

12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22) Date de dépôt : 13.06.97.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 18.12.98 Bulletin 98/51.

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

60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71) Demandeur(s) : COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE ETABLISSEMENT DE CARACTERISTIQUES SCIENTIFIQUES ET TECHNIQUES INDUSTRIELLES — FR.

72) Inventeur(s) : BAUDIN CECILE, PERLY BRUNO, GADELLE ANDREE, DEBOUZY JEAN CLAUDE et FAUVELLE FLORENCE.

73) Titulaire(s) :

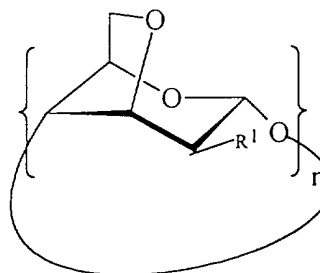
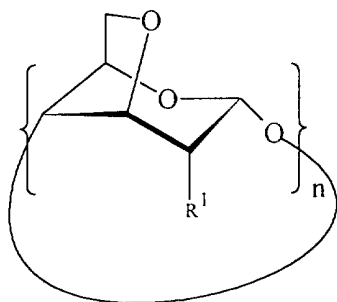
74) Mandataire(s) : BREVATOME.

54) FIXATION OU SEPARATION D'IONS, NOTAMMENT DE PB, PAR DES DERIVES DE PER (3,6 ANHYDRO) CYCLODEXTRINES.

57) L'invention concerne la fixation ou séparation d'ions, notamment de Pb, par des dérivés de per (3, 6-anhydro) cyclodextrines.

Ceci peut être effectué en mettant en contact le milieu contenant les ions à fixer ou séparer, avec un dérivé de per (3, 6-anhydro) cyclodextrine de formule:

et



dans lesquelles l'un ou moins des R<sup>1</sup> représente OCH<sub>3</sub>, les autres R<sup>1</sup> pouvant représenter OCH<sub>3</sub>, OH ou d'autres groupes, pour complexer les ions.

De préférence, pour la fixation du plomb le dérivé répond à la formule (I) avec n = 6 et tous les R<sup>1</sup> = OCH<sub>3</sub>.



**FIXATION OU SEPARATION D'IONS, NOTAMMENT DE Pb, PAR DES  
DERIVES DE PER(3,6-ANHYDRO)CYCLODEXTRINES**

**Domaine technique**

5

La présente invention concerne un procédé de fixation ou de séparation d'ions, notamment de Pb, par des dérivés de per(3,6-anhydro)cyclodextrines.

10 **Etat de la technique antérieure**

Les cyclodextrines ou cyclomaltooligosaccharides sont des composés d'origine naturelle formés par l'enchaînement d'unités glucose liés en  
15  $\alpha$ -(1,4).

De nombreux travaux ont montré que ces composés pouvaient former des complexes d'inclusion avec des molécules hydrophobes permettant ainsi leur solubilisation dans des milieux aqueux. De nombreuses  
20 applications ont été proposées pour tirer profit de ce phénomène, en particulier dans le domaine pharmaceutique, comme il est décrit par D. Duchêne "Pharmaceutical application of cyclodextrins" dans "Cyclodextrins and their industrial uses". D. Duchêne  
25 Ed., Editions de Santé, Paris, 1987, pp 213-257.

Des spécialités pharmaceutiques ont déjà été commercialisées au Japon, en Italie et plus récemment en France, sous forme de complexes dans les cyclodextrines. En France, le premier principe actif  
30 mis sur le marché sous la forme d'un complexe d'inclusion dans une cyclodextrine est le piroxicam, anti-inflammatoire commercialisé par Pierre Fabre Médicament, sous le nom de BREXIN®. Parmi les très

nombreux dérivés modifiés de ces cyclodextrines, ceux pour lesquels la cavité est retournée sur elle-même présentent des propriétés intéressantes même si leur capacité à inclure des molécules organiques est perdue  
5 ou très limitée. Des composés de ce type sont les per(3,6-anhydro)cyclodextrines.

La synthèse de ces peranhydrocyclodextrines a été décrite dès 1991 dans le document 1 : Gabelle A. et Defaye J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, (1991), 30, 78-79 ; et le document 2 : Ashton P.R., Ellwood P., Staton I. and Stoddart J.F., *Angew. Chem. Int. ed. Engl.*, (1991) 30, 80-81), et il a été montré que ces dérivés présentent des solubilités intéressantes aussi bien dans l'eau que dans les solvants organiques.  
10 Quelques études ultérieures (document 3 : Yamamura H. and Fujita K. *Chem. Pharm. Bull.*, (1991) 39, 2505-2508 ; document 4 : Yamamura H., Ezuka T., Kawase Y., Kawai M., Butsugan Y. and Fujita K., *J. Chem. Soc., Chem. Com.*, (1993) 636-637 ; et document 5 : Yamamura H. Nagaoka H., Kawai M. and Butsugan Y., *Tetrahedron Lett.* (1995) 36, 1093-1094) ont de plus montré que ces dérivés peranhydro pouvaient complexer des ions alcalins avec une sélectivité non négligeable.

Ashton et al dans *J. Org. Chem.*, 60, 1995, p. 3898-3903 ont décrit la synthèse du dérivé de peranhydro- $\beta$ -cyclodextrine substitué en position 2 par un groupe méthyle.  
25

Toutefois, cette modification chimique n'a pas été effectuée en vue d'optimiser les propriétés de complexation ou de sélectivité des peranhydrocyclodextrines.  
30

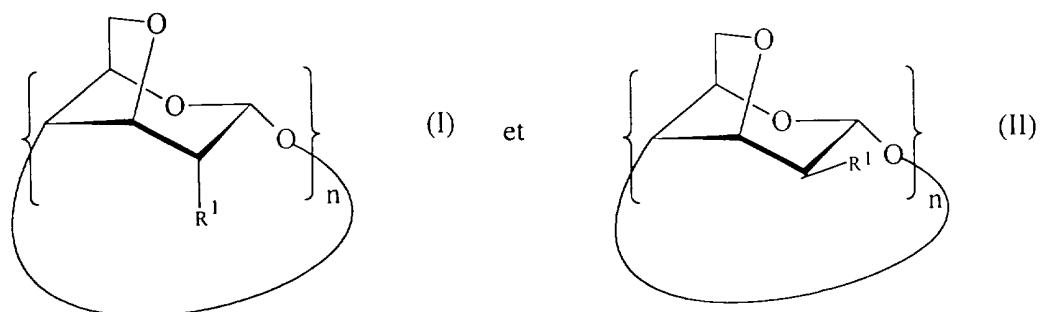
### Exposé de l'invention

La présente invention a précisément pour objet l'utilisation pour la séparation ou la fixation d'ions de dérivés de peranhydrocyclodextrines dans lesquels une modification chimique a été effectuée pour modifier leurs propriétés, en particulier leur sélectivité vis-à-vis des ions qu'elles sont susceptibles de complexer, notamment vis-à-vis du plomb.

