

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 32698 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 493/18; C07H 19/01**

(43) Date de publication :
02.10.2011

(21) N° Dépôt :
33753

(22) Date de Dépôt :
07.04.2011

(30) Données de Priorité :
16.09.2008 FR 08/05062

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/FR2009/051729 15.09.2009

(71) Demandeur(s) :
SANOFI-AVENTIS, 174 avenue de France F-75013 Paris (FR)

(72) Inventeur(s) :
GROSSI, Pierre, Jean ; HOFF, Christian ; ROVERA, Jean-Claude ; SOLE, Raphaël

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

(54) Titre : **PROCEDE DE PREPARATION DU 1,6:2,3-DIANHYDRO-BETA-D-MANNOPYRANOSE**

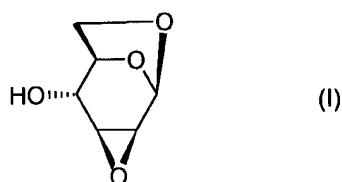
(57) Abrégé : **PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DU 1,6:2,3-DIANHYDRO-β-D-MANNOPYRANOSE, CARACTÉRISÉ EN CE QU'IL COMPREND UNE ÉTAPE DE CYCLISATION DU COMPOSÉ C DANS LEQUEL R REPRÉSENTE UN GROUPE ALKYLE ET R' REPRÉSENTE UN AGENT ACTIVANT, DANS UN MÉLANGE ALCOOL/ALCOOLATE EN CONDITIONS ANHYDRES.**

RESUME

Procédé de préparation du 1,6:2,3-dianhydro- β -D-mannopyranose, caractérisé en ce qu'il comprend une étape de cyclisation du composé C dans lequel R représente un groupe alkyle et R' représente un agent activant, dans un mélange alcool/alcoolate en conditions anhydres.

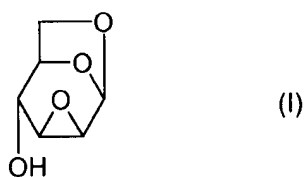
PROCEDE DE PREPARATION DU 1,6:2,3-DIANHYDRO- β -D-MANNOPYRANOSE

La présente invention se rapporte à un nouveau procédé de préparation du
 5 1,6:2,3-dianhydro- β -D-mannopyranose, désigné ci-après « époxyde de Cerny » ou
 « composé (I) » et répondant à la formule suivante, dans laquelle les traits en gras
 représentent des liaisons situées au-dessus du cycle pyranosique :

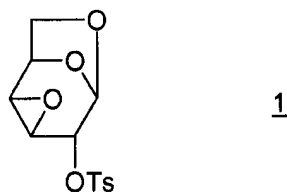


10

ou encore, selon une autre représentation :



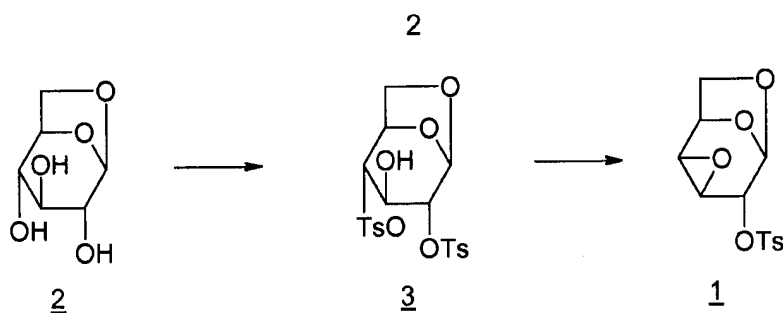
15 Le composé (I), et plus généralement les composés de la famille des 1,6:(2,3 et
 3,4)-dianhydro- β -D-hexopyranoses, ont essentiellement été décrits par un chimiste
 tchèque, Miloslav Cerny. On trouve dans la littérature trois voies d'accès à l'époxyde de
 Cerny (I) à partir du composé 1 (1,6:3,4-dianhydro-4-O-tosyl- β -D-galactopyranose):



