

Conception et synthèse d'inhibiteurs de métalloprotéases et de cibles à ligand acide

Nicolas Cousaert

▶ **To cite this version:**

Nicolas Cousaert. Conception et synthèse d'inhibiteurs de métalloprotéases et de cibles à ligand acide. Médicaments. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2008. Français. NNT : . tel-00356629

HAL Id: tel-00356629

https://theses.hal.science/tel-00356629

Submitted on 28 Jan 2009

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LILLE II – U.F.R. DE PHARMACIE

N° attribué par la bibliothèque

THÈSE

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LILLE II

Discipline : Chimie Organique à Visée Thérapeutique

Présentée et soutenue publiquement par

COUSAERT NICOLAS

19 Novembre 2008

Conception et synthèse d'inhibiteurs de métalloprotéases et de cibles à ligand acide

JURY

Dr. Daniel Dauzonne	Institut Curie	Rapporteur
Pr. Pierre Fulcrand	Université de Montpellier 1	Rapporteur
Dr. Rébecca Déprez-Poulain	Université de Lille 2	Directrice de thèse
Dr. Matthieu Dorbec	Jansseen Pharmaceutica NY	Examinateur
Pr. Jean Claude Gesquière	Université de Lille 2	Examinateur

Faculté de pharmacie de Lille – INSERM U761
Laboratoire Biostructures et Découverte de Médicament
3, rue du Professeur Laguesse B.P. 83 59006 LILLE cedex

Remerciement

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire Biostructures et Découverte de Médicament, unité mixte U761 INSERM, Université de Lille 2, Institut Pasteur de Lille, dirigé par le Professeur Benoît Déprez, en tant qu'interne en pharmacie spécialisée. Je remercie également le Professeur Benoît Déprez de m'avoir accueilli au laboratoire.

Messieurs Daniel Dauzonne et Pierre Fulcrand

Je suis très sensible à l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail en acceptant d'en être les rapporteurs et je vous assure de toute ma gratitude.

Madame Rébecca Déprez-Poulain

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée en acceptant de diriger ce projet. Merci de m'avoir encadré, fait partager vos connaissances et donné l'opportunité de travailler sur ce sujet.

Messieurs Matthieu Dorbec et Jean-Claude Gesquière

Je vous remercie vivement d'avoir accepté de juger ces travaux.

Je tiens également à remercier :

Benoît Déprez, André Tartar et Jean-Claude Gesquière pour leur disponibilité, leurs conseils et les réponses qu'ils m'ont apportées.
Christophe Boutillon, Hélène Gras, Julie Charton et Térence Beghyn pour leur gentillesse.
Nicolas Willand, Virginie Leroux et **Luc Dubreuil** pour leur soutien.
Marion Flipo, Guillaume Laconde, Matthieu Desroses, Arnaud Bourin, **Olivier Busnel** pour leurs précieux conseils.

Je remercie toute l'équipe de RMN de la faculté de pharmacie pour leur grande disponibilité et l'aide qu'ils m'ont apportée.

Je remercie également tous les membres du laboratoire, en particulier **Mme Marcincal**, **Carole**, **Florence**, **Gabriel**, **Gaëlle**, **Hélène**, **Noémie**, **Sylvain**, **Valérie** et **Tatiana** pour leur aide et la sympathie qu'ils m'ont témoignée.

Je remercie mes amis **Mikaël Cauche, Patrick Toto, Bertrand Dirié** et **Sébastien Vausselin** qui m'ont conduit, soutenu et encouragé depuis mes débuts.

Je souhaite enfin remercier chaleureusement mon épouse, mes parents et mon frère pour leur soutien, ainsi que mes amis qui m'ont encouragé tout au long de ces années.

Publications et communications par affiche

Publications

- Cousaert, N.; Willand, N.; Gesquière, J.-C.; Tartar, A.; Déprez, B.; Deprez-Poulain, R., Original loading and Suzuki conditions for the solid-phase synthesis of biphenyltetrazoles. Application to the first solid-phase synthesis of irbesartan. *Tetrahedron Letters* **2008,** 49, (17), 2743.

- Charton, J.; Cousaert, N.; Bochu, C.; Willand, N.; Deprez, B.; Deprez-Poulain, R., A versatile solid-phase synthesis of 3-aryl-1,2,4-oxadiazolones and analogues. *Tetrahedron Letters* **2007,** 48, (8), 1479-1483.

- Toto, P.; Gesquiere, J.-C.; Cousaert, N.; Deprez, B.; Willand, N., UFU (`Ullmann-Finkelstein-Ullmann'): a new multicomponent reaction. *Tetrahedron Letters* **2006,** 47, (28), 4973.

- Cousaert, N.; Toto, P.; Willand, N.; Deprez, B., Efficient, protection-free Suzuki-Miyaura synthesis of ortho-biphenyltetrazoles. *Tetrahedron Letters* **2005,** 46, (38), 6529-6532.

Communications par affiche

- Cousaert, N.; Déprez, B.; Deprez-Poulain, R., Conception et Synthèse de tétrazoles potentiels inhibiteurs de métalloprotéases. Journée André Verbert **2007**.

- Cousaert, N.; Déprez-Poulain, R.; Déprez, B., Original loading and Suzuki conditions for the solid phase synthesis of sartans. RICT **2007**.

- Toto, P.; Gesquière, J-C. ; Cousaert, N.; Déprez, B.; Willand, N., Development of new « one-pot » copper-catalysed reactions (UF and UFU) for the elaboration of new chemical libraries. Journée franco –belge **2006**

- Cousaert, N.; Willand, N. ; Toto, P.; Gesquière, J-C. ; Déprez, B., Synthèse sur support solide de l'irbésartan, un dérivé biphényltétrazole. Journée André Verbert **2006**.

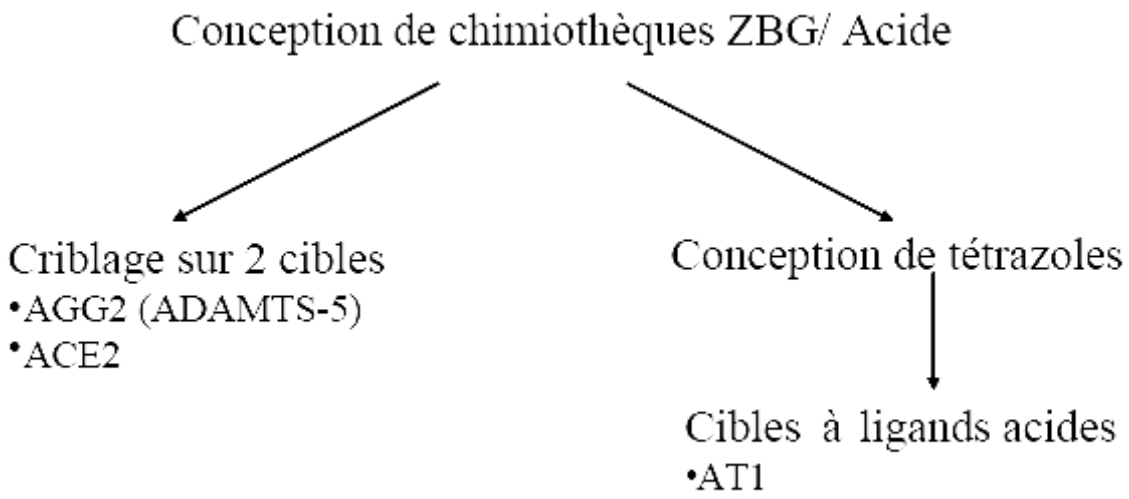
- Cousaert, N.; Willand, N.; Toto, P.; Gesquière, J-C. ; Déprez, B., Efficient, Protection-Free Suzuki-Miyaura Synthesis of *ortho*-biphenyltetrazoles. RICT **2006**.

SOMMAIRE

Chapitre 1 Ligands du Zinc, acides carboxyliques et bioisostères pour cibler les métalloenzymes et les cibles à ligand acide 9
I. Métalloenzymes et cibles à ligand acide en thérapeutique 9
A. Métalloprotéases 9
1) Les cibles thérapeutiques intéressantes 9
2) Les inhibiteurs en clinique 11
3) Les inhibiteurs de métalloprotéases en développement. 17
B. Cibles à ligand acide 19
1) Les cyclooxygénases 19
2) Les PPARs 21
3) L'HDAC (histone désacétylase) 22
4) Les récepteurs couplés aux protéines G et le récepteur à l'angiotensine II. 23
II. Ligands du Zinc, acides carboxyliques et bioisostères 24
A. Acides carboxyliques et bioisostères 24
B. Ligands du Zinc 25
Chapitre 2 Conception, synthèse de chimiothèques de ZBG et criblage 31
I. Stratégie de synthèse 31
A. Stratégie de synthèse sur phase solide 32
1) Avantages de la méthode de synthèse sur support solide de type lanternes 32
2) Synthèse en phase solide 33
B. Choix des précurseurs 34
1) Choix et synthèse des amino acides protégés 34
2) Choix des acides carboxyliques pour l'étape de diversification 34
II. Les chimiothèques des inhibiteurs 35
A. Dérivés tétrazoles 35
1) Tétrazole ligand du zinc et/ou bioisostère 35
2) Bioisostère de l'acide carboxylique 35
3) Synthèse de la chimiothèque tétrazole 39
B. Les dérivés imidazolés 42
1) Synthèse du précurseur I de la chimiothèque 43
2) Greffages des Fmoc histidines et synthèse sur phase solide 45
C. Dérivés de la sérine. 48
III. Criblage sur ADAM-TS5 49
A. La cible et ses inhibiteurs décrits 49
B. Criblage et optimisation 56
1) Test d'inhibition de l'aggrécanase 2 56
2) Criblage 57
3) Resynthèse et mesure des IC_{50} 57
4) Optimisation du produit 19. 63
IV. Criblage sur ACE2 69
A. Les inhibiteurs connus 71
1) MLN4760 71
2) Inhibiteur thiol de ACE2 73
3) Inhibiteur phosphonique de ACE 2 74
4) ACE2 porte d'entrée du SAR 75
V. Inhibition de l'entrée du SARS 76
VI. Recherche de ligand de ACE2 77
A. Mise au point du test 77

B. Resynthèse 77
Chapitre 3 Nouvelles voies de synthèse métallocatalysées et application à la synthèse de composés tétrazoliques actifs sur AT1 82
I. Le récepteur à l'angiotensine II de type 1 82
A. Rôle de AT1 dans la régulation de la pression artérielle 82
B. Les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et leur synthèse 83
1) Antagonistes sur le marché 83
2) L'irbésartan 85
3) Commentaire 86
II. Stratégies innovantes de synthèse de biphényltétrazole 87
A. Synthèse du motif biphényltétrazole en phase homomogène par micro-onde 87
B. Synthèse du motif biphényltétrazole sur phase solide 92
1) Méthode de greffage développée 92
2) Conclusion 101
III. Conception de nouveaux inhibiteurs de AT1 102
A. Synthèse des aminopyrazoles 103
1) Synthèse du 3-amino-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle 103
2) Synthèse du 1-phényl-3-amino-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle 104
3) Acylation de la fonction aniline 109
4) Substitution nucléophile sélective sur l'azote en position 1 110
5) Réaction de Ullmann sur l'acétylaminopyrazole 110
6) Synthèse du motif biphényltétrazole 112
7) Désacétylation 113
8) Saponification 113
9) Synthèse du dérivé **119**, analogue sans rotule du produit **99** 115
B. Bilan des tests biologiques sur le récepteur AT1 120
C. Analyse relation structure activité des inhibiteurs AT1 121
1) Modification de la partie R_1 121
2) Modification de la partie R_2 122
3) Présence de la rotule 123
4) Modification de la partie R_3 123
D. Conclusion de la partie 3 125
Conclusion 126
Références bibliographiques 126
Chapitre 4 Partie expérimentale 134
I. Listes des composés 134
II. Suivi et purification des réactions 135
III. Techniques d'analyses 136
IV. Partie expériementale du chapitre 2 137
V. Partie expériementale du chapitre 3 176
VI. Biologie 242
A. Conditions expérimentales du criblage de ADAM-TS5 242
1) Matériels 242
2) Test d'inhibition 242
B. Conditions expérimentales du criblage de ACE2 243
1) Matériels 243
2) Test d'inhibition 243
C. Procédures du criblage AT1 244

Introduction



Les composés acides sont des produits sous représentés dans les chimiothèques de composés biologiquement actifs et pourtant, parmi les vingt médicaments les plus prescrits, neuf sont des acides. La présence d'une fonction acide dans la structure moléculaire est particulièrement importante chez les inhibiteurs de métalloprotéases.

Dans ces travaux, nous avons cherché à concevoir de nouvelles méthodologies de synthèse de chimiothèques à caractère acide comme les tétrazoles que nous avons étendues à d'autres groupements ligands du zinc (ZBG).

Ces composés ont ensuite été testés sur deux cibles métalloprotéases que sont l'aggrécanase 2 et l'enzyme de conversion à l'angiotensine de type 2. Mais les travaux de conception chimique ont conduit aussi à la mise au point de nouveaux procédés de synthèse de composés comportant un cycle tétrazole potentiellement actif sur une cible à ligand acide comme le récepteur à l'angiotensine AT1.

Chapitre 1 Ligands du Zinc, acides carboxyliques et bioisostères pour cibler les métalloenzymes et les cibles à ligand acide

Ce chapitre a pour but de présenter le contexte dans lequel notre travail de thèse a été effectué. En particulier, il présente les cibles thérapeutiques avérées ou potentielles qui peuvent lier les ligands du zinc et les bioisostères d'acide carboxylique que nous avons développés pendant 4 ans.

I. Métalloenzymes et cibles à ligand acide en thérapeutique

A. Métalloprotéases

Les enzymes protéolytiques, connus sous le nom de protéases, représentent 2 % du génome humain.[1] Les protéases sont réparties en 4 grandes familles : les aspartique protéases, les cystéine protéases, les métalloprotéases et les sérine protéases.[1] Dans les protéases, il faut aussi distinguer les endopeptidases qui clivent un substrat au centre de la chaîne d'acide aminé du substrat, et les exopeptidases qui libèrent un acide aminé terminal, ce sont les aminopeptidases (côté N-terminal) et les carboxypeptidases (côté C-terminal). Un exemple de carboxypeptidases est l'enzyme de conversion impliquée dans la régulation de le pression artérielle.[2]

1) Les cibles thérapeutiques intéressantes

Les métalloprotéases sont nombreuses et réparties en 76 familles dont 24 sont spécifiquement humaines.[3] Deux grands groupes peuvent être distingués: celui des protéases impliquées dans la métabolisme et/ou le catabolisme d'effecteurs peptidiques, et celui des protéases matricielles dont le rôle est de modifier le tissu extracellulaire. Ces métalloprotéases constituent donc des cibles de choix dans les différentes stratégies thérapeutiques puisqu'elles sont impliquées dans beaucoup de mécanismes physiologiques comme la régulation de la pression artérielle avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine[4] et l'enzyme de conversion à

1. Abbenante, G.; Fairlie, D. P., Protease inhibitors in the clinic. *Med Chem* **2005,** 1, (1), 71-104.
2. Acharya, K. R.; Sturrock, E. D.; Riordan, J. F.; Ehlers, M. R., Ace revisited: a new target for structure-based drug design. *Nat Rev Drug Discov* **2003,** 2, (11), 891-902.
3. http://merops.sanger.ac.uk/, Merops, The Peptide Database. **2008**.
4. Gavras, H.; Brunner, H. R.; Laragh, J. H.; Sealey, J. E.; Gavras, I.; Vukovich, R. A., An angiotensin converting-enzyme inhibitor to identify and treat vasoconstrictor and volume factors in hypertensive patients. *N Engl J Med* **1974,** 291, (16), 817-21.

l'endothéline[5], mais aussi dans la régulation de la coagulation avec la carboxypeptidase U [6] ou encore dans la dégradation de la matrice cartilagineuse avec l'aggrécanase (ADAMTS-4 et 5).[7] Les métalloprotéases sont impliqués dans de nombreux processus physiologiques et ont permis le développement de médicaments dans plusieurs pathologies (Tableau 1). [1]

Tableau 1 : Inhibiteurs de Métalloprotéases en clinique et sur le marché. [1]

Cibles	Indications	Nom des médicaments	Compagnies	Etapes cliniques
ACE	Hypertension	Trandolapril, Enalapril, Captopril et 8 autres		Sur le Marché
MMP-1	Périodontose	Doxycycline	CollaGenex	Sur le Marché
	Inflammation, Cancer du pancréas	Marimastat	Vernalis	Phase III
MMP-2	Maladie périodontale	Periostat		Sur le Marché
	Cancer de la prostate	Rebimistat	Celltech	Phase III
	Arthrose	S-3536	Shionigi	Phase I
	Cancer	Ro-28-2653	Hoffmann-La Roche	Phase III
MMP-3	Arthrose ostéoarticulaire	Glucosamine sulfate	Rottapharm	Sur le Marché
MMP-9	Inflammation	REGA-3G12	Biophage Pharma	Préclinique
	Cancer de la prostate	NEUGENE	AVI Biopharma	Préclinique
	Cancer	BDI-7800	Biopharmacopae	Préclinique
MMP-12	Sclérose en plaque	Inhibiteur de la MMP-12	Serono	Préclinique
MMP-13	Arthrose ostéoarticulaire	Inhibiteur de la MMP-13	Novartis	Phase I
TACE	Arthrose	BMS-561392	BMS	Phase II
	Inflammation	Apratastat	Wyeth	Phase I
	Asthme, BPCO	PKF-241-266, 242-484	Novartis	Préclinique
NEP	Hypertension	Candoxatil	Pfizer	Phase III

1. Abbenante, G.; Fairlie, D. P., Protease inhibitors in the clinic. *Med Chem* **2005,** 1, (1), 71-104.

5. Roques, B. P., Le rôle de la chimie dans l'élucidation de mécanismes biologiques et le développement des médicaments. *l'actualité chimique* **2003**, 85-90.

6. Barrow, J. C.; Nantermet, P. G.; Stauffer, S. R.; Ngo, P. L.; Steinbeiser, M. A.; Mao, S. S.; Carroll, S. S.; Bailey, C.; Colussi, D.; Bosserman, M.; Burlein, C.; Cook, J. J.; Sitko, G.; Tiller, P. R.; Miller-Stein, C. M.; Rose, M.; McMasters, D. R.; Vacca, J. P.; Selnick, H. G., Synthesis and evaluation of imidazole acetic acid inhibitors of activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor as novel antithrombotics. *J Med Chem* **2003,** 46, (25), 5294-7.

7. Nagase, H.; Kashiwagi, M., Aggrecanases and cartilage matrix degradation. *Arthritis Res Ther* **2003,** 5, (2), 94-103.

2) Les inhibiteurs de métalloprotéases en clinique

a) Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le traitement de l'hypertension

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) est une exopeptidase à zinc. Son site catalytique possède le motif consensus HEXXH conjugué avec un acide glutamique terminal et contient un atome de zinc associé par ces quatres fonctions chimiques.[8] L'enzyme de conversion catalyse l'hydrolyse de l'angiotensine I (décapeptide) en angiotensine II (octapeptide) responsable de l'activité vasoconstrictrice sur le système vasculaire par activation de son récepteur de type GPCR appelé récepteur à l'angiotensine de type 1 (AT1) (Figure 1).[9]

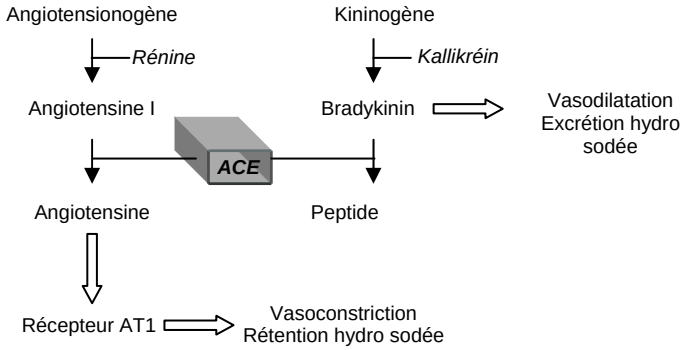


Figure 1 : L'enzyme de conversion dans les systèmes rénine angiotensine et kallikréïne-kinine [9]

L'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion a été approuvée dans le traitement de l'hypertension artérielle, l'infarctus du myocarde et l'insuffisance cardiaque.[10] Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion comprennent le captopril (IC_{50} 23 nM, Figure 2), l'énalapril et l'énalaprilate (IC_{50} 4,5 nM, Figure 3), le lisinopril (IC_{50} 4,7 nM, Figure 4), le bénazapril (IC_{50} 1,7 nM, Figure 5), le fosinopril (IC_{50} 1 nM, Figure 6), le zofénopril (IC_{50} 0,4 nM, Figure 7).[1]

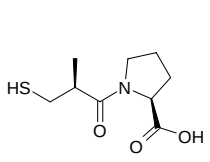


Figure 2 : Captopril

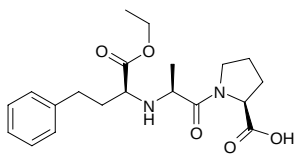


Figure 3 : Enalapril

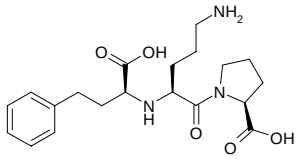


Figure 4 : Lisinopril

1. Abbenante, G.; Fairlie, D. P., Protease inhibitors in the clinic. *Med Chem* **2005,** 1, (1), 71-104.
8. Williams, T. A.; Corvol, P.; Soubrier, F., Identification of two active site residues in human angiotensin I-converting enzyme. *J Biol Chem* **1994,** 269, (47), 29430-4.
9. Ram, C. V.; Fenves, A., Clinical pharmacology of antihypertensive drugs. *Cardiol Clin* **2002,** 20, (2), 265-80.
10. White, M. C., *Pharmacotherapy* **1998,** 18, 588-599.

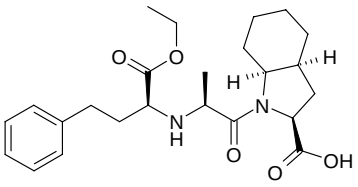


Figure 5 : Bénazapril

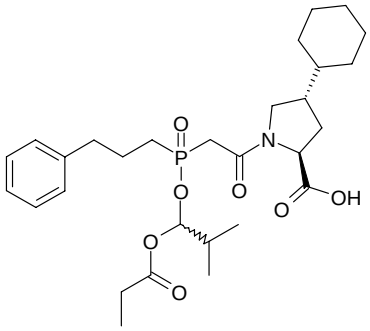


Figure 6 : Fosinopril

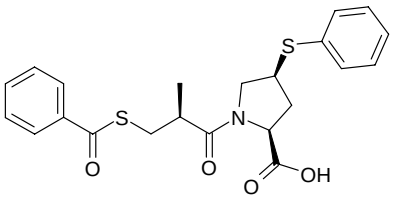


Figure 7 : Zofénopril

Les fonctions utilisées pour complexer le zinc dans cette famille de médicaments sont la fonction thiol (Figure 2 : Captopril), la fonction phosphinate (Figure 6 : Fosinopril) ou la fonction acide carboxylique pour les autres composés.[1] Les substituants permettent un accrochage aux poches S_1, S_1' et S_2'de la métalloprotéase.

b) Les inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (NEP)

La NEP est très similaire à l'enzyme de conversion mais catalyse le métabolisme d'une autre protéine, le facteur natriurétique (ANP) et les enképhalines. L'ANP est sécrété par le cœur en réponse à la diminution de la pression sanguine, de la concentration urinaire en sodium et de la concentration plasmatique en rénine et en aldostérone. La NEP possède les mêmes propriétés métaboliques que l'enzyme de conversion vis-à-vis de l'angiotensine I. Les travaux de Bernard Roques illustre les avancées sur la NEP.[5] Les inhibiteurs de la NEP lui sont spécifiques par leur affinité pour ses poche S_1, S_1' et S_2.[11]Le thiorphan (Figure 8, IC_{50} 4 nM) a été le premier inhibiteur de la NEP. C'est l'énantiomère d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IC_{50} R 860 nM, S 140 nM) utilisés pour les troubles du transit intestinal. En exploitant les différences des poches S_1 et S_1' de la NEP et de l'ACE, des inhibiteurs sélectifs de la NEP ont été conçus. Le SCH39370 (Figure 9, IC_{50} NEP 11 nM vs IC_{50} ACE > 10000 nM) possède un résidu hydroxy γ-aminobutyrique qui interagit spécifiquement avec la poche S_1 de la NEP.[1] Aucun autre inhibiteur sélectif de la NEP n'a pu atteindre la phase des essais cliniques sauf le candoxatril de Pfizer, l'ester de candoxatrilat (UK-69578, Figure 10, IC_{50} 28

1. Abbenante, G.; Fairlie, D. P., Protease inhibitors in the clinic. *Med Chem* **2005,** 1, (1), 71-104.

5. Roques, B. P., Le rôle de la chimie dans l'élucidation de mécanismes biologiques et le développement des médicaments. *l'actualité chimique* **2003**, 85-90.

11. Schwartz, J. C.; Gros, C.; Lecomte, J. M.; Bralet, J., Enkephalinase (EC 3.4.24.11) inhibitors: protection of endogenous ANF against inactivation and potential therapeutic applications. *Life Sci* **1990,** 47, (15), 1279-97.

nM), qui a été abandonné lors des essais de phase III dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congénitale.[12]

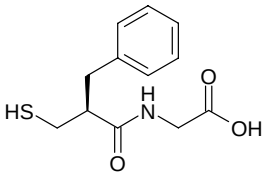


Figure 8 : Thiorphan

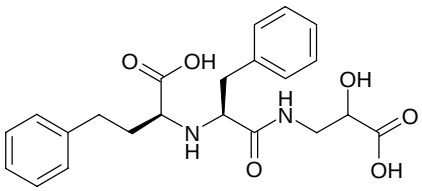


Figure 9 : SCH39370

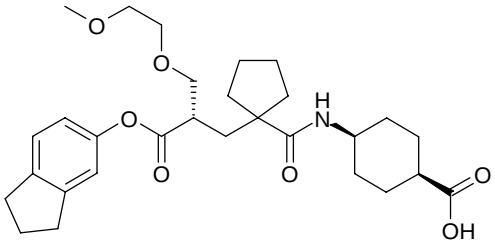


Figure 10 : Candoxatril

Les inhibiteurs sélectifs de la NEP n'ont pas montré de résultats satisfaisants dans le traitement de l'hypertension mais leurs propriétés diurétiques associées à une épargne potassique laissent envisager la possibilité de concevoir des molécules inhibitrices mixtes ACE/NEP.[1]

c) Les inhibiteurs des métalloprotéases matricielles

Les nombreux inhibiteurs de métalloprotéases matricielles développés sont répartis en deux groupes, les hydroxamates et les non-hydroxamates. Le marimastat (Figure 11) et le batimistat (Figure 12) sont deux hydroxamates qui ont été développés par Vernalis® mais ont été abandonnés en phase III dans le traitement des cancers invasifs et métastatiques.[1] Le marimastat, inhibiteur de la collagénase fibroblastique (MMP-1), possède un acide hydroxamique terminal ligand du zinc.

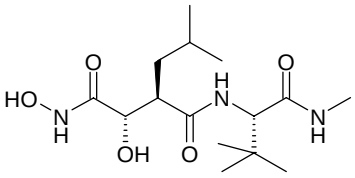


Figure 11 : Marimastat

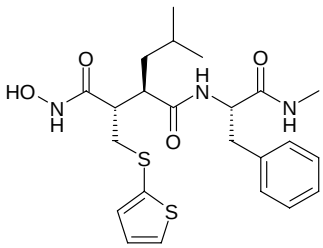


Figure 12 : Batimastat

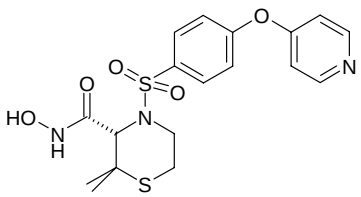


Figure 13 : AG3340

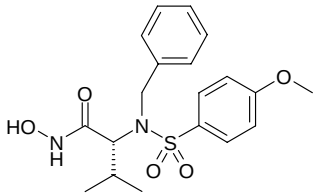


Figure 14 : CGS 25966

12. Richards, A. M.; Wittert, G. A.; Crozier, I. G.; Espiner, E. A.; Yandle, T. G.; Ikram, H.; Frampton, C., Chronic inhibition of endopeptidase 24.11 in essential hypertension: evidence for enhanced atrial natriuretic peptide and angiotensin II. *J Hypertens* **1993,** 11, (4), 407-16.

Malheureusement, beaucoup de ces produits non pas pu atteindre la phase IV à cause d'un manque de sélectivité des produits entre les différentes MMPs (Tableau 2).[1] D'autres inhibiteurs sont en cours de développement.