Selon l'invention, cette modification porte sur les groupes hydroxyle présents sur cette molécule ainsi que sur la configuration du carbone C<sub>2</sub> qui peut être inversée pour conduire à des dérivés de type L-mannose.

Aussi, l'invention a pour objet un procédé de fixation ou de séparation d'ions, qui consiste à mettre en contact un milieu contenant lesdits ions avec un dérivé de per (3,6-anhydro)- cyclodextrine répondant à l'une des formules suivantes :

20



dans lesquelles l'un au moins des R<sup>1</sup> représente le groupe méthoxy et les autres R<sup>1</sup> qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules : OH, OR<sup>2</sup>, SH, SR<sup>2</sup>,

OCOR<sup>2</sup>, NH<sub>2</sub>, NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, CONH<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>2</sup>, COOH et R<sup>2</sup>, dans lesquelles R<sup>2</sup> représente un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8, pour fixer lesdits ions sous forme de complexe avec le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine et les séparer dudit milieu.

Dans le dérivé de cyclodextrine de formule (I) ou (II), les groupes hydrocarbonés aliphatiques ou aromatiques, susceptibles d'être utilisés pour R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> peuvent être de divers types. Ils sont constitués par une chaîne carbonée dans laquelle certains atomes de carbone peuvent être remplacés par un ou plusieurs hétéroatomes tels que O, S et N, et ils peuvent comporter une ou plusieurs insaturations éthyléniques ou acétyléniques. Par ailleurs, le groupe hydrocarboné peut comporter différents substituants, en particulier des groupes fonctionnels ou des atomes d'halogènes. Les groupes hydrocarbonés aromatiques peuvent être constitués par le groupe phényle et le groupe tosylo, éventuellement substitués, par exemple par des groupes alkyle de 1 à 20 atomes de carbone.

R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> peuvent en particulier représenter un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 20 atomes de carbone.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, destiné notamment à la séparation d'ions plomb, le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine est

un dérivé d' $\alpha$ -cyclodextrine, c'est-à-dire que dans les formules (I) et (II) données ci-dessus, n est égal à 6.

De préférence encore, le dérivé utilisé répond à la formule (I) dans laquelle tous les R<sup>1</sup> représentent  
5 le groupe méthoxy et n est égal à 6.

Les ions susceptibles d'être fixées ou séparés par le procédé de l'invention peuvent être de divers types ; il peut s'agir par exemple d'ions de métaux alcalins, d'actinides, de lanthanides ou de métaux  
10 polluants tels que le plomb, le mercure, le cobalt et le strontium.

Le procédé de l'invention s'applique en particulier à la séparation et à la fixation du plomb sous forme de complexe.

15 En effet, le plomb et ses dérivés polluent l'environnement et sont toxiques aussi bien chez l'animal que chez l'homme. Les principaux effets toxiques affectent le développement neurologique et le fonctionnement du système nerveux. Il est donc  
20 nécessaire de séparer et d'éliminer le plomb de l'environnement et de le stocker de manière sûre.

Par ailleurs, des produits qui permettraient d'assurer la décontamination en plomb des êtres vivants en empêchant l'action du plomb sur le système nerveux  
25 et sur d'autres organes, seraient d'un grand intérêt pour résoudre ces problèmes.

Selon l'invention, on a trouvé que les dérivés des per(3,6-anhydro)cyclodextrines répondant aux formules (I) et (II) données ci-dessus, présentaient  
30 une spécificité élevée pour le plomb et étaient capables de complexer celui-ci avec des rendements élevés pouvant atteindre 100 %, même en présence d'autres ions tels que les ions sodium.

De cette façon, on peut séparer le plomb du milieu environnant sous la forme de complexe.

Aussi, l'invention a également pour objet les complexes de plomb et de dérivés de per(3,6-anhydro)cyclodextrines de formule (I) ou (II) décrits  
5 ci-dessus.

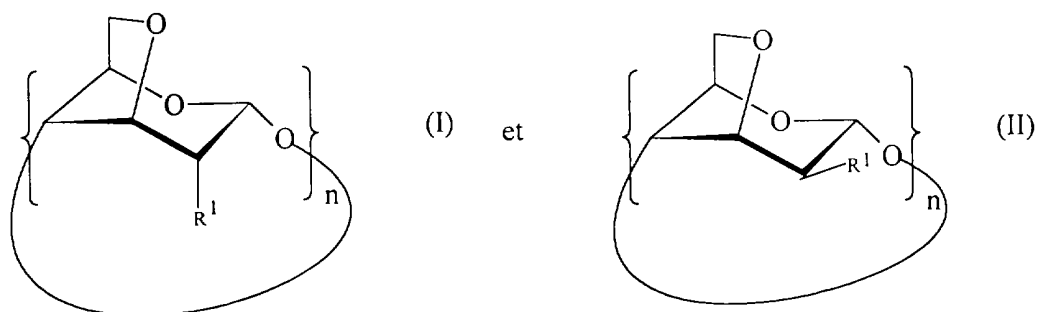
Pour mettre en oeuvre le procédé de l'invention, on peut utiliser le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine de formule (I) ou (II) sous forme  
10 de solution aqueuse ou de solution organique.

Lorsque le milieu contenant les ions à séparer ou à fixer est une solution aqueuse, on peut dissoudre le dérivé de cyclodextrine dans un solvant organique immiscible avec la solution aqueuse, par exemple dans  
15 du chloroforme, pour former le complexe dans la solution organique et le séparer facilement de la solution aqueuse.

On peut aussi utiliser le dérivé de cyclodextrine en solution aqueuse, notamment pour  
20 assurer la décontamination en plomb d'êtres vivants.

En effet, on sait que les dérivés de cyclodextrines de formule (I) ou (II) sont des composés biocompatibles. Ils peuvent donc être administrés à  
25 l'homme ou à l'animal pour assurer la fixation du plomb sous forme de complexe et éviter ainsi son interaction avec les organes du corps humain ou animal.

Aussi, l'invention a également pour objet une composition pharmaceutique pour la décontamination en plomb d'un être vivant, caractérisée en ce qu'elle  
30 comprend un dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules suivantes :



dans lesquelles l'un au moins des  $R^1$  représente le  
 groupe méthoxy et les autres  $R^1$  qui peuvent être  
 5 identiques ou différents, représentent un groupe  
 répondant à l'une des formules : OH,  $OR^2$ , SH,  $SR^2$ ,  
 $OCOR^2$ ,  $NH_2$ ,  $NR^2R^3$ ,  $CONR^2R^3$ ,  $CONH_2$ , CN,  $COOR^2$ , COOH et  
 $R^2$ , dans lesquelles  $R^2$  représente un groupe  
 hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou  
 10 insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs  
 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et  $R^3$  représente  
 un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné,  
 aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant  
 comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O,  
 15 S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8.

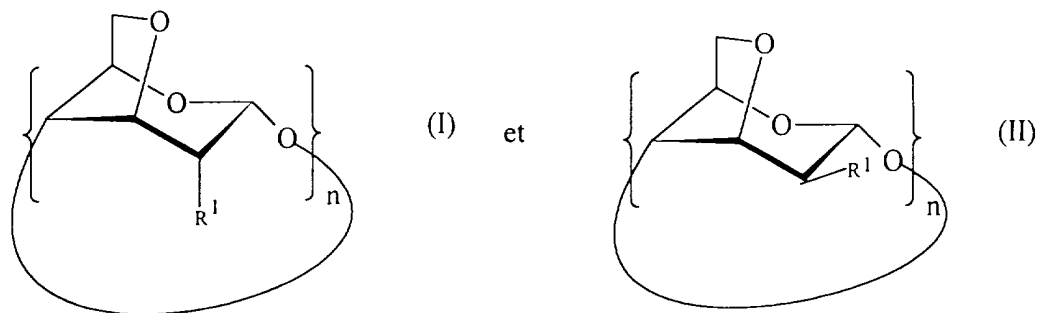
De préférence, le dérivé de per(3,6-  
 anhydro)cyclodextrine utilisé dans cette composition  
 répond à la formule (I) dans laquelle tous les  $R^1$   
 représentent le groupe méthoxy et n est égal à 6.

20 Cette composition peut être administrée par  
 voie orale ou par injection.

Les solutions aqueuses peuvent comprendre  
 jusqu'à 0,08 mol/l de dérivé de formule (I).

25 Les quantités administrées dépendront du taux  
 de contamination par le plomb et du poids du patient.

L'invention a encore pour objet les dérivés de per(3,6-anhydro)cyclodextrines, utilisables dans ce procédé, qui répondent à l'une des formules suivantes :



5 dans lesquelles l'un au moins des  $R^1$  représente le groupe méthoxy et les autres  $R^1$  qui peuvent être identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupe répondant à l'une des formules :

10 OH,  $OR^2$ , SH,  $SR^2$ ,  $OCOR^2$ ,  $NH_2$ ,  $NR^2R^3$ ,  $CONR^2R^3$ ,  $CONH_2$ , CN,  $COOR^2$ , COOH et  $R^2$ , dans lesquelles  $R^2$  représente un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et  $R^3$  représente

15 un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8 à condition que tous les  $R^1$  ne représentent pas  $OCH_3$  lorsque  $n = 7$  et que le

20 dérivé répond à la formule (I).

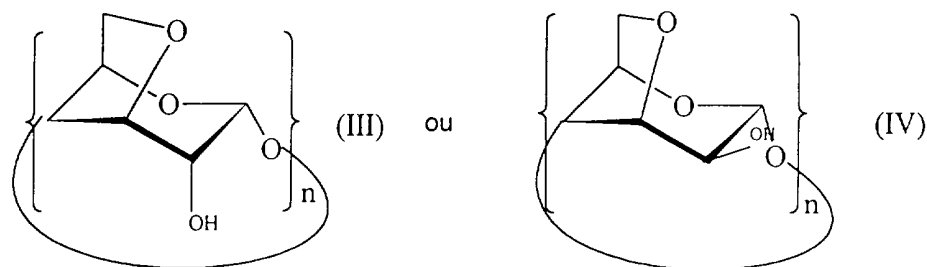
Les dérivés de cyclodextrine utilisés dans l'invention peuvent être préparés par différents procédés.

Lorsque le dérivé de cyclodextrine répond à la

25 formule (I) ou (II) donnée ci-dessus dans laquelle au

moins l'un des  $R^1$  représente le groupe méthoxy, les autres  $R^1$  représentant OH ou  $OCH_3$  et n étant égal à 6, 7 ou 8, ceux-ci peuvent être préparés par un procédé comprenant les étapes suivantes :

- 5 - 1) faire réagir une peranhydrocyclodextrine répondant à l'une des formules :



10

dans lesquelles n est égal à 6, 7 ou 8, avec un hydrure de métal alcalin pour convertir le(s) groupe(s) OH en groupe(s) OM avec M représentant un métal alcalin ;

15

- 2) faire réagir la peranhydrocyclodextrine modifiée obtenue en 1) avec un halogénure de méthyle de formule  $CH_3X$  dans laquelle X représente un atome d'halogène ; et

20

- 3) faire réagir si nécessaire la peranhydrocyclodextrine obtenue en 2) avec un ou plusieurs réactifs pour la substituer par des groupes  $R^1$  différents de  $OCH_3$ .

Pour effectuer l'étape 2), on utilise la quantité nécessaire de  $CH_3X$  pour modifier un ou plusieurs des groupe OH de la cyclodextrine.

25

Lorsque le dérivé de cyclodextrine répond à la formule (I) ou (II) donnée ci-dessus dans laquelle les

autres  $R^1$  représentent  $OR^2$  avec  $R^2$  ayant la signification donnée ci-dessus sauf  $CH_3$ , on procède comme précédemment pour introduire le(s) groupe(s)  $OCH_3$ , puis on fait réagir ensuite le dérivé avec un  
 5 halogénure de formule  $R^2X$  dans laquelle  $R^2$  a la signification donnée ci-dessus et  $X$  est un atome d'halogène.

Lorsque le dérivé de cyclodextrine répond à la formule (I) ou (II) dans laquelle les autres  $R^1$   
 10 représentent  $OCOR^2$ , on procède comme précédemment pour introduire tout d'abord les groupes méthoxy, puis on fait réagir ensuite le dérivé méthylé avec un halogénure ou anhydride d'acide de formules  $R^2COX$  ou  $(R^2CO)_2O$  dans lesquelles  $R^2$  a la signification donnée  
 15 ci-dessus et  $X$  représente un atome d'halogène, pour remplacer les hydroxyles restants par  $OCOR^2$ .

Lorsque l'on veut préparer un dérivé de cyclodextrine dans lequel le(s) autre(s)  $R^1$  représentent un atome d'halogène ou un groupe de  
 20 formule  $SH$ ,  $SR^2$ ,  $NH_2$ ,  $NR^2R^3$ ,  $CONR^2R^3$ ,  $CONH_2$ ,  $CN$ ,  $COOR^2$ ,  $COOH$ , ou  $R^2$ , avec  $R^2$  et  $R^3$  ayant les significations données ci-dessus, et  $n$  est égal à 6, 7 ou 8, on peut effectuer les étapes suivantes en partant d'une peranhydrocyclodextrine partiellement méthylée, c'est-  
 25 à-dire dans laquelle l'un au moins des  $R^1$  représente  $OCH_3$  et les autres  $R^1$  représentent  $OH$ , et en effectuant les étapes suivantes :

1) faire réagir cette peranhydrocyclodextrine avec un hydrure de métal alcalin pour convertir le(s)  
 30 groupe(s)  $OH$  en groupe(s)  $OM$  avec  $M$  représentant un métal alcalin ;

2) faire réagir la peranhydrocyclodextrine modifiée obtenue en 1) avec un chlorure de formule

$\text{ClSO}_2\text{R}^2$  avec  $\text{R}^2$  ayant la signification donnée ci-dessus, pour obtenir le dérivé de formule (I) ou (II) dans laquelle l'un au moins des  $\text{R}^1$  est un groupe de formule  $\text{OSO}_2\text{R}^2$  ; et

5           3) faire réagir le dérivé obtenu dans la deuxième étape avec un ou plusieurs réactifs appropriés pour remplacer  $\text{OSO}_2\text{R}^2$  par le groupe  $\text{R}^1$  voulu.

Dans ce procédé on transforme tout d'abord la per(3,6-anhydro)cyclodextrine en alcoolate par action  
10 d'hydrure de métal alcalin, puis on convertit cet alcoolate en dérivé comportant un groupe partant de formule  $\text{OSO}_2\text{R}^2$ , que l'on fait réagir ensuite en une ou plusieurs étapes avec un ou plusieurs réactifs appropriés pour remplacer ce groupe partant par le  
15 groupe  $\text{R}^1$  voulu.

Ainsi, dans le cas où  $\text{R}^1$  doit représenter  $\text{NH}_2$ , on peut faire réagir  $\text{N}_3\text{M}$  et le composé défini en 2). Le composé ainsi obtenu appelé azide peut subir une hydrogénation catalytique ou être traité en présence  
20 d'ammoniac  $\text{NH}_3$ , afin d'obtenir le produit où  $\text{R}^1$  doit représenter  $\text{NH}_2$ .

Le produit où  $\text{R}^1$  doit représenter  $\text{NR}^2\text{R}^3$  est obtenu en faisant réagir le composé défini en 2) sur le composé  $\text{NHR}^2\text{R}^3$ .

25           Dans le cas où  $\text{R}^1$  doit représenter  $\text{SH}$  ou  $\text{SR}^2$ , on peut faire réagir le composé défini en 2) avec un halogénure  $\text{X}^-$ , ce qui donne le composé avec ( $\text{R}^1 = \text{X}$ ), que l'on fait ensuite réagir avec  $\text{HS}^-$  ou  $\text{R}^2\text{S}^-$  pour donner un composé où  $\text{R}^1$  représentera  $\text{SH}$  ou  $\text{SR}^2$ .

30           Lorsque  $\text{R}^1$  doit représenter un groupe hydrocarboné, on fait réagir avec  $\text{R}_2^1\text{LiCu}$  ( $\text{R}^1$  représente un groupe hydrocarboné) pour donner un composé final où  $\text{R}^1$  représente alors un groupe hydrocarboné.

De même, le composé où  $R^1$  représente un halogène peut réagir avec  $CN^-$  pour donner un composé final où  $R^1$  représentera CN.

De même, le composé où  $R^1$  représente CN peut  
5 par hydrolyse ménagée donner un composé où  $R^1$  représentera  $CONH_2$ . Le composé où  $R^1$  représente CN peut par hydrolyse complète donner un composé où  $R^1$  représentera COOH.

Le composé où  $R^1$  représente COOH peut par  
10 estérification donner un composé où  $R^1$  représentera  $COOR^2$ .

Le composé où  $R^1$  représente COOH peut réagir  
sur  $NHR^2R^3$  en présence de DCC  
(dicyclohexylcarbodiimide) pour donner un composé où  $R^1$   
15 représentera  $NR^2R^3$ .

Les dérivés de cyclodextrine de l'invention  
présentent de nombreux avantages. En particulier  
lorsqu'ils sont persubstitués, c'est-à-dire lorsque  
tous les  $R^1$  sont différents du groupe OH, on a des  
20 dérivés qui présentent une bonne solubilité dans les solvants organiques tels que le chloroforme, l'acétone, le tétrahydrofurane etc. Cette solubilité est intéressante pour leur utilisation dans la séparation ionique car elle permet de réaliser la séparation par  
25 des procédés d'échanges liquide-liquide qui sont bien connus dans la technique.

Par ailleurs, la possibilité d'introduire un ou  
plusieurs groupes chimiques particuliers permet de  
construire sur mesure des agents complexants pour des  
30 ions très divers. Cette facilité est de plus amplifiée par le fait que les trois cyclodextrines naturelles qui peuvent être utilisées comme matière de base, ont des diamètres de cavité différents qui peuvent apporter une

sélection supplémentaire en rapport avec la taille des ions à séparer.

Les produits de départ de formules (III) ou (IV) utilisés dans l'invention peuvent être préparés par des procédés classiques tels que ceux décrits dans les documents 1 et 2 précités de Gadelle A. et al. et de Ashthon P. R. et al.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront mieux à la lecture des exemples qui suivent, donnés à titre illustratif et non limitatif en référence au dessin annexé.

#### **Brève description du dessin**

Les figures 1(a), 1(b) et 1(c) sont des spectres de résonance magnétiques nucléaire (RMN) du proton du dérivé de l'exemple 1 seul (a), ou en présence de 1 mmol/L de nitrate de plomb ou en présence de 3 mmol/L de nitrate de plomb.

#### **Exposé détaillé des modes de réalisation**

Exemple 1 : Préparation de l'hexakis (3,6-anhydro-2-0-méthyl) cyclomaltohexaose.

Ce composé répond à la formule (I) donnée ci-dessus dans laquelle tous les  $R^1$  représentent  $OCH_3$  et  $n$  est égal à 6.

On pèse 50 mg (0,057 mmol) d'hexakis (3,6-anhydro)cyclomaltohexaose séché sous vide à  $120^{\circ}C$  pendant 48 heures, on y ajoute 10 ml de diméthylformamide (DMF) anhydre et on chauffe la solution pendant 15 minutes à  $70^{\circ}C$  jusqu'à l'obtention d'une dispersion. Dans un autre ballon, on pèse 82 mg

d'hydrure de sodium dispersés dans l'huile auxquels on ajoute 10 ml de DMF anhydre. Sous agitation, on ajoute dans ce dernier ballon à la seringue la suspension d'hexakis(3,6-anhydro)cyclomaltohexaose. Après 25 minutes d'agitation, on additionne à la seringue 200 µl d'iodure de méthyle  $\text{CH}_3\text{I}$  (3 mmol). Après 15 minutes d'agitation, on évapore le solvant et on dissout le résidu dans l'eau. La solution est lavée au chloroforme afin d'éliminer les huiles. On lyophilise la partie aqueuse. Celle-ci est chromatographiée sur la colonne PBMN polyamine fabriquée par Y.M.C. en utilisant un gradient 0 à 30 % d'eau dans l'acétonitrile, et caractérisée par résonance magnétique nucléaire du proton à 500 MHz, à une température de 298 K et à une concentration de 3 mmol/L dans  $\text{D}_2\text{O}$ .

Les résultats obtenus sont représentés sur la figure 1(a).

#### Exemple 2 : Formation de complexe de plomb

On ajoute à une solution aqueuse du dérivé perméthylé obtenu dans l'exemple 1, une solution aqueuse de nitrate de plomb de façon à obtenir une solution aqueuse comprenant 3 mmol/L de dérivé perméthylé et 1 mmol/L de nitrate de plomb. On analyse la solution obtenue par résonance magnétique nucléaire dans les mêmes conditions que celles de l'exemple 1 (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 298K).

Les résultats obtenus sont donnés sur la figure 1(b).

Dans ce cas, l'échange est suffisamment lent par rapport au temps d'observation de la RMN pour observer les deux signaux correspondant à la

cyclodextrine libre (figure 1(a)) et au complexe (figure 1(b)). Les surfaces respectives des parties libre et complexée représentent 2 pour 1, ce qui signifie que tout le plomb présent est complexé.

5 Sur la figure 1(b), une séparation nette entre la cyclodextrine libre et complexée est visible pour le proton H<sub>1</sub> seulement. L'élargissement des signaux est caractéristique d'un échange lent.

#### 10 Exemple 3 : Formation d'un complexe de plomb.

On suit le même mode opératoire que dans l'exemple 2, mais la solution aqueuse comprend 3 mmol/L du dérivé perméthylé de l'exemple 1 et 3 mmol/L de nitrate de plomb.

15 Le spectre RMN du proton est représenté sur la figure 1 (c).

De même, dans ce cas, seuls les signaux du complexe sont visibles. Un seul signal élargi est observé pour le H<sub>1</sub>. Un tel comportement est observable  
20 pour une constante d'affinité extrêmement élevée.

#### Exemple 4 : Formation du complexe de plomb

On suit le même mode opératoire que dans l'exemple 3, mais on ajoute de plus du nitrate de sodium de façon à obtenir une solution aqueuse  
25 comprenant :

- 3 mmol/L du dérivé perméthylé de l'exemple 1.
- 3 mmol/L de nitrate de plomb, et
- 3 mmol/L de nitrate de sodium.

30 Le spectre de RMN du complexe obtenu est identique à celui représenté sur la figure 1(c).

Ainsi, le spectre RMN du complexe n'est pas modifié par la présence de nitrate de sodium 3mM. Ce

résultat est de toute première importance en vue d'applications dans le domaine biologique car il montre que le plomb peut être complexé même en présence d'un excès d'ions sodium.

5 Les résultats de RMN obtenus dans les exemples 2 à 4 montrent que la constante d'affinité du dérivé perméthylé de l'exemple 1 pour le Pb est très supérieure à celle que l'on obtient avec l'hexakis (3,6-anhydro)cyclomaltohexaose de départ, celle-ci étant  
10 de l'ordre de  $10^5$  dans le cas du dérivé perméthylé et de l'ordre de 2500 dans le cas de la per(anhydro)cyclodextrine de départ.

Ce dérivé perméthylé est donc très intéressant, notamment pour la décontamination du plomb chez les  
15 êtres vivants.

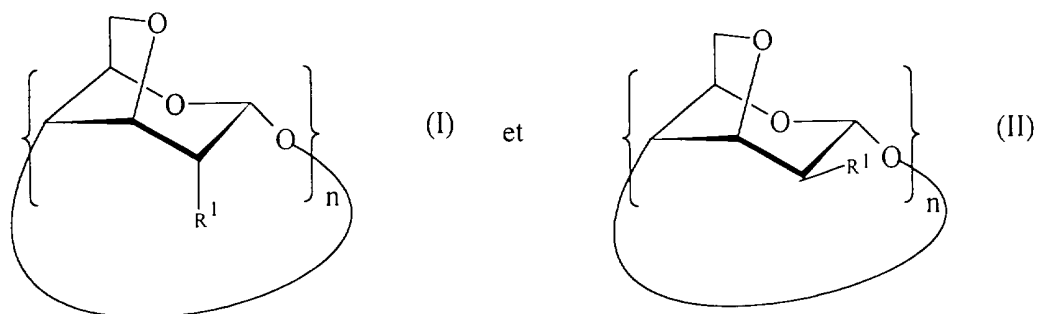
En effet, il n'est ni toxique, ni hémolytique, alors que la per(3,6-anhydro)cyclodextrine non méthylée correspondante est hémolytique. Par ailleurs, il peut complexer le plomb même en présence de teneurs  
20 importantes de sodium.

## LISTE DES DOCUMENTS CITES

- Document 1 : Gadelle A. et Defaye J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1991, 30, pages 79-79.
- Document 2 : Ashton P.R., Ellwood P., Staton I and Stoddart J.F., *Angew. Chem. Int. ed. Engl.*, 1991, 30, page 80-81.
- Document 3 : Yamamura H. and Fujita K., *Chem. Pharm. Bull.*, 1991, 39, pages 2505-2508.
- Document 4 : Yamamura H., Esuka T., Kawase Y., Kawai M., Butsugan Y. and Fujita K., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1993, pages 636-637.
- Document 5 : Yamamura H., Nagaoka H., Kawai M and Butsugan Y., *Tetrahedron Lett.*, 1995, 3b, pages 1093-1094.
- Document 6 : Ashton et al, *J. Org. Chem.*, 1995, 60, pages 3898-3903.

## REVENTICATION

1. Procédé de fixation ou de séparation d'ions consistant à mettre en contact un milieu contenant  
 5 lesdits ions avec un dérivé de per (3,6-anhydro)-cyclodextrine répondant à l'une des formules suivantes :



10 dans lesquelles l'un au moins des  $R^1$  représente le groupe méthoxy et les autres  $R^1$  qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe  
 répondant à l'une des formules :  $OH$ ,  $OR^2$ ,  $SH$ ,  $SR^2$ ,  $OCOR^2$ ,  $NH_2$ ,  $NR^2R^3$ ,  $CONR^2R^3$ ,  $CONH_2$ ,  $CN$ ,  $COOR^2$ ,  $COOH$  et  
 15  $R^2$ , dans lesquelles  $R^2$  représente un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs  
 hétéroatomes choisis parmi  $O$ ,  $S$  et  $N$ , et  $R^3$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné,  
 20 aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi  $O$ ,  
 $S$  et  $N$ , et  $n$  est égal à 6, 7 ou 8,  
 pour fixer lesdits ions sous forme de complexe avec le  
 25 dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine et les séparer dudit milieu.

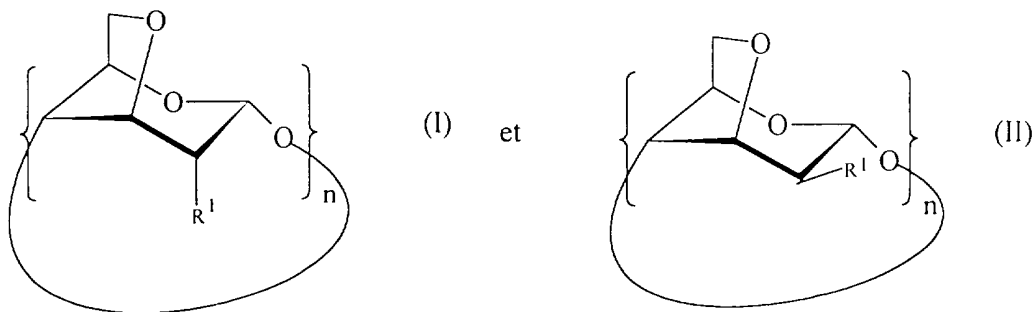
2. Procédé selon la revendication 1 dans lequel lesdits ions sont des ions de plomb.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2 dans lequel n est égal à 6.

5 4. Procédé selon la revendication 1 ou 2 dans lequel le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répond à la formule (I) dans laquelle tous les  $R^1$  représentent le groupe méthoxy et n est égal à 6.

10 5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel ledit milieu étant une solution aqueuse, le dérivé de cyclodextrine est dissous dans un solvant organique immiscible avec la solution aqueuse.

15 6. Composition pharmaceutique pour la décontamination en plomb d'un être vivant, caractérisée en ce qu'elle comprend un dérivé de per(3,6-anhydro)-cyclodextrine répondant à l'une des formules suivantes :

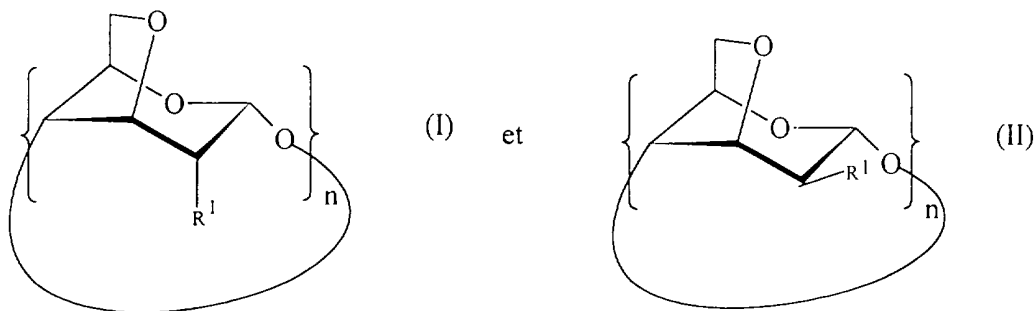


20 dans lesquelles l'un au moins des  $R^1$  représente le groupe méthoxy et les autres  $R^1$  qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules : OH,  $OR^2$ , SH,  $SR^2$ ,  
 25  $OCOR^2$ ,  $NH_2$ ,  $NR^2R^3$ ,  $CONR^2R^3$ ,  $CONH_2$ , CN,  $COOR^2$ , COOH et

$R^2$ , dans lesquelles  $R^2$  représente un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et  $R^3$  représente  
 5 un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8.

7. Composition pharmaceutique selon la  
 10 revendication 6, dans laquelle le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répond à la formule (I) dans laquelle tous les  $R^1$  représentent le groupe méthoxy et n est égal à 6.

8. Complexe de plomb et d'un dérivé de per  
 15 (3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules suivantes.



dans lesquelles l'un au moins des  $R^1$  représente le  
 20 groupe méthoxy et les autres  $R^1$  qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules : OH,  $OR^2$ , SH,  $SR^2$ ,  $OCOR^2$ ,  $NH_2$ ,  $NR^2R^3$ ,  $CONR^2R^3$ ,  $CONH_2$ , CN,  $COOR^2$ , COOH et  
 25  $R^2$ , dans lesquelles  $R^2$  représente un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou

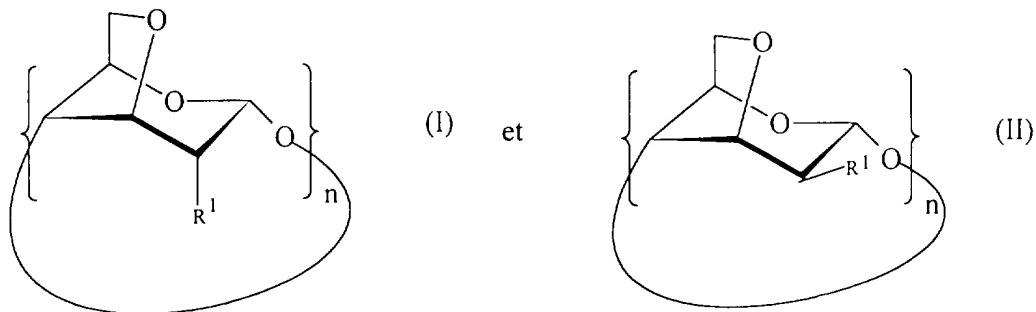
insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et  $R^3$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant  
 5 comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8.

9. Complexe selon la revendication 8, dans lequel n est égal à 6.

10. Complexe selon la revendication 8, dans lequel le dérivé de per(3,6-anhydro) cyclodextrine répond à la formule (I) dans laquelle tous les  $R^1$  représente le groupe méthoxy et n est égal à 6.

11. Dérivé de per(3,6 anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules suivantes :

15

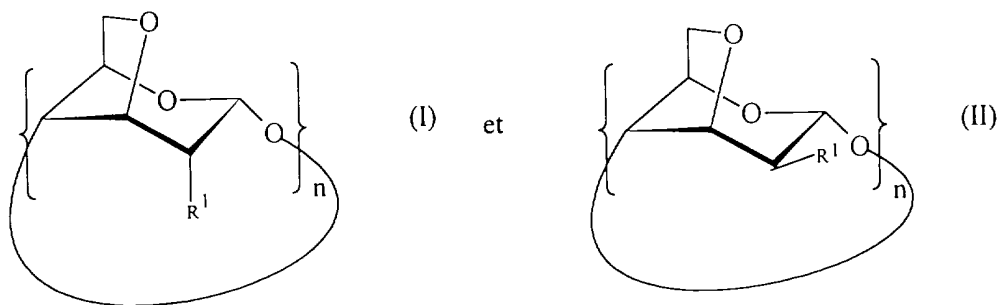


dans lesquelles l'un au moins des  $R^1$  représente le groupe méthoxy et les autres  $R^1$  qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe  
 20 répondant à l'une des formules : OH,  $OR^2$ , SH,  $SR^2$ ,  $OCOR^2$ ,  $NH_2$ ,  $NR^2R^3$ ,  $CONR^2R^3$ ,  $CONH_2$ , CN,  $COOR^2$ , COOH et  $R^2$ , dans lesquelles  $R^2$  représente un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs  
 25 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et  $R^3$  représente

un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8 à condition que tous les  $R^1$  ne représentent pas  $OCH_3$  lorsque  $n = 7$  et que le dérivé répond à la formule (I).

12. Dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine selon la revendication 11 répondant à la formule (I) dans laquelle tous les  $R^1$  représentent le groupe  $OCH_3$  et n est égal à 6.

13. Procédé de préparation d'un dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine de formule (I) ou (II) :

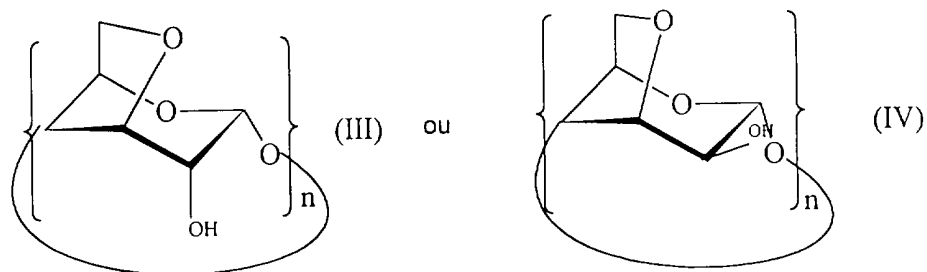


dans lesquelles l'un au moins des  $R^1$  représente le groupe méthoxy et les autres  $R^1$  qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules :  $OH$ ,  $OR^2$ ,  $SH$ ,  $SR^2$ ,  $OCOR^2$ ,  $NH_2$ ,  $NR^2R^3$ ,  $CONR^2R^3$ ,  $CONH_2$ ,  $CN$ ,  $COOR^2$ ,  $COOH$  et  $R^2$ , dans lesquelles  $R^2$  représente un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et  $R^3$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant

comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O,  
S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8,

comprenant les étapes suivantes :

- 1) faire réagir une peranhydrocyclodextrine  
5 répondant à l'une des formules :

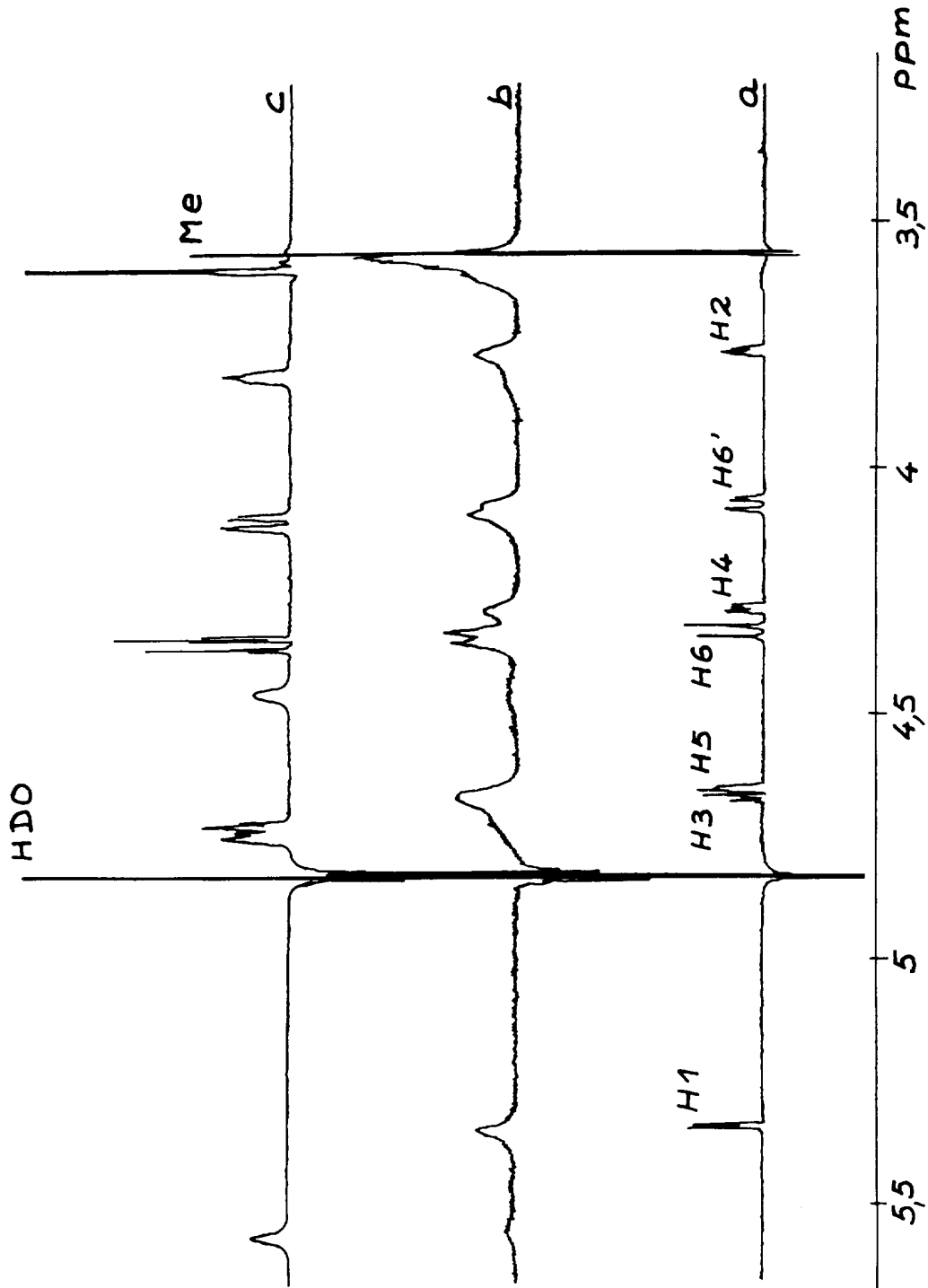


dans lesquelles n est égal à 6, 7 ou 8,

- 10 avec un hydrure de métal alcalin pour convertir le(s)  
groupe(s) OH en groupe(s) OM avec M représentant un  
métal alcalin ;

- 2) faire réagir la peranhydrocyclodextrine  
modifiée obtenue en 1) avec un halogénure de méthyle de  
15 formule  $\text{CH}_3\text{X}$  dans laquelle X représente un atome  
d'halogène ; et

- 3) faire réagir si nécessaire la  
peranhydrocyclodextrine obtenue en 2) avec un ou  
plusieurs réactifs pour la substituer par des groupes  
20  $\text{R}^1$  différents de  $\text{OCH}_3$ .



INSTITUT NATIONAL

RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

de la PROPRIETE INDUSTRIELLE

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

FA 547123  
FR 9707339

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	H. YAMAMURA ET AL.: "A cyclodextrin derivative with cation carrying ability: Heptakis(3,6-anhydro)-beta-cyclodextrin 2-O-p-Phenylazobenzoate" CHEMISTRY LETTERS, vol. 9, 1996, JP, pages 799-800, XP002055552 * le document en entier *	1
A	F. FAUVELLE ET AL.: "Letter: Electrospray ionisation and matrix-assisted laser desorption/ionisation mass spectrometric studies of cation complexation with per-3,6-anhydro-alpha-cyclodextrin" EUROPEAN MASS SPECTROMETRY, vol. 2, no. 6, 1996, pages 381-384, XP002055553 * page 381, colonne de gauche, ligne 5 - ligne 15 * * page 382; figure 1; tableau *	1-3,6,8,9
A,D	P. R. ASHTON ET AL.: "A novel approach to the synthesis of some chemically modified cyclodextrins" J. ORG. CHEM., vol. 60, 1995, USA, pages 3898-3903, XP002013616 * le document en entier *	11,12
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		C08B B01J C02F A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
13 février 1998		Mazet, J-F
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)