20

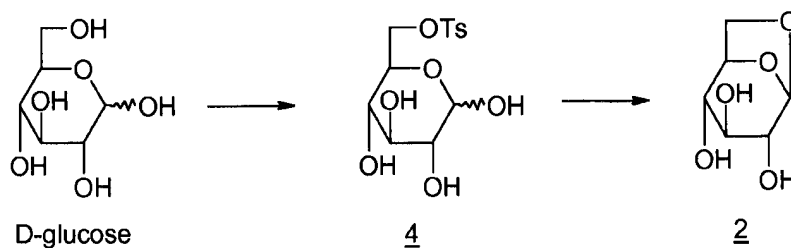
On obtient le composé 1 à partir du lévoglucosane 2 (ou 1,6-anhydro- β -D-
 glucopyranose), comme représenté ci-dessous (M. Cerny *et al.*, Collect. Czech. Chem.
 Commun., 1961, vol. 26, p. 2542-2550) :

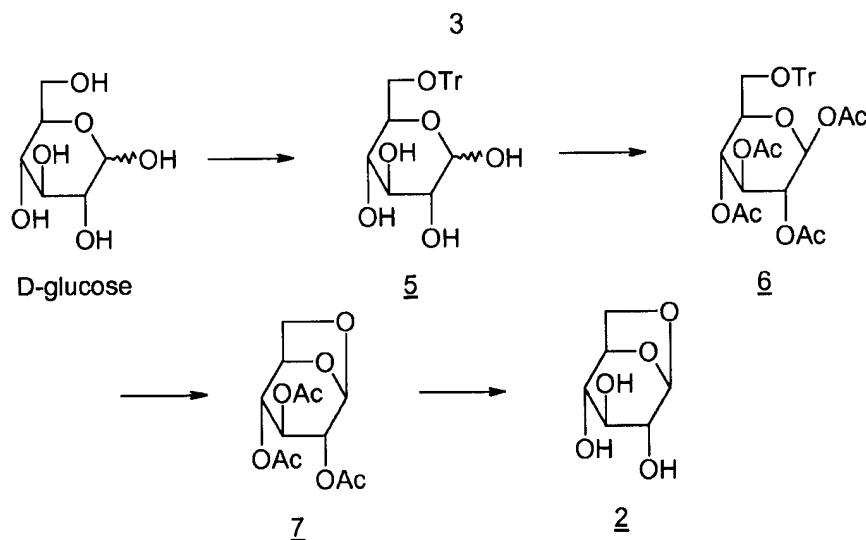
25



Le dérivé ditosylé 3 (1,6-anhydro-2,4-di-O-tosyl- β -D-glucopyranose) est obtenu sélectivement (80%). Les 20% restant sont essentiellement composés du dérivé 5 tritosylé. Le rendement global pour la transformation du composé 2 en composé 1 est de 55%.

Les voies d'accès au lévoglucosane 2 sont nombreuses ; les plus utilisées industriellement sont, outre la pyrolyse de l'amidon et de la cellulose décrite depuis les 10 années 1960, les cyclisations en milieu basique ou acide du D-glucose, représentées ci-dessous :





Cyclisation en milieu acide

5 : 6-O-trityl-D-glucopyranose

5 6 : 1,2,3,4-tétra-O-acétyl-6-O-trityl-β-D-glucopyranose

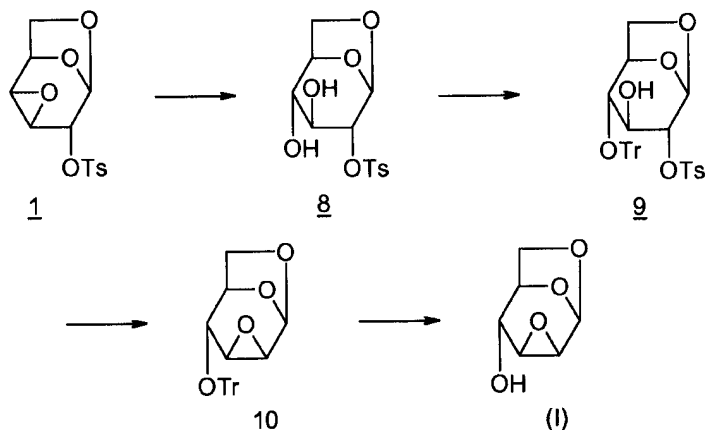
7 : 1,6-anhydro-2,3,4-tri-O-acétyl-β-D-glucopyranose

La cyclisation en milieu basique (M.A. Zottola *et al.*, J. Org. Chem., 1989, vol. 54, p. 6123-6125 ; M. Akagi *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 1962, vol. 10, p. 905-909) se traduit par un rendement faible (15%). De plus il est nécessaire d'acétyler le lévoglucosane 2 brut pour permettre son isolement. Quant à la voie de cyclisation en milieu acide (M.V. Rao *et al.*, Carbohydrate Research, 1987, vol. 162, 141-144 ; R.L. Wistler *et al.*, Methods Carbohydr. Chem., 1972, vol. 6, p. 411-412 ; E. Zara-Kaczian *et al.*, 1982, vol. 111, no. 3, p. 271-283 ; E. Zara-Kaczian *et al.*, Acta Chemica Acad. Scient. Hung., 1978, vol. 96, no. 3, p. 311-313), elle est décrite avec un meilleur rendement (70%), mais elle comporte deux étapes de plus.

Les trois voies d'accès à l'époxyde de Cerny (I) à partir du composé 1 sont les suivantes.

4

Voie 1 :



8 : 1,6-anhydro-2-O-tosyl-β-D-glucopyranose

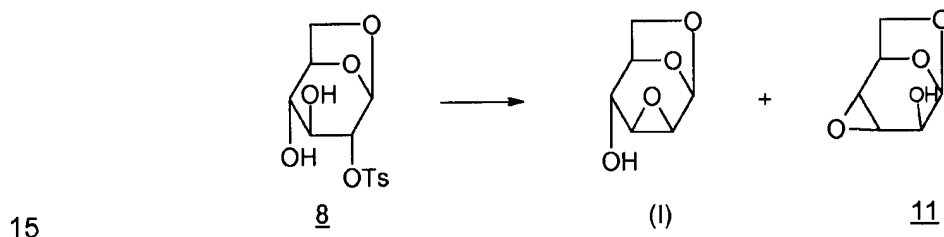
5

9 : 1,6-anhydro-2-O-tosyl-4-O-trityl-β-D-glucopyranose

10 : 1,6:2,3-dianhydro-4-O-trityl-β-D-glucopyranose

Outre le nombre d'étapes nécessaires pour parvenir à l'époxyde de Cerny (I), cet enchaînement comporte, entre autres, la difficulté d'hydrolyser sélectivement la fonction 10 anhydro-3,4 lors de la première étape. L'hydroxyle en position 4 du dérivé monotosylé **8** est ensuite protégée par un groupement trityle (Tr) afin d'éviter la migration de l'époxyde lors de la cyclisation en présence d'éthylate de sodium (EtONa).

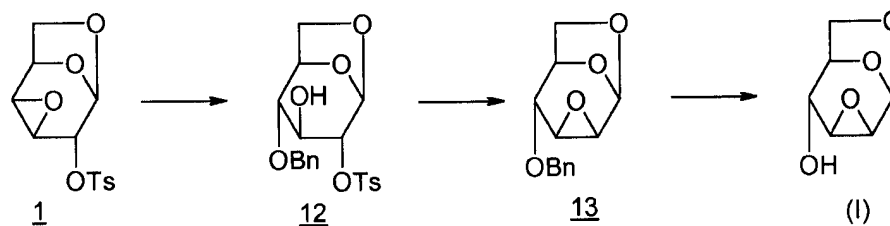
Voie 2 :



15

D'après M. Cerny *et al.* (Synthesis, 1972, 698-699), l'époxyde de Cerny (I) peut être obtenu à partir du dérivé **8** en présence de résine Amberlite IRA 400 / OH⁻. Toutefois, un contact prolongé avec la résine entraîne la migration de l'époxyde en 20 position 3,4 et la formation du dérivé **11** (1,6:3,4-dianhydro-β-D-altropyranose). Il subsiste ainsi la difficulté d'obtenir sélectivement le composé (I). Le composé de départ **8** est lui-aussi difficile à obtenir sélectivement, comme mentionné précédemment.

Voie 3 :



12 : 1,6-anhydro-4-O-benzyl-2-O-tosyl-β-D-glucopyranose

5

13 : 1,6:2,3-dianhydro-4-O-benzyl-β-D-mannopyranose

Cette variante permet la cyclisation en dérivé dianhydro 13 sans migration d'époxyde (T. Trnka *et al.*, Collect. Czech. Chem. Commun., 1971, vol. 36, p. 2216-2225 ; M. Cerny *et al.*, Collect. Czech. Chem. Commun., 1968, vol. 33, p. 1143-1156).
 10 Elle comporte néanmoins un grand nombre d'étapes pour fournir l'époxyde de Cerny (I) à partir du D-glucose.

En conclusion, les trois voies d'accès décrites ci-dessus pour la préparation de l'époxyde de Cerny (I) comptent respectivement 10, 8 et 9 étapes à partir du D-glucose
 15 (en utilisant, pour l'obtention du lévoglucosane 2, la cyclisation en milieu acide, qui est la voie décrite avec le meilleur rendement) et ont pour rendement global, respectivement pour les voies 1, 2 et 3, 0,5%, 10% et 13%.

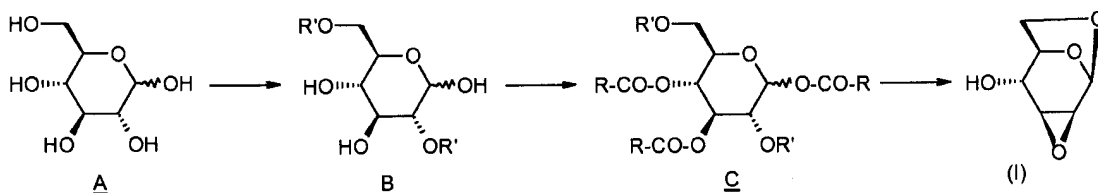
Par ailleurs, V. Bailliez *et al.* ont décrit dans Synthesis, 2003, No. 7, 1015-1017
 20 une voie d'accès au 1,6:3,4-dianhydro-β-D-altropyranose, qui s'accompagne d'une formation minoritaire de 1,6:2,3-dianhydro-β-D-mannopyranose en tant que sous-produit. Selon ces auteurs, l'époxyde de Cerny peut être formé à partir d'un précurseur préalablement cyclisé entre les positions 1 et 6, ou bien un précurseur N-1 de l'époxyde de Cerny acétylé en position 4 peut être obtenu, à hauteur de 5%, en plusieurs étapes à
 25 partir de 1,3,4-tri-O-acétyl-2,6-di-O-tosyl glucose soumis à de l'alumine, irradiation sous microondes et per-O-acétylation.

E.W. Holla *et al.* ont également décrit, dans Synlett, 1992, 413-414, l'utilisation
 d'un précurseur préalablement cyclisé entre les positions 1 et 6 pour former ensuite
 30 l'époxyde de Cerny par réaction avec le méthanolate de sodium, ledit époxyde étant obtenu en mélange avec le 1,6:3,4-dianhydro-β-D-altropyranose.

Compte tenu des coûts de main d'œuvre et des matières premières, et pour une obtention du composé (I) à l'échelle industrielle, il est nécessaire d'envisager une synthèse plus courte, offrant un meilleur rendement, et donc plus rentable. Les Inventeurs ont maintenant trouvé une voie d'accès au composé (I) en trois étapes à partir du D-glucose, qui satisfait aux besoins sus-mentionnés.

Le procédé selon l'invention comprend les étapes représentées ci-dessous dans le schéma 1.

10 Schéma 1 :



L'invention a ainsi pour objet un procédé de préparation du composé (I), caractérisé en ce qu'il comprend une étape de cyclisation du composé C dans un mélange alcool/alcoolate, en conditions anhydres.

Dans le composé C, R représente un groupe alkyle comprenant de 1 à 4 atomes de carbone, par exemple un groupe méthyle, et R' représente un agent activant, par exemple un groupe tosylo, mésylo ou benzènesulfonylo.

Au sens de la présente invention, et sauf mention différente dans le texte, on entend par :

- « alkyle » : un groupe aliphatique saturé, linéaire ou ramifié, par exemple un groupe méthyle ;

- « alcool » : un composé de formule alkyl-OH, dans lequel le groupe alkyle est tel que défini ci-dessus et comprend de 1 à 3 atomes de carbone, par exemple le méthanol ;

- « alcoolate » : la base conjuguée de l'alcool tel que défini ci-dessus, c'est-à-dire l'anion répondant à la formule alkyl-O⁻, portant un contre-ion de métal alcalin tel que le sodium ;

- « mélange alcool/alcoolate » : un mélange d'un alcool avec l'alcoolate correspondant, par exemple un mélange méthanol/méthanolate de sodium

(CH₃OH/CH₃ONa) ;

- « agent activant » : un agent permettant le départ du groupe partant -OR' et favorisant la réaction de cyclisation entre les positions 1 et 6 du composé C, par exemple un groupe tosyle, mésyle, benzènesulfonyle ou dérivé de benzènesulfonyle, tel qu'un halogénure de p-halogéno-benzylesulfonyle.

Selon l'invention, la cyclisation du composé C est avantageusement réalisée à l'aide de 2 à 3 équivalents d'alcoolate (exprimés par rapport à la quantité molaire de composé C), de préférence 2,2 équivalents.

10

L'invention a également pour objet un procédé de préparation du composé (I), caractérisé en ce qu'il comprend une étape d'acylation du composé B (dans lequel R' est tel que défini ci-dessus), permettant d'obtenir le composé C, suivie d'une étape de cyclisation du composé C dans un mélange alcool/alcoolate, telle que définie précédemment.

15

L'étape d'acylation du composé B est réalisée à l'aide d'un agent acylant permettant l'introduction des groupements R-CO- dans le composé C ; un tel agent acylant peut par exemple consister en un anhydride d'acide, tel que l'anhydride acétique, ou en un chlorure d'acyle. On utilise avantageusement au moins trois équivalents d'agent acylant par rapport au composé B.

20

Selon un mode de réalisation de l'invention, le composé C est tel que R représente un groupe méthyle. Dans ce cas, la réaction d'acylation du composé B consiste en une réaction d'acétylation, réalisée par exemple à l'aide d'anhydride acétique, dans un solvant tel que le dichlorométhane.

25

L'invention a également pour objet un procédé de préparation du composé (I), caractérisé en ce qu'il comprend une étape d'activation du composé A (D-glucose), permettant d'obtenir le composé B, puis une étape d'acylation du composé B, suivie d'une étape de cyclisation du composé C, obtenu à l'issue de l'étape précédente, dans un mélange alcool/alcoolate en conditions anhydres.

30

L'étape d'activation du composé A peut être réalisée à l'aide d'un agent activant tel que défini précédemment. On utilise ainsi avantageusement du chlorure de tosyle, dans un solvant tel que la pyridine.

35

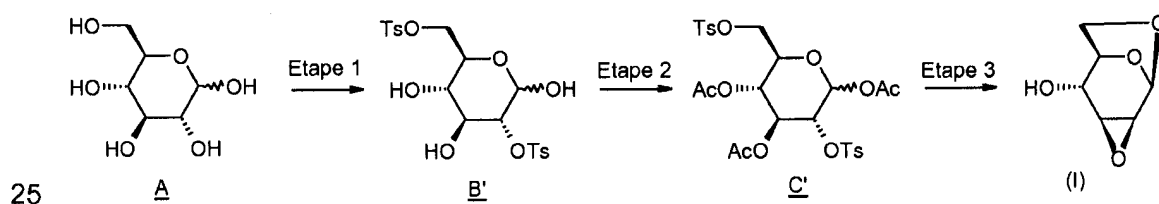
Le procédé selon l'invention permet l'obtention sélective du composé (I) (1,6:2,3-dianhydro-β-D-mannopyranose) en trois étapes à partir du D-glucose, notamment de par la faible basicité du milieu lors de la réaction de cyclisation de l'intermédiaire C, des conditions réactionnelles anhydres et du nombre d'équivalents de méthanolate de sodium utilisé.

Le composé (I) est obtenu, selon le procédé de l'invention, avec une sélectivité d'au moins 90% à partir de l'intermédiaire C. Le rendement chimique calculé sur produit isolé, c'est-à-dire après les diverses étapes de lavage, filtration, élimination de solvant requises pour son isolement, telles qu'il est classique de les mettre en œuvre en chimie organique, est d'au moins 60%.

Les réactions de transformation du D-glucose en intermédiaire B, puis de formation de l'intermédiaire C à partir du composé B, présentent un rendement chimique d'au moins 50% et 80%, respectivement.

L'invention est illustrée à l'aide des exemples qui suivent, qui détaillent un procédé de préparation du composé (I) conformément à l'invention, suivant le schéma 2 ci-dessous. Dans ces exemples, on utilise les abréviations suivantes : Me : méthyle ; Et : éthyle ; Ac : acétyle ; CCM : Chromatographie sur Couche Mince ; HPLC : High Performance Liquid Chromatography ; DMAP : 4-diméthylaminopyridine.

Schéma 2 :



Etape 1 : Préparation du composé B' (2,6-di-O-tosyl-glucopyranose)

Dans un réacteur de 6 litres sous azote, on introduit successivement 250 g (1,38 mol) de D-glucose (composé A) et 1240 ml de pyridine anhydre. On refroidit à -10°C, sous agitation. En parallèle, dans un deuxième réacteur, on prépare une solution pyridinique de chlorure de tosyloxy en dissolvant 529 g (2,78 mol) de chlorure de tosyloxy dans 1760 ml de pyridine anhydre. On coule ensuite la solution de chlorure de tosyloxy sur la solution de glucose préparée précédemment. On maintient sous agitation pendant

17 h à -10°C. On contrôle le taux d'avancement de la réaction par CCM (éluant CH₂Cl₂/MeOH 9/1 V/V pour la quantification des dérivés di- et tritosylés ; éluant CHCl₃/EtOH/AcOH/H₂O 48/40/8/4 V/V pour le suivi du D-glucose) et par HPLC, dans des conditions usuelles.

- 5 On concentre par distillation à 45-50°C sous vide. Lorsque le milieu s'épaissit et que le volume résiduel est d'environ 1000 ml, on charge 750 ml d'eau déminéralisée, on homogénéise et on distille ensuite environ 750 ml du mélange à une température d'environ 45-50°C sous environ 20 mm Hg (opération d'échange de solvant par distillation). On répète l'opération de distillation jusqu'à élimination de la pyridine.
- 10 Lorsque la température du réacteur est abaissée à 20°C, on ajoute 1000 ml de dichlorométhane et on homogénéise sous agitation. On introduit successivement 1000 ml d'eau déminéralisée et 100 ml d'acide chlorhydrique, on agite encore 30 minutes et après décantation on élimine la phase aqueuse acide. Ces manipulations sont répétées jusqu'à obtention d'un pH de la phase aqueuse voisin de 1. On introduit au mélange
- 15 précédent une solution composée de 1000 ml d'eau déminéralisée et de 100 g de NaCl. Le mélange est agité encore 30 minutes, on laisse décanter et on élimine ensuite la phase aqueuse. Ces manipulations sont répétées jusqu'à obtention d'un pH de la phase aqueuse de 5,0 à 5,5. On élimine ensuite le dichlorométhane par distillation à une température de 45°C jusqu'à obtention d'un volume résiduel de 625 ml, puis on élimine
- 20 l'eau par quatre opérations de distillation à cette même température, avec à chaque fois 625 ml de dichlorométhane.

Le rendement de l'étape 1 est de 64%.

25 Etape 2 : Préparation du composé C' (ou 1,3,4-tri-O-acétyl-2,6-di-O-tosyl glucose)

- On reprend le concentrat obtenu à l'issue de l'étape précédente par 625 ml de dichlorométhane (ajustement du volume réactionnel à 1300 ml). On ajoute 24 g de DMAP, puis 616 g d'anhydride acétique en 1 h 30 min., à une température de 20°C. On chauffe le milieu réactionnel à 43°C et on maintient sous agitation pendant environ 3 h.
- 30 Le taux d'avancement de la réaction est contrôlé par CCM (éluant : toluène/AcOEt 90/30 V/V). On refroidit le milieu réactionnel à 20°C et on introduit 1000 ml d'eau déminéralisée. On agite le milieu réactionnel pendant 30 min., on laisse décanter et la phase aqueuse acide est éliminée. On ajoute ensuite 1000 ml d'eau déminéralisée et 100 g de Na₂CO₃. A nouveau, on agite le milieu réactionnel pendant 30 min., on laisse
- 35 décanter et la phase aqueuse acide est éliminée. On procède une nouvelle fois à l'ajout de 1000 ml d'eau déminéralisée, suivi d'agitation pendant 30 min., décantation et

élimination de la phase aqueuse. On concentre ensuite la phase organique à un volume compris entre 875 ml et 1000 ml par élimination du dichlorométhane et distillation sous vide, puis on élimine le dichlorométhane par distillation sous vide au méthanol, en utilisant à chaque fois 500 ml de méthanol. On ajuste le volume réactionnel à 2000 ml
5 par ajout de méthanol, on refroidit le milieu réactionnel sous agitation à 0°C et on maintient cette température pendant 3 h. On filtre le précipité obtenu. On lave ensuite 3 fois le gâteau obtenu par clairçage avec 250 ml de méthanol à 0°C. Le produit ainsi obtenu (composé C') est séché sous pression réduite à 50°C et à poids constant.

Le rendement de l'étape 2 est de 95%, le composé C' obtenu présentant une
10 pureté de 93,4%, mesurée par titre HPLC.

Etape 3 : Préparation du composé (I)

Dans un réacteur de 6 litres, on introduit successivement 604 g du composé C' (0,98 mol) et 3600 ml de méthanol. On agite à une température de 20°C. On ajoute
15 ensuite 375,8 g de méthanolate de sodium (MeONa) 30%/méthanol, soit 2,12 mol de méthanolate. Le méthanol utilisé dans cette étape réactionnelle est anhydre (il contient moins de 200 ppm d'eau). On maintient sous agitation pendant 5 h à 20°C. On refroidit ensuite le milieu réactionnel à 0°C, puis on ajuste le pH à 6,5 par ajout de 13,5 ml d'acide chlorhydrique (36%).

20 La réaction de cyclisation du composé C' est sélective et se traduit par une conversion d'au moins 90% du composé C' en composé (I). Des étapes de lavage et d'élimination de solvants sont ensuite nécessaires pour obtenir le composé (I) sous forme isolée.

On concentre sous pression réduite à une température de 30°C jusqu'à obtenir
25 un volume résiduel de 980 ml, puis on ajoute 1600 ml d'acétate d'éthyle. On concentre ensuite sous pression réduite à une température de 60°C jusqu'à obtenir un volume résiduel de 966 ml. On introduit 980 ml d'acétate d'éthyle et on concentre sous pression réduite à une température de 30°C jusqu'à obtenir un volume résiduel de 980 ml. On introduit à nouveau 300 ml d'acétate d'éthyle, puis on concentre sous pression réduite à
30 une température de 30°C jusqu'à obtenir un volume résiduel de 980 ml (opérations à répéter encore deux autres fois). L'élimination du méthanol est suivie par l'indice de réfraction des dernières gouttes de distillat.

Lorsque tout le méthanol est remplacé par de l'acétate d'éthyle, on refroidit en 30 min. le milieu réactionnel à 0°C et on maintient sous agitation pendant 1 h à cette
35 température. On filtre la suspension obtenue, puis on lave par clairçage le gâteau, 4 fois et avec à chaque fois 300 ml d'acétate d'éthyle à 0°C. Les jus de filtration ainsi obtenus

sont réunis. On concentre sous pression réduite à une température de 25-30°C jusqu'à obtenir un volume résiduel de 780 ml.

Le rendement chimique de l'étape 3 est de 75 %.

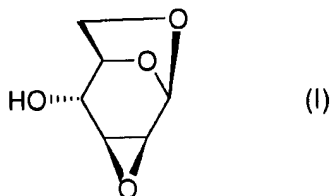
Les spectres RMN du proton et du carbone 13 du composé (I) sont enregistrés sur un appareil Bruker 300 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés par rapport au tétraméthylsilane, à 0,01 ppm près pour le spectre du proton et à 0,1 ppm près pour le spectre du carbone 13. Les constantes de couplage sont données en valeur absolue en Hz à 0,5 Hz près.

RMN ^1H (CDCl_3) : 2,67 (d, 1H, OH, $J_{4,\text{OH}}$ 5,5 Hz), 3,12 (d, 1H, H_3 , $J_{2,3}$ 3,4 Hz), 3,42 (dd, 1H, H_2 , $J_{2,3} = J_{2,1} = 3,0$ Hz), 3,69 à 3,77 (m, 2H, H_6 , H_6'), 3,89 (d, 1H, H_4 , $J_{4,\text{OH}}$ 5,5 Hz), 4,40 (dm, 1H, H_1 , $J_{1,2}$ 3,0 Hz).

RMN ^{13}C : 49,3: C_3 ; 54,3: C_2 ; 65,6: $\text{C}_{6,6'}$; 67,1: C_4 ; 97,7: C_1 ; 74,2: C_5 .

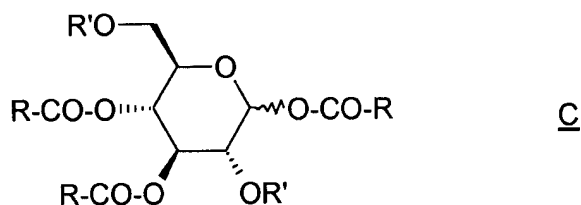
REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation du composé (I) :



5

caractérisé en ce qu'il comprend une étape de cyclisation du composé C :



10

dans lequel R représente un groupe alkyle comprenant de 1 à 4 atomes de carbone et R' représente un agent activant, dans un mélange alcool/alcoolate en conditions anhydres.

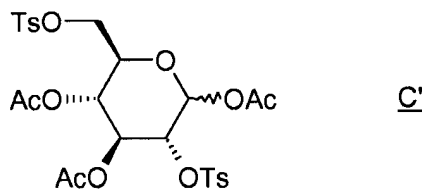
15

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé C est tel que R représente un groupe méthyle.

20

3. Procédé selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce que le composé C est tel que R' représente un groupe tosyle, mésyle ou benzènesulfonyle.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le composé C répond à la formule C' :



25

dans laquelle Ac représente un groupe acétyle et Ts représente un groupe

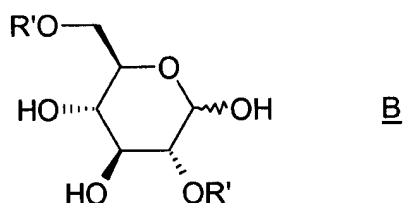
tosyle.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'étape de cyclisation est effectuée dans un mélange méthanol/méthanolate de sodium.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'étape de cyclisation est réalisée à l'aide de 2 à 3 équivalents d'alcoolate.

10 7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il comprend :

- une étape d'acylation du composé B :



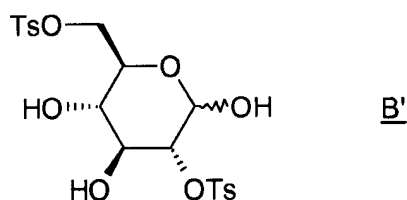
15

dans lequel R' est tel que défini dans la revendication 1, permettant d'obtenir le composé C tel que défini dans la revendication 1,

- suivie d'une étape de cyclisation du composé C, telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 6.

20

8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que le composé B est tel que R' représente un groupe tosyle et répond à la formule B' :



25

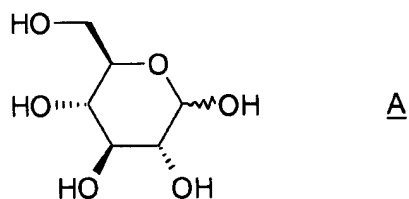
9. Procédé selon la revendication 7 ou la revendication 8, caractérisé en ce que l'étape d'acylation est une réaction d'acétylation.

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que la réaction

d'acétylation est effectuée à l'aide d'anhydride acétique.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce qu'il comprend :

- 5 - une étape d'activation du composé A :



permettant d'obtenir le composé B tel que défini dans la revendication 7,

- 10 - suivie d'une étape d'acylation du composé B, telle que définie dans la revendication 7 ou la revendication 9, et permettant d'obtenir le composé C tel que défini dans la revendication 1,
- suivie d'une étape de cyclisation du composé C, telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 6.

15

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que l'étape d'activation du composé A est réalisée à l'aide d'un halogénure de tosylo, de mésyle ou de benzènesulfonyle.

20