Tableau 2 : Activités et sélectivités d'inhibiteurs de MMPs à hydroxamate[1]

	Cibles	Inhibitions respectives
Marimastat	MMP 1,2,3,7,8,9	IC_{50} : 5,6, 200, 20, 2, 3 nM
Batimastat	MMP 1,2,3,13	Ki : 8,2 ; 0,083 ; 0,27 ; 0,038 nM
AG3340	MMP 1,2,3,9	Ki : 33, 20, 43, 8 nM

Le rébimastat de BMS (Figure 15) est un inhibiteur des MMP 2 et 9, porteur d'une fonction thiol comme ligand du zinc et présentant une activité antiangiogénique. Les études de phase I ont révélé une bonne tolérance du produit (1200 mg par jour) associée à une période de demi-vie élevée (50 heures) par rapport aux hydroxamates (1-3 heures).[1] Novartis a développé une molécule similaire (Figure 16), porteuse d'une fonction acide carboxylique, inhibitrice de la MMP 13 pour le traitement de l'arthrose ostéoarticulaire, mais elle n'a présenté qu'une biodisponibilité de 47 % par voie orale chez le rat. D'autres inhibiteurs présentant avec une meilleure biodisponibilité, ont été développés : le BAY-12-95-9566 de Bayer (Figure 17), le composé thiadazole de Pfizer (Figure 18) et le COL-3 du composé Collagénex (Figure 19) de type tétracycline qui possèdent acide de type phénolique.[1]

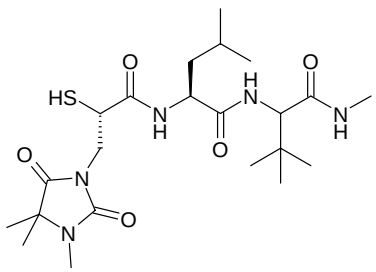


Figure 15 : Rébimastat (BMS)

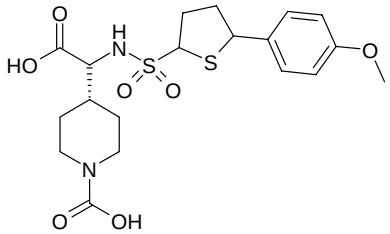


Figure 16 : Inh MMP 13 (Novartis)

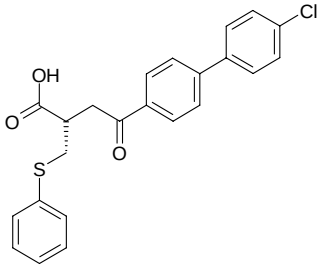


Figure 17 : BAY-12-95-9566

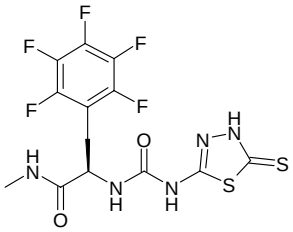


Figure 18 : Inh de MMP (Pfizer)

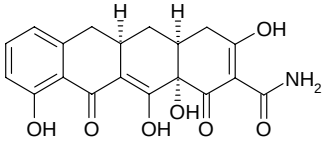


Figure 19 : COL-3 (Collagénex)

Tous ces travaux consacrés à la recherche et au développement de nouveaux inhibiteurs des MMPs montrent l'intérêt des ligands acides et la modulation qu'ils peuvent apporter sur

1. Abbenante, G.; Fairlie, D. P., Protease inhibitors in the clinic. *Med Chem* **2005,** 1, (1), 71-104.
1. Ibid.

les caractéristiques pharmacocinétiques des candidats médicaments (biodisponibilité, métabolisation, etc.).

d) Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion du TNFα (TACE).

La TACE est une métalloenzyme à zinc qui catalyse l'hydrolyse de la liaison amide entre une alanine et une valine du proTNFα.[13] Le TNFα ainsi produit est une cytokine proinflammatoire surproduite dans les maladies inflammatoires chroniques comme les rhumatismes articulaires, la sclérose multiple, le diabète et la maladie de Crohn.[14] Il joue un rôle primordial dans le recrutement et la rétention des cellules inflammatoires ainsi que dans la production d'autres cytokines comme l'interleukine 1β, l'interleukine 6, les prostaglandines, les leucotriènes et stimule la libération des MMPs.[15] Les traitements actuels contre la surproduction du TNFα sont : un anticorps monoclonal anti-TNFα (infliximab) et une protéine de fusion au TNFα (étanercept). L'utilisation de ces anti-inflammatoires n'est que de dernière intention car limitée par leur pharmacocinétique. Il est donc également souhaitable de développer des inhibiteurs de la TACE utilisables par voie orale. La structure cristalline de la TACE a été publiée en 1998. A partir de ces données, de nombreux inhibiteurs ont été développés. Le plus avancé est le BMS-561392 (Figure 20) actuellement en phase II, employé pour le traitement du rhumatisme articulaire et des maladies inflammatoires intestinales. Dans les études précliniques, il a présenté une biodisponibilité de 53% chez le chien et de 25 % chez le rat. D'autres produits inhibiteurs mixtes MMP/TACE sont au stade de l'étude préclinique comme le PKF242-484 de Novartis (Figure 21), le Ro 32-7315 (Figure 22) et un inhibiteur macrocyclique plus sélectif pour la TACE par rapport aux MMPs (Figure 23, BMS-309126).

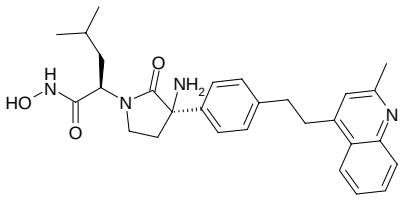


Figure 20 : BMS-561392

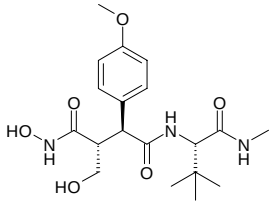


Figure 21 : PKF242-484 de Novartis

13. Black, R. A.; Rauch, C. T.; Kozlosky, C. J.; Peschon, J. J.; Slack, J. L.; Wolfson, M. F.; Castner, B. J.; Stocking, K. L.; Reddy, P.; Srinivasan, S.; Nelson, N.; Boiani, N.; Schooley, K. A.; Gerhart, M.; Davis, R.; Fitzner, J. N.; Johnson, R. S.; Paxton, R. J.; March, C. J.; Cerretti, D. P., A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells. *Nature* **1997,** 385, (6618), 729-33.

14. Vassalli, P., The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu Rev Immunol* **1992,** 10, 411-52.

15. Firestein, G. S., Cytokine networks in rheumatoid arthritis: implications for therapy. *Agents Actions Suppl* **1995,** 47, 37-51.

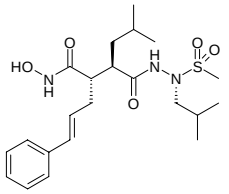
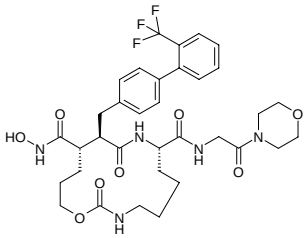



Figure 22 : Ro 32-7315 **Figure 23 : BMS-309126**

En conclusion, les inhibiteurs de métalloprotéase qui ont été développés possèdent toujours une fonction acide (souvent un acide hydroxamique) chargée de complexer le zinc. Mais la majorité de ces produits a montré des faiblesses tant dans leurs sélectivités, que dans leurs caractéristiques pharmacocinétiques, surtout pour ce qui concerne les molécules actives sur les MMPs et la TACE.

3) Les inhibiteurs de métalloprotéases en développement.

a) Les inhibiteurs mixtes ACE/ECE/NEP

Les nombreux résultats pharmacologiques et cliniques obtenus avec les inhibiteurs sélectifs de la NEP ont démontré l'intérêt d'un association avec un inhibiteur de l'ACE. Le fasidotril (Figure 24) dérivé du thiorphan est un inhibiteur mixte ACE/NEP qui libère après métabolisation le fasidotrilat (K_i (ACE) 9,8 nM, K_i (NEP) 5,6 nM). Le fasidotril (Figure 24) et le SR-21402 (Figure 25) sont entrés en essai clinique mais d'autres dérivés existent (Figure 26, Figure 27, Figure 28). Chez le rat, les inhibiteurs mixtes NEP/ACE tels que l'omapratilat induisent une forte baisse de pression (-15 à -40 mmHg) et une réduction des hypertrophies ventriculaire et cardiaque.[1] Cependant lors d'essais à grande échelle, l'omapratilat a montré des effets d'obstruction trachéale dus à une activité trop importante de la bradykinine.[5] L'inhibition de l'enzyme de conversion de l'endothéline (ECE) semble conduire aussi à une réduction de la pression artérielle, similaire à celle obtenue avec les antagonistes des récepteurs de l'endothéline l. Des inhibiteurs triples de l'ACE, de la NEP et de l'ACE sont également en cours de développement (K_i (ACE) 4,1 nM, K_i (NEP) 3,8 nM, K_i (ECE) 2,8 nM, Figure 29).[5]

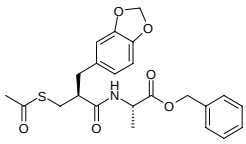
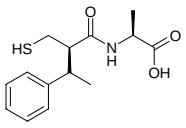
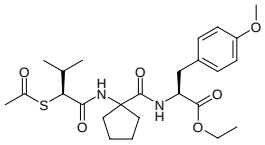




Figure 24 : Fasidotril **Figure 25 : SR-21402 (Servier)** **Figure 26 : CGSS30440**

1. Abbenante, G.; Fairlie, D. P., Protease inhibitors in the clinic. *Med Chem* **2005,** 1, (1), 71-104.
5. Roques, B. P., Le rôle de la chimie dans l'élucidation de mécanismes biologiques et le développement des médicaments. *l'actualité chimique* **2003**, 85-90.

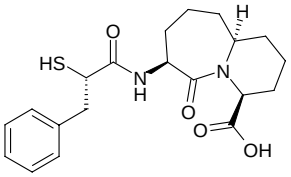


Figure 27 : Omapratilat (BMS, IC_{50} (ACE) 5 nM, (NEP) 8 nM)

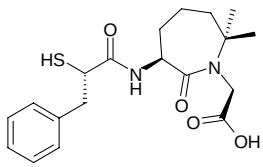


Figure 28 : Dérivé de omapratilat (BMS, IC_{50} (ACE) 12 nM, (NEP) 63 nM)

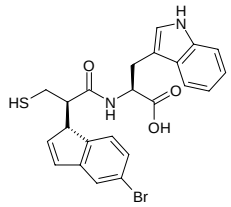


Figure 29 : Inhibiteur triple de l'ACE, la NEP et l'ACE K_i (ACE) 4,1 nM (K_i (NEP) 3,8 nM, K_i (ECE) 2,8 nM)

b) Inhibiteur de la carboxypeptidase U

La TAFI (pour thrombine activable fibrinolyse inhibiteur) est la carboxypeptidase U (M 14.009) appelée arginine carboxypeptidase ou carboxypeptidase plasmatique qui est une métallo carboxypeptidase décrite chez l'homme en 2004.[16] Son rôle physiologique est orienté sur l'inhibition de l'activité antifibrinolytique de la plasmine. En effet, la carboxypeptidase U coupe le résidu lysine C terminal de la fibrine, qui est indispensable à l'activité de l'activateur t-plasminogène chargé de la transformation du plasminogène en plasmine.[17] Le développement d'un inhibiteur du TAFI (Figure 30) a conduit à la mise au point d'une nouvelle voie thérapeutique dans la régulation de la coagulation par son activité antithrombotique et/ou thrombolytique.[18]

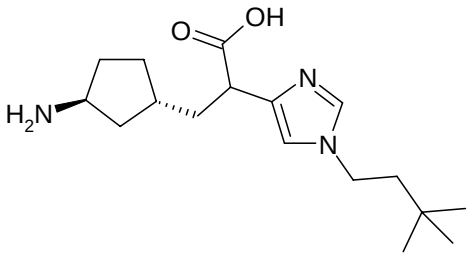


Figure 30 : Inhibiteur du TAFI (Merck)

16. Leurs, J.; Nerme, V.; Sim, Y.; Hendriks, D., Carboxypeptidase U (TAFIa) prevents lysis from proceeding into the propagation phase through a threshold-dependent mechanism. *J Thromb Haemost* **2004,** 2, (3), 416-23.
17. Marx, P. F., Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *Curr Med Chem* **2004,** 11, (17), 2335-48.
18. Nantermet, P. G.; Barrow, J. C.; Lindsley, S. R.; Young, M.; Mao, S. S.; Carroll, S.; Bailey, C.; Bosserman, M.; Colussi, D.; McMasters, D. R.; Vacca, J. P.; Selnick, H. G., Imidazole acetic acid TAFIa inhibitors: SAR studies centered around the basic P(1)(') group. *Bioorg Med Chem Lett* **2004,** 14, (9), 2141-5.

B. Cibles à ligand acide

Les cibles à ligand acide constituent un autre type de cibles pharmacologiques pouvant lier les acides carboxyliques. De nombreuses cibles possèdent des inhibiteurs acides : les cyclooxygénase (COX), certains récepteurs nucléaires comme les PPAR, l'histone désacétylase (HDAC) ou les récepteurs à l'angiotensine II.

1) Les cyclooxygénases

L'aspirine (Figure 31), premier inhibiteur des cyclooxygénases, a été développée par Félix Hoffman en 1897. La principale caractéristique chimique de cette famille thérapeutique est la présence d'une fonction acide, benzoïque pour les salicylés comme l'aspirine et l'acide méfénamique (Figure 32), énol pour la phénylbutazone (Figure 33) ou le piroxicam (Figure 34), ou acide arylalcanoïque pour l'indométacine (Figure 35) et l'ibuprofène (Figure 36).[19]

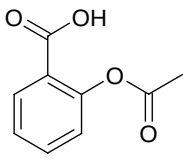


Figure 31 : Aspirine

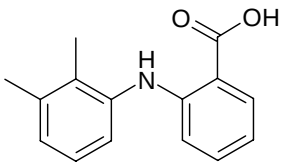


Figure 32 : Acide méfénamique

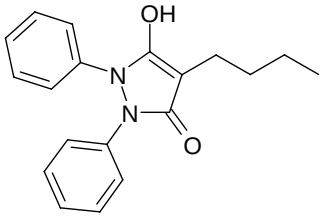


Figure 33 : Phénylbutazone

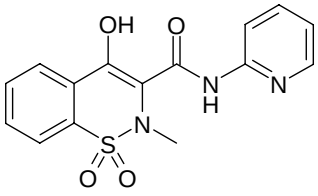


Figure 34 : Piroxicam

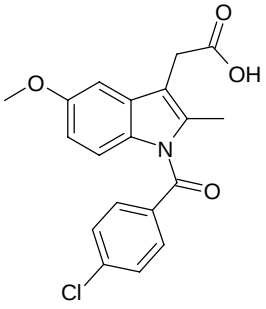


Figure 35 : Indométacine

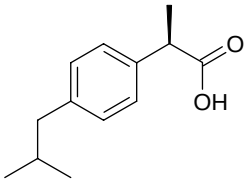


Figure 36 : Ibuprofène

La présence de la fonction acide est indispensable pour l'interaction de l'inhibiteur avec l'arginine 120 des cyclooxygénase 1 et 2 (Figure 37). Ceci correspond à l'interaction de l'acide arachidonique avant son oxydation pour donner les prostaglandines G2 et le thromboxane A2 (Figure 38).

19. Blobaum, A. L.; Marnett, L. J., Structural and Functional Basis of Cyclooxygenase Inhibition. *J. Med. Chem.* **2007,** 50, (7), 1425-1441.

Figure 37 : Site actif des cyclooxygénases 1 et 2 [19]

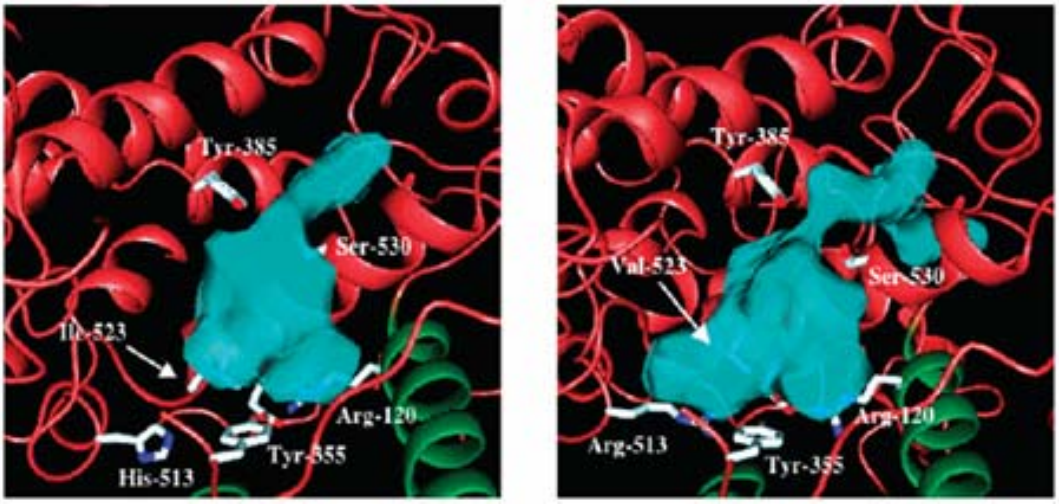
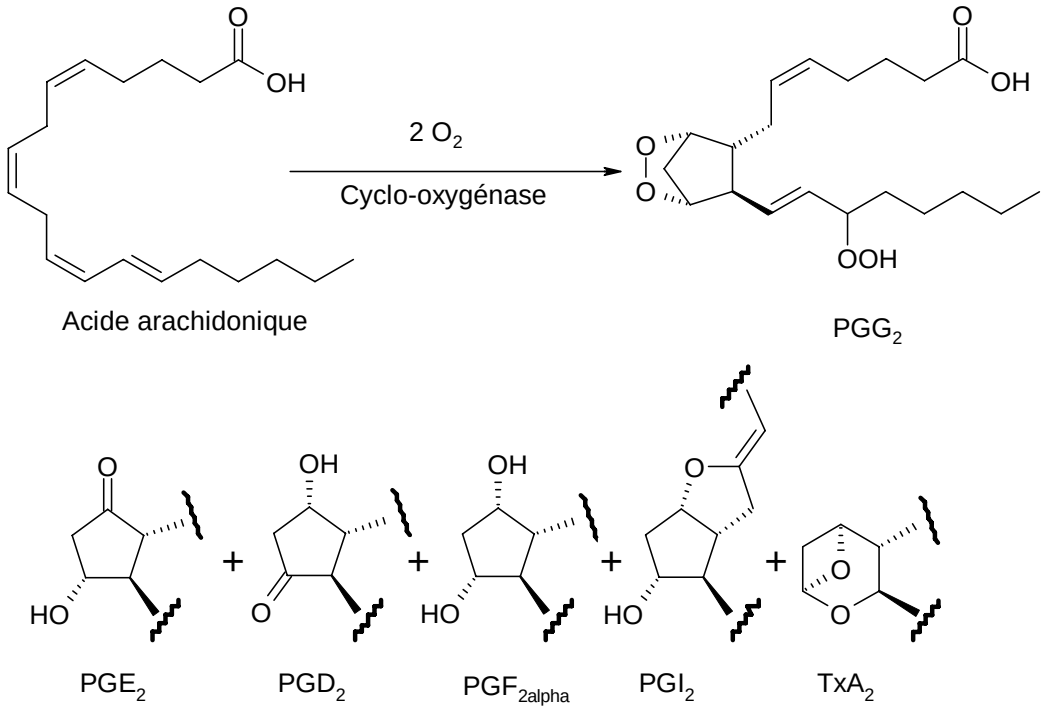


Figure 38 : Oxydation de l'acide arachidonique



2) Les PPARs

Les PPARs sont des récepteurs nucléaires découverts en 1990, lorsque Issemann et Green identifient chez les rongeurs un récepteur nucléaire activé par différents proliférateurs de peroxysomes (fibrates hypolipidémiants, herbicides, agents plastifiants) qu'ils dénomment *Peroxisome proliferator activated receptor* (PPAR).[20] Les PPARs sont très semblables aux récepteurs nucléaires de la sous-famille des récepteurs des hormones thyroïdiennes (RT) et de l'acide 9-cis rétinoïque (RXR).[21] Comme eux, ce sont des facteurs de transcription qui n'activent la transcription des gènes que lorsqu'ils ont fixé un ligand et formé un hétérodimère. Dans le cas des PPAR, l'hétérodimérisation se produit avec RXR. Trois isotypes ont été actuellement identifiés, PPARα, PPARγ et PPARδ. Ils ont des ligands naturels communs, par exemple les acides gras polyinsaturés à longue chaîne et des ligands spécifiques. Les éicosanoïdes et les leucotriènes sont des ligands spécifiques de PPARα et la prostaglandine PGJ2 est le ligand naturel de PPARγ. Un intérêt considérable s'est porté sur les PPARs lorsqu' on a démontré que le PPARγ augmentait la sensibilité à l'insuline et induisait la différenciation adipocytaire. [22] Les thiazolidinediones (TZD) ou glitazones exercent un effet anti-diabétique par activation de l'isoforme γ. Trois glitazones comportent une fonction thiazolidinedione acide : le rosiglitazone de GSK (Figure 39), le troglitazone (Figure 40) puis le pioglitazone de Takeda (Figure 41). La troglitazone a été retiré du marché en 2000. D'autres glitazones comme le muraglitazar de BMS comportent une fonction acide carboxylique (Figure 42). Le rosiglitazone, le pioglitazone et le troglitazone sont des agonistes sélectifs du PPARγ alors que le muraglitazar est un agoniste mixte PPAR α/γ.[23] L'utilisation des glitazones est associée à une toxicité cardiaque et des mesures de

20. Issemann, I.; Green, S., Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* **1990,** 347, 645-650.

21. Willson, T. M.; Brown, P. J.; Sternbach, D. D.; Henke, B. R., The PPARs: from orphan receptors to drug discovery. *J Med Chem* **2000,** 43, (4), 527-50.

22. Spiegelman, B. M., PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* **1998,** 47, (4), 507-14.

23. Devasthale, P. V.; Chen, S.; Jeon, Y.; Qu, F.; Shao, C.; Wang, W.; Zhang, H.; Cap, M.; Farrelly, D.; Golla, R.; Grover, G.; Harrity, T.; Ma, Z.; Moore, L.; Ren, J.; Seethala, R.; Cheng, L.; Sleph, P.; Sun, W.; Tieman, A.; Wetterau, J. R.; Doweyko, A.; Chandrasena, G.; Chang, S. Y.; Humphreys, W. G.; Sasseville, V. G.; Biller, S. A.; Ryono, D. E.; Selan, F.; Hariharan, N.; Cheng, P. T., Design and synthesis of N-[(4-methoxyphenoxy)carbonyl]-N-[[4-[2-(5- methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)ethoxy]phenyl]methyl]glycine [Muraglitazar/BMS-298585], a novel peroxisome proliferator-activated receptor alpha/gamma dual agonist with efficacious glucose and lipid-lowering activities. *J Med Chem* **2005,** 48, (6), 2248-50.

renforcement de sécurité sanitaire européenne ont été mis en place. Pour ces raisons, le muraglitazar a été abandonné et la rosiglitazone va être retiré.

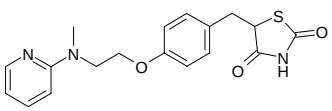


Figure 39 : Rosiglitazone de GSK

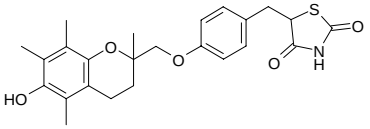


Figure 40 : Troglitazone retiré en 2000

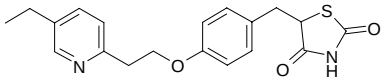


Figure 41 : Pioglitazone de Takeda

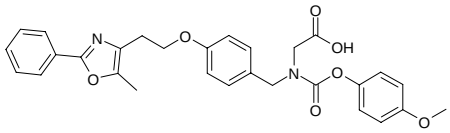


Figure 42 : Muraglitazar de BMS retiré

3) L'HDAC (histone désacétylase)[24]

L'ADN des cellules eucaryotes est compacté par des protéines basiques appelées histones pour organiser la chromatine. Le nucléosome, unité de base de la chromatine, est constitué de 147 paires de bases enroulées autour d'un octamère d'histone, composés de deux copies de chacun des quatre sous-types d'histones H2A, H2B, H3, H4. Les histones possèdent une extrémité N-terminal qui est soumise à des modifications post-traductionnelles comme l'acétylation, la méthylation, la phosphorylation et l'ubiquitination.[25] Ces modifications affectent les processus biologiques de transcription de l'ADN par modification de l'affinité des histones pour l'ADN. Les inhibiteurs de l'HDAC ont montré une capacité à arrêter le cycle cellulaire par différenciation ou apoptose des cellules.[26] Les inhibiteurs décrits affectent plus particulièrement l'activité catalytique des HDACs de classe I et II. Le Vorinostat (Zolinza®,Figure 43) de Merck & Co., aussi dénommé acide subéroylanilide hydroxamique, est le premier inhibiteur de l'histone désacétylase qui été mis sur le marché. Il est associé à d'autres agents anti-cancéreux dans le traitement du cancer.[27]

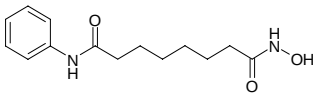


Figure 43 : Vorinostat

24. Monneret, C., Histone Deacetylase inhibitors. *Euro. J.O.C.* **2005,** 40, 1-13.
25. Margueron, R.; Trojer, P.; Reinberg, D., The key to development: interpreting the histone code? *Curr Opin Genet Dev* **2005,** 15, (2), 163-76.
26. Drummond, D. C.; Noble, C. O.; Kirpotin, D. B.; Guo, Z.; Scott, G. K.; Benz, C. C., Clinical development of histone deacetylase inhibitors as anticancer agents. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **2005,** 45, 495-528.
27. Takashi Kumagai, N. W. D. Y. S. G. N. K. N. T. N. K. A. C. Y. I. H. P. K., Histone deacetylase inhibitor, suberoylanilide hydroxamic acid (Vorinostat, SAHA) profoundly inhibits the growth of human pancreatic cancer cells. *International Journal of Cancer* **2007,** 121, (3), 656-665.

4) Les récepteurs couplés aux protéines G et le récepteur à l'angiotensine II.

La famille des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) est la plus largement représentée parmi les récepteurs de la membrane cellulaire. Ces récepteurs peuvent détecter un panel varié de signaux chimiques traduisant l'interaction ligand-récepteur par une réponse intracellulaire. Les molécules actives sur ces récepteurs, possèdent des activités thérapeutiques sur des pathologies nombreuses et variées comme les rhinites allergiques, l'hypertension ou la schizophrénie. Dans le génome humain, il a été identifié plus de 800 gènes différents de GPCR sachant que la majorité des médicaments utilisés en clinique sont actifs sur environ 30 GPCRs (30% des médicaments).[28] Le récepteur à l'angiotensine II (AT1) est un récepteur couplé aux protéines G et les sartans inhibiteurs du récepteur AT1 (comme le losartan (Figure 44), l'irbésartan (Figure 45), le valsartan (Figure 46), le candésartan (Figure 47) et l'olmésartan (Figure 48)) possèdent une activité hypotensive majeure par leur action inhibitrice sur la reconnaissance de l'angiotensine II sur son récepteur.

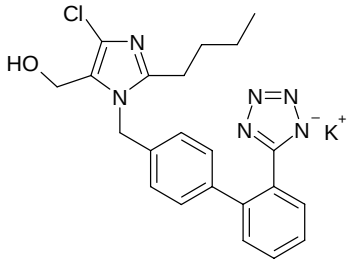


Figure 44 : Losartan

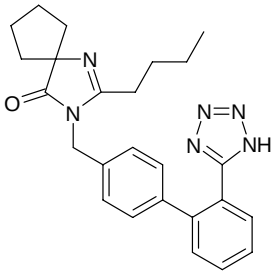


Figure 45 : Irbésartan

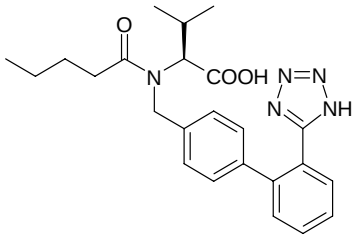


Figure 46 : Valsartan

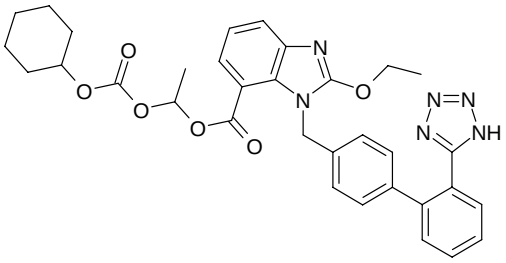


Figure 47 : Candésartan

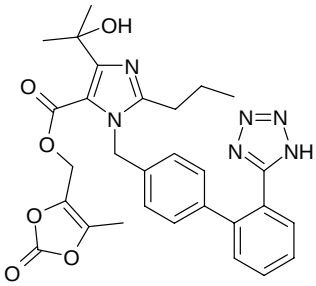


Figure 48 : Olmésartan

Les molécules porteuses de fonctions acides carboxyliques ou de leurs bioisostères sont susceptibles de se lier à une grande variété de cibles biologiques comme les métalloprotéases ou les récepteurs couplés aux protéines G. En étudiant de tels composés, nous espérons ainsi cibler de nombreuses pathologies à partir d'un concept chimique unique.

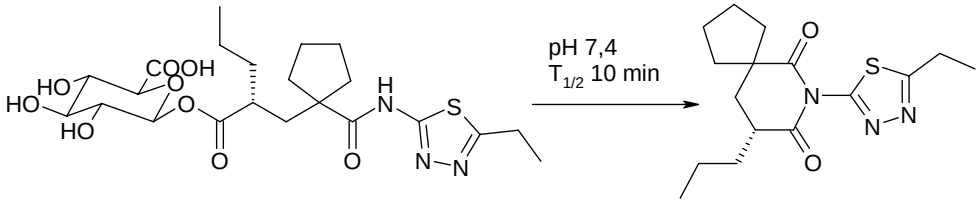
28. Wise, A.; Jupe, S. C.; Rees, S., The identification of ligands at orphan G-protein coupled receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **2004,** 44, 43-66.

II. Ligands du Zinc, acides carboxyliques et bioisostères

A. Acides carboxyliques et bioisostères

Les acides carboxyliques sont des composés faiblement représentés dans les chimiothèques destinées au criblage alors que, parmi les vingt médicaments les plus prescrits , neuf sont des acides.[29] La fonction acide carboxylique possède d'importantes capacités de liaisons aux protéines. Elle peut aider à la solubilité des composés et peut être facilement protégée sous la forme d'une prodrogue.

Les composés comportent une fonction acide carboxylique peuvent être fortement liés à la sérum albumine et présenter des problèmes de stabilité métabolique. Par exemple, Pfizer a décrit la formation d'un composé toxique, à partir d'un inhibiteur de la NEP, par formation de l'ester glucuronide de l'acide correspondant qui se cyclise à pH physiologique.[30]



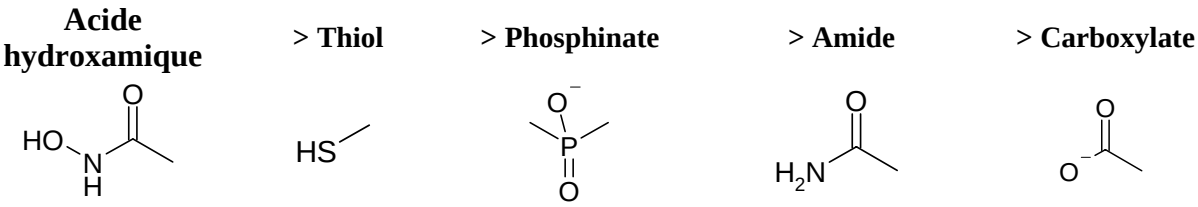
L'utilisation de bioisostères de l'acide carboxylique peut apporter une amélioration de la stabilité métabolique des composés acides. Par exemple la fonction tétrazole présente des interactions similaires à l'acide carboxylique et un pKa proche (tétrazole : 4,5-4,9 ; acide carboxylique : 4,2-4,4) mais ne subit aucune réaction d'oxydation par les cytochromes p450. Le tétrazole a été employé dans ce but pour concevoir et préparer des analogues de l'acide niflumique,[31] des inhibiteurs de la phosphatase 1b [32] et, bien sûr, dans le cas des sartans.[33] De plus, les glucuronides des sartans sont beaucoup moins électrophiles que leur homologue d'acide carboxylique. L'acide hydroxamique est un autre bioisostère de l'acide carboxylique.

---

5. Roques, B. P., Le rôle de la chimie dans l'élucidation de mécanismes biologiques et le développement des médicaments. *l'actualité chimique* **2003**, 85-90.
29. http://www.drugbank.ca/, *Drug Data Bank* **2008**.
30. Pryde, D. C.; Cook, A. S.; Burring, D. J.; Jones, L. H.; Foll, S.; Platts, M. Y.; Sanderson, V.; Corless, M.; Stobie, A.; Middleton, D. S., Novel selective inhibitors of neutral endopeptidase for the treatment of female sexual arousal disorder. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2007,** 15, (1), 142.
31. Hoffman, C.; Faure, A., *DE1934551* **1970**.
32. Liljebris, C.; Larsen, S. D.; Ogg, D.; Palazuk, B. J.; Bleasdale, J. E., Investigation of potential bioisosteric replacements for the carboxyl groups of peptidomimetic inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B: identification of a tetrazole-containing inhibitor with cellular activity. *J Med Chem* **2002,** 45, (9), 1785-98.
33. Schmidt, B.; Schieffer, B., Angiotensin II AT1 Receptor Antagonists. Clinical Implications of Active Metabolites. *J. Med. Chem.* **2003,** 46, (12), 2261-2270.

L'affinité pour le zinc de ce bioisostère de l'acide carboxylique est bien plus forte que celle de son analogue (Figure 49), et c'est surtout pour cette affinité au métal qu'il est utilisé.[34]

Figure 49 : Echelle d'affinité pour le zinc entre différentes fonctions chimiques. [34]



B. Ligands du Zinc

Comme nous l'avons vu, les métalloprotéases se caractérisent par la présence d'un atome de zinc indispensable à l'activité protéolytique de l'enzyme. Il est donc essentiel d'incorporer à la structure choisie un groupe X présentant une forte affinité pour le zinc (Figure 50).[5]

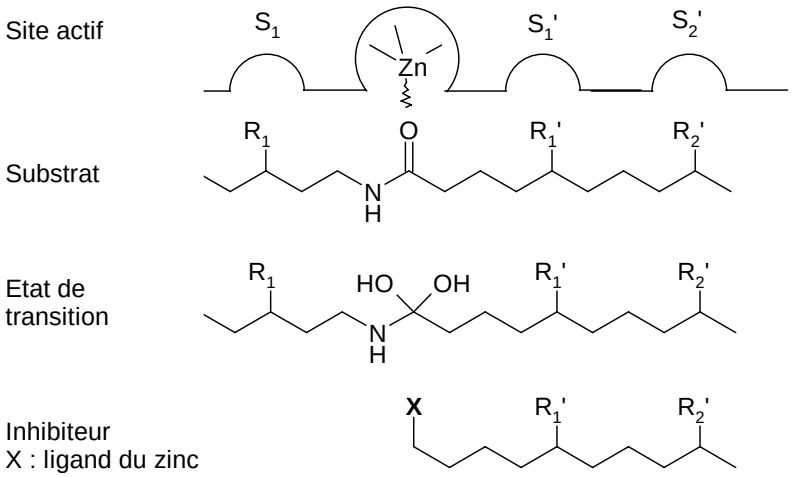


Figure 50 : Conception d'inhibiteur de métalloprotéase à zinc

Toutes les protéines contenant un atome de zinc utilisent des groupements chimiques spécifiques afin de complexer le métal (Tableau 3).[35] Les métalloprotéases possèdent un cation zinc divalent avec une sphère de coordination ouverte. La sphère de coordination, par

5. Roques, B. P., Le rôle de la chimie dans l'élucidation de mécanismes biologiques et le développement des médicaments. *l'actualité chimique* **2003**, 85-90.

33. Schmidt, B.; Schieffer, B., Angiotensin II AT1 Receptor Antagonists. Clinical Implications of Active Metabolites. *J. Med. Chem.* **2003,** 46, (12), 2261-2270.

34. Beckett, R. P.; Davidson, A. H.; Drummond, A. H.; Huxley, P.; Whittaker, M., Recent advances in matrix metalloproteinase inhibitor research. *Drug Discovery Today* **1996,** 1, (1), 16-26.

35. McCall, K. A.; Huang, C.; Fierke, C. A., Function and mechanism of zinc metalloenzymes. *J Nutr* **2000,** 130, (5S Suppl), 1437S-46S.

son ouverture, peut incorporer une molécule d'eau qui est activée et permet la catalyse protéolytique.[1] Dans le site actif des métalloprotéases à zinc, deux des trois groupements donneurs de la sphère de coordination sont séparés par un à trois résidus acides aminés et le troisième peut être séparé de plusieurs dizaines d'acides aminés.

Tableau 3 : Description des sites catalytiques des zinc métalloprotéines[35]

	Zn^4 catalytique	Zn^5 catalytique
Sphère de coordination	ouverte	ouverte
Nature des ligands[a]	H, D, E, C, Eau	H, D, E, Eau
Nombre de ligands	4, 5	4
Géométrie du site de fixation	Asymétrique : Tétraédrique ou Bipyramidale à base triangulaire	Tétraédrique ou octaédrique
Localisation du ligand	Rigide : Hélice α ou feuillet β	Non rigide
Espace entre les ligands	Régulier	Régulier

[a] H (histidine), D (acide aspartique), E (acide glutamique), C (cystéine)

L'histidine interagit avec l'atome métallique par ses atomes d'azote imidazoliques (Figure 51), les acides aspartique et glutamique interagissent par la fonction carboxylate (Figure 52) de leur chaîne latérale et la cystéine par le groupement thiol (Figure 53).[35]

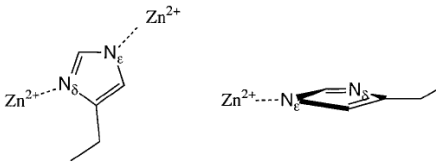


Figure 51 Interaction imidazole Zn^{2+}

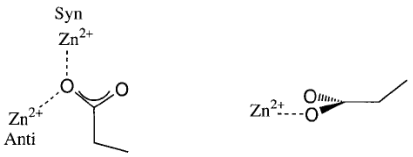


Figure 52 Interaction carboxylate Zn^{2+}

1. Abbenante, G.; Fairlie, D. P., Protease inhibitors in the clinic. *Med Chem* **2005,** 1, (1), 71-104.

35. McCall, K. A.; Huang, C.; Fierke, C. A., Function and mechanism of zinc metalloenzymes. *J Nutr* **2000,** 130, (5S Suppl), 1437S-46S.

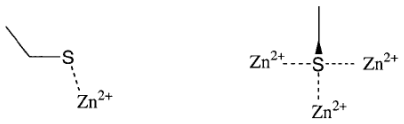


Figure 53 Interaction thiol Zn^{2+}

Le thiol, l'acide carboxylique et l'acide hydroxamique sont présents dans la majorité des inhibiteurs de métalloprotéases à zinc, mais d'autres fonctions sont susceptibles de jouer le rôle de ligands du zinc (Tableau 4).[36]

Plus récemment, de nouveaux groupements ont montré des capacités à complexer le zinc, le noyau tétrazole (Figure 54)[37] ou le groupement nitro (Figure 55).[38]

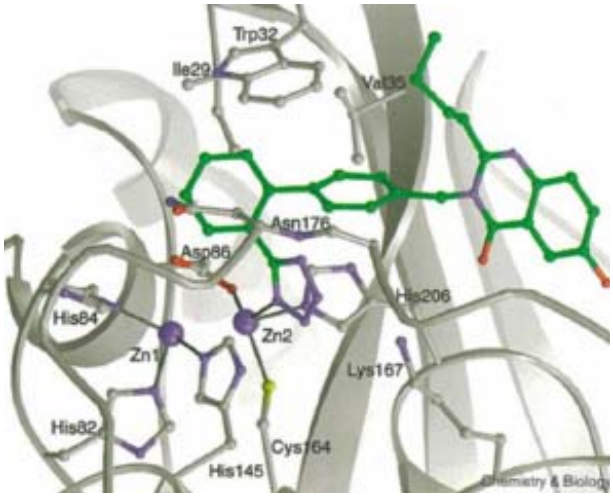


Figure 54 : Représentation du site actif de la métallo-β-lactamase de *B. Fragilis* avec le $L_{159,061}$.[37]

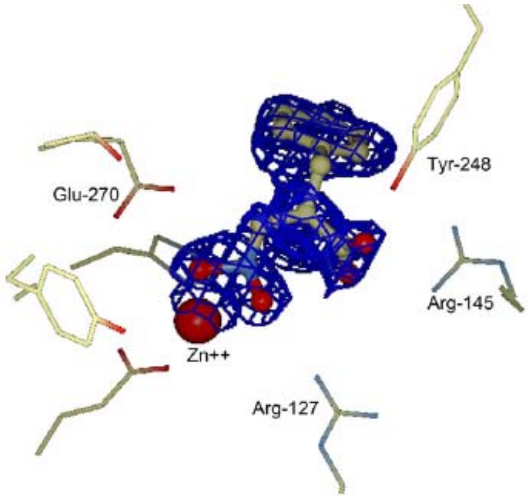


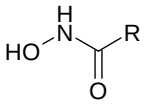
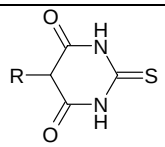
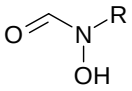
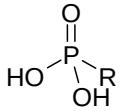
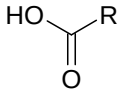
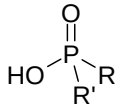
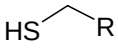
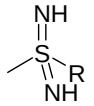
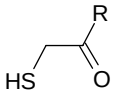
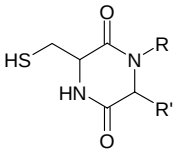
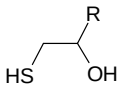
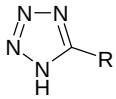
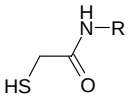
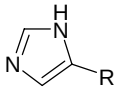
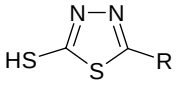
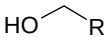
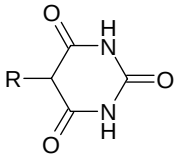
Figure 55 : Schéma de densité électronique du complexe de l'acide 2-benzyl-3-nitropropanoïc /carboxypeptidase A.[38]

36. Puerta, D. T.; Cohen, S. M., A bioinorganic perspective on matrix metalloproteinase inhibition. *Curr Top Med Chem* **2004,** 4, (15), 1551-73.

37. Toney, J. H.; Fitzgerald, P. M.; Grover-Sharma, N.; Olson, S. H.; May, W. J.; Sundelof, J. G.; Vanderwall, D. E.; Cleary, K. A.; Grant, S. K.; Wu, J. K.; Kozarich, J. W.; Pompliano, D. L.; Hammond, G. G., Antibiotic sensitization using biphenyl tetrazoles as potent inhibitors of Bacteroides fragilis metallo-beta-lactamase. *Chem Biol* **1998,** 5, (4), 185-96.

38. Wang, S.-H.; Wang, S.-F.; Xuan, W.; Zeng, Z.-H.; Jin, J.-Y.; Ma, J.; Tian, G. R., Nitro as a novel zinc-binding group in the inhibition of carboxypeptidase A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2008,** 16, (7), 3596.

Tableau 4 : Liste des fonctions chimiques ligands du zinc décrites dans la littérature et utilisées dans la conception d'inhibiteurs de métalloprotéase à zinc.[36]

Groupement ligand du zinc	Structure	Groupement ligand du zinc	Structure
Acide hydroxamique		Acide thiobarbiturique	
N-hydroxyéthylformamide		Acide phosphonique	
Acide carboxylique		Acide phosphinique	
Thiol		Sulfodiimine	
Mercaptocétone		Thiocétopipérazine	
Mercaptoalcool		Tétrazole	
Mercaptoamide		Imidazole	
Thiadiazole		Hydroxyle	
Acide barbiturique		Nitro	

Un grand nombre de ces fonctions chimiques présente un caractère acide excepté le thiol, l'imidazole ou le groupement nitro. L'acide hydroxamique est souvent présenté comme le ligand le plus fort. Les dérivés comportant une fonction thiol, comme certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion, utilisent la capacité de l'atome de soufre à complexer le zinc. Cette fonction apporte des avantages en terme de pharmacocinétique essentiels par rapport

36. Puerta, D. T.; Cohen, S. M., A bioinorganic perspective on matrix metalloproteinase inhibition. *Curr Top Med Chem* **2004,** 4, (15), 1551-73.

aux autres inhibiteurs de métalloprotéases à zinc. Malheureusement, les thiols présentent un risque accru de toxicité hépatique. Les acides carboxyliques, quant à eux, ne manisfestent pas une capacité marquée à complexer le zinc ; mais le groupement tétrazole a été décrit en 1998 comme un bon ligand de métal dans l'inhibition par un dérivé biphényle tétrazole d'une métallo-β-lactamase bactérienne (Figure 54).[37] Cette propriété des biphényltétrazoles a été mis à profit dans la conception d'une chimiothèque.[39]

L'ensemble de ces données montre qu'un grand nombre de fonctions sont capables de remplacer la fonction ligand du zinc tant qu'elles possèdent un doublet électronique disponible pour une interaction avec le cation métallique.

A l'exception des inhibiteurs de la farnésyl transférase, l'imidazole est aussi un ligand potentiel du zinc. Il est toutefois faiblement représenté dans le groupe des inhibiteurs de métalloprotéase à zinc. Cette fonction chimique a aussi été utilisée dans des molécules d'intérêt thérapeutique comme les inhibiteurs de la carboxypeptidase U (TAFi) pour la régulation de la coagulation (Figure 56).[18]

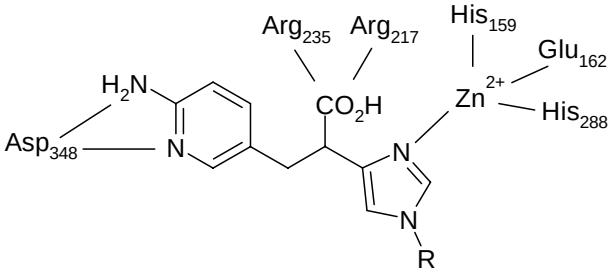


Figure 56 : L'acide 2-aminopyridine imidazoloacétique inhibiteur du Tafi.[18]

Les principales fonctions chimiques utilisées pour l'inhibition de métalloprotéases sont acides mais l'influence de ces motifs sur la stabilité métabolique, la toxicité ou la pharmacocinétique varie avec les groupements liant le zinc. L'analyse de la littérature révèle donc un grand nombre de groupements liant le zinc (ZBG) ou de bioisostères d'acides carboxyliques apparentés. Ceci met en évidence l'avantage d'une stratégie comme la nôtre,

18. Nantermet, P. G.; Barrow, J. C.; Lindsley, S. R.; Young, M.; Mao, S. S.; Carroll, S.; Bailey, C.; Bosserman, M.; Colussi, D.; McMasters, D. R.; Vacca, J. P.; Selnick, H. G., Imidazole acetic acid TAFIa inhibitors: SAR studies centered around the basic P(1)(') group. *Bioorg Med Chem Lett* **2004,** 14, (9), 2141-5.

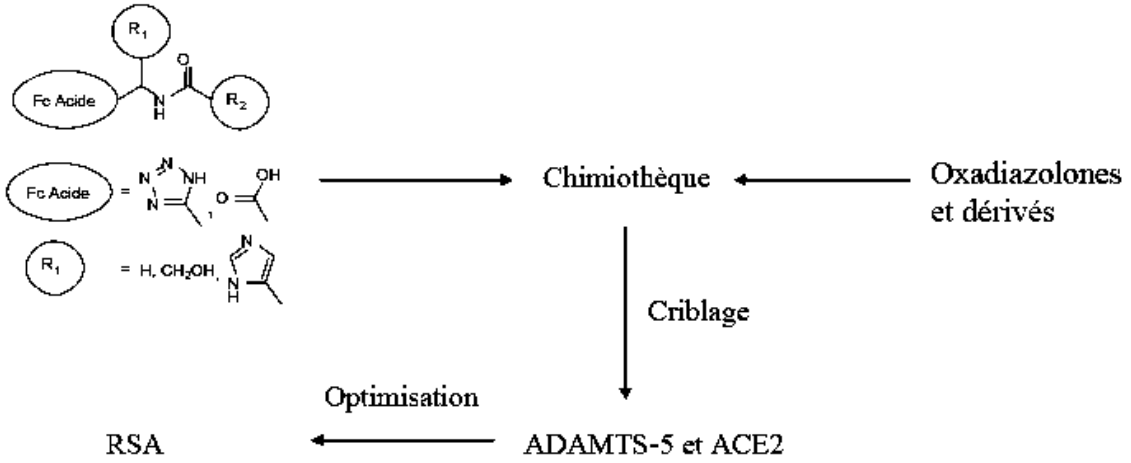
37. Toney, J. H.; Fitzgerald, P. M.; Grover-Sharma, N.; Olson, S. H.; May, W. J.; Sundelof, J. G.; Vanderwall, D. E.; Cleary, K. A.; Grant, S. K.; Wu, J. K.; Kozarich, J. W.; Pompliano, D. L.; Hammond, G. G., Antibiotic sensitization using biphenyl tetrazoles as potent inhibitors of Bacteroides fragilis metallo-beta-lactamase. *Chem Biol* **1998,** 5, (4), 185-96.

39. Park, H.; Merz, K. M., Jr., Force field design and molecular dynamics simulations of the carbapenem- and cephamycin-resistant dinuclear zinc metallo-beta-lactamase from Bacteroides fragilis and its complex with a biphenyl tetrazole inhibitor. *J Med Chem* **2005,** 48, (5), 1630-7.

qui vise à cibler des possédant ayant des ligands à caractéristiques acido-basiques communes, mais visant des applications thérapeutiques différentes avec une seule et même chimiothèque. Nous nous sommes donc orientés sur la synthèse d'une chimiothèque de 400 composés comportant un cycle tétrazole ou une fonction acide carboxylique associée à un cycle imidazole ou une fonction hydroxyle. Ces composés ont été synthétisés dans le cadre d'un projet plus vaste concernant l'inhibition de deux cibles biologiques, l'ADAMTS-5 (aggrécanase 2) et l'enzyme de conversion 2 de l'angiotensine (ACE2).

Chapitre 2 Conception, synthèse de chimiothèques de ZBG et criblage

Les travaux effectués sur la conception d'inhibiteurs des métalloprotéases à zinc montrent que la recherche d'un inhibiteur est contrainte par la présence d'un ou plusieurs atomes capable de complexer le zinc (comme l'acide hydroxamique). Cependant, l'acide hydroxamique montre des limites importantes dues à sa toxicité ou ses caractéristiques pharmacocinétiques. Notre stratégie repose sur la synthèse d'une chimiothèque de 400 produits se focalisant sur trois entités chimiques capables de complexer le zinc : le tétrazole, l'imidazole et la fonction acide carboxylique. A ces 400 produits, a été ajoutée une autre chimiothèque de type oxadiazolone et dérivés conçue au laboratoire. Des tests d'inhibition de l'ADAM-TS5 (aggrécanase 2) et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) ont été effectués avec ces composés afin de déterminer leur potentiel inhibiteur.



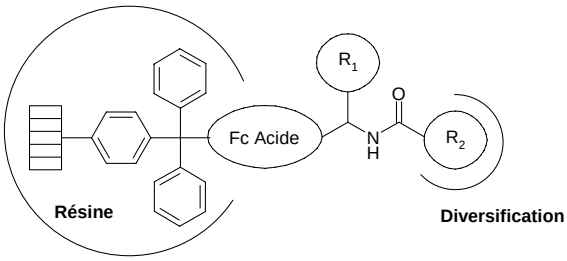
I. Stratégie de synthèse

La structure de nos composés a été conçue en trois parties : une fonction « acide » (tétrazole ou acide carboxylique), un motif latéral R_1 (imidazole, hydroxyle) et une fonction amine diversifiable par acylation (R_2). Nous avons effectué ces synthèses en introduisant des dérivés del'histidines choisis pour leur fonction imidazole, la sérine choisie pour l'hydroxyle de sa chaîne latérale et l'amino-acétotétrazole.

A. Stratégie de synthèse sur phase solide

Nous avons choisi de travailler en synthèse supportée. Pour cela, la fonction acide est présente dans une structure chimique bifonctionnelle greffée sur le support (Figure 57).

Figure 57 : Schéma général des composés liés à la résine par une fonction acide.



1) Avantages de la méthode de synthèse sur support solide de type lanternes

La synthèse sur support solide possède plusieurs avantages par rapport à une synthèse en phase homogène:

- un gain de temps considérable lié à l'absence de purification des intermédiaires réactionnels (surtout si les milieux sont très complexes comme dans le cas des réactions organométalliques).
- la possibilité de pouvoir utiliser un large excès de réactif afin d'atteindre des taux de conversion bien supérieurs par rapport à la phase homogène.
- le rôle de protection de fonction chimique joué par la résine.

De plus, les lanternes apportent une amélioration par rapport aux résines :

- les lanternes peuvent être identifiées par radiofréquence par une insertion très simple d'un radio émetteur en verre dans la chambre interne de la lanterne.
- une identification des lanternes ainsi que leur formulation permet le mélange de plusieurs amines greffées dans la même réaction d'acylation sans, pour autant, obtenir une contamination des produits finaux entre eux.
- enfin, les lanternes apportent un gros avantage sur les polymères en microbilles, car les méthodes de lavage nécessitent beaucoup moins de contraintes (Figure 58).

Figure 58 : Lanterne



2) Synthèse en phase solide

La stratégie qui a été choisie repose sur une plate-forme chimique qui doit présenter une fonction acide, une fonction amine qui sera protégée et une chaîne latérale dont la fonction potentiellement réactive doit être protégée par un substituant acidosensible. La fonction acide est fixée sur une résine de type chlorure de trityle en milieu basique. Une étape de déprotection libère ensuite une fonction amine afin de pouvoir l'acétyler. Les produits obtenus ont été libérés de la résine et les fonctions réactives des chaînes latérales déprotégées par un traitement en milieu acide. Selon le pKa de la fonction ligand du zinc, la résine joue à la fois le rôle de point de fixation et de protection pour les fonctions acides comme le tétrazole. Toutefois, pour les fonctions imidazole et hydroxyle, le point d'ancrage est une fonction acide carboxylique. Les plates-formes chimiques présentant le meilleur profil sont les aminoacides possédant une fonction acide comme point d'ancrage, une amine diversifiable et une chaîne latérale qui apporte la fonction ligand du zinc ou un second point de diversification (Figure 59 et Figure 60).

Figure 59 : Tricomposante de la stratégie en phase solide

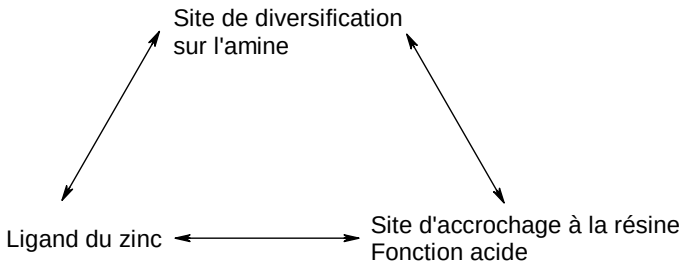
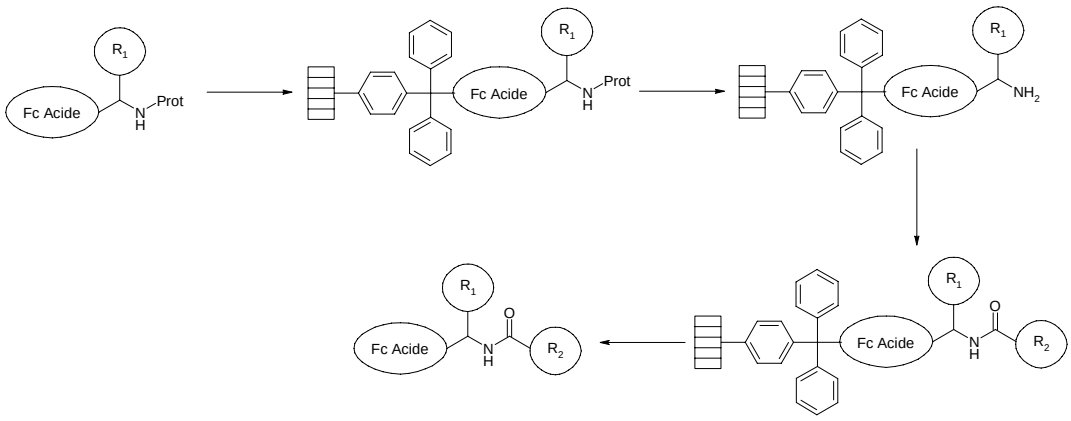


Figure 60 : Schéma synthétique général



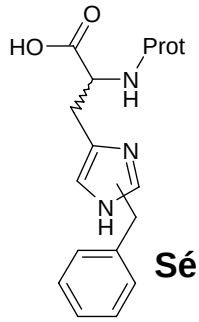
Les produits ont été synthétisés en utilisant la fonction acide comme point d'ancrage sur une résine polystyrène labile en milieu acide faible. La diversification de l'amine a été effectuée par acylation en milieu basique. Toutes les molécules greffées sur la lanterne sont

des aminoacides protégés par une fonction carbamate sur l'amine. Une protection de la chaîne latérale a été nécessaire afin de s'assurer de l'identité de la fonction greffée sur phase solide.

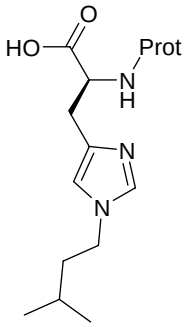
B. Choix des précurseurs

1) Choix et synthèse des amino-acides protégés

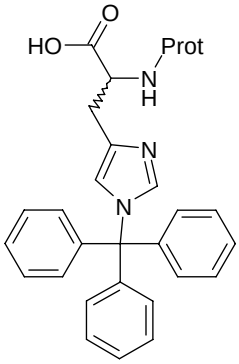
Les précurseurs sélectionnés sont :



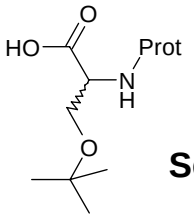
Série B



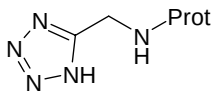
Série I



Série T



Série S



Série Z

Les composés B, T et S sont commerciaux. Un schéma synthétique a été envisagé pour préparer les produits I et Z.

2) Choix des acides carboxyliques pour l'étape de diversification

Les acides carboxyliques choisis serviront à l'acylation de la fonction amine des produits B, I, T, S, Z une fois que ceux-ci seront greffés puis déprotégés. Les acides ont été sélectionnés à l'aide d'un programme de gestion de base de données appelé Pipeline Pilot 4.1. (Accelrys®). La sélection des acides s'est faite à partir des bases informatiques des fournisseurs de produits chimiques.

Les sels, les doublons, les molécules avec atomes indésirables (Cl>3, F>4, I=1, Br=1, isotopes) sont écartés, de même que les fonctions réactives indésirables. Puis parmi tous les produits sélectionnés, on choisit les acides carboxyliques ayant une masse moléculaire inférieure ou égale à 400 $g.mol^{-1}$. Les protections sensibles en milieu acide sont identifiées. Les acides sont classés en fonction de la présence d'un groupement aromatique, d'un ester,

d'un groupement sensible aux bases, d'une rotule (CH_2 en alpha du carboxyle). Enfin, le nombre de donneurs et d'accepteurs de liaison hydrogène par molécule est calculé.

II. Les chimiothèques des inhibiteurs

A. Dérivés tétrazoles

1) Tétrazole ligand du zinc et/ou bioisostère

Les acides carboxyliques sont connus pour leur capacité à complexer le zinc.[37] La stratégie choisie pour la conception de nouveaux inhibiteurs de métalloprotéase a consisté à choisir des molécules portant une fonction complexant le zinc. Il était donc intéressant d'étudier l'activité du tétrazole dans l'inhibition des métalloprotéases.

2) Bioisostère de l'acide carboxylique

Un bioisostère est un composé résultant de l'échange d'un atome ou d'un groupe d'atomes par un autre atome ou groupe d'atomes présentant une plus ou moins grande similarité. L'objectif du remplacement bioisostérique est de créer un nouveau composé avec des propriétés biologiques analogues à celle du composé parent.[40] Ce remplacement pourra être basé sur les caractéristiques physico-chimiques ou stériques des groupements fonctionnels.

Les bioisostères tétrazoles sont surtout utilisés pour le remplacement de groupements acides carboxyliques. Ils établissent des interactions similaires avec les cibles pharmacologiques. Ils sont utilisés pour améliorer les propriétés biologiques et pharmacologiques du produit. Ce remplacement représente une méthodologie précieuse pour améliorer les propriétés pharmacologiques d'un candidat médicament.

Comme leurs analogues carboxyliques, les tétrazoles sont ionisés à pH physiologique et montrent de même une structure plane (Figure 61). Cependant il a été montré que le tétrazolate est plus lipophile que son isostère carboxylate tout en ayant une constante d'acidité

37. Toney, J. H.; Fitzgerald, P. M.; Grover-Sharma, N.; Olson, S. H.; May, W. J.; Sundelof, J. G.; Vanderwall, D. E.; Cleary, K. A.; Grant, S. K.; Wu, J. K.; Kozarich, J. W.; Pompliano, D. L.; Hammond, G. G., Antibiotic sensitization using biphenyl tetrazoles as potent inhibitors of Bacteroides fragilis metallo-beta-lactamase. *Chem Biol* **1998,** 5, (4), 185-96.

40. Patani, G. A.; LaVoie, E. J., Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. *Chem. Rev.* **1996,** 96, (8), 3147-3176.

proche (tétrazole : pKa 4,5-4,9 ; acide carboxylique : pKa 4,2-4,4).[41] Cette plus grande lipophilie du tétrazolate peut expliquer la plus grande capacité de pénétration des membranes cellulaires de composés tétrazoles.

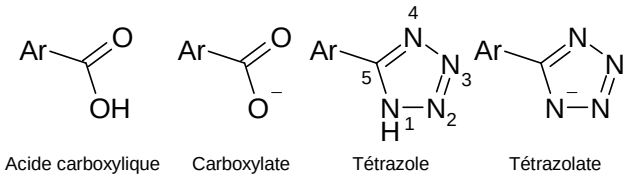


Figure 61 : Analogie structurale du tétrazole avec l'acide carboxylique

a) Conditions de synthèse du tétrazole Z.

Une des synthèses classiques des noyaux tétrazoles en phase homogène consiste à construire le cycle tétrazole à partir d'un nitrile en présence d'azoture de sodium et de chlorure d'ammonium dans le diméthylformamide (Figure 62).[42]

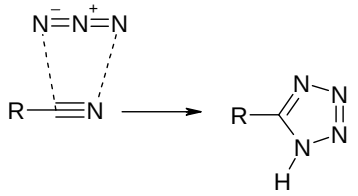


Figure 62 : Addition de l'azoture sur le nitrile

Une autre méthode utilise l'azoture de triméthylsilyle en présence de l'oxyde de dibutylétain dans le toluène.[43] Cette méthode est recommandée dans la synthèse des tétrazoles à partir de nitriles solubles dans le toluène comme les arylnitriles et surtout les biarylnitriles (Figure 63).

41. Wexler, R. R.; Greenlee, W. J.; Irvin, J. D.; Goldberg, M. R.; Prendergast, K.; Smith, R. D.; Timmermans, P. B. M. W. M., Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists: The Next Generation in Antihypertensive Therapy. *J. Med. Chem.* **1996,** 39, (3), 625-656.

42. Finnegan, W. G.; Henry, R. A.; Lofquist, R., An Improved Synthesis of 5-Substituted Tetrazoles. *J. Am. Chem. Soc.* **1958,** 80, (15), 3908-3911.

43. Wittenberger, S. J.; Donner, B. G., Dialkyltin oxide mediated addition of trimethylsilyl azide to nitriles. A novel preparation of 5-substituted tetrazols. *J. Org. Chem.* **1993,** 58, (15), 4139-4141.

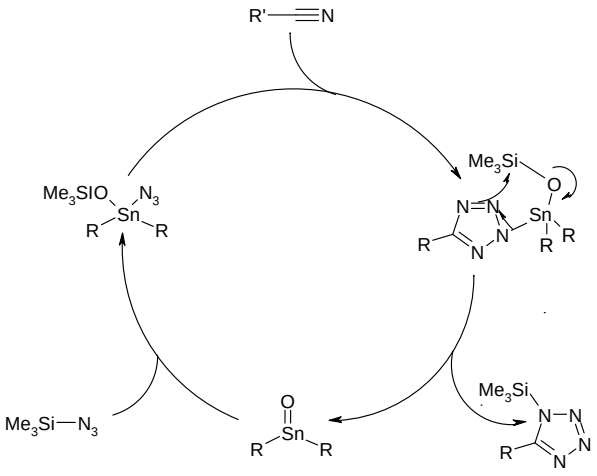
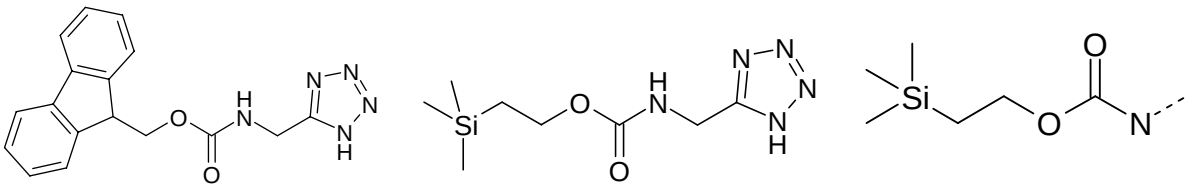


Figure 63 : Mécanisme de synthèse du tétrazole par l'intermédiaire de l'azoture de triméthylsilyle[43]

b) Structure et mise au point de la plateforme tétrazole.

Notre but a été de synthétiser la molécule aminométhyltétrazole (Z) protégée par une fonction carbamate. Les fonctions décrites pour protéger l'amine de ce type de composé sont le Fmoc et le Boc. Le Boc n'est pas une protection utilisable puisque la déprotection n'est pas orthogonale à la méthode de clivage de la phase solide. Le dérivé Fmoc (**1**) n'est, quant à lui, pas soluble dans les conditions de greffage utilisées. La protection de type triméthylsilyle éthoxycarbamate (Figure 64) a donc été utilisée puisqu'elle se caractérise par une bonne stabilité dans les conditions de synthèse du tétrazole. Dont ce dérivé Teoc (**2**) est soluble dans les conditions de greffage. Enfin cette protection offre une méthode de déprotection orthogonale à la résine par l'utilisation d'une solution de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane.



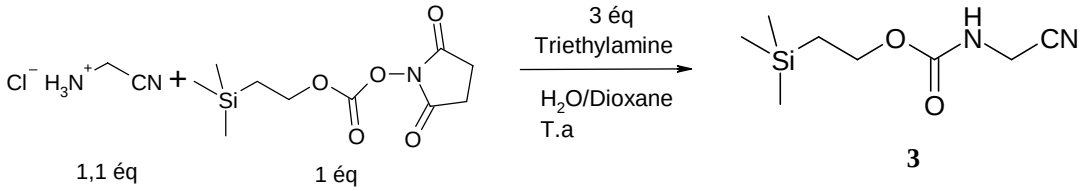
1 **2** **Figure 64 : TEOC**

43. Ibid.

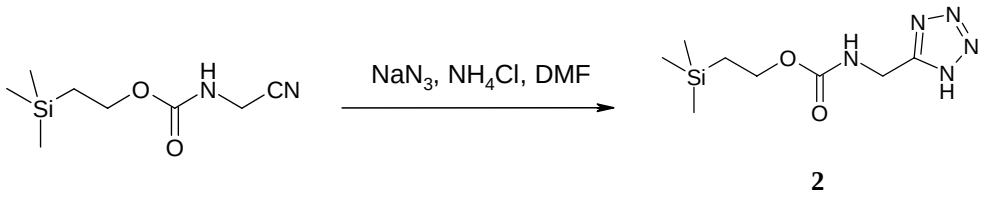
c) Synthèse du triméthysilyléthoxycarbamate aminoacétonitrile (Réaction 1).

La première étape consiste en la synthèse du composé amino acétonitrile protégé par une fonction triméthylsilyléthoxycarbamate. Le protocole expose l'utilisation du Teoc-O-succinimide avec 1,1 équivalent du chlorhydrate de l'amino-acétonitrile dans une solution de triéthylamine (3 équivalents) dans un mélange eau/dioxane.[44]

Réaction 1 : Synthèse du teoc amino acétonitrile (3).[44]



Réaction 2 : Synthèse du teoc aminoacétotétrazole.[42]



Le tétrazole est synthétisé à partir de la fonction nitrile. Les conditions de synthèse sont analogues à celles mises en œuvre pour préparer le Boc-aminoacétonitrile. Les premiers essais ont montré une instabilité de la fonction carbamate dans les conditions employées par Finnegan et al.[42] Différentes conditions opératoires ont alors été évaluées (Tableau 5).

Tableau 5 : Conditons opératoires étudiées pour la synthèse du teoc-amino-tétrazole

Conditions	NaN_3, NH_4Cl	Rendement	Pureté	Chauffage
1	1,1 Eq (0,5 mmol)	34,60%	>95%	90°C (BH) 60H
2	12 Eq (0,1 mmol)	55%	60 % (HPLC)	110°C (µ) 15 min
3	1,1 Eq (0,5 mmol)	34%	>95%	90°C (BH) 60H
4	3 Eq (0,5 mmol)	46%	>95%	90°C (BH) 60H
5	6 Eq (0,5 mmol)	66%	>95%	90°C (BH) 60H
6	6 Eq (0,5 mmol)	52%	90 % (HPLC)	110°C (BH) 60H

Un criblage du nombre d'équivalents d'azoture de sodium et de chlorure d'ammonium a été effectué, ainsi qu'une étude de l'influence de la température de la réaction et du mode de chauffage. Ces résultats montrent une sensibilité de la fonction teoc à la température qui ne doit donc pas dépasser les 90°C. De plus, un chauffage en bain d'huile est préférable à une irradiation micro-onde. Les conditions optimales consistaient à employer six équivalents de

42. Finnegan, W. G.; Henry, R. A.; Lofquist, R., An Improved Synthesis of 5-Substituted Tetrazoles. *J. Am. Chem. Soc.* **1958,** 80, (15), 3908-3911.

44. Shute, R. E.; Rich, D. H., Synthesis and Evaluation of Novel Activated Mixed Carbonte Reagents for the Introduction of the 2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl(Teoc)-Protecting Group. *Synthesis* **1987**, 346.

chlorure d'ammonium, 6 équivalents d'azoture de sodium dans le diméthylformamide et à chauffer le milieu réactionnel à une température de 90°C pendant 60 heures. Il est à noter que, dans cette réaction, il est essentiel, faut surtout veiller à ne pas dépasser la température de 90°C.

3) Synthèse de la chimiothèque tétrazole

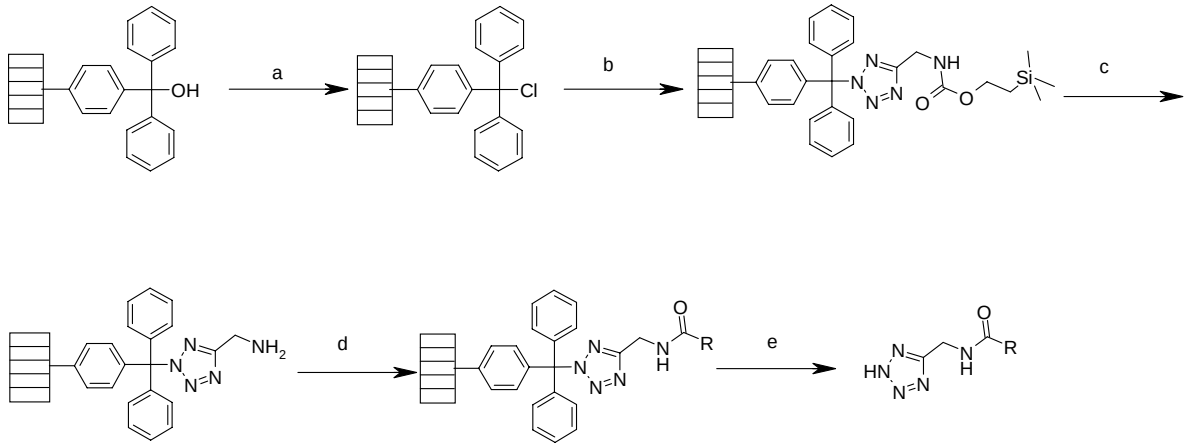


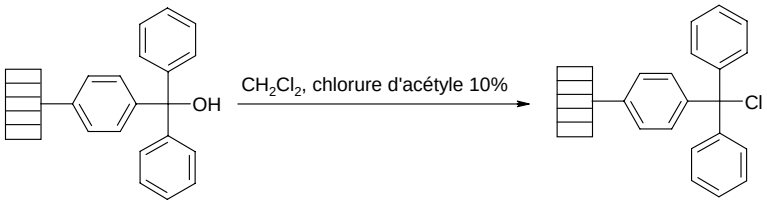
Figure 65 Schéma synthétique de la chimiothèque tétrazole. (a) DCM, Chlorure d'acétyle, 1H. (b) Tétrazole, DIEA, DCM/DMF (1/1), 24H. (c) TBAF, THF, 50°C, 24H. (d) Acide carboxylique, HBTU, Hobt, DCM/DMF (1/1). (e) TFA 5%/DCM, 1H.

La synthèse de la chimiothèque « tétrazole » s'effectue en cinq étapes. Dans une première étape, les lanternes sont placées dans une solution de chlorure d'acétyle dans le dichlorométhane afin d'obtenir le chlorure de trityle greffé (étape a). Le tétrazole est ensuite fixé sur la résine en milieu basique anhydre (étape b). Dans une troisième étape, la fonction triméthylsilyléthoxycarbamate libère la fonction amine en présence de fluorure (étape c). L'étape d'acylation est alors effectuée en présence d'un acide carboxylique, d'hydroxybenzotriazole et d'hexafluorure de benzotriazole uronium en milieu basique (étape d). Chaque lanterne est finalement placée dans un puits de plaque 96 puits comportant une solution acide, provoquant la libération des produits formés directement dans le format de criblage (étape e).

a) Greffage et déprotection

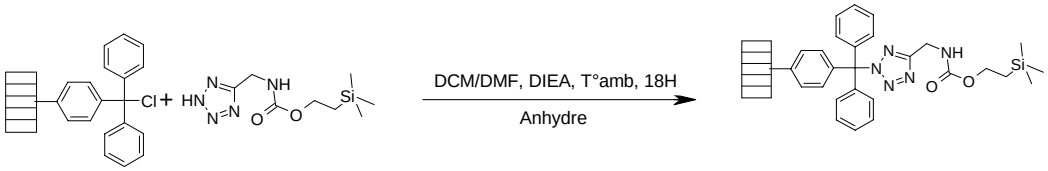
Les lanternes utilisées, de types hydroxytrityle commerciales, ont subi une substitution de la fonction hydroxyle par atome de chlore. Cette étape réactionnelle est assurée par une mise en contact des lanternes avec une solution de chlorure d'acétyle à 10% dans le dichlorométhane anhydre pendant une période de 3 heures (Réaction 3).

Réaction 3 : Activation de la résine hydroxytrityle



La fonction chlorure de trityle réagit dans une réaction de substitution nucléophile par un mécanisme de type SN_1. La réaction s'est effectuée dans une solution de 50% de DMF et 50% de DCM anhydre en présence de diisopropyl éthyl amine afin de déprotoner la fonction acide et de permettre la fixation de la base conjuguée sur la fonction trityle de la résine (Réaction 4 et Figure 66).[45]

Réaction 4 : Greffage du tétrazole sur lanterne chlorure de trityle.[45]



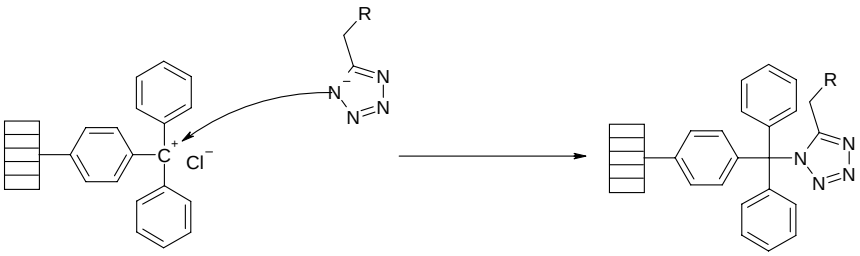
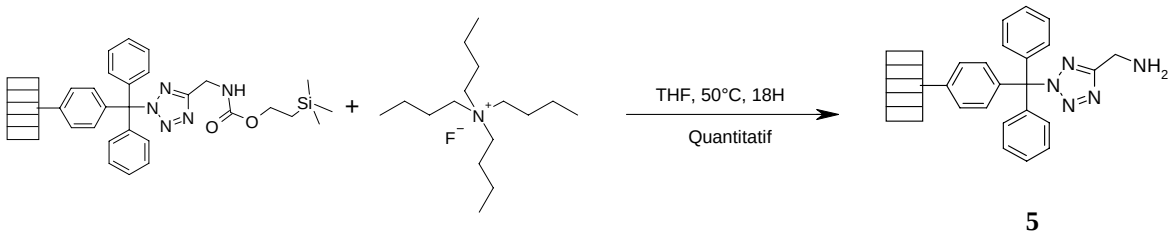


Figure 66 : Mécanisme de greffage

Une fois les conditions de synthèse mises au point, la synthèse de 80 dérivés de l'aminoacétotétrazole est effectuée par la déprotection de l'amine (Réaction 5) suivi d'une étape d'acylation. L'étape de déprotection est assurée dans une solution commerciale de fluorure de tétrabutylammonium 3M, dans le tétrahydrofurane, à une température de 50°C, pendant 24 heures. Les lanternes sont ensuite lavées avec du tétrahydrofurane.

45. Matthews, D. P.; Green, J. E.; Shuker, A. J., Parallel Synthesis of Alkyl Tetrazole Derivatives Using Solid Support Chemistry. *J. Comb. Chem* **2000,** 2, (1), 19-23.

Réaction 5 : Déprotection de la fonction triméthylsilyéthoxycarbamate



5

Le taux de greffage est déterminé par pesée du produit final après le clivage. La masse finale a ainsi indiqué un taux de greffage de 50% sur des lanternes de 35 micromoles.

b) Etape d'acylation

L'étape d'acylation est effectuée dans une solution de diméthylformamide à une concentration 0,15 M (4 équivalents). L'acide est activé par 3,9 équivalents d'hydroxybenzotriazole et 3,9 équivalents de HBTU (hexafluorophosphate de benzotriazole uronium).[46]

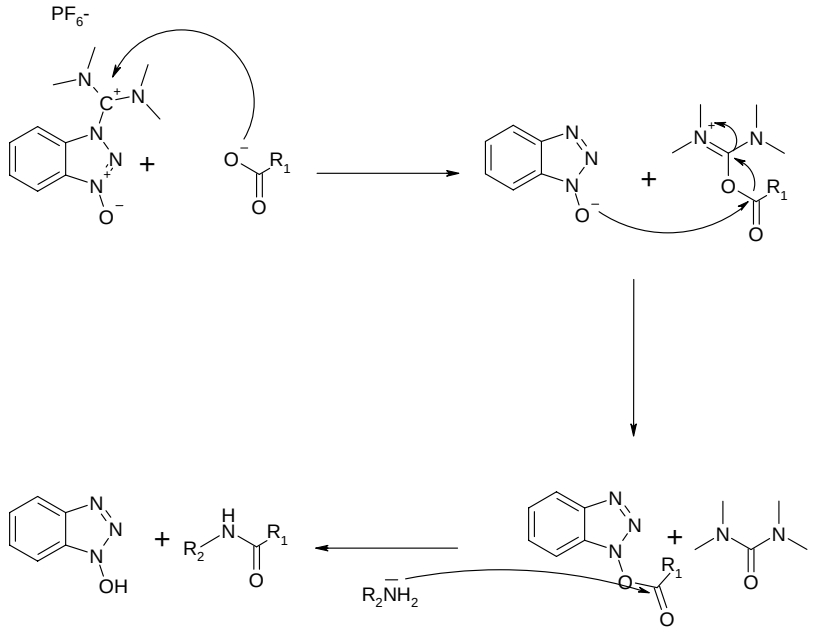


Figure 67 : Mécanisme d'acylation en présence de HBTU/Hobt[46]

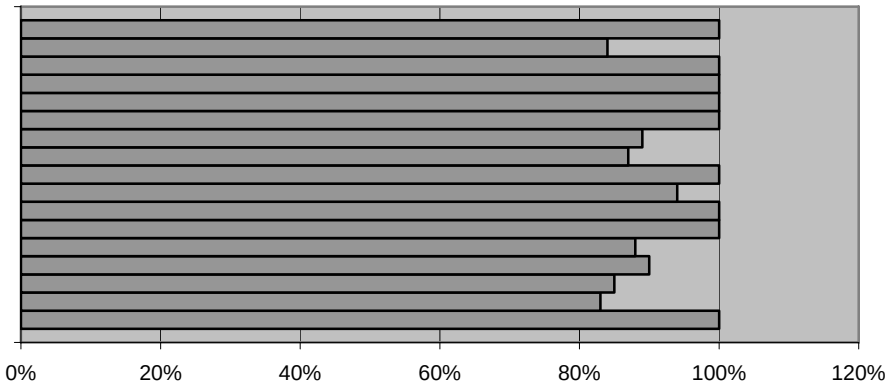
46. Knorr, R.; Trzeciak, A.; Bannwarth, W.; Gillessen, D., New coupling reagents in peptide chemistry. *Tetrahedron Letters* **1989,** 30, (15), 1927.

c) Résultat de la synthèse

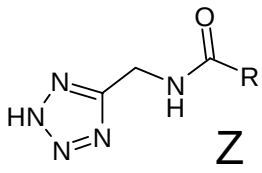
Après évaporation des milieux TFA (acide trifluoroacétique) contenant les produits, les résidus ont été pesés pour déterminer un rendement massique. La base de ce rendement est déterminée par la masse de produit final de référence. Le rendement global est quantitatif.

Sur les 80 produits acides de la chmiothèques, 20 sont analysés (soit 25% de la chimiothèque) par LCMS. Les puretés sont déterminées par HPLC (Figure 68). Les études de pureté montrent que nos composés sont obtenus avec une pureté moyenne supérieure à 80%.

Figure 68 : taux de pureté des échantillons prélevés dans la chimiothèque Z



Taux de pureté à 215 nm de l'échantillon de la chimiothèque « tétrazole »



B. Les dérivés imidazoliques

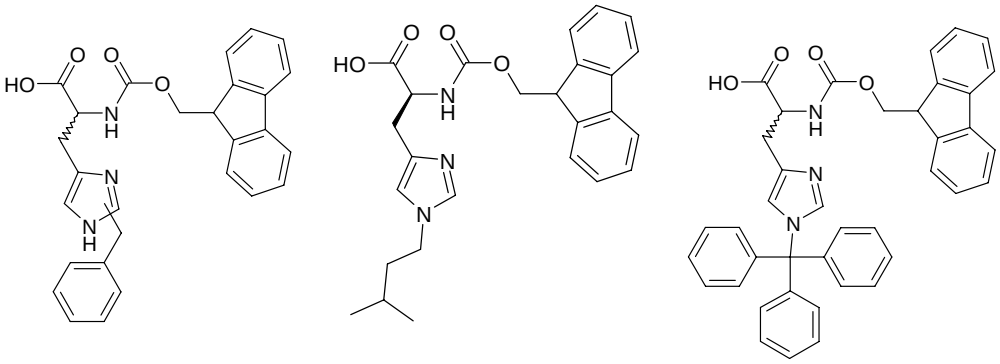
La fonction imidazole est une fonction particulièrement représentée dans le site de fixation à l'atome métallique des métalloprotéases. Le noyau hème de l'hémoglobine en est un bon exemple avec la présence de 4 fonctions imidazoles dans le cycle porphyrique. En ce qui concerne le zinc, comme nous l'avons déjà vu précédemment, l'imidazole est présent de manière incontournable dans le site actif des métalloprotéases employant ce cation métallique. Pourtant, la fonction chimique imidazole n'est pas fortement représentée dans la famille des inhibiteurs de métalloprotéase (excepté chez les inhibiteurs de la farnésyl transférase). La voie de l'histidine a vu son intérêt croître. La raison des travaux effectués par le groupe Merck qui a démontré récemment l'intérêt des imidazoles comme inhibiteurs de métalloenzyme.[18]

18. Nantermet, P. G.; Barrow, J. C.; Lindsley, S. R.; Young, M.; Mao, S. S.; Carroll, S.; Bailey, C.; Bosserman, M.; Colussi, D.; McMasters, D. R.; Vacca, J. P.; Selnick, H. G., Imidazole acetic acid TAFIa inhibitors: SAR studies centered around the basic P(1)(') group. *Bioorg Med Chem Lett* **2004,** 14, (9), 2141-5.

1) Synthèse du précurseur I de la chimiothèque

La stratégie de synthèse a été basée sur l'histidine qui apporte une fonction imidazole sur une structure facilement diversifiable (Figure 69).

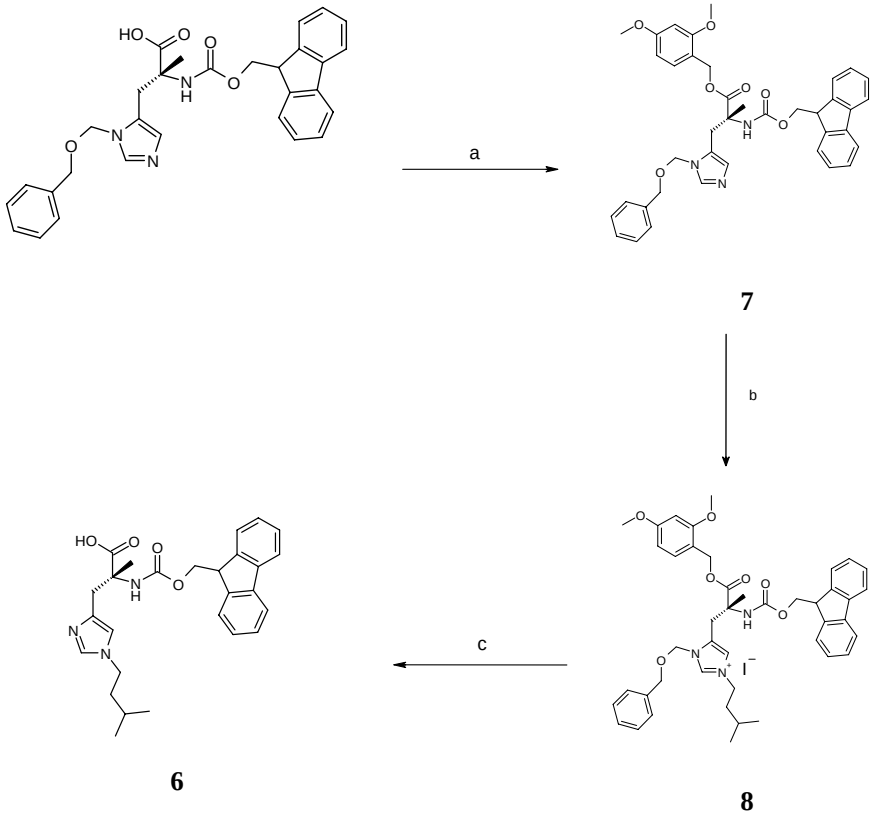
Figure 69 : Dérivés de l'histidine utilisés



B **6** **T**

La synthèse du composé **6** imidazole substitué sur l'azote en τ par un groupement isopentyl en position 3 a été inspiré de l'inhibiteur de la carboxypeptidase U décrit par Merck.[18]

Figure 70 : Synthèse du composé 6.



7 **8** **6**

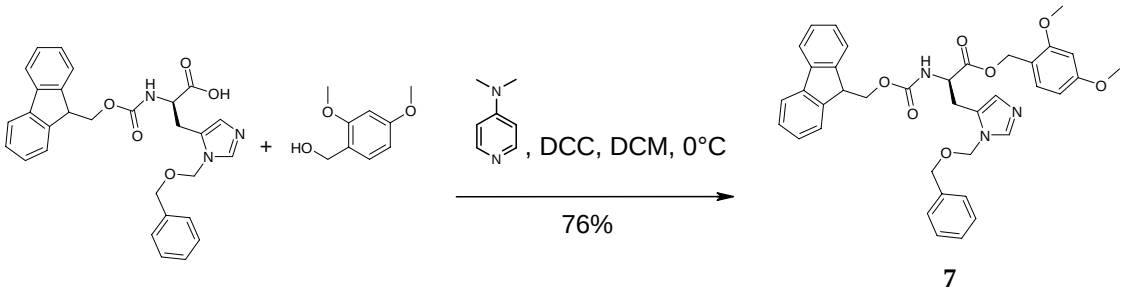
(a) DCC, DMAP, $HOCH_2C_6H_4(2,4\text{-}OCH_3)$, DCM, 24H, O°C. (b) $I(CH_2)_2CH(CH_3)_2$, DMF, 36h. (c) HF, DCM, anisol, 0°C, 1h.

La stratégie de synthèse (Figure 70) du produit **6** consiste à fonctionnaliser le noyau imidazole à partir π-Bom-Fmoc-histidine préalablement protégée par un ester 2,4-diméthoyxybenzylique sur la fonction carboxylique.

a) Synthèse du composé I

La synthèse du composé **6** a débuté par la protection de l'acide carboxylique, puis par la formation de l'iodure d'alkyle d'imidazolium. Les fonctions ester et benzylhydroxyméthyle (Bom) sont dégradées en milieu acide par attaque de l'acide fluorhydrique.

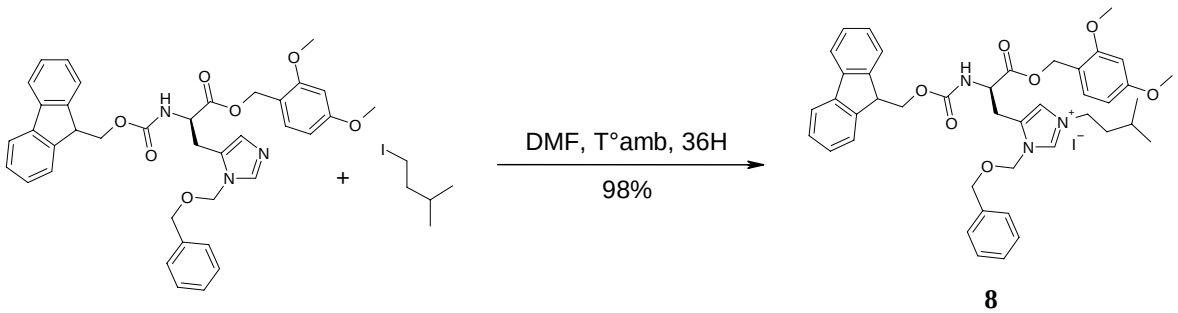
Réaction 6 : Estérification



7

La première étape dans la synthèse de ce précurseur **6** a été la protection de la fonction acide carboxylique (Réaction 6). La synthèse de l'ester benzylique est effectuée dans le dichlorométhane à 0°C en présence de l'alcool benzylique correspondant activé par le DCC avec une quantité catalytique de DMAP.[47] Le produit a été obtenu avec un rendement de 76% après 18 heures de réaction.

Réaction 7 : Alkylation de la fonction Bom imidazole

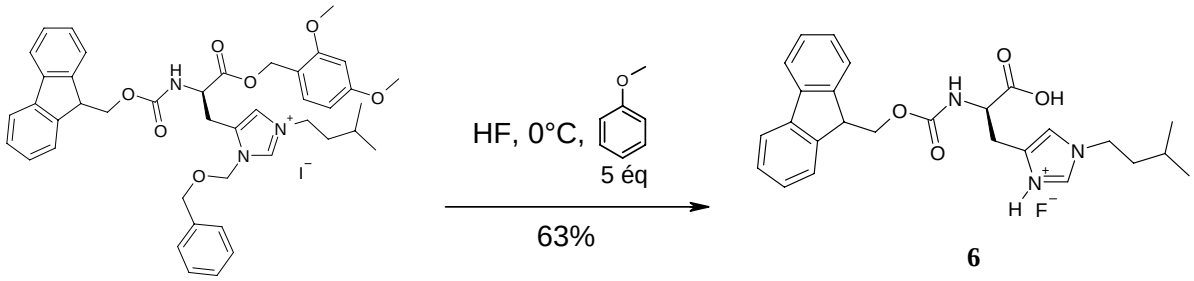


8

47. Bray, A. M.; Jhingran, A. G.; Valerio, R. M.; Maeji, N. J., Simultaneous Multiple Synthesis of Peptide Amides by the Multipin Method. Application of Vapor-Phase Ammonolysis. *J. Org. Chem.* **1994,** 59, (8), 2197-2203.

Après l'estérification de la fonction acide carboxylique, nous avons procédé à la synthèse du composé imidazolium. Ce produit a été obtenu avec un rendement de 98%, en agitant une solution de DMF contenant l'iodure d'alkyle correspondant, à température ambiante, pendant 36 heures. [48]

Réaction 8 : Déprotection en milieu acide très fort.



Lors de l'étape finale, la Fmoc histidine alkylée en position τ est obtenue avec un rendement de 63% après traitement à l'acide fluorhydrique pendant 1 heure à 0°C en présence d'anisole (Réaction 8).

2) Greffages des Fmoc histidines et synthèse sur phase solide

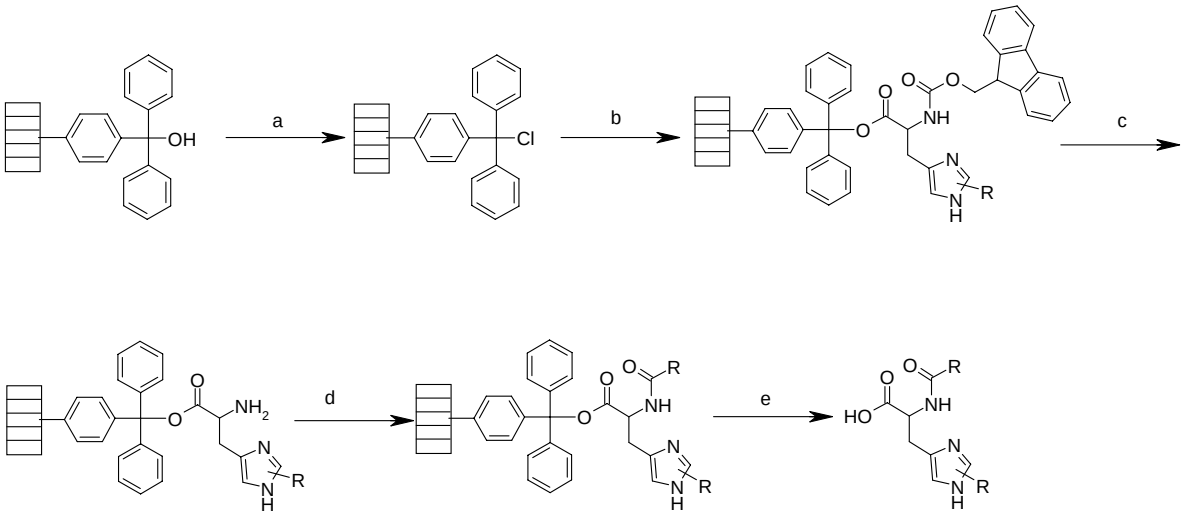


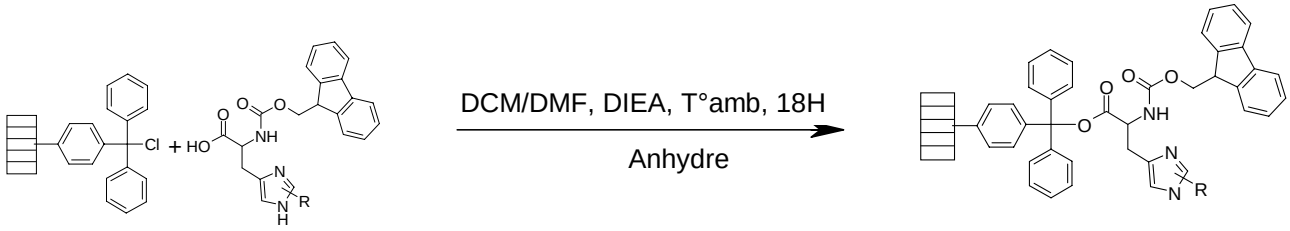
Figure 71: (a) DCM, Chlorure d'acétyle, 1H. (b) Tétrazole, DIEA, DCM/DMF (1/1), 24H. (c) Pipéridine, DMF, 30 min. (d) Acide carboxylique, HBTU, Hobt, DCM/DMF (1/1). (e) TFA 5%/DCM, 1H.

Comme pour la chimiothèque « tétrazole », des lanternes de type trityle, chacunes identifiées par un transpondeur, ont été utilisées. Chaque lanterne a subi préalablement une étape d'haloconversion de la fonction hydroxyle par un chlore (Réaction 3). Les histidines ont

48. Mao, Z.; Pan, J.; Kalman, T. I., Design and Synthesis of Histidine Analogues of Folic Acid and Methotrexate as Potential Folylpolyglutamate Synthetase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **1996,** 39, (21), 4340-4344.

ensuite été greffées sur les lanternes dans un mélange DMF\DCM\DIEA anhydre pendant 3 heures (Réaction 9).

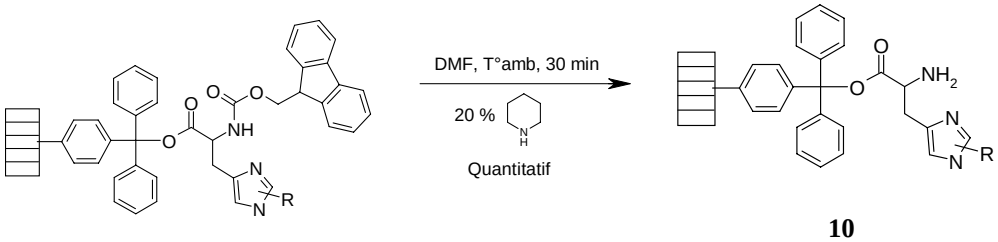
Réaction 9 : Greffage sur résine chlorure de trityle.



9

Le taux de greffage a été déterminé par calcul de la concentration en fluorényle pipéridine libéré lors de l'étape de déprotection de la fonction amine des histidines (Réaction 10). Cette détermination est effectuée à l'aide d'un spectromètre à la longueur d'onde de 301 nm.

Réaction 10 : Déprotection du Fmoc carbamate.



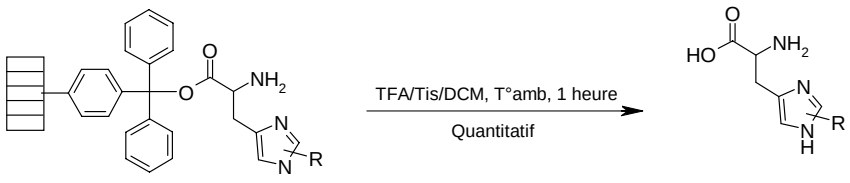
10

[(Absorbance de la solution à 301 nm) x (1/dilution) x 10000] / 7800] = N

N : quantité en micromole de fluorényle pipéridine dans la solution.

R	Absorbance à 301 nm	N en micromole	Taux de greffage
B	2,28	32	92 %
T	2,18	31	89 %
I	1,03	15	42 %

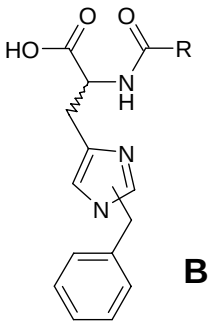
L'étape d'acylation est effectuée dans une solution de diméthylformamide à une concentration de 0,15 molaire (4 équivalents). L'acide est activé par 3,9 équivalents d'hydroxybenzotriazole et 3,9 équivalents de HBTU. Une fois lavées, les lanternes sont placées dans des solutions d'acide trifluoroacétique qui ont été ensuite concentrées sous pression réduite pour conduire aux composés **11** de manière quantitative..



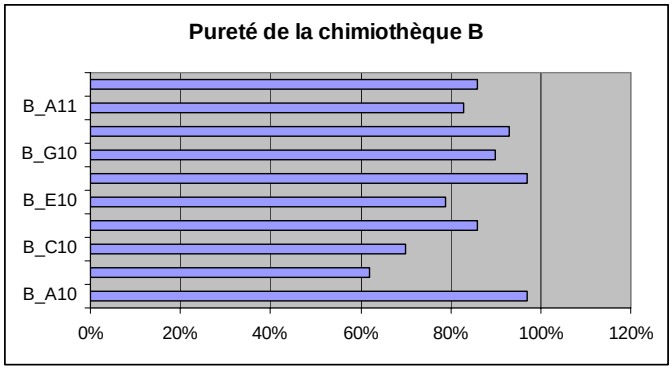
10 **11**

Pour chaque chimiothèque de 80 produits, 20 produits ont été analysés par LCMS afin de déterminer leur pureté.

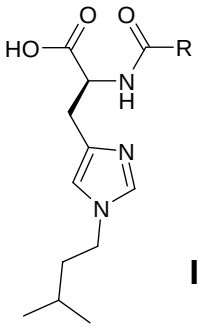
a) Chimiothèque B



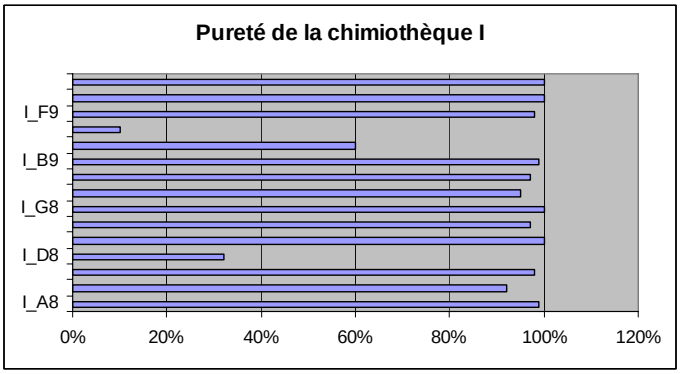
B



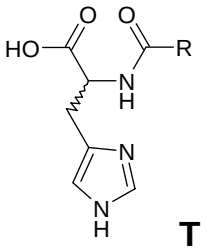
b) Chimiothèque I



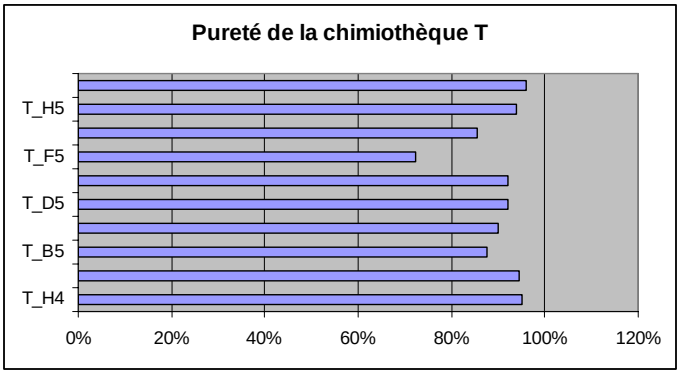
I



c) Chimiothèque T



T



Comme pour la chimiothèque Z, les échantillons des chimiothèques B, I, T montrent une pureté excellente (supérieure à 80% pour tous les échantillons).

C. Dérivés de la sérine.

La fonction hydroxyle est aussi une fonction chimique utilisée dans l'organisme pour complexer les métaux, mais sa présence dans le site catalytique des métalloenzymes est assez rare. Afin de synthétiser des inhibiteurs comportant une fonction hydroxyle, nous avons utilisé la Fmoc sérine qui possède une fonction hydroxyle protégée par un éther de tertbutyle sur sa chaîne latérale. Nous avons émis l'hypothèse que ces produits pouvaient chélater les métaux par leurs fonctions acide carboxylique et hydroxyle.

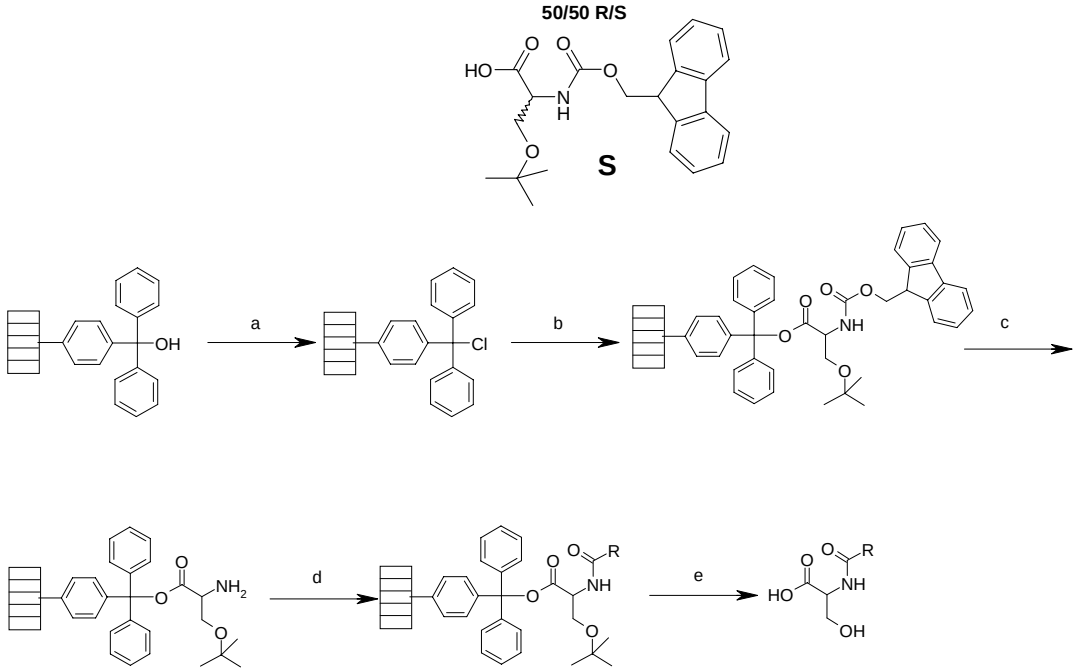


Figure 72 : (a) DCM, Chlorure d'acétyle, 1H. (b) Tétrazole, DIEA, DCM/DMF (1/1), 24H. (c) TBAF, THF, 50°C, 24H. (d) Acide carboxylique, HBTU, Hobt, DCM/DMF (1/1). (e) TFA 5%/DCM, 1H.

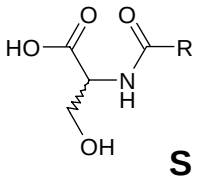
Comme pour les chimiothèques « histidine » et « tétrazole », des lanternes marquées par transpondeur portant 35 micromoles de fonction hydroxyle trityle ont subi tout d'abord une étape d'haloconversion dans le chlorure d'acétyle (étape a). La Fmoc sérine O tertbutyle a ensuite été greffée par sa fonction acide sur les lanternes en milieu basique anhydre en présence de diisopropyléthylamine (étape b, produit **12**). Avant l'acylation de la fonction amine de la sérine, une étape de déprotection dans une solution de pipéridine diméthylformamide est nécessaire (étape c, produit **13**). De plus, cette étape de déprotection libère de la fluorényle pipéridine dosable à 301 nm. L'amine est ensuite acylée (étape d, **14**). Et les produits sont enfin obtenus par clivage dans l'acide trifluoroacétique (étape e, **15**).

[(Absorbance de la solution à 301 nm) x (1/dilution) x 10000] / 7800] = N

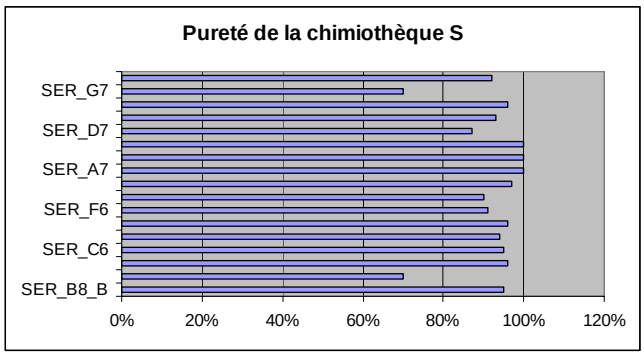
N : quantité en micromole de fluorényle pipéridine dans la solution.

Référence	Absorbance à 301 nm	N en micromole	Taux de greffage
S	2,51	35	100 %

Pour cette chimiothèque de 80 produits, 20 produits ont été analysés par LCMS afin de déterminer la pureté du milieu.



S



III. Criblage sur ADAM-TS5

Les produits obtenus ont été évalués dans des tests d'inhibition sur des cibles à ligands acides et sur des métalloprotéases. En particulier, ces produits ont été testés sur l'aggrécanase-2, nommée aussi ADAM-TS5.

A. La cible et ses inhibiteurs décrits

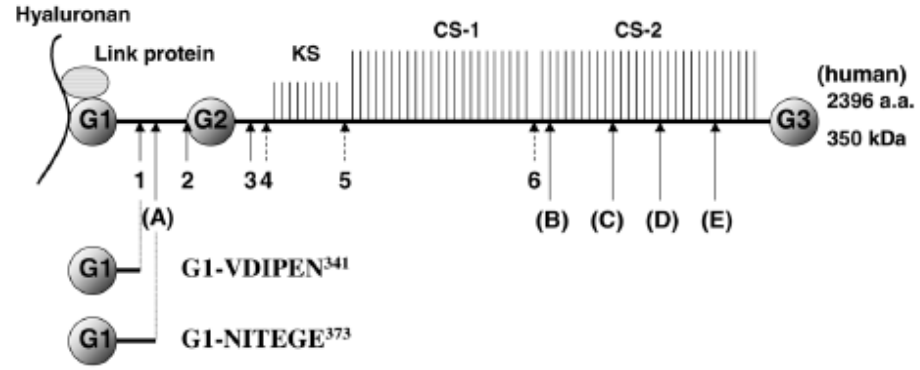
L'aggrécanase-2 est une métalloprotéase à zinc appartenant à la famille des ADAM-TS. Elle joue un rôle clé dans la dégradation de la matrice extracellulaire, surtout au niveau des tissus cartilagineux. En effet, le cartilage est composé de chondrocytes et d'une matrice extracellulaire riche en macroglycoprotéines comme le collagène, les aggrécanes, les brévicanes, les vésicanes, etc.[7]

Il est maintenant parfaitement établi que les MMPs clivent les molécules d'aggrécanes au niveau du corps de la protéine entre l'asparagine 341 et la phénylalanine 342 dans la zone interglobulaire entre les globules G1 (N-terminal) et G2 (Figure 73).[49]

7. Nagase, H.; Kashiwagi, M., Aggrecanases and cartilage matrix degradation. *Arthritis Res Ther* **2003,** 5, (2), 94-103.

49. Fosang, A. J.; Neame, P. J.; Hardingham, T. E.; Murphy, G.; Hamilton, J. A., Cleavage of cartilage proteoglycan between G1 and G2 domains by stromelysins. *J Biol Chem* **1991,** 266, (24), 15579-82.

Figure 73 : Représentation des sites de clivage des Métalloprotéases sur l'aggrécane[7]



Sites cleaved by aggrecanases	
(A)	…RNITEGE^{373} ^{374}ARGSVIL…
(B)	(A) (G) (1480) (1481) (D) …STASELE^{1545} ^{1546}GRGTIGI…
(C)	(1667) (1668) …TTFKEEE^{1714} ^{1715}GLGSVEL…
(D)	(1771)(1772) …QAPTAQE^{1819} ^{1820}AGEGPSG…
(E)	(V) (1871) (1872) …EPTISQE^{1919} ^{1920}LGQRPPV…

Sites cleaved by MMPs	
1	…FVDIPEN$^{(S)341}$ ^{342}FFGVGGE…
2	…TAFTSED^{441} ^{442}LVVQVTA…
3	…HAFCFRG$^{(V)666}$ $^{(A)667}$ISAVPSP…
4	not determined
5	not determined
6	not determined

En 1991, une équipe a rapporté que, dans des cartilages articulaires bovins traités par l'interleukine de type 1, une cytokine inflammatoire supposée responsable de la destruction du cartilage, les molécules d'aggrécanes étaient clivées non pas entre l'asparagine 341 et la phénylalanine 342 mais entre l'acide glutamique 373 et l'alanine 374. L'enzyme responsable de cette nouvelle activité protéolytique a été appelée aggrécanase.[50] Il a ensuite été démontré que d'autres zones de protéolyses devaient être médiées par l'aggrécanase. [51,52] Les fragments d'aggrécanes obtenus par l'action protéolytique de l'aggrécanase s'accumulent de manière importante dans les membranes synoviales des articulations des patients atteints d'arthrose inflammatoire et ostéoarticulaire. [53,54]

50. Sandy, J. D.; Neame, P. J.; Boynton, R. E.; Flannery, C. R., Catabolism of aggrecan in cartilage explants. Identification of a major cleavage site within the interglobular domain. *J Biol Chem* **1991,** 266, (14), 8683-5.

51. Ilic, M. Z.; Handley, C. J.; Robinson, H. C.; Mok, M. T., Mechanism of catabolism of aggrecan by articular cartilage. *Arch Biochem Biophys* **1992,** 294, (1), 115-22.

52. Loulakis, P.; Shrikhande, A.; Davis, G.; Maniglia, C. A., N-terminal sequence of proteoglycan fragments isolated from medium of interleukin-1-treated articular-cartilage cultures. Putative site(s) of enzymic cleavage. *Biochem J* **1992,** 284 (Pt 2), 589-93.

53. Sandy, J. D.; Flannery, C. R.; Neame, P. J.; Lohmander, L. S., The structure of aggrecan fragments in human synovial fluid. Evidence for the involvement in osteoarthritis of a novel proteinase which cleaves the Glu 373-Ala 374 bond of the interglobular domain. *J Clin Invest* **1992,** 89, (5), 1512-6.

54. Lohmander, L. S.; Neame, P. J.; Sandy, J. D., The structure of aggrecan fragments in human synovial fluid. Evidence that aggrecanase mediates cartilage degradation in inflammatory joint disease, joint injury, and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* **1993,** 36, (9), 1214-22.

La première aggrécanase, appelée « aggrécanase 1 », a été décrite par Tortorella et al. du groupe DuPont en 1999.[55] Ce même groupe a ensuite mis en évidence une seconde enzyme « l'aggrécanase 2 ».[56] Les aggrécanases 1 et 2 sont respectivement désignées ADAM-TS 4 et 5. Ce sont aussi des métalloprotéases à zinc dont les structures comportent un domaine desintegrin-like analogue aux ADAM-TS.[57]

La stratégie de mise au point d'un « lead » inhibiteur de l'aggrécanase doit comporter une fonction ligand du zinc. Plusieurs fonctions ont été exploitées comme l'acide hydroxamique [58,59,60], l'acide carboxylique [61], les thioxothiazolidinones [62] et les spiro-1,3,4-thiadiazoles.[63]

Cherney et al. du groupeBristol-Meyers Squid ont décrit la mise au point d'inhibiteurs de l'aggrécanase avec une activité de l'ordre du nanomolaire associée à une faible activité sur la MMP-9 (Figure 74,

55. Tortorella, M. D.; Burn, T. C.; Pratta, M. A.; Abbaszade, I.; Hollis, J. M.; Liu, R.; Rosenfeld, S. A.; Copeland, R. A.; Decicco, C. P.; Wynn, R.; Rockwell, A.; Yang, F.; Duke, J. L.; Solomon, K.; George, H.; Bruckner, R.; Nagase, H.; Itoh, Y.; Ellis, D. M.; Ross, H.; Wiswall, B. H.; Murphy, K.; Hillman, M. C., Jr.; Hollis, G. F.; Newton, R. C.; Magolda, R. L.; Trzaskos, J. M.; Arner, E. C., Purification and cloning of aggrecanase-1: a member of the ADAMTS family of proteins. *Science* **1999,** 284, (5420), 1664-6.

56. Abbaszade, I.; Liu, R. Q.; Yang, F.; Rosenfeld, S. A.; Ross, O. H.; Link, J. R.; Ellis, D. M.; Tortorella, M. D.; Pratta, M. A.; Hollis, J. M.; Wynn, R.; Duke, J. L.; George, H. J.; Hillman, M. C., Jr.; Murphy, K.; Wiswall, B. H.; Copeland, R. A.; Decicco, C. P.; Bruckner, R.; Nagase, H.; Itoh, Y.; Newton, R. C.; Magolda, R. L.; Trzaskos, J. M.; Burn, T. C.; et al., Cloning and characterization of ADAMTS11, an aggrecanase from the ADAMTS family. *J Biol Chem* **1999,** 274, (33), 23443-50.

57. Tang, B. L., ADAMTS: a novel family of extracellular matrix proteases. *Int J Biochem Cell Biol* **2001,** 33, (1), 33-44.

58. Cherney, R. J.; Mo, R.; Meyer, D. T.; Wang, L.; Yao, W.; Wasserman, Z. R.; Liu, R.-Q.; Covington, M. B.; Tortorella, M. D.; Arner, E. C., Potent and selective aggrecanase inhibitors containing cyclic P1 substituents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2003,** 13, (7), 1297.

59. Noe, M. C.; Natarajan, V.; Snow, S. L.; Mitchell, P. G.; Lopresti-Morrow, L.; Reeves, L. M.; Yocum, S. A.; Carty, T. J.; Barberia, J. A.; Sweeney, F. J.; Liras, J. L.; Vaughn, M.; Hardink, J. R.; Hawkins, J. M.; Tokar, C., Discovery of 3,3-dimethyl-5-hydroxypipecolic hydroxamate-based inhibitors of aggrecanase and MMP-13. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005,** 15, (11), 2808.

60. Yao, W.; Wasserman, Z. R.; Chao, M.; Reddy, G.; Shi, E.; Liu, R.; Covington, M. B.; Arner, E. C.; Pratta, M. A.; Tortorella, M.; Magolda, R. L.; Newton, R.; Qian, M.; Ribadeneira, M. D.; Christ, D.; Wexler, R. R.; Decicco, C. P., Design and Synthesis of a Series of (2R)-N4-Hydroxy-2-(3-hydroxybenzyl)-N1- [(1S,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden- 1-yl]butanediamide Derivatives as Potent, Selective, and Orally Bioavailable Aggrecanase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2001,** 44, (21), 3347-3350.

61. Xiang, J. S.; Hu, Y.; Rush, T. S.; Thomason, J. R.; Ipek, M.; Sum, P.-E.; Abrous, L.; Sabatini, J. J.; Georgiadis, K.; Reifenberg, E., Synthesis and biological evaluation of biphenylsulfonamide carboxylate aggrecanase-1 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006,** 16, (2), 311.

62. Bursavich, M. G.; Gilbert, A. M.; Lombardi, S.; Georgiadis, K. E.; Reifenberg, E.; Flannery, C. R.; Morris, E. A., Synthesis and evaluation of aryl thioxothiazolidinone inhibitors of ADAMTS-5 (Aggrecanase-2). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007,** 17, (5), 1185.

63. Bursavich, M. G.; Gilbert, A. M.; Lombardi, S.; Georgiadis, K. E.; Reifenberg, E.; Flannery, C. R.; Morris, E. A., 5'-Phenyl-3'H-spiro[indoline-3,2'-[1,3,4]thiadiazol]-2-one inhibitors of ADAMTS-5 (Aggrecanase-2). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007,** 17, 5630-5633.

Tableau 6).[58]

Figure 74 : Structure des inhibiteurs de l'aggrécanase décrits par Cherney et al. [58]

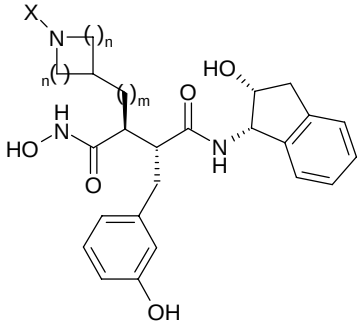


Tableau 6 : Activités in vitro des composés cycliques.[58]

m	n	X	Agg IC_{50} (nM)	MMP-9 K_i (nM)
0	2	SO_2Me	3	2099
0	2	CO_2Et	7	832
0	1	H	7	>2128
0	1	$C(O)CF_3$	3	1490

Noé et al. du groupe Pfizer a développé une série au point d'inhibiteurs de métalloprotéases, des dérivés du 4-alkoxybenzensulphonylés de l'hydroxamide de l'acide 3,3'-diméthyl-5-hydroxypipécolique actifs à la fois sur l'aggrécanase et sur la MMP-13 (Figure 75, Tableau 7).[59]

Figure 75 : Structure générale des dérivés 4-alkoxybenzensulphonylés de l'hydroxamide de l'acide 3,3'-diméthyl-5-hydroxypipécolique. [59]

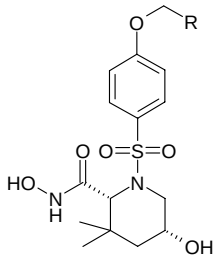


Tableau 7 : Activité des inhibiteurs du groupe Pfizer sur métalloprotéases. [59]

R	Agg IC_{50} (nM)[a]	MMP-13 IC_{50} (nM)	MMP-1 IC_{50} (nM)	rTACE IC_{50} (nM)	TNF HWB IC_{50} (nM)

64. Cherney, R. J.; Mo, R.; Meyer, D. T.; Wang, L.; Yao, W.; Wasserman, Z. R.; Liu, R.-Q.; Covington, M. B.; Tortorella, M. D.; Arner, E. C.; Qian, M.; Christ, D. D.; Trzaskos, J. M.; Newton, R. C.; Magolda, R. L.; Decicco, C. P., Potent and selective aggrecanase inhibitors containing cyclic P1 substituents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2003,** 13, (7), 1297.

2-Méthyl-4-fluorophényl	2,7	3,5	255	5,2	5483
2-Méthyl-5-fluorophényl	40	6,5	790	7,3	3450
2-Chloro-4-fluorophényl	0,5	4,1	592	ND	10200

[a] les pourcentages expriment le pourcentage d'inhibition à 500 nM.

Les inhibiteurs mis au point par la firme DuPont sont aussi des acides hydroxamiques (Figure 76, Tableau 8).[60]

Figure 76 : Inhibiteurs d'aggrécanase développés par Dupont[60]

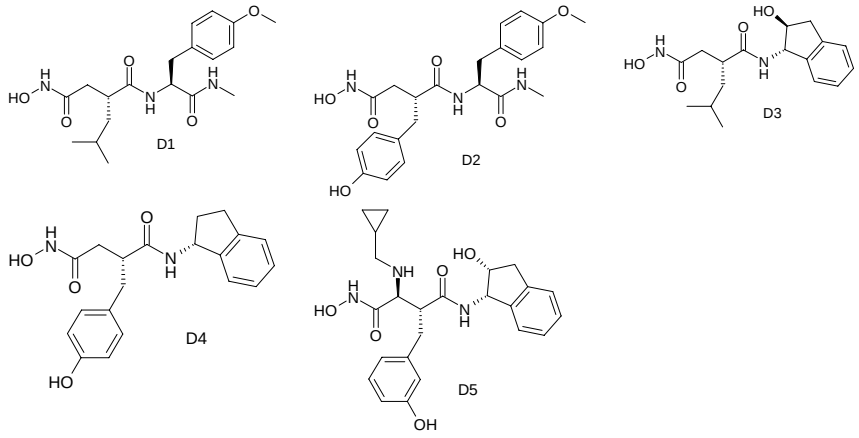


Tableau 8 : Activité inhibitrice des composés de Dupont sur les MMPs.

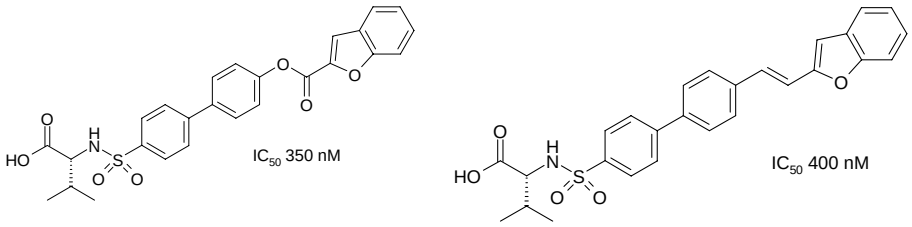
Composés	R	Agg IC_{50} (nM)	K_i (nM)			
			MMP-8	MMP-1	MMP-2	MMP-9
D1		368	0,70	<1	<1	<1
D2		332	0,45	10,7	4,3	3,2
D3		13333	303	1087	1533	4200
D4		1309	15300	75000	31600	21200
D5		12	171	33160	6300	4468

Le groupe Wyeth, au contraire des autres industries pharmaceutiques, n'a pas développé d'acides hydroxamiques inhibiteurs d'aggrécanase mais s'est orienté sur d'autres fonctions complexants du zinc comme l'acide carboxylique (Figure 77).[61]

60. Yao, W.; Wasserman, Z. R.; Chao, M.; Reddy, G.; Shi, E.; Liu, R.; Covington, M. B.; Arner, E. C.; Pratta, M. A.; Tortorella, M.; Magolda, R. L.; Newton, R.; Qian, M.; Ribadeneira, M. D.; Christ, D.; Wexler, R. R.; Decicco, C. P., Design and Synthesis of a Series of (2R)-N4-Hydroxy-2-(3-hydroxybenzyl)-N1- [(1S,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden- 1-yl]butanediamide Derivatives as Potent, Selective, and Orally Bioavailable Aggrecanase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2001,** 44, (21), 3347-3350.

61. Xiang, J. S.; Hu, Y.; Rush, T. S.; Thomason, J. R.; Ipek, M.; Sum, P.-E.; Abrous, L.; Sabatini, J. J.; Georgiadis, K.; Reifenberg, E., Synthesis and biological evaluation of biphenylsulfonamide carboxylate aggrecanase-1 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006,** 16, (2), 311.

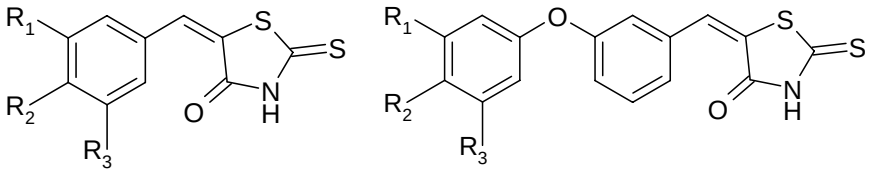
Figure 77 : Structure générale des acides carboxyliques inhibiteurs de l'aggrécanase 1 publiés par le groupe Wyeth.[61]



a) Thioxothiazolidinones [62]

La firme Wyeth a aussi développé des inhibiteurs de l'aggrécanase 2 comportant une fonction thioxothiazolidinone comme ligand du zinc (Figure 78,Tableau 9).[62]

Figure 78 : Structures des thioxothiazolidinones inhibiteurs de l'aggrécanase 2. [62]



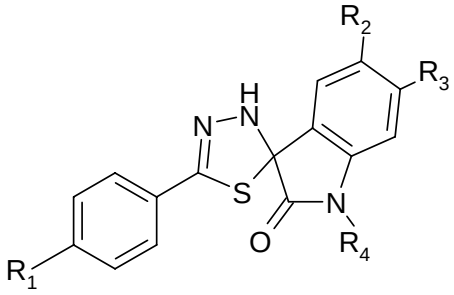
A **B**

Tableau 9 : Activité des thioxothiazolidinones sur l'aggrécanase 2.[62]

R^1	R^2	R^3	Structure	Agg-2 IC_{50} (µM)
O-Bn	O-Bn		A	1,8
O-Bn		O-Bn	A	1,4
OMe	*p*-Cl O-Bn		A	3,5
Cl		Cl	B	2,5

Enfin, ce même groupe Wyeth a décrit récemment une autre fonction chélatant le zinc : le 5'-phényl-3'H-spiro[indoline-3,2'-(1,3,4)thiadiazol]-2-one (Figure 79,Tableau 10).[63]

Figure 79 : Les 5'-phényl-3'H-spiro[indoline-3,2'-(1,3,4)thiadiazol]-2-one inhibiteurs de l'aggrécanase 2.[63]



62. Bursavich, M. G.; Gilbert, A. M.; Lombardi, S.; Georgiadis, K. E.; Reifenberg, E.; Flannery, C. R.; Morris, E. A., Synthesis and evaluation of aryl thioxothiazolidinone inhibitors of ADAMTS-5 (Aggrecanase-2). Ibid.**2007,** 17, (5), 1185.

Tableau 10 : Activité des spiro-1,3,4- thiadiazoles sur l'aggrécanase 2.[63]

R^1	R^2	R^3	R^4	Agg-2 IC_{50} (μM)
H	H	H	Me	24,1
Me	Me	H	Bn	0,61
OMe	Me	H	(*o*-Me)Ph	0,90
OMe	Me	*n*-Pr	Bn	0,95

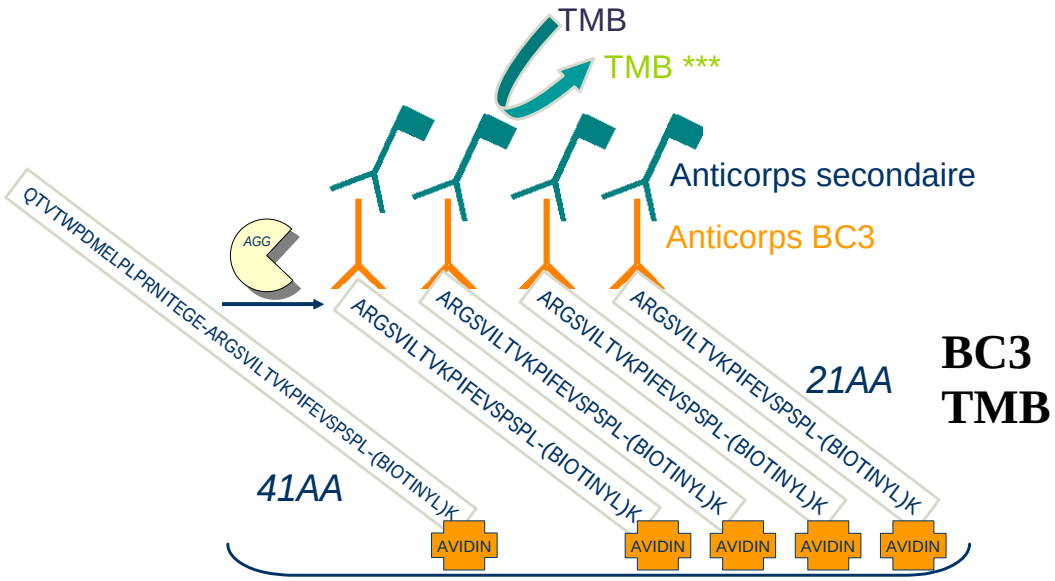
L'ensemble des travaux de recherche effectué par ces entreprises pharmaceutiques démontre l'intérêt de développer des inhibiteurs de l'aggrécanase 2. De plus, les cherhceurs du groupe Wyeth ont montré que la présence de l'acide hydroxamique dans la structure des molécules n'est pas obligatoire pour obtenir une inhibition de l'ordre du nanomolaire. Les inhibiteurs non hydroxamiques qui ont été développés au laboratoire sont donc succeptible de présenter une activité intéressante sur l'aggrécanase 2.

63. Bursavich, M. G.; Gilbert, A. M.; Lombardi, S.; Georgiadis, K. E.; Reifenberg, E.; Flannery, C. R.; Morris, E. A., 5'-Phenyl-3'H-spiro[indoline-3,2'-[1,3,4]thiadiazol]-2-one inhibitors of ADAMTS-5 (Aggrecanase-2). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007,** 17, 5630-5633.

B. Criblage et optimisation

1) Test d'inhibition de l'aggrécanase 2

Figure 80 : Test aggrécanase.[65]



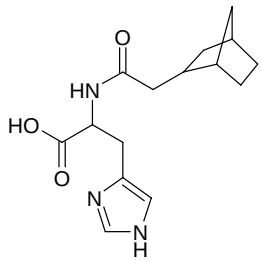
Ce test, développé au laboratoire, est inspiré des travaux de Miller et al.[65] qui ont proposé d'exploiter la capacité de l'aggrécanase 2 à reconnaître la liaison entre l'acide glutamique 373 et l'alanine 374 de l'aggrécanase. Le test consiste à placer au fond des plaques 96 puits une séquence de 41 acides aminés biotinylée fixée par l'avidine. Ensuite l'aggrécanase est incubée dans les puits en présence ou non des produits testés. L'aggrécanase coupe la séquence de 41 acides aminés au niveau de la liaison entre un acide glutamique et une alanine. La séquence de 21 acides aminés obtenue au fond des puits est ensuite reconnue par un anticorps murin qui est lui-même reconnu par un anticorps secondaire anti-souris portant une peroxydase qui active le TMB (3,3',5,5'-tétraméthylbenzidine) (Figure 80).[65] Les deux peptides de 41 acides aminés et 21 acides aminés ont été synthétisés et purifiés au laboratoire.

65. Miller, J. A.; Arner, E. C.; Copeland, R. A.; Davis, G. L.; Liu, R.; Pratta, M.; Tortorella, M. D., Assays and peptide substrate for determining aggrecan degrading metallo protease activity. *United States Patent 6,326,162* **1998**.

2) Criblage

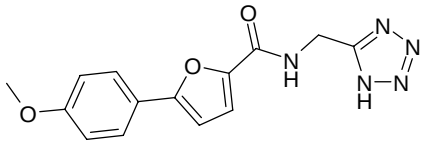
Parmi les produits des chimiothèques tétrazole, histidine et sérine, 4 produits ont été retenus : le composé dérivé de l'histidine (**16**) avec un taux d'inhibition de 70% à 30 µM et les composés tétrazoliques **17**,**18**,**19** qui induisent des pourcentages d'inhibition respectifs de 64, 99 et 67% à 30 µM. Une nouvelle synthèse des composés à une plus grande échelle a été effectuée.

Figure 81 : Produits actifs sur ADAM-TS5 à 30 µM



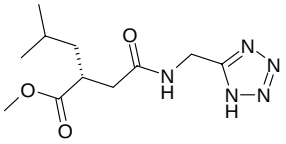
16

70% d'inh à 30µM



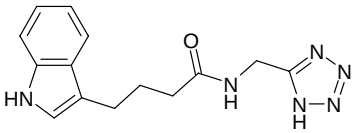
17

64% d'inh à 30µM



18

99% d'inh à 30 µM



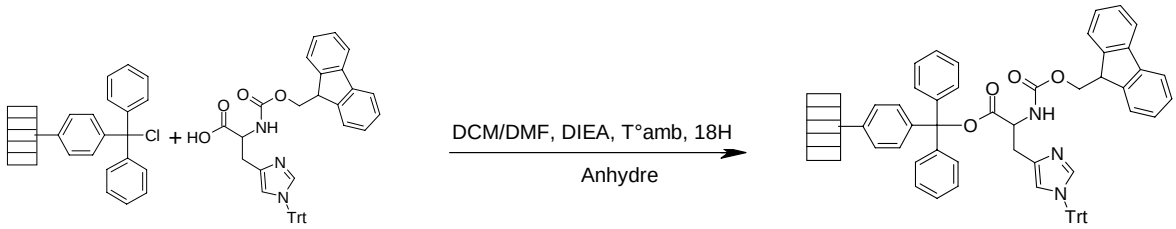
19

67 % d'inh à 30 µM

3) Resynthèse et mesure des IC_{50}

Pour le dérivé de l'histidine (**16**), la resynthèse a été effectuée sur phase solide à partir d'une résine chlorure de trityle.

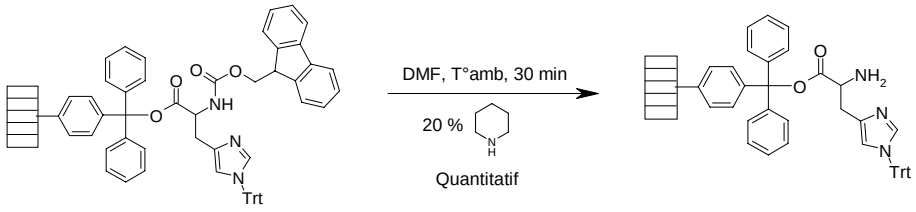
Réaction 11 : Greffage sur résine chlorure de trityle.



9

Une fois greffée (Réaction 11), la fonction Fmoc de l'histidine est déprotégée dans une solution de pipéridine à 20 % dans le DMF (Réaction 12). Le taux de greffage est déterminé par quantification de la concentration de fluorényle pipéridine à 301 nm.

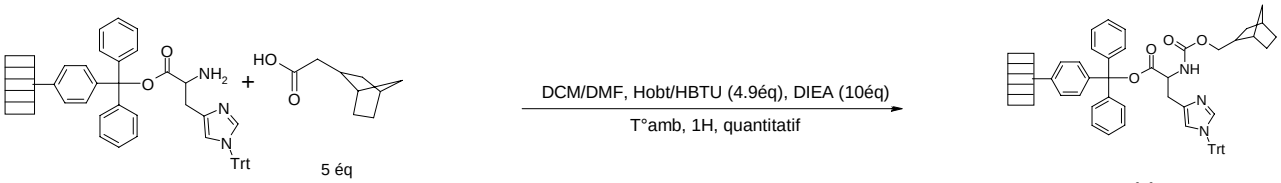
Réaction 12 : Déprotection de la fonction amine.



9 **10**

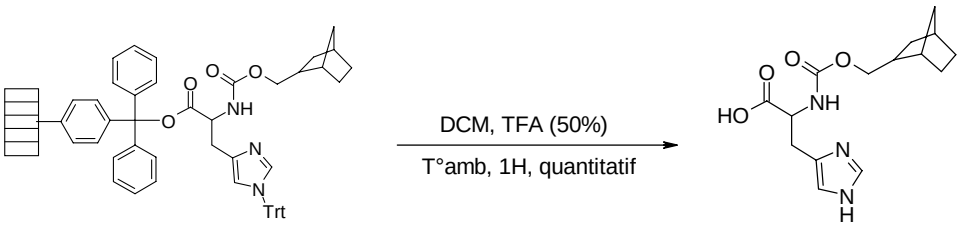
Après déprotection de la fonction amine, le produit est acylé (Réaction 13) puis clivé en milieu acide (Réaction 14). Le produit **16** est obtenu avec une rendement de 25% en 4 étapes.

Réaction 13 : Acylation en phase solide.



10 **11**

Réaction 14 : Hydrolyse de l'ester phase solide.

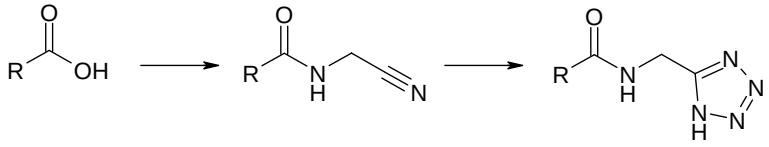


11 **16**

a) Dérivés tétrazoliques

La resynthèse des dérivés tétrazoliques a été envisagée en phase homogène en 2 étapes à partir de l'acide, préparant d'abord le dérivé nitrile pour le transformer ensuite en tétrazole (Figure 82).

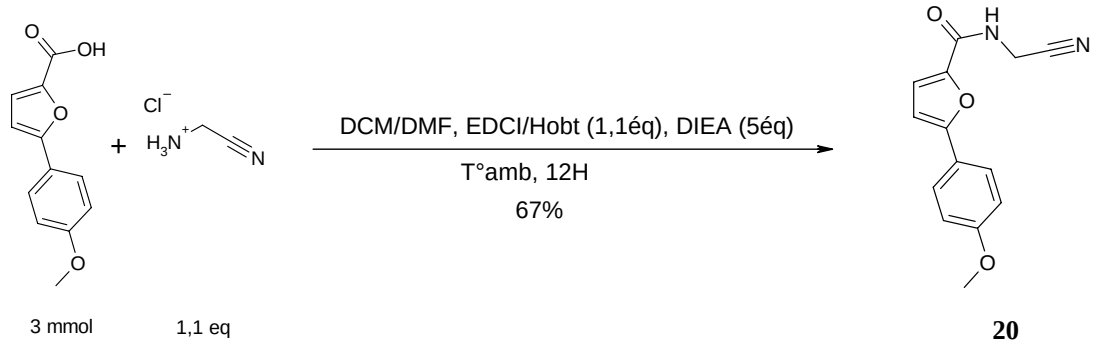
Figure 82 : Schéma de synthèse réactionnelle des acylaminoacétotétrazoles.



⇒ **Le tétrazole 17**

La synthèse du composé passe par la formation du nitrile effectuée à partir de l'acide correspondant (1 équivalent) en présence de 1,1 équivalent du chlorhydrate de l'aminoacétonitrile, de 1,1 équivalent d'EDCI et de 1,1 équivalent du monohydrate d'hydroxybenzotriazole (hobt) en milieu basique dans un mélange dichlorométhane/diméthylformamide. Le rendement est de 67% (Réaction 15).

Réaction 15 : Synthèse du composé 20 par acylation



Pour ce qui concerne la formation du noyau tétrazole, il est possible d'utiliser plusieurs conditions. L'emploi de l'azoture de sodium avec le chlorure d'ammonium au reflux du DMF est une référence classique dans de ce type de synthèse.[42] Ces conditions nécessitent toutefois un chauffage prolongé (24 à 72 heures). En 2000, Alterman et al. [66] ont décrit l'obtention de tétrazoles dans les conditions décrites par Finnegan et al. [42] mais en effectuant le chauffage par irradiation microonde.[66] Ces auteurs ont mis en évidence que la vitesse de la réaction est augmentée par irradiation au micro-onde mais que cette vitesse dépend aussi, et surtout, du type de nitrile.[66] Afin de mettre au point les conditions optimales de synthèse des produits tétrazoliques N-acétylé, des essais ont été effectués en faisant varier l'énergie d'irradiation et le temps d'exposition du milieu avec 0,1 mmol de nitrile, douze équivalents de NaN_3 et douze équivalents de NH_4Cl qui ont été dilués dans 1 mL de DMF et irradiés avec une pression de sécurité fixée à 15 bars (pression de l'appareillage garantie à 20 bars).

42. Finnegan, W. G.; Henry, R. A.; Lofquist, R., An Improved Synthesis of 5-Substituted Tetrazoles. *J. Am. Chem. Soc.* **1958,** 80, (15), 3908-3911.

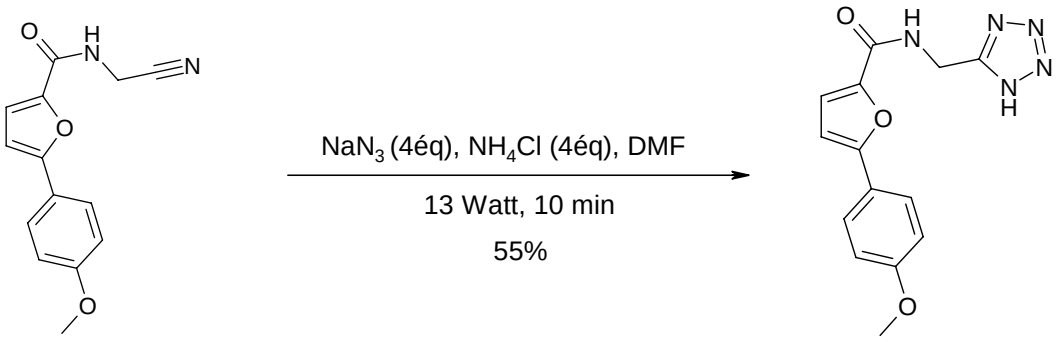
66. Alterman, M.; Hallberg, A., Fast Microwave-Assisted Preparation of Aryl and Vinyl Nitriles and the Corresponding Tetrazoles from Organo-halides. *J. Org. Chem.* **2000,** 65, (23), 7984-7989.

Tableau 11 : Conditions de formation du noyau tétrazole.

Energie d'irradiation (Watt)	Temps d'exposition (Min)	Taux de conversion à 215 nm en HPLC	Remarque
20	5	55%	Pression de sécurité atteinte en 4 min
13	20	80%	Pression de sécurité atteinte en 8 min
13	40	91%	Pression de sécurité atteinte en 8 min

Les conditions optimales de synthèse ont été fixées à une 1 heure d'irradiation. Cependant, lorsque la synthèse est effectuée à plus grande échelle (1,56 mmol de nitrile dans 5 mL de DMF), la pression de sécurité est atteinte en 5 min. Il convient de noter que lorsque la pression de sécurité est atteinte, l'irradiation est stoppée mais le tube reste sous pression pendant 10 min. Dans ces conditions, la conversion est complète. Ceci est sûrement dû à la pression importante de HN_3 formé in situ, comme cela était le cas dans les premières publications concernat la synthèse de cycle tétarzole décrites sous pression de HN_3 par Mihina et Herbst en 1950.[67] Après retraitement du milieu, on obtient le produit **17** avec un rendement de 55%.

Réaction 16 : Synthèse du (17) par micro-onde.[66]



1,56 mmol

17

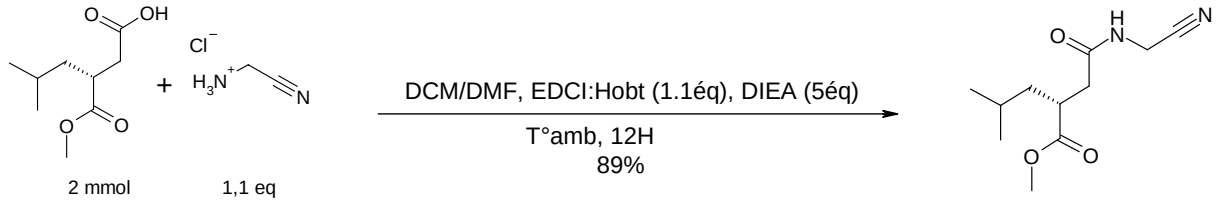
Les conditions employées pour synthétiser le noyau tétrazole à partir des dérivés acétylés d'amino tétrazoles étant mises au point. La même stratégie de synthèse a été appliquée pour les composés **18** et **19** en diminuant le nombre d'équivalents de NaN_3 et de NH_4Cl afin de limiter le phénomène de surpression.

66. Ibid.
67. Mihina, J. S.; Herbst, R. M., THE REACTION OF NITRILES WITH HYDRAZOIC ACID: SYNTHESIS OF MONOSUBSTITUTED TETRAZOLES. *J. Org. Chem.* **1950,** 15, (5), 1082-1092.

⇒ Le tétrazole 18

Pour ce qui concerne le composé **18**, le schéma de synthèse impose la synthèse du nitrile **21**.

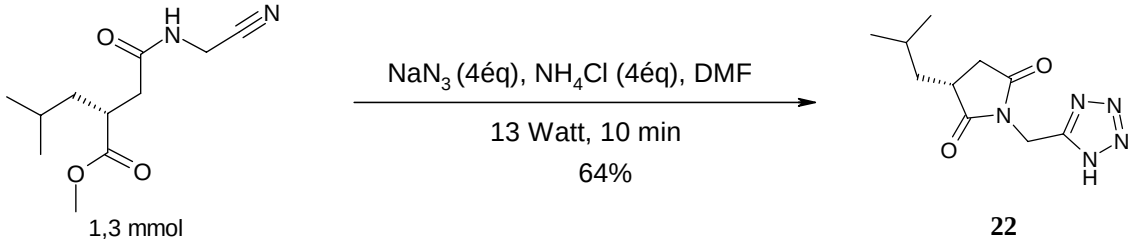
Réaction 17 : Formation du produit 21 par acylation.



21

Le produit **21** placé au micro-onde dans des conditions de synthèse du tétrazole décrites ci-dessus ne donne pas le produit attendu (**18**) mais un composé (**22**) formé par cyclisation intramoléculaire de la fonction amide sur la fonction ester méthylique. Cette structure est correlée par l'analyse par RMN.

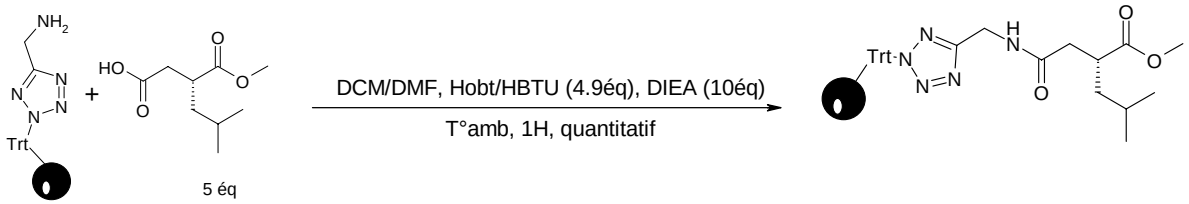
Réaction 18 : Synthèse tétrazole et cyclisation intramoléculaire.



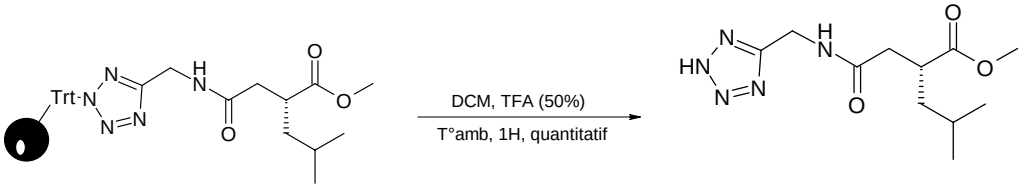
22

Comme cette réaction secondaire est totale, la stratégie de synthèse du produit **18** a été réexaminée pour une application en phase solide à partir de l'aminoacétotétrazole greffé sur résine chlorure de trityle.

Réaction 19 : Acylation sur phase solide.



Réaction 20 : Réaction de clivage de la résine.



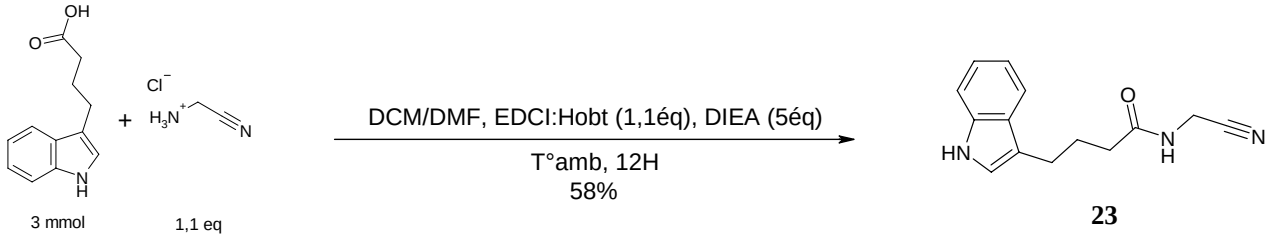
18

Le rendement global de la synthèse en phase solide du produit **18** est de 25 % en 6 étapes.

⇒ **Le tétrazole 19**

Le produit 19 est synthétisé suivant le même schéma réactionnel que le produit **17**. Dans une première étape, une acylation est effectuée avec l'aminoacétonitrile (Réaction 21) Le rendement est de 58%.

Réaction 21 : Acylation.

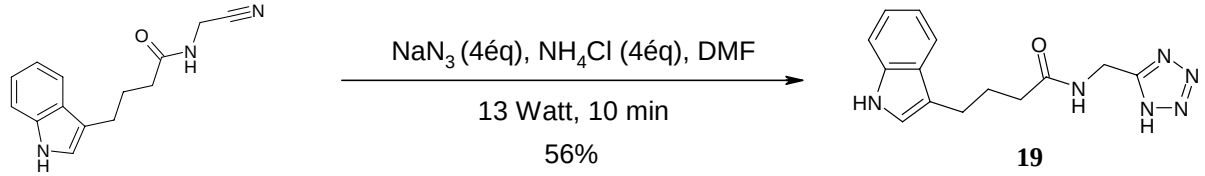


3 mmol 1,1 eq

23

La synthèse du tétrazole est effectuée avec les conditions mises au point après les essais sur le produit **17**.

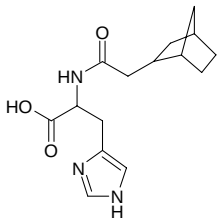
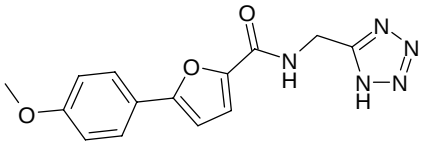
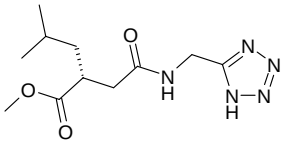
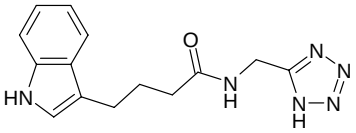
Réaction 22 : Synthèse du tétrazole en micro-onde.



1,3 mmol **19**

Les IC_{50} (Tableau 12) montrent que nos composés **16**, **17** et **18** ne manisfestent qu'une faible activité sur l'inhibition de l'aggrécanase 2. Le composé **19**, quant à lui montre une activité inhibitrice non négligeable en dépit de sa simplicité structurale et une étude relation structure-activité a été envisagée sur ce 4-(indol-3-yl)-N-(tétrazol-5-ylméthyl)butyramide.

Tableau 12 : Résultats biologiques.

Composés	Inh sur AGG2	Composés	Inh sur AGG2
 **16**	70% d'inh à 30µM IC_{50} :100 µM	 **17**	64% d'inh à 30µM IC_{50} :100 µM
 **18**	99% d'inh à 30 µM IC_{50} :100 µM	 **19**	67 % d'inh à 30 µM IC_{50} :38 µM

4) Pharmacomodulation du produit 19.

Pour simplifier le raisonnement, la molécule a été séparée en trois parties : la partie nord est occupée par la fonction tétrazole, la partie sud est occupée par le noyau indole et la partie centrale est occupée par la chaîne carbonée entre le tétrazole et l'indole (Figure 83). Dans une première démarche, la fonction amide a été déplacée tout en conservant la longueur de chaîne entre les noyaux tétrazole et indole. Puis, une fois la position optimale de la liaison amide déterminée, un remplacement de cette dernière, côté du tétrazole, puis côté indole, par leurs bioisostères respectifs a pu être envisagé.

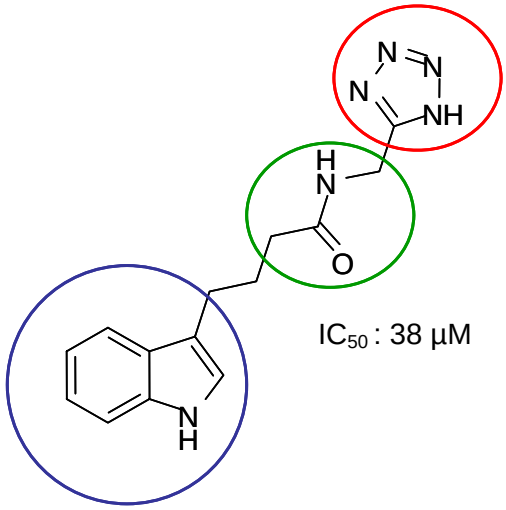
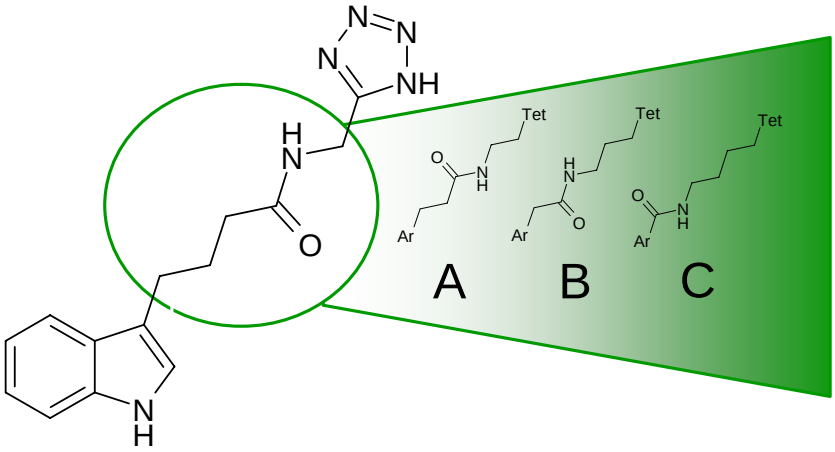


Figure 83 : 4-(indol-3-yl)-N-(tétrazol-5-ylméthyl)butyramide séparé en trois partie

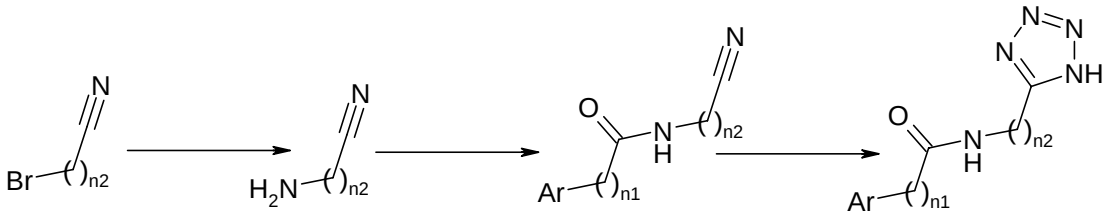
a) Déplacement de la liaison amide



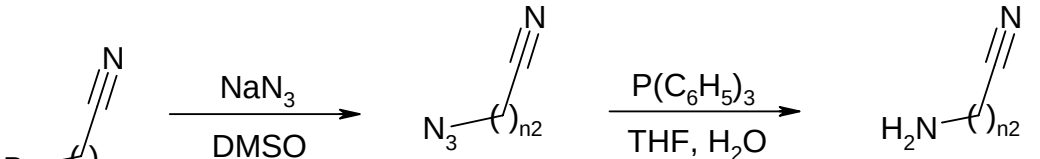
Comme il a été décrit précédemment, la synthèse envisagée pour ces composés passe par l'acylation d'un amino nitrile puis par la synthèse du cycle tétrazole (Figure 84). Pour ces trois produits, les acides sont tous commercialement disponibles ; par contre, seul l'amino nitrile du composé A est commercialement disponible. En ce qui concerne les aminonitriles B et C, leur synthèse nécessite l'emploi du bromonitrile correspondant dont l'halogène est

substitué par l'anion azoture. Le composé obtenu est ensuite réduit en amine par la triphénylphosphine (Réaction 23).[68]

Figure 84 : Schéma de synthèse générale.



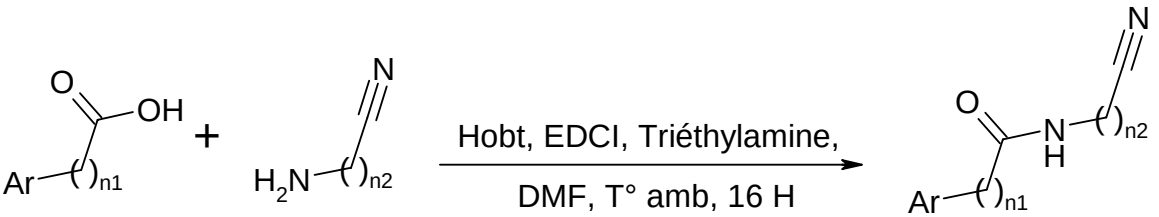
Réaction 23 : Synthèse d'aminonitrile à partir de bromonitriles.



24,n_2=3, 98%
25,n_2=4, 96%
26,n_2=3, 99%
27,n_2=4, 99%

Les aminonitriles ainsi obtenus, une réaction d'acylation est effectuée afin de préparer les nitriles conçus de telle manière que $n_1+n_2=4$, comme cela est le cas pour le composé **19**.

Réaction 24 : Acylation d'amino nitrile.



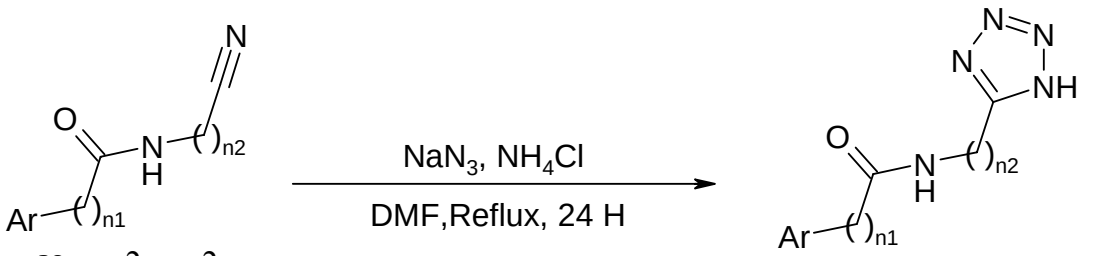
$n_1+n_2=4$
n_1 =0,1,2 n_2=4,3,2

28, n_1=2, n_2=2, 86%
29, n_1=1, n_2=3, 78%
30, n_1=0, n_2=4, 40%

La synthèse des dérivés tétrazoliques a été tentée tout d'abord sous irradiation micro-onde. Dans ces conditions une dégradation complète du milieu a été observée. Des conditions impliquant chauffage au bain d'huile ont été appliqués. Elles ont permis d'obtenir le composé **31** mais les composés **32** et **33** n'ont pu être obtenus de cette manière en raison de la dégradation du milieu dans les conditions de formation du cycle tétrazole.

68. Da Ros, T.; Prato, M.; Lucchini, V., Additions of Azomethine Ylides to Fullerene C60 Assisted by a Removable Anchor. *J. Org. Chem.* **2000,** 65, (14), 4289-4297.

Réaction 25 : Synthèse du cycle tétrazole.



28, n_1=2, n_2=2
29, n_1=1, n_2=3
30, n_1=0, n_2=4

31, n_1=2, n_2=2, 75%
32, n_1=1, n_2=3, dégradation
33, n_1=0, n_2=4, dégradation

b) Bioisostère de l'amide

La fonction amide peut être substituée par une fonction bioisostère de type urée, oxadiazole ou pipérazinone (Figure 85).

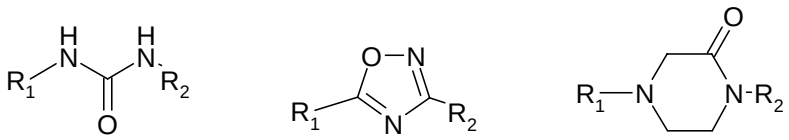
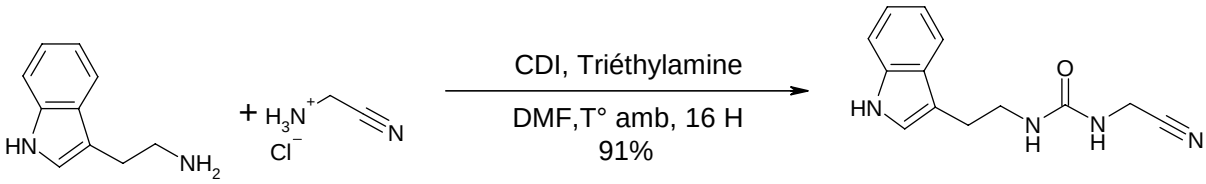


Figure 85 : Fonction oxadiazole et pipérazinone.

Nous nous sommes orientés sur la synthèse du dérivé de type urée (**35**). Le procédé de synthèse nécessite la formation du nitrile (**34**) à partir de la tryptamine et de l'amino-acétonitrile en présence de carbonyldiimidazole dans le DMF (Réaction 26).

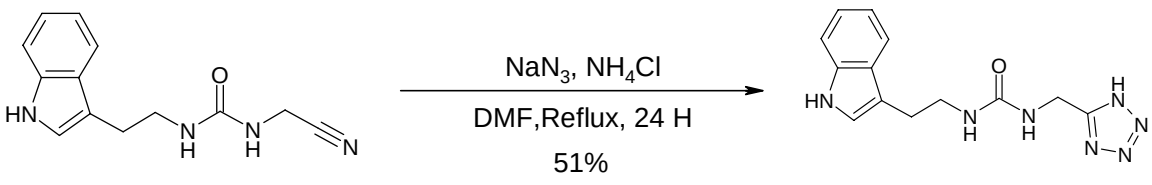
Le tétrazole a ensuite été formé dans des conditions identiques à celles employées par la Réaction 25.

Réaction 26 : Synthèse d'urées.



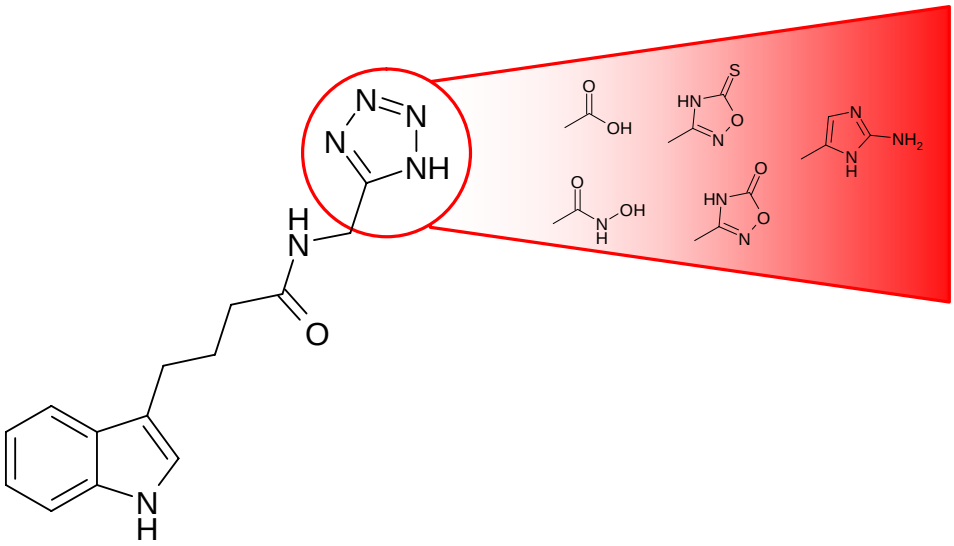
34

Réaction 27 : Synthèse du composé 35.



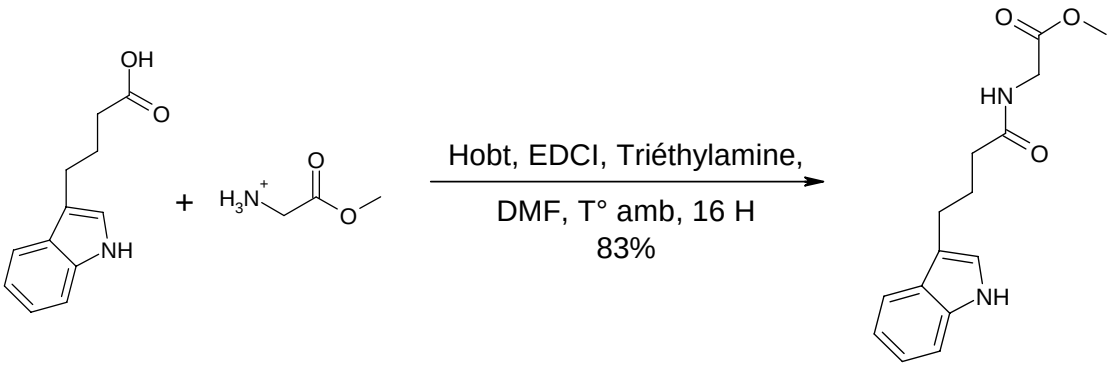
34 **35**

c) Bioisostères du cycle tétrazole



La synthèse du 4-(indol-3-yl)-N-(tétrazol-5-ylméthyl)butyramide passe par la synthèse du *N*-cyanométhyl-4-(indol-3-yl)butyramide. A partir de ce nitrile, il est possible de former d'autres fonctions complexantes du zinc, comme l'acide carboxylique, l'acide hydroxamique, l'oxadiazolone, l'oxadiazolethione ou l'imidazole. Le composé oxadiazolethione a déjà été testé et n'a pas montré d'activité. Les dérivés acides carboxyliques et hydroxamiques ont été obtenus par acylation de l'ester méthylique de la glycine.

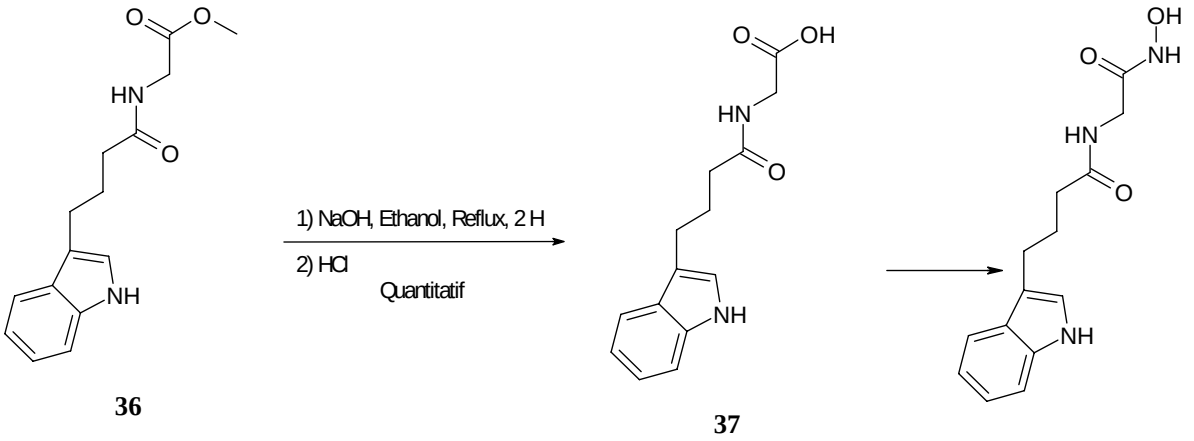
Réaction 28 : Synthèse du composé 36.



36

L'ester méthylique (**36**) obtenu est ensuite saponifié pour donner l'acide carboxylique **37** qui est activé par le chlorure d'oxalyle pour donner l'acide hydroxamique après réaction avec l'hydroxylamine.

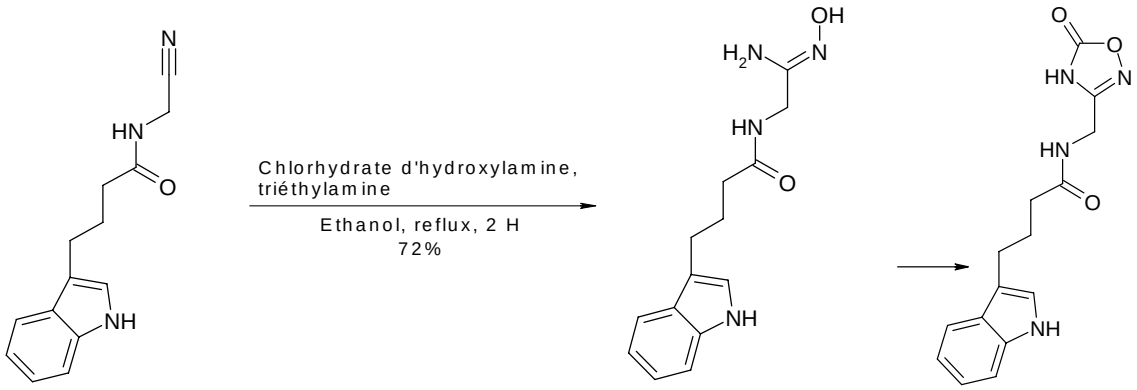
Réaction 29 et réaction 30 : Synthèse du composé 37 et de son analogue hydroxamique.



36 **37**

La synthèse du dérivé oxadiazolone est effectuée à partir du nitrile obtenu au préalable par acylation de l'aminoacétonitrile avec l'acide 4-(3'-indolo)butyrique. Le composé nitrile est ensuite mis en présence de chlorhydrate d'hydroxylamine dans l'éthanol à reflux pour donner l'amidoxime correspondant (**38**).

Réaction 31 et réaction 32 : Synthèse du composé et de son analogue oxadiazolone.

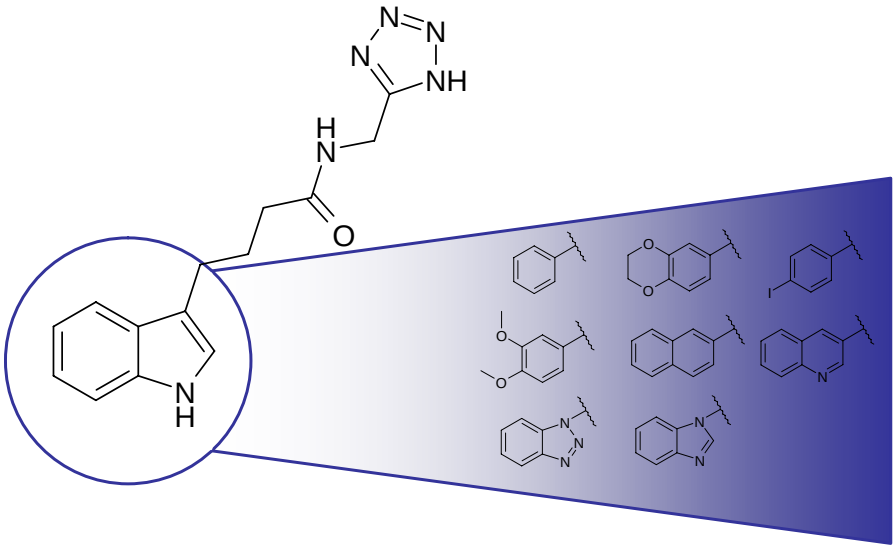


23 **38**

Enfin l'amidoxine sera mis en présence de carbonyldiimidazole pour donner l'oxadiazolone.

d) Remplacement de l'indole

Une fois la position optimale de la liaison amide déterminée, ainsi que la nature du groupement ligand du zinc, une étude relation structure-activité pourra être envisagée sur la partie aromatique du composé.



Dans cette partie, il a été démontré que la fonction tétrazole peut permettre de concevoir des inhibiteurs de métalloprotéase. Bien que le noyau tétrazole ne possède pas une affinité pour le zinc aussi marquée que celle de l'acide hydroxamique, il permet d'apporter néanmoins à nos produits une stabilité métabolique très importante. Les composés issus de l'optimisation du produit actif **19** sur l'aggrécanase seront incorporés à la prochaine campagne de test courant novembre.

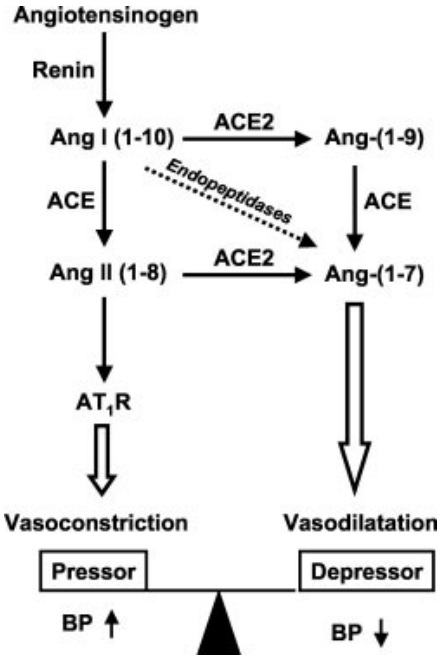
IV. Criblage sur ACE2

L'enzyme de conversion de type 2 est une dicarboxypeptidase constituée de 805 acides aminés contenant le site de liaison consensus au zinc de type HEXXH+E. ACE2 est impliquée dans la régulation de la pression cardiaque.[69] Cette enzyme a été mise en évidence en 2000 [70,71] et a permis d'enrichir les connaissances du système rénine / angiotensine.[72] L'enzyme de conversion de type 2 est responsable d'une autre voie de métabolisation de l'angiotensine qui présente un effet contraire sur l'équilibre de pression sanguine. L'ACE2 permet la dégradation de l'angiotensine 2 en un heptapeptide, l'angiotensine 1-7 (qui possède une activité vasodilatatrice contraire à l'angiotensine 2). Dans le cadre d'une thérapie contre l'hypertension, la conception d'inhibiteurs de l'ACE2 ne présente un intérêt que dans le cadre de réactifs biologiques permettant une meilleure compréhension des mécanismes de régulation de la pression artérielle (Figure 86).

69. Towler, P.; Staker, B.; Prasad, S. G.; Menon, S.; Tang, J.; Parsons, T.; Ryan, D.; Fisher, M.; Williams, D.; Dales, N. A.; Patane, M. A.; Pantoliano, M. W., ACE2 X-ray structures reveal a large hinge-bending motion important for inhibitor binding and catalysis. *J Biol Chem* **2004,** 279, (17), 17996-8007.

70. Donoghue, M.; Hsieh, F.; Baronas, E.; Godbout, K.; Gosselin, M.; Stagliano, N.; Donovan, M.; Woolf, B.; Robison, K.; Jeyaseelan, R.; Breitbart, R. E.; Acton, S., A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* **2000,** 87, (5), E1-9.

Figure 86 : Mécanisme rénine angiotensine aldostérone revu avec ACE2.[72]



L'intérêt pour ACE2 a été ravivé par la découverte de son rôle dans l'infection du virus responsable du Syndrome d'Affection Respiratoire Sévère (SARS).[73] Le SARS est une maladie respiratoire récente provoquée par un coronavirus qui a été identifié lors de l'épidémie de 2003. Le virus porte une glycoprotéine S de surface qui peut reconnaître des protéines membranaires des cellules à infecter. Le coronavirus est un rétrovirus à ARN possédant 2 protéases : la PLP (papaïne like protéase) et la 3CLpro (chymotrypsine-like cystéine protéase) spécifique au coronavirus du SARS.[69]

Figure 87 : Le coronavirus du SARS.



69. Towler, P.; Staker, B.; Prasad, S. G.; Menon, S.; Tang, J.; Parsons, T.; Ryan, D.; Fisher, M.; Williams, D.; Dales, N. A.; Patane, M. A.; Pantoliano, M. W., ACE2 X-ray structures reveal a large hinge-bending motion important for inhibitor binding and catalysis. *J Biol Chem* **2004,** 279, (17), 17996-8007.

72. Yagil, Y.; Yagil, C., Hypothesis: ACE2 modulates blood pressure in the mammalian organism. *Hypertension* **2003,** 41, (4), 871-3.

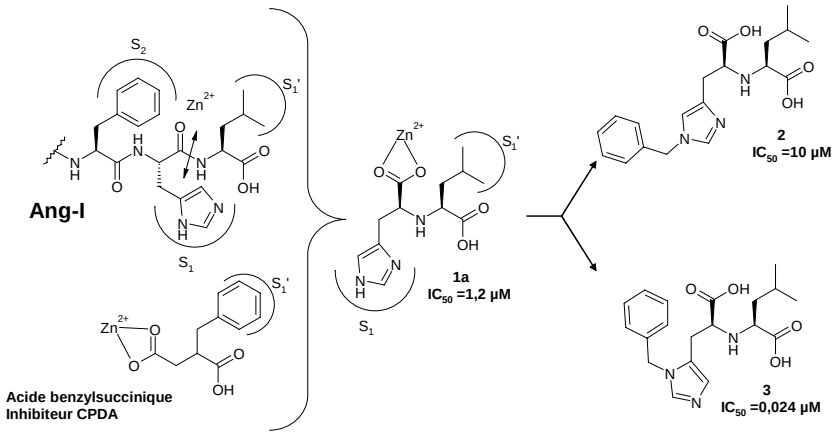
A. Les inhibiteurs connus

L'ACE2 est une enzyme découverte récemment et peu de ses ligands ont été décrits. *Millenium Pharmaceuticals* a décrit la conception d'un inhibiteur de ACE2 dont l'efficacité est de l'ordre du picomolaire.[74] Le groupe Glaxo Smith Kline a ensuite décrit un inhibiteur soufré de ACE2.[75] Enfin, très récemment, un inhibiteur de type phosphonate a été développé.[76]

1) MLN4760

Millenium pharmaceuticals a développé un inhibiteur de ACE2, le MLN4760 (**39**). Leur stratégie de développement consiste à mettre au point un analogue du diacide aminé histidine leucine non hydrolysable, analogue de l'extrémité C terminale de l'angiotensine I, capable de complexer le zinc par l'acide carboxylique au centre de la molécule. Cette approche se base sur la structure d'un inhibiteur de la carboxypeptidase A à l'acide benzylsuccinique (Figure 88).[74] La stratégie conçue par Millenium a débouché sur la découverte d'un inhibiteur actif à 24 nM sur ACE2. Après la pharmacomodulation de la fonction benzylique en position π du noyau imidazole, le MLN4760 a été découvert. I lprésente une IC_{50} de 440 pM et une bonne sélectivité vis-à-vis de ACE et CPDA.

Figure 88 : Conception du MLN 4760.

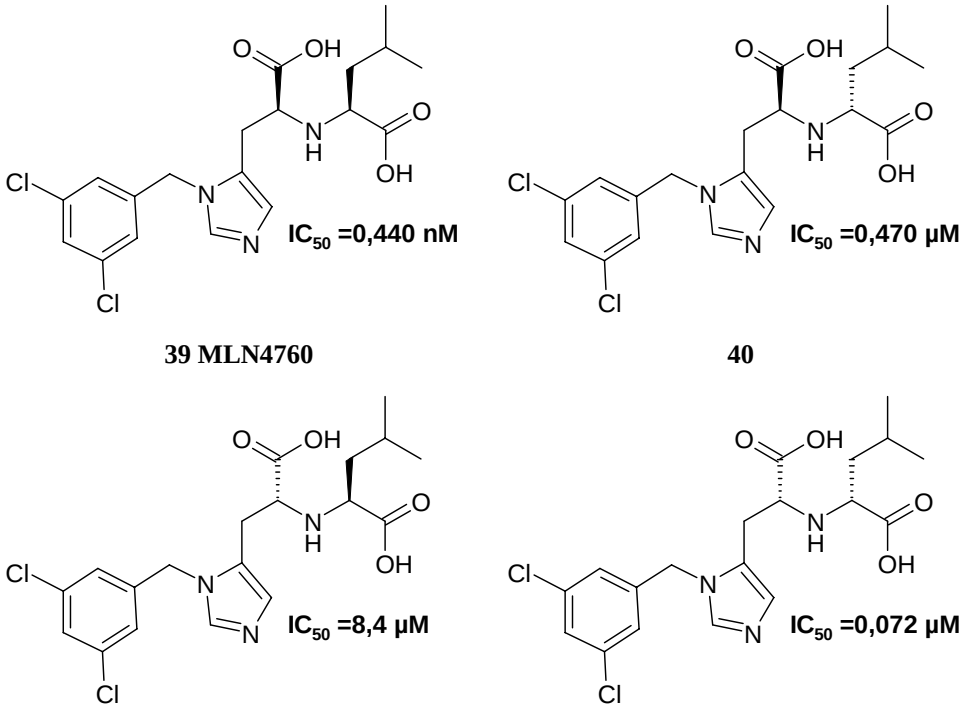


74. Dales, N. A.; Gould, A. E.; Brown, J. A.; Calderwood, E. F.; Guan, B.; Minor, C. A.; Gavin, J. M.; Hales, P.; Kaushik, V. K.; Stewart, M.; Tummino, P. J.; Vickers, C. S.; Ocain, T. D.; Patane, M. A., Substrate-based design of the first class of angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) inhibitors. *J Am Chem Soc* **2002,** 124, (40), 11852-3.

75. Deaton, D. N.; Graham, K. P.; Gross, J. W.; Miller, A. B., Thiol-based angiotensin-converting enzyme 2 inhibitors: P1' modifications for the exploration of the S1' subsite. *Bioorg Med Chem Lett* **2008,** 18, (5), 1681-7.

76. Mores, A.; Matziari, M.; Beau, F.; Cuniasse, P.; Yiotakis, A.; Dive, V., Development of Potent and Selective Phosphinic Peptide Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme 2. *J. Med. Chem.* **2008,** 51, (7), 2216-2226.

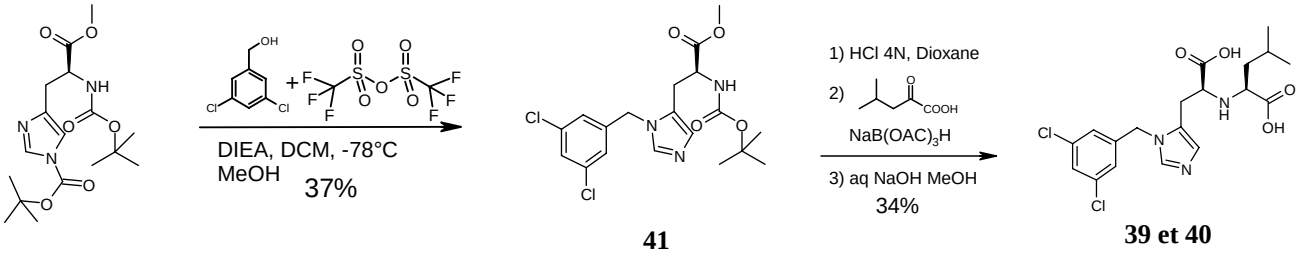
Figure 89 : Activité des diastéréoisomères du MLN4760 sur ACE2.



39 MLN4760 **40**

Le MLN4760 (**39**) n'est pas commercialement disponible. Pour le développement de notre test d'inhibition, il a donc été nécessaire de le synthétiser. Pour cela, la synthèse décrite a été reproduite (Réaction 33).

Réaction 33 : Synthèse du MLN4760.[74]



41 **39 et 40**

69. Towler, P.; Staker, B.; Prasad, S. G.; Menon, S.; Tang, J.; Parsons, T.; Ryan, D.; Fisher, M.; Williams, D.; Dales, N. A.; Patane, M. A.; Pantoliano, M. W., ACE2 X-ray structures reveal a large hinge-bending motion important for inhibitor binding and catalysis. *J Biol Chem* **2004,** 279, (17), 17996-8007.

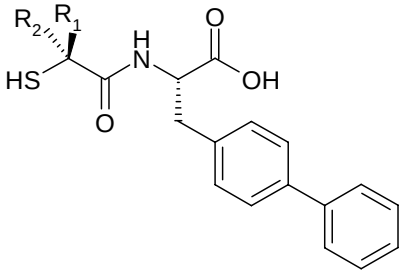
74. Dales, N. A.; Gould, A. E.; Brown, J. A.; Calderwood, E. F.; Guan, B.; Minor, C. A.; Gavin, J. M.; Hales, P.; Kaushik, V. K.; Stewart, M.; Tummino, P. J.; Vickers, C. S.; Ocain, T. D.; Patane, M. A., Substrate-based design of the first class of angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) inhibitors. *J Am Chem Soc* **2002,** 124, (40), 11852-3.

Plus tard, après les premières études cristallographiques concernant l'inhibition de ACE2 par le MLN4760, *Millenium Pharmaceuticals* a démontré que la théorie selon laquelle l'acide carboxylique central complexe le zinc de ACE2 n'est pas confirmée, et il a été prouvé que c'est l'acide carboxylique C terminal qui chélate le zinc.[69]

2) Inhibiteur « thiol » de ACE2

Le groupe GSK a décrit en 2008 ses travaux sur la conception d'inhibiteur de ACE2.[75] Leur stratégie a été basée sur l'homologie de structure entre ACE et ACE2. Toutefois, ces composés ont montré une activité plus faible que le MLN4760 et une sélectivité médiocre vis-à-vis de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de la néprilysine et de la carboxypeptidase.

Figure 90 : Inhibition de l'ACE2, ACE, NEP et CPDA humaines.

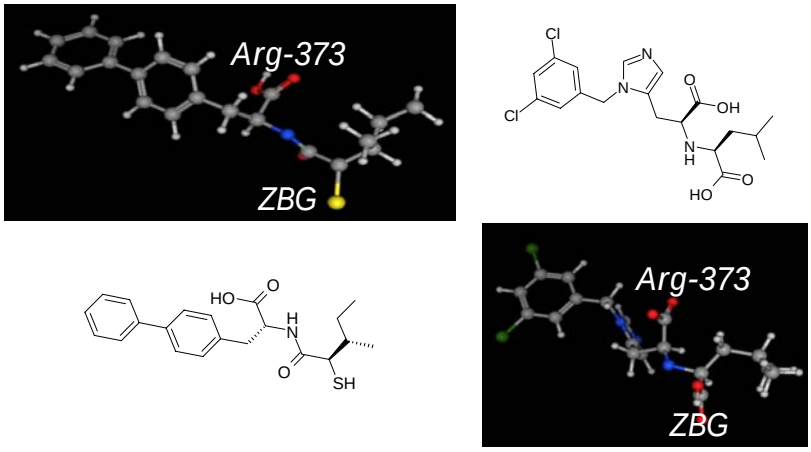


R_1	R_2	ACE2 (Ki, nM)	ACE (Ki, nM)	NEP (Ki, nM)	CPDA (Ki, nM)
Me	H	6,9	21	23	14000
R-s-Bu	H	1,5	490	27	11000
i-Bu	H	1,4	3,2	0,28	11000

Lorsqu'on compare la structure tridimensionnelle des inhibiteurs de ACE2, on remarque une homologie dans le placement des groupements hydrophobes vis-à-vis de la fonction ligand du zinc (Figure 91).

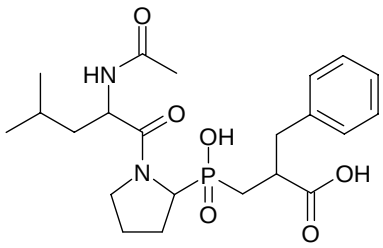
75. Deaton, D. N.; Graham, K. P.; Gross, J. W.; Miller, A. B., Thiol-based angiotensin-converting enzyme 2 inhibitors: P1' modifications for the exploration of the S1' subsite. *Bioorg Med Chem Lett* **2008,** 18, (5), 1681-7.

Figure 91 : Comparaison structurale des inhibiteurs de ACE2.



3) Inhibiteur phosphonique de ACE 2

Figure 92 : L'acide 3-{[1-(2-acétylamino-4-méthylpentanoyl)-pyrrolidin-2-yl]-hydroxyphosphinoyl}-2-benzylpropionique, inhibiteur de ACE 2. [76]



ACE2 Ki :0,3 nm

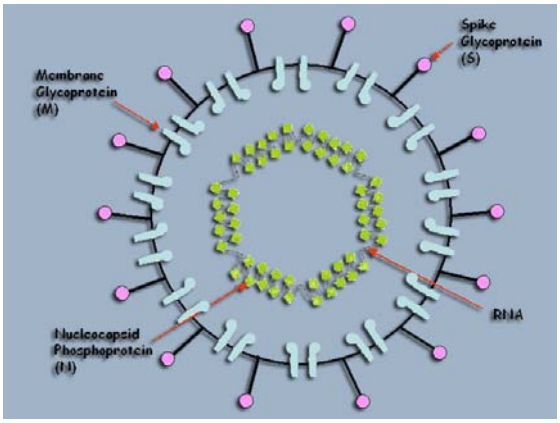
Dive et coll. ont récemment décrit la conception et la synthèse d'inhibiteur de ACE2 analogues phosphiniques de la région C-terminale de l'angiotensine.[76] On remarque l'homologie de structure avec le MLN 4760 dans le positionnement des fonctions carboxylique et phosphinique. De plus, la région analogue de la proline impose (comme la fonction imidazole du MLN4760 un coude pour la fonction en position P2. [76])

73. Li, F.; Li, W.; Farzan, M.; Harrison, S. C., Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science* **2005,** 309, (5742), 1864-8.

76. Mores, A.; Matziari, M.; Beau, F.; Cuniasse, P.; Yiotakis, A.; Dive, V., Development of Potent and Selective Phosphinic Peptide Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme 2. *J. Med. Chem.* **2008,** 51, (7), 2216-2226.

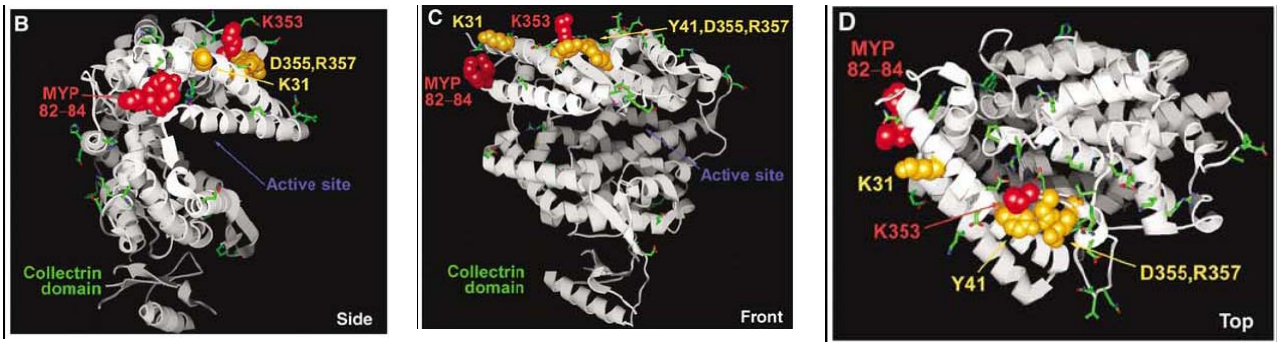
4) ACE2, porte d'entrée du SARS

Figure 93 : Le coronavirus du SARS.



L'ACE2 est reconnue par la protéine S du coronavirus du SARS. Les régions de ACE2 impliquées dans le SARS ont été identifiées à partir de l'ACE2 de rat qui n'est pas reconnue par la protéine S du SARS. L'ACE2 de rat a donc été mutée progressivement afin d'établir l'importance des acides aminés de l'enzyme dans le phénomène de reconnaissance du SARS (Figure 94).[73] En rouge sont représentés les acides aminés indispensables à la reconnaissance du SARS et en jaune les acides aminés dont le changement diminue l'affinité de la protéine S pour son anticorps.

Figure 94 : Représentation des expériences de mutagénèse orientées sur l'ACE2 de rat.[73]



Ces données confirment l'importance de la lysine 353 et de la même séquence MYP 82-84 qui, d'après les donnés cristallographiques, fait partie des acides aminés impliqués dans l'interaction entre la protéine S et ACE 2 (Figure 95 et Figure 96).

72. Li, F.; Li, W.; Farzan, M.; Harrison, S. C., Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science* **2005,** 309, (5742), 1864-8.

Figure 95 : Représentation PDB de l'intéraction protéine S (au-dessus) et SARS (au-dessous) [PDB 2AJF].

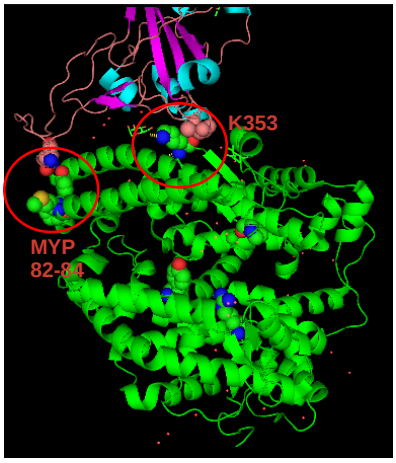
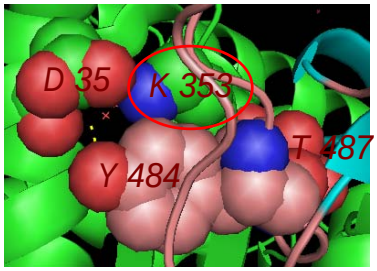
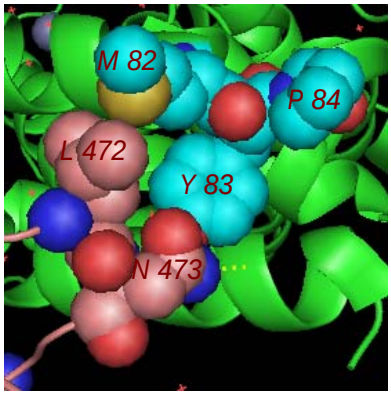


Figure 96 : Agrandissement des zones d'intéraction des protéine S (rose) et ACE2 (vert) [PDB 2AJF].





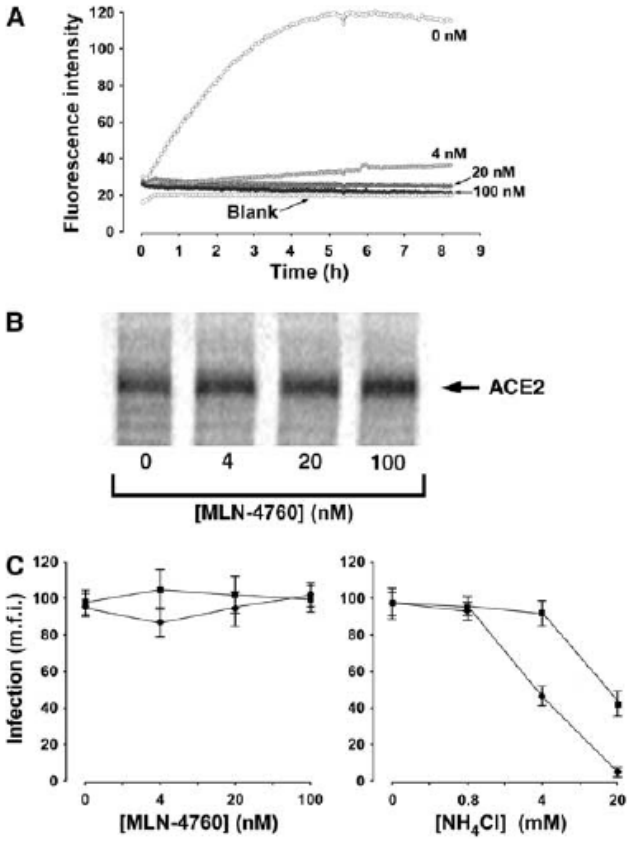
En conclusion, ACE2 est la porte d'entrée du SARS. La reconnaissance de la protéine S par ACE2 se traduit par une interaction protéine-protéine dont la zone est délimitée par la séquence MYP (82-84) et la lysine 353.

V. Inhibition de l'entrée du SARS

A partir des connaissances acquises sur le virus du SARS, deux axes de recherche ont été explorés. Le premier a été l'étude de l'inhibition de la reconnaissance de ACE2 par le SARS après modification conformationnelle de ACE2 par un ligand de ACE2 comme le MLN 4760. Mais cet axe a été abandonné après constat de l'inefficacité de la fixation du MLN4760 sur l'interaction ACE2/SARS (Figure 97). Le second a consisté en l'étude l'inhibition d'une protéase virale spécifique du SARS : la 3CLpro.[73]

72. Li, F.; Li, W.; Farzan, M.; Harrison, S. C., Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science* **2005,** 309, (5742), 1864-8.

Figure 97 : Test d'influence du MLN4760 sur l'interaction ACE2/SARS.[73]



Inhibition de l'activité de ACE2 par le MLN 4760 aux concentrations de 0, 4, 20, 100 nM.

Test de reconnaissance immunologique de S1 en interaction avec ACE2 en présence de différentes concentrations en MLN4760.

Test d'infection de HEK par le SARS en présence du MLN4760 et le chlorure d'ammonium.

VI. Recherche de ligand de ACE2

A. Mise au point du test

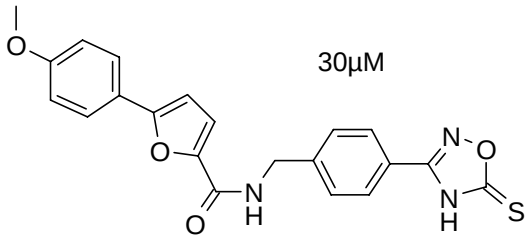
L'ensemble des inhibiteurs conçus et préparés au laboratoire a été testé sur ACE2. Tout d'abord, le test d'inhibition a été mis au point. Un test d'inhibition à 30 µM a ensuite été effectué sur les produits de la chimiothèque du laboratoire. Parmi les résultats, un hit fluorescent a été obtenu.

B. Resynthèse

Parmi les produits actifs, la chimiothèque d'oxadiazolethiones a founi un hit (Figure 98). Cette chimiothèque, réalisée au laboratoire, avait complété l'ensemble des molécules synthétisées sur support solide.

73. Li, F.; Li, W.; Farzan, M.; Harrison, S. C., Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science* **2005,** 309, (5742), 1864-8.

Figure 98 : Produit actif à 30µM sur ACE2.



Sur cette structure, il a été envisagé la synthèse d'analogues inversés de la fonction amide. Ceci a demandé une modification complète du schéma synthétique (Figure 99) par rapport à la synthèse du composé dont la formule est représentée ci-dessus (Réaction 34, Figure 99).

Réaction 34 : Schéma de synthèse du hit.

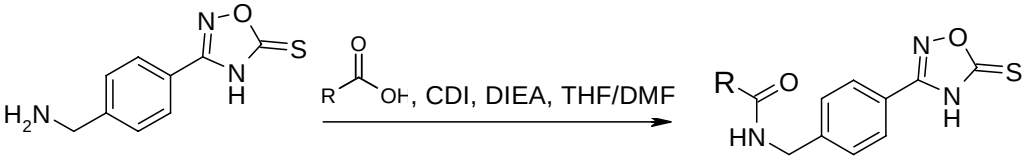
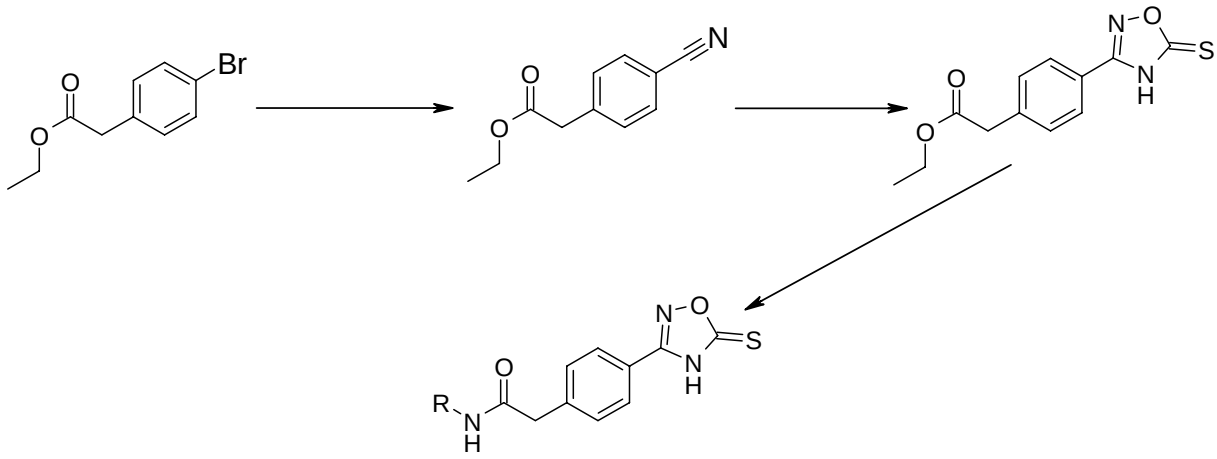


Figure 99 : Schéma synthétique envisagé pour analogues inversés.



Pour la première étape de la synthèse, l'ester éthylique de l'acide parabromophénylacétique est placé dans des conditions de cyanation. Les réactions de cyanation des halogénures aromatiques peuvent être effectuées selon deux procédés : le premier implique un mécanisme radicalaire par formation d'un cuprate et le second est une réaction palladiocatalysée mettant en jeu le cyanure de zinc. Différentes conditions ont été testées.

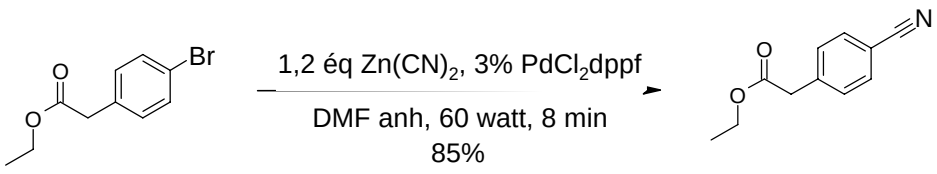
Figure 100 : Mise au point des conditions de cyanation.



	Source de Cyanure	Conditions de chauffage	Réactif supplémentaire	Remarque
1	1,3 éq CuCN	DMF (anh) reflux 24 H		Dégradation
2	1,2 éq $Zn(CN)_2$	DMF (anh), 60Watt, 5min	3% $PdCl_2$(dppf)	Conversion 50%
3	1,2 éq $Zn(CN)_2$	DMF (anh), 60Watt, 5min	10% $PdCl_2$(dppf)	Conversion 100%
4	1,2 éq $Zn(CN)_2$	DMF, 60 Watt, 5min	3% $PdCl_2$(dppf)	Conversion 50%
5	1,2 éq $Zn(CN)_2$	DMF (anh), 75Watt, 5min	3% $PdCl_2$(dppf)	Conversion 75%
6	1,2 éq $Zn(CN)_2$	DMF (anh), 60Watt, 8min	3% $PdCl_2$(dppf)	Conversion 100%

Les conditions correspondant à l'entrée 1 et passant par la formation du cuprate[77] ne se prêtent pas à la synthèse du produit souhaité car il y a une dégradation du milieu réactionel. Les conditions correspondant aux entrées 2 à 6 sont appel aux irradiations microondes et n'ont pas provoqué de dégradation du milieu. Les taux de conversion ont été satisfaisants. Les conditions optimales déterminées utilisent 1,2 équivalent de cyanure de zinc et 3% de $PdCl_2$(dppf) avec une irradiation microonde de 60 watts pendant 8 min (Réaction 35). Ces conditions n'avaient pas été auparavant décrites. Elles ont été inspirées de réactions de cyanation effectuées sur des halogénures aromatiques avec le palladium tétrakis triphénylