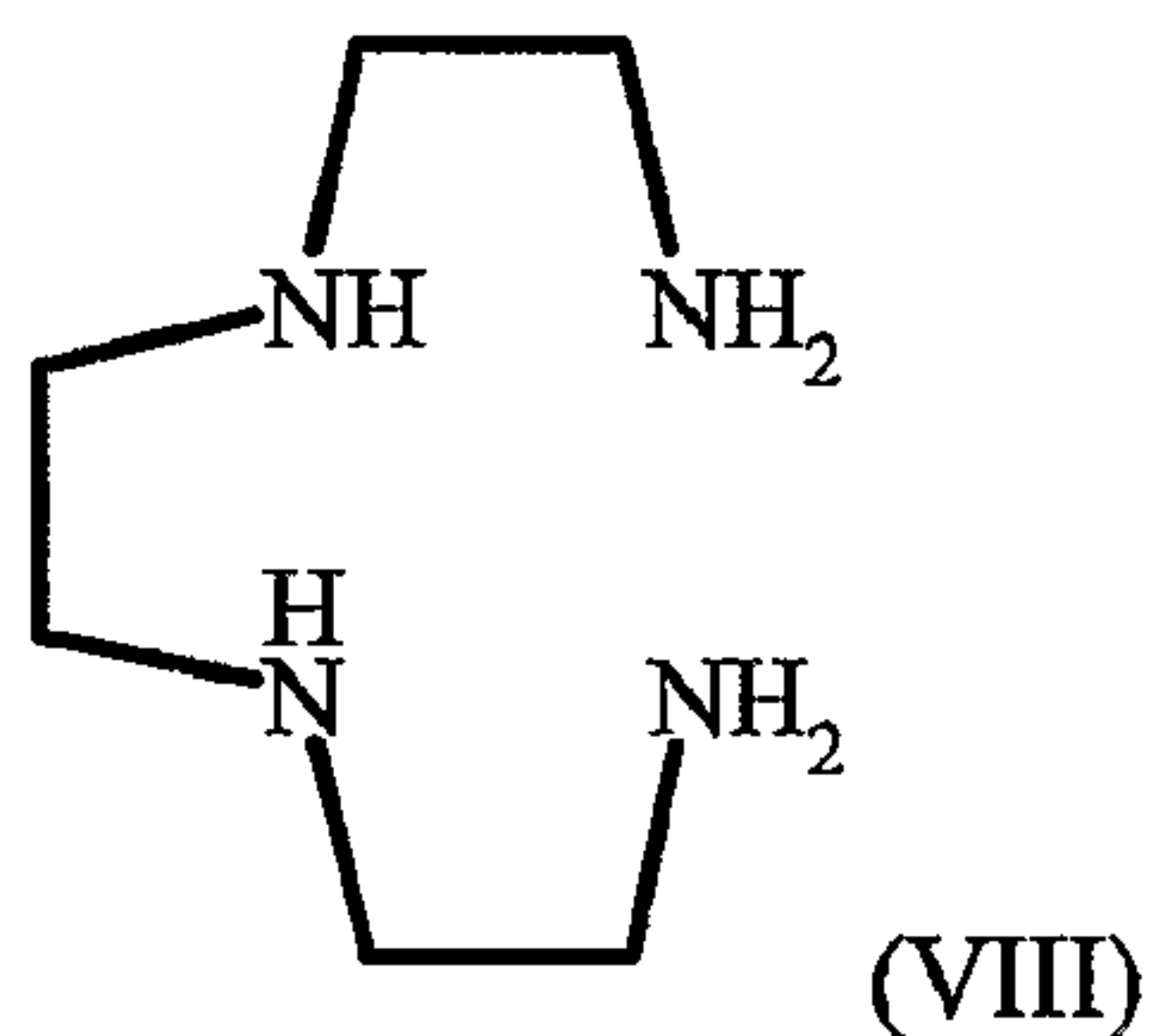
- (1) Athey, P. S.; Kiefer, G. E., WO 95/14726 ; Athey, P. S.; Kiefer, G. E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4081-4085.
20
- (2) Sandnes, R. W.; Vasilevskis, J.; Undheim, K.; Gacek, M., WO 96/28432,
- (3) Schultze, L.; Bulls, A. R., WO 96/28433,
- (4) Argese, M.; Ripa, G.; Scala, A.; Valle, V., WO 97/49691,
- (5) Petrov, O.; Prella, A.; Graske, K.; Nickisch, K.; Raduchel, B.; Platzek, J.,
25 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*,
30 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,
- 5 (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,
- 10 (17) Argese, M.; Brocchetta, M.; Manfredi, G.; Rebasti, F.; Ripa, G. ; WO 2001-79207
- (18) Tripier, R.; Denat, F.; Guillard, R.; Ledon, H., FR 2 810 035,
- (19) Liu, S.; Edwards, D. S. *Bioconjugate Chem.* **2001**, 7-34.
- 15 (20) Denat, F.; Brandès, S.; Guillard, 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.; Guillard, R.; Pullumbi, P.; Lecomte, C. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1971-1975.
- 20 (24) Bucher, C.; Royal, G.; Barbe, J.-M.; Guillard, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2315-2318.
- (25) Bucher, C.; Duval, E.; Barbe, J. M.; Verpeaux, J. N.; Amatore, C.; Guillard, R. *C. R. Acad. Sci. Ser. II*, **2000**, *3*, 211-222.
- 25 (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.; Guillard, R. *Inorg. Chim. Acta* **2001**, *322*, 145-149.
- 30 (29) Le Baccon, M.; Chuburu, F.; Toupet, L.; Handel, H.; Soibinet, M.; De-champs-Olivier, I.; Barbier, J.-P.; Aplin-court, M. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 1168-1174.

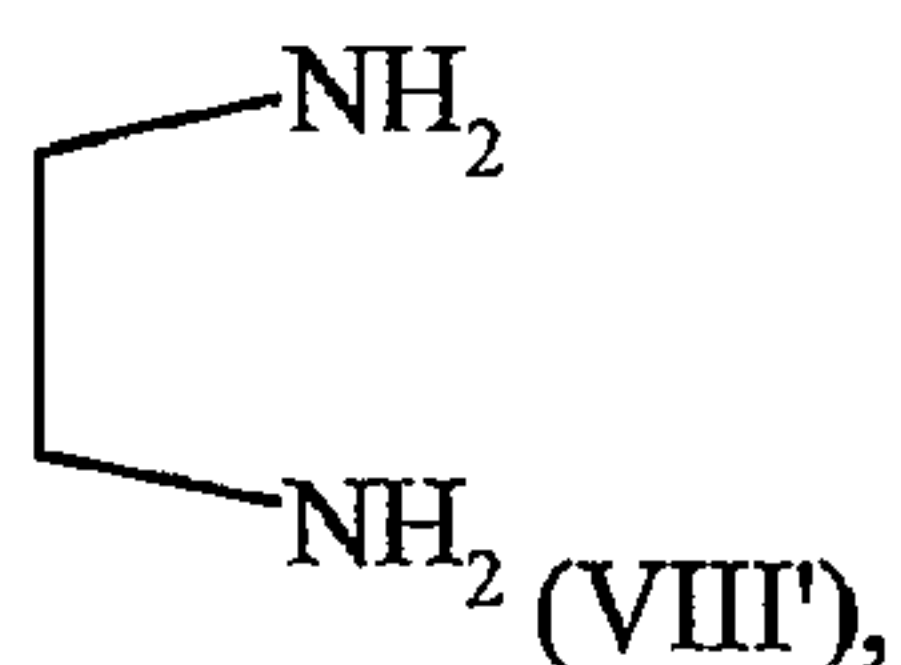
- (30) Boschetti, F.; Denat, F.; Espinosa, E.; Guillard, R. *Chem. Commun.* **2002**, 312-313.
- (31) Weisman, G. R.; Rogers, M. E.; Wong, E. W.; Jasinski, J. P.; Paight, E. *S. J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8604-8605.
- 5 (32) Weisman, G. R.; Wong, E. H.; Hill, D. C.; Rogers, M. E.; Reed, D. P.; 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.;
10 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,
- 15 (39) Hubin, T. J.; Meade, T. J., WO 2002-06287,

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

5 à partir de triéthylènetétraamine de formule (VIII) :

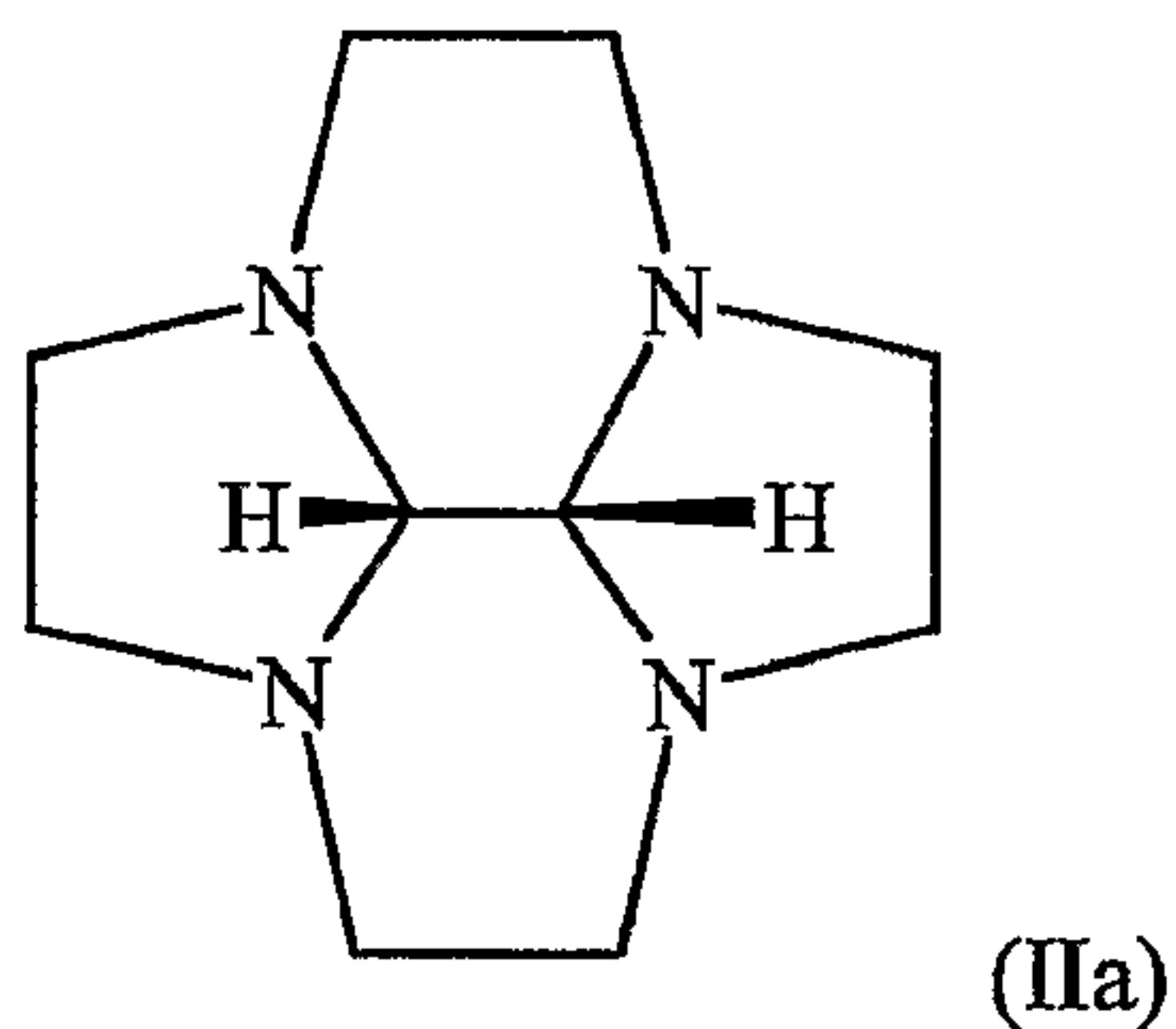


ou d'éthylènediamine de formule (VIII') :



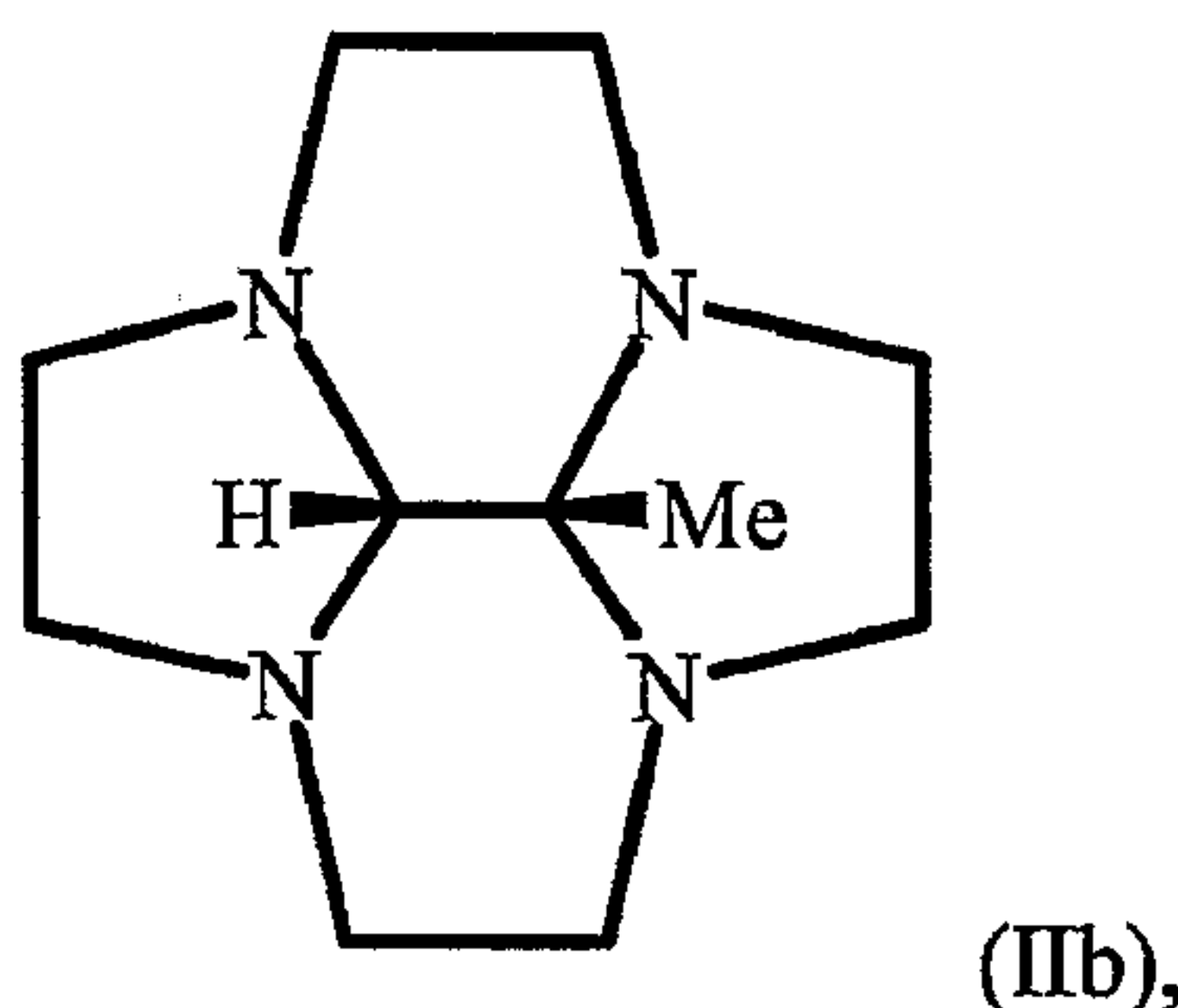
10 caractérisé en ce qu'il est constitué de l'une ou l'autre des séries d'étapes successives suivantes :

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



15 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) ;

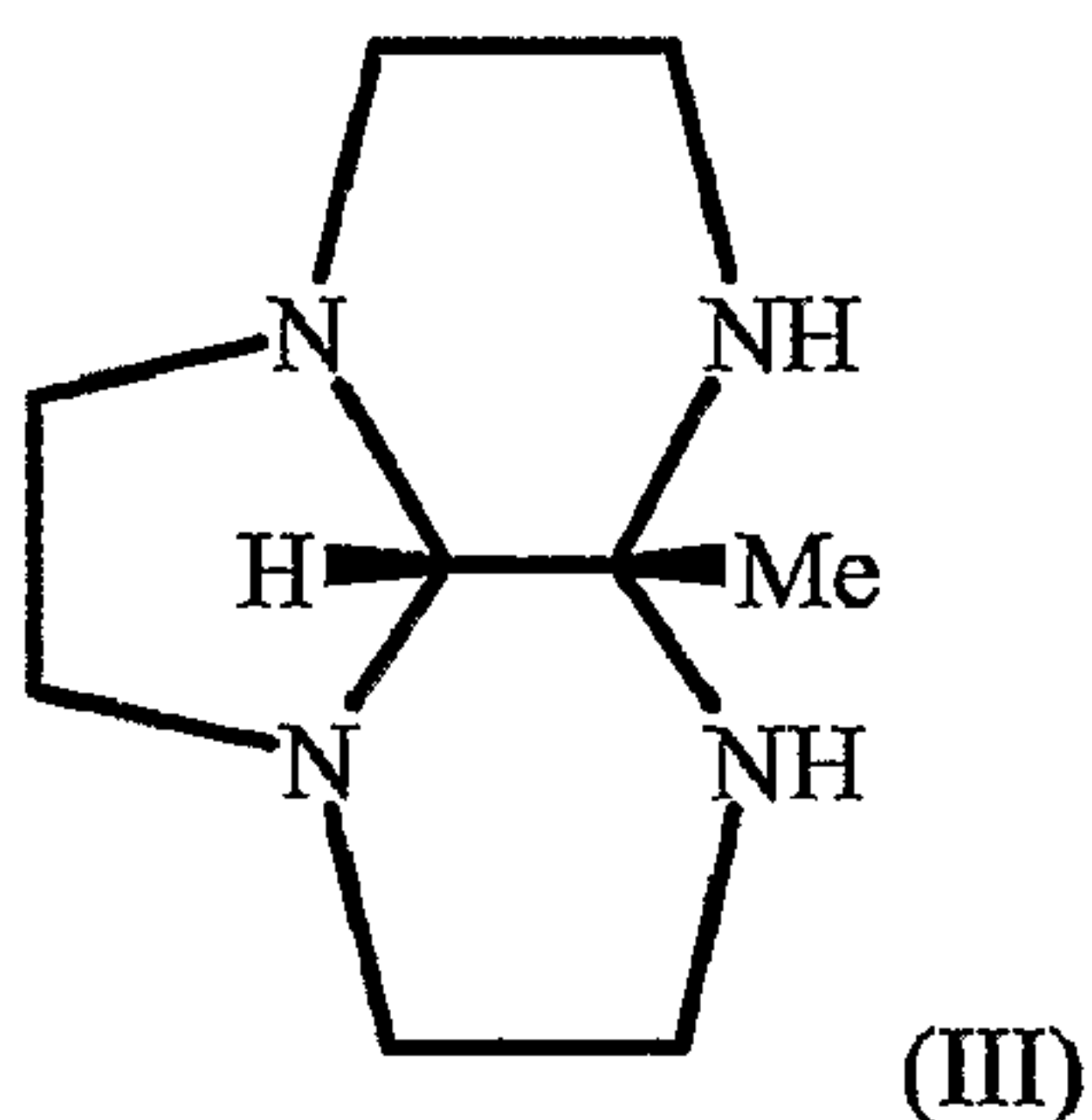
La série d'étapes (II) constituée d'une étape (C) de préparation du composé de formule (IIb) :



à partir du composé de formule (VIII) telle que définie précédemment, suivie d'une
5 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 transforma-
tion du composé de formule (IIa), en cyclène de formule (I).

10 2. Variante du procédé tel que défini à la revendication 1, dans laquelle la série
d'étapes (II) est constituée d'une étape (C₁) de préparation du composé de formule (III) :

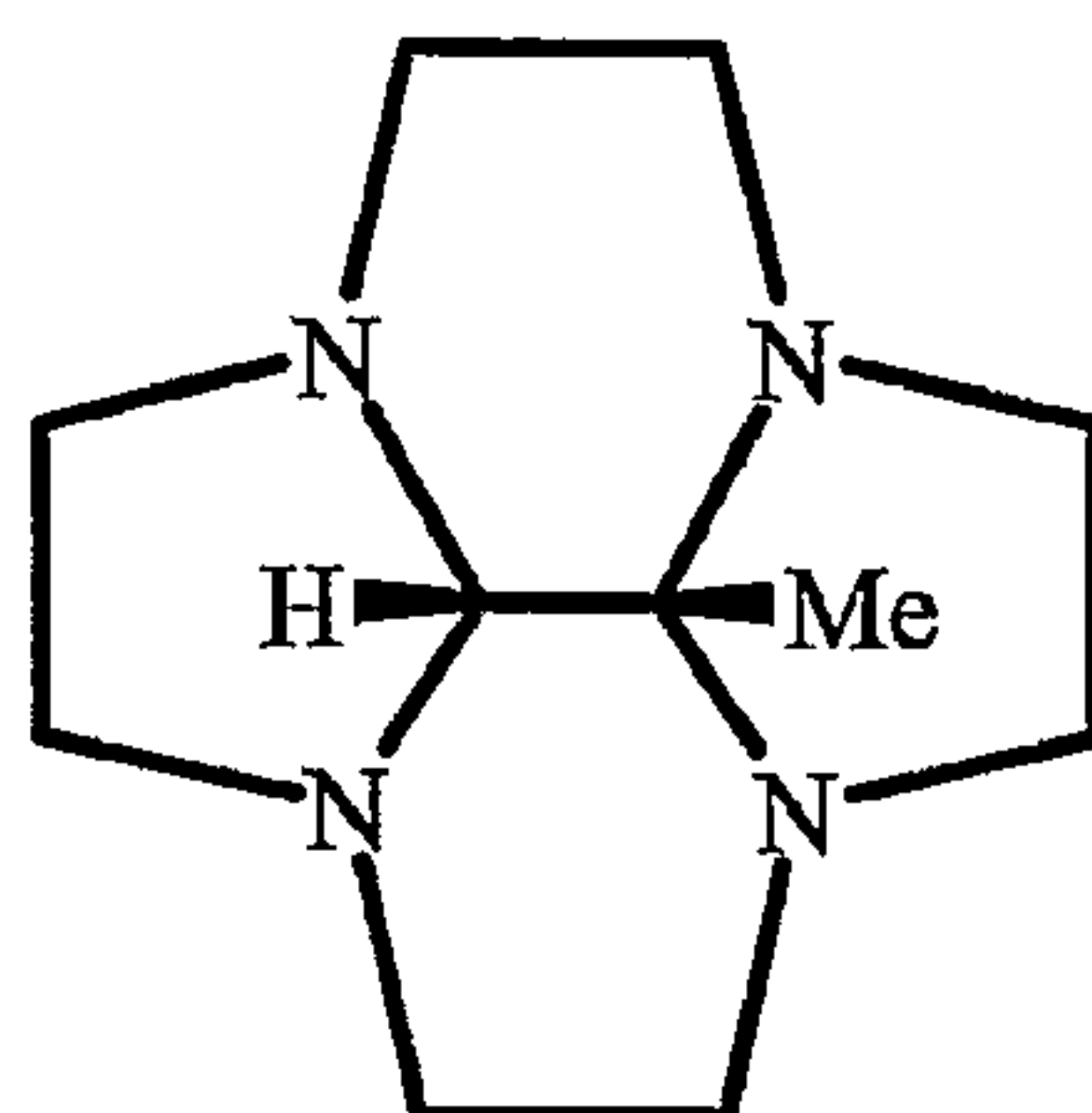


à partir du composé de formule (VIII) telle que définie précédemment, suivie d'une
étape (C₂) de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (IIb)
15 telle que définie précédemment, suivie d'une étape (D) de transformation du composé de
formule (IIb), en cyclène de formule (I).

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

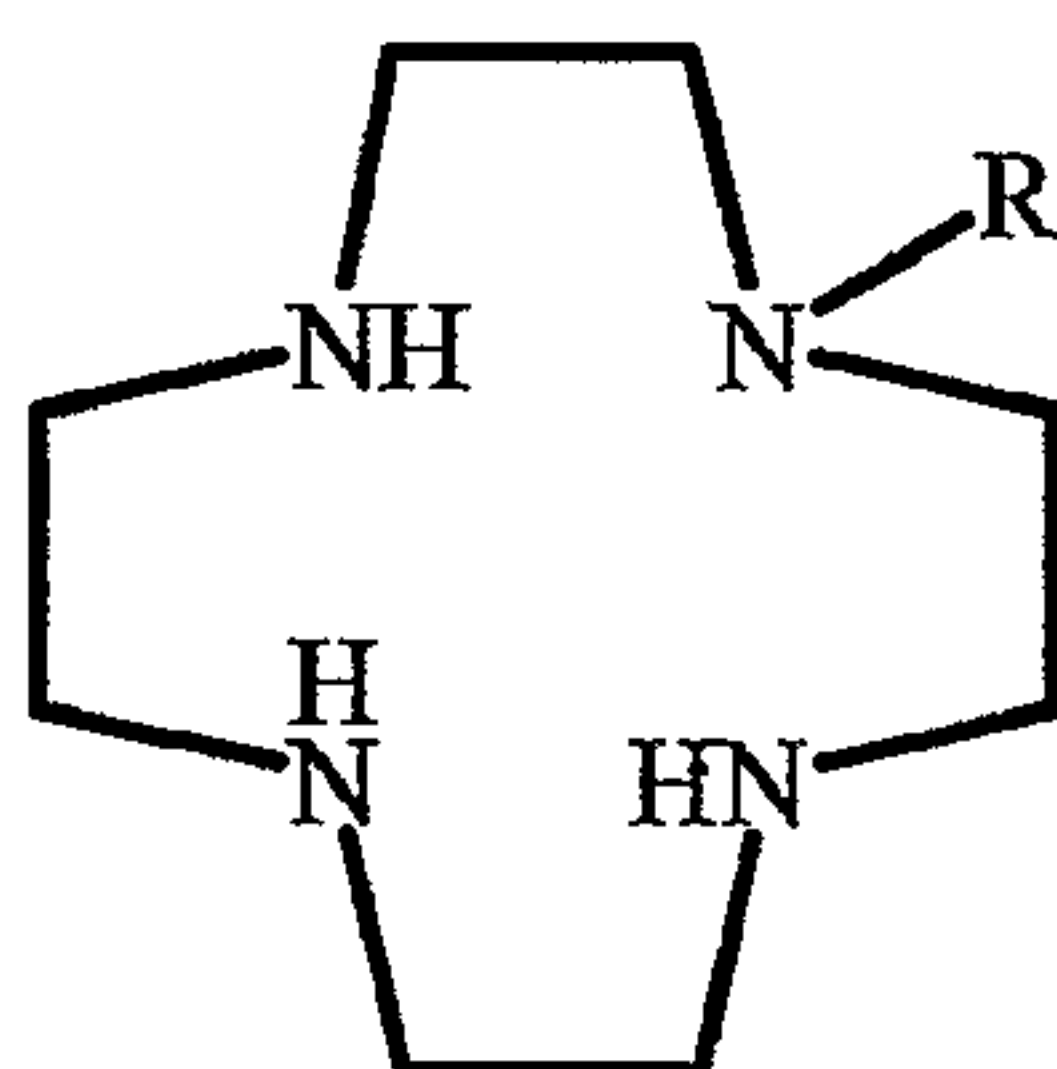
4. Composé de formule (IIb) :

24



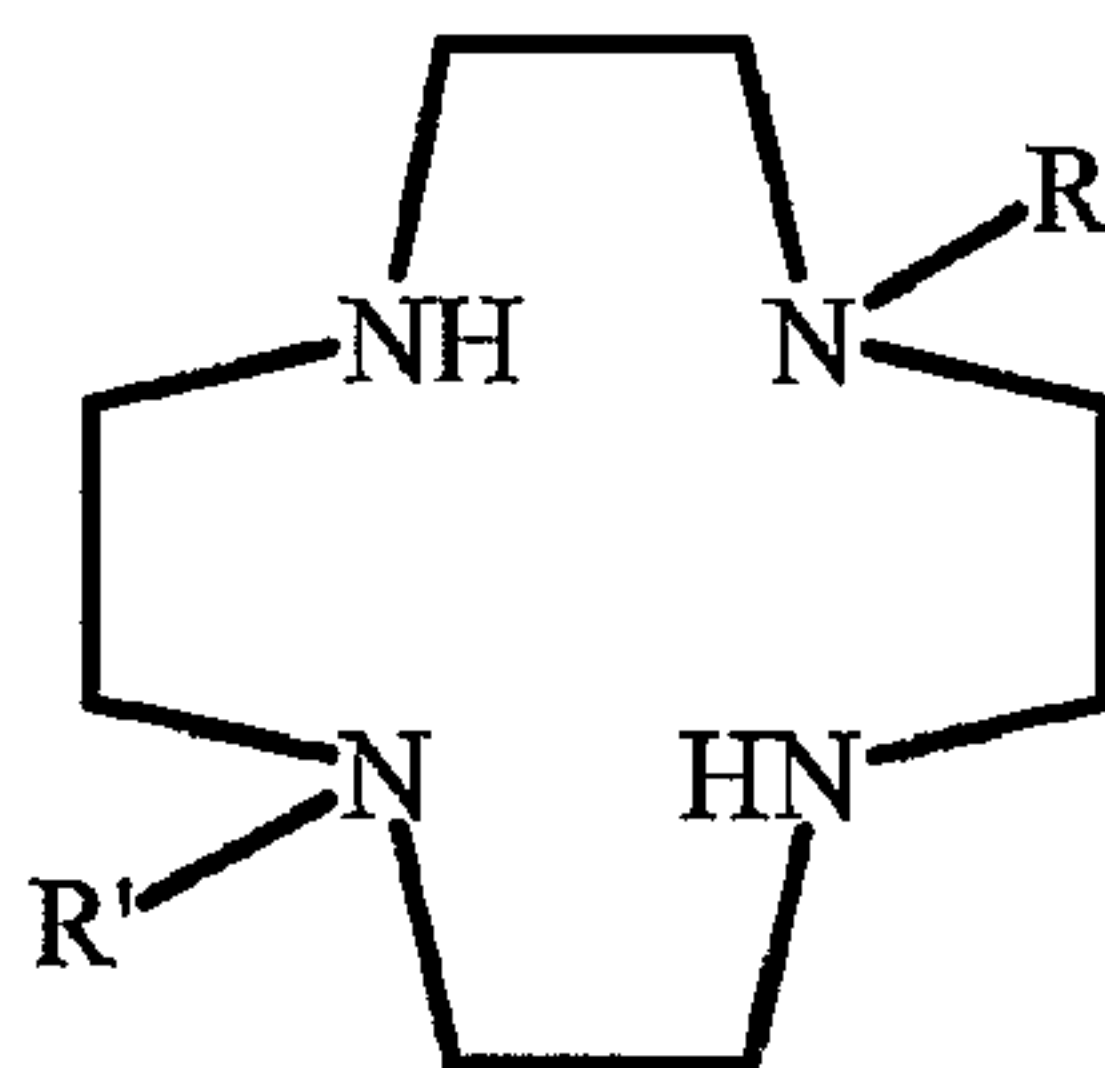
(IIb)

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



(Va)

5 et de dérivés du cyclène N₁,N₇-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,

10 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

15 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 OR¹ dans lequel R¹ représente un

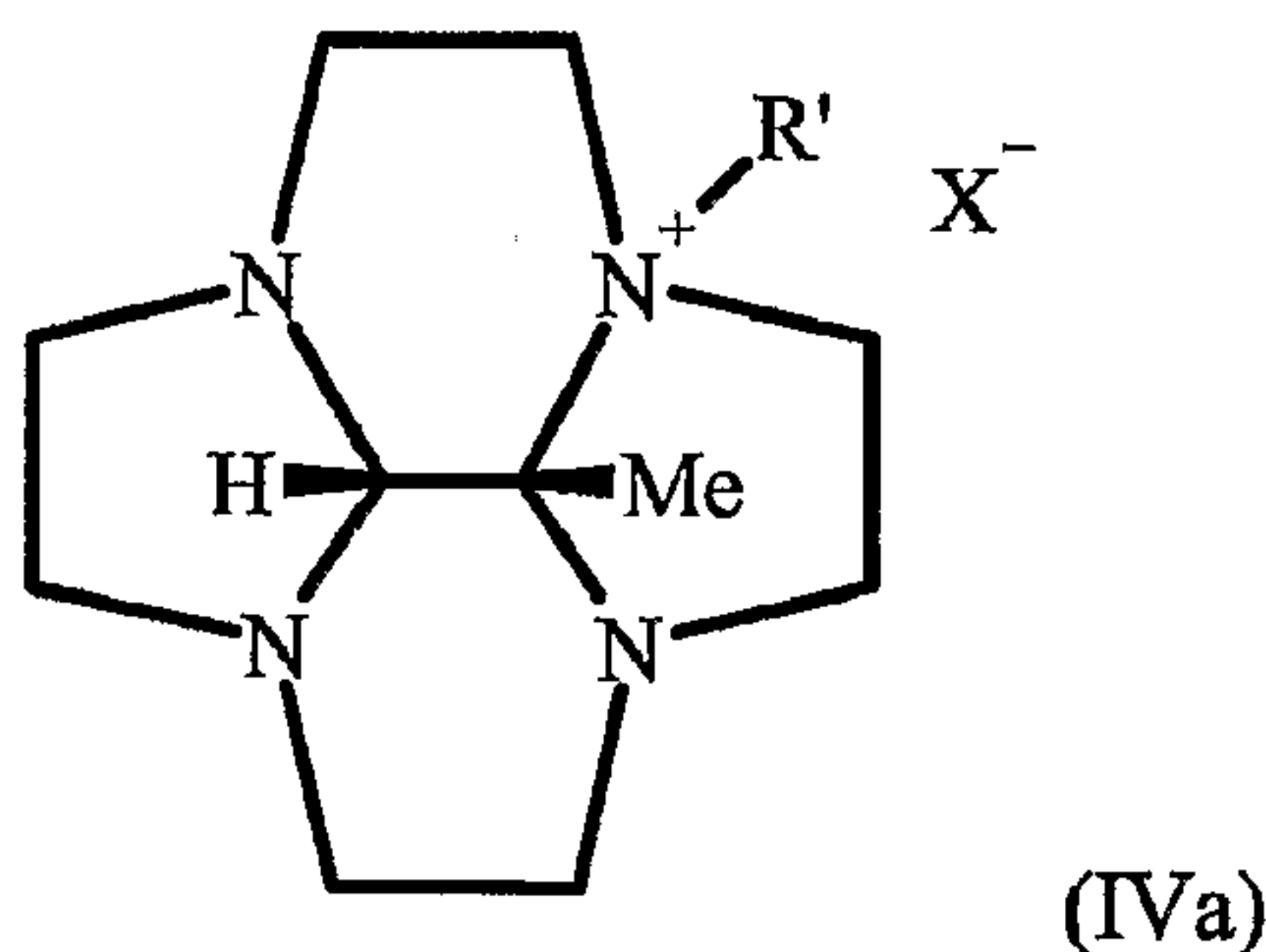
radical alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical aryle ou un hétérocycle aromatique ou bien par un groupe nitro ou bien par un groupe NH₂, $-(C=O)NH_2$, NHR^2 , $-(C=O)NHR^2$, NR^2R^3 ou $-(C=O)NR^2R^3$, dans lesquels R² et R³ identiques ou différents,

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 OR¹ dans lequel R¹ 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 NH₂, -(C=O)NH₂, NHR², -(C=O)NHR², NR²R³ ou -(C=O)NR²R³,, dans lesquels R² et R³ 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, PO₃H₂, SO₃H, NH₂, -(C=O)NH₂, NHR², -(C=O)NHR², NR²R³ ou -(C=O)NR²R³,, dans lesquels R² et R³ 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 CO₂R⁴, dans lequel R⁴ 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) :

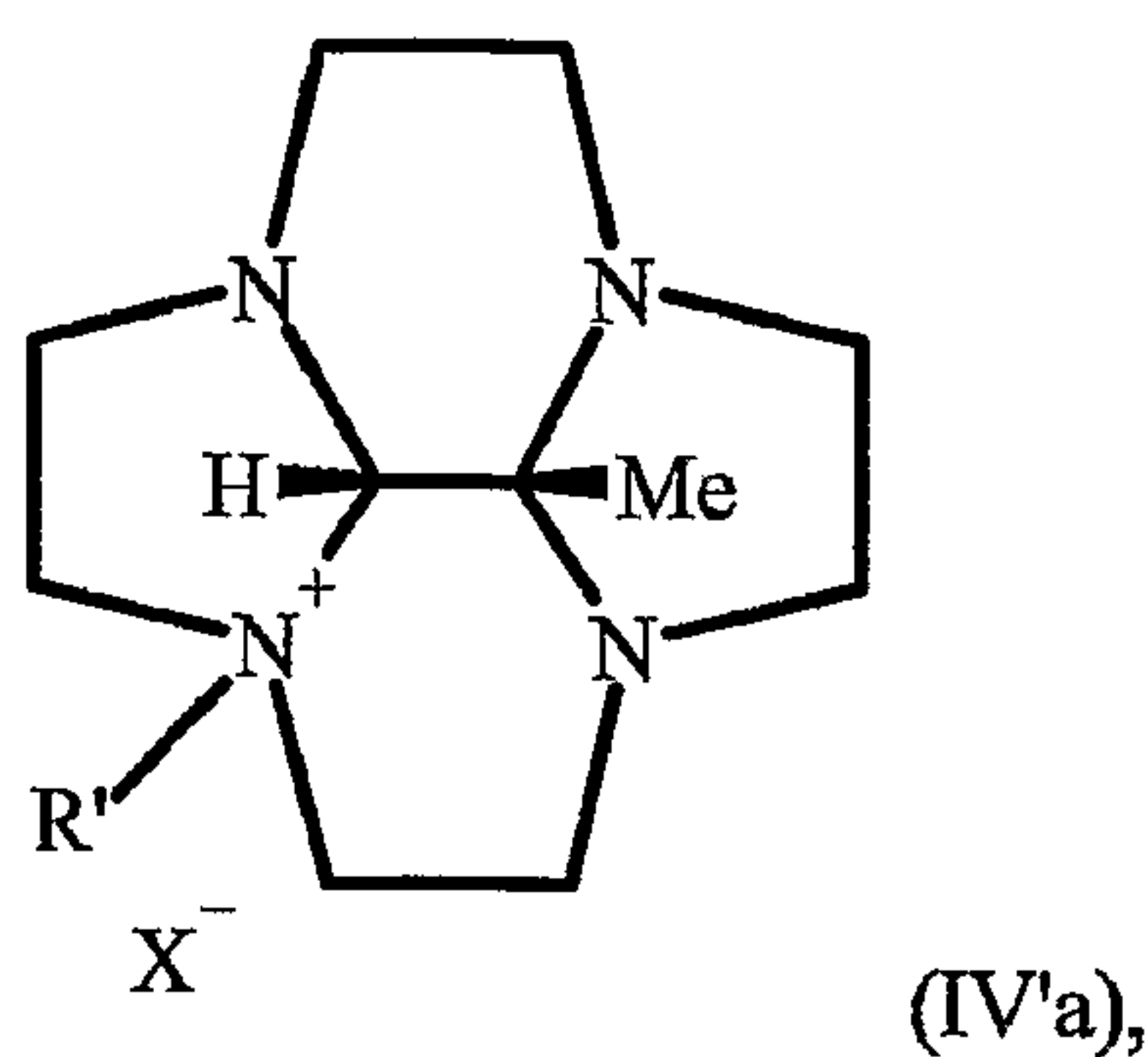


dans laquelle X représente un atome d'halogène et R' est tel que défini précédemment est mis à réagir avec le composé de formule (IIb) telle que définie à la revendication 3, pour conduire selon la stoechiométrie de la réaction, soit au mélange des composés de formules (IVa) :

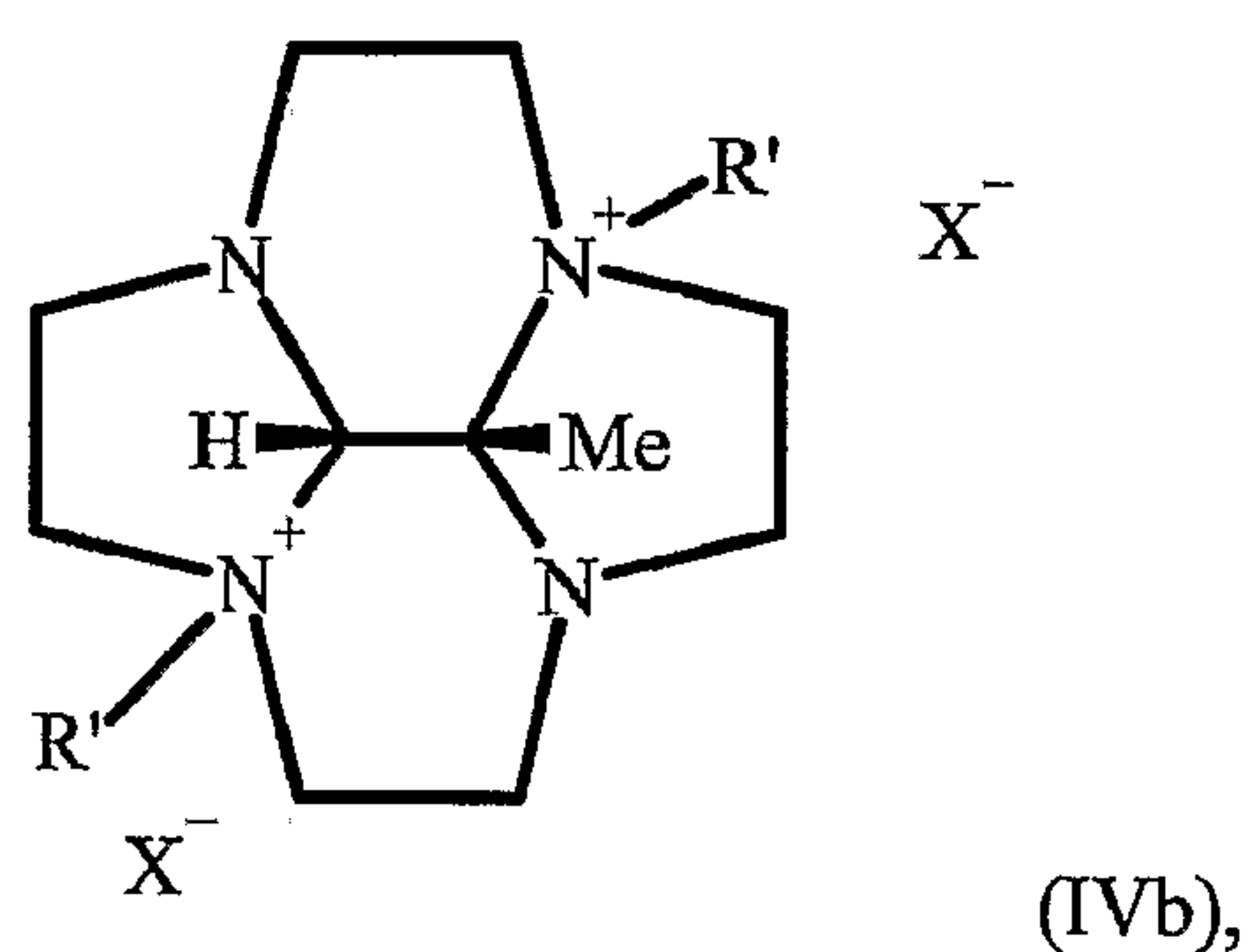


et (IV'a) :

26

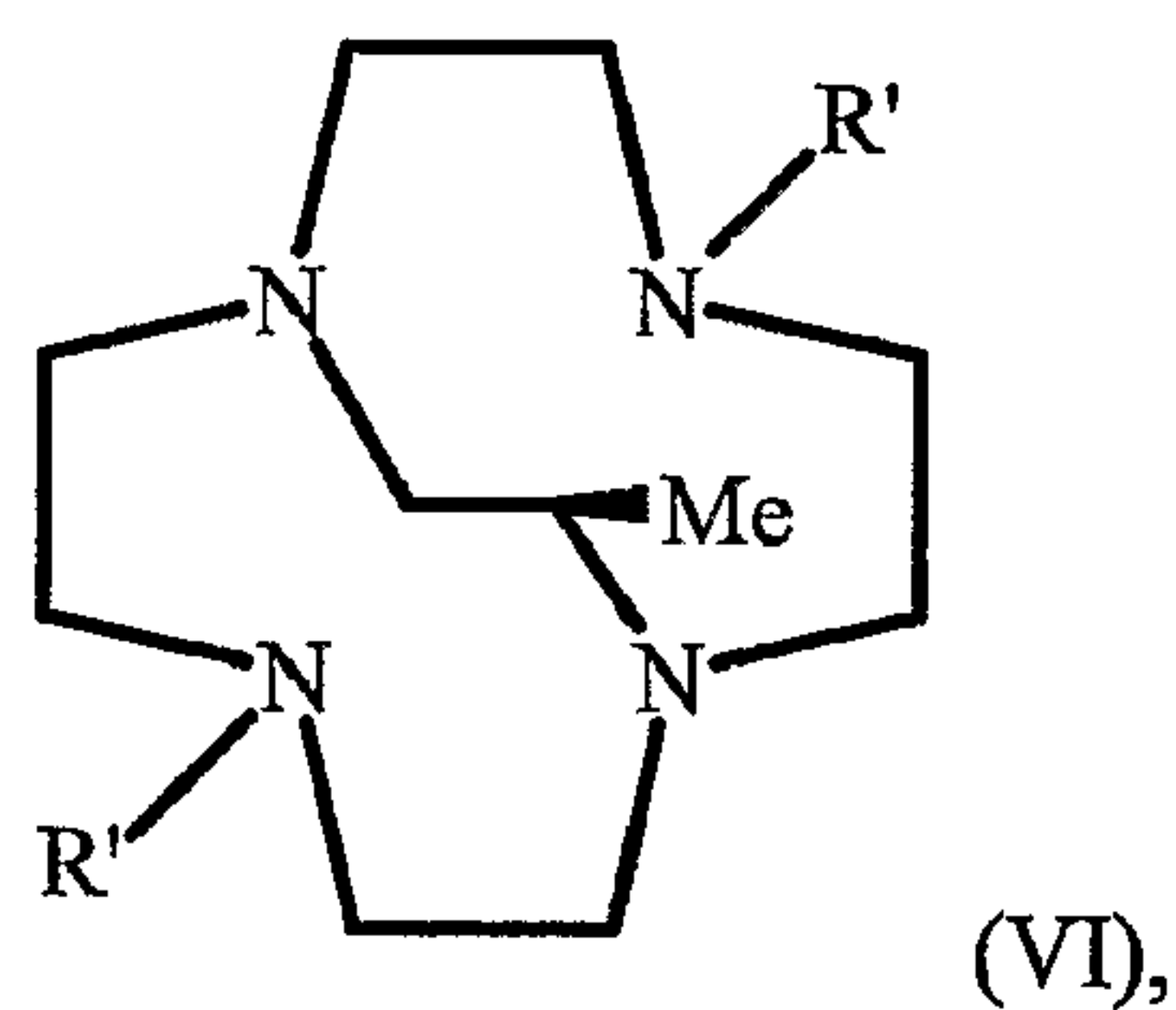


soit au composé de formule (IVb) :



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).

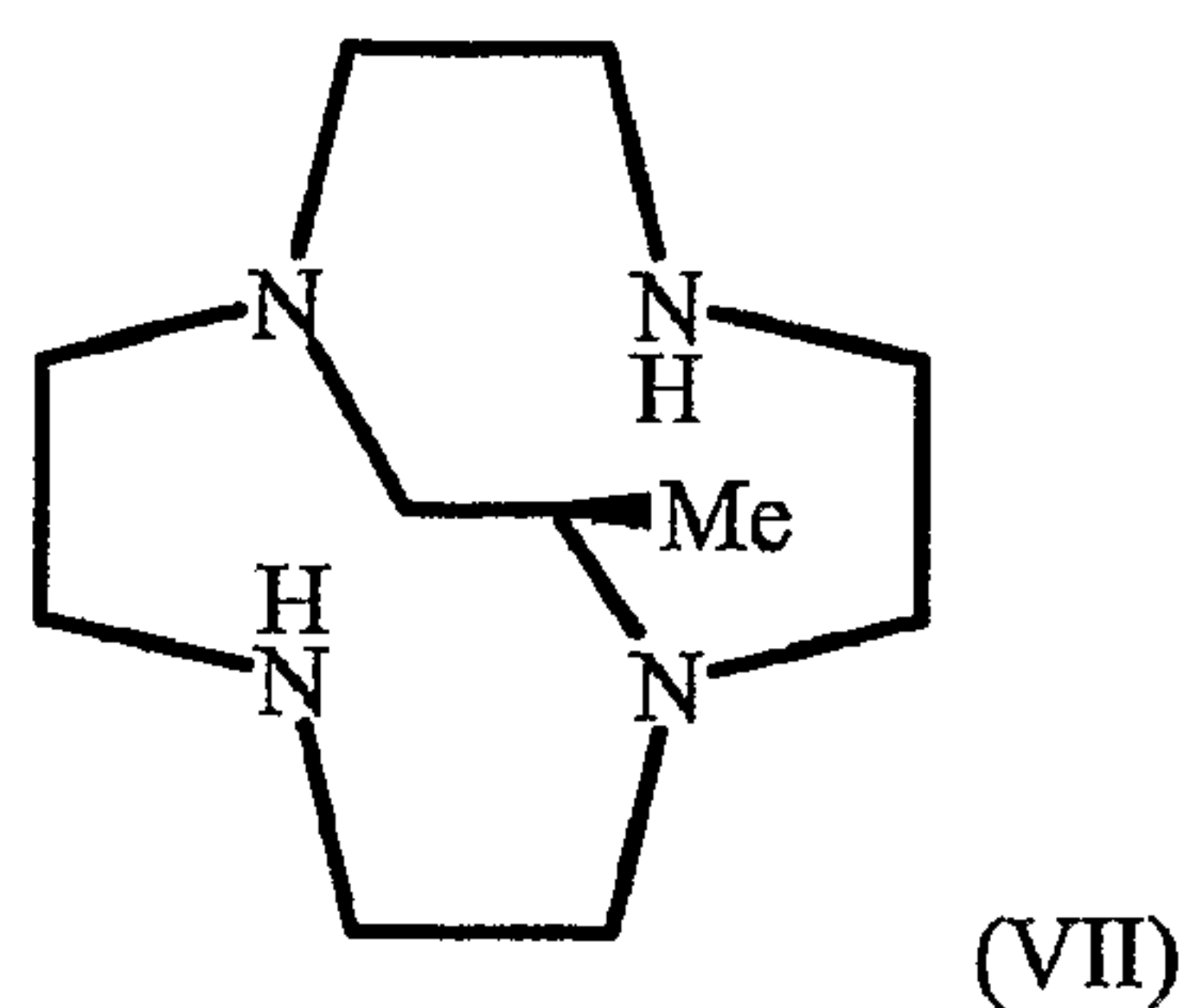
6. Procédé de préparation du composé de formule (VI) :



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

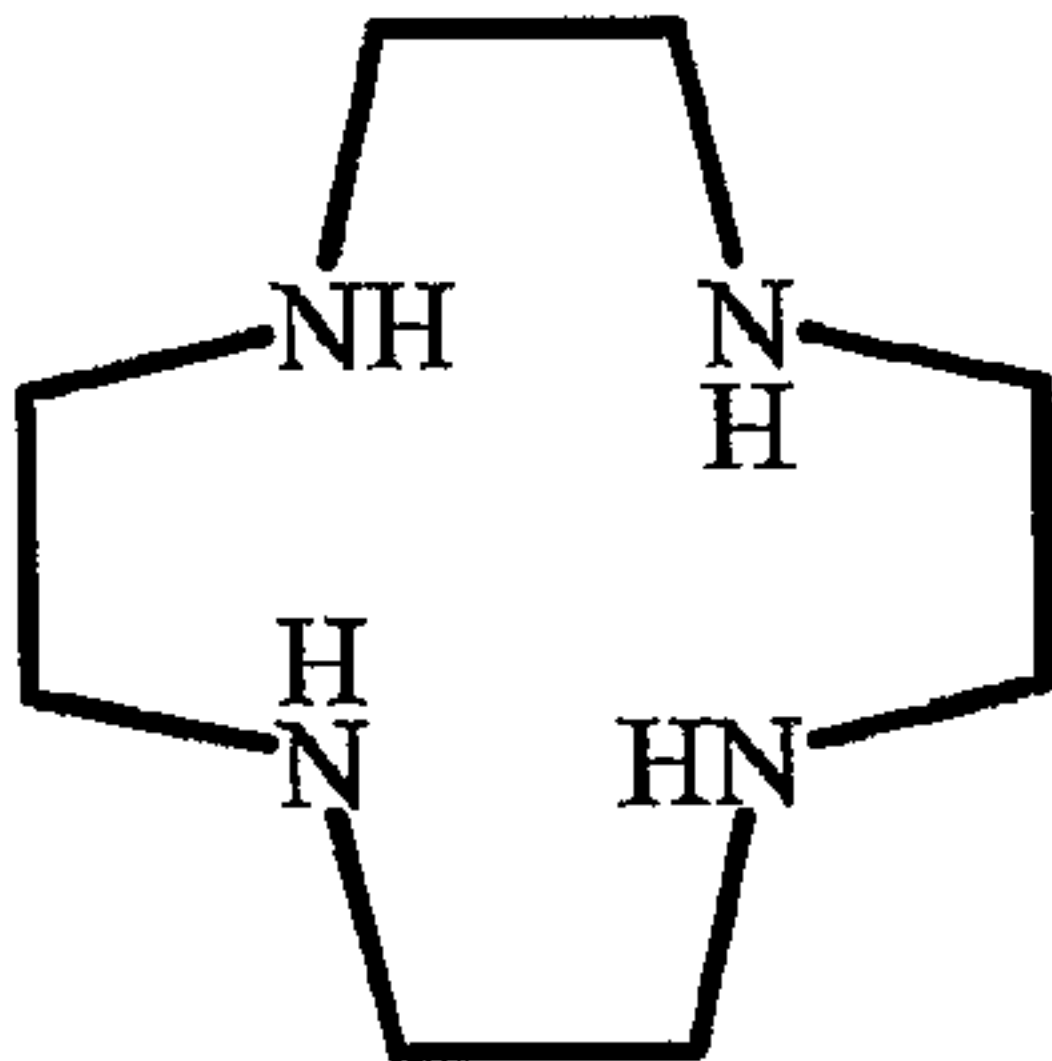
10 5.

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



(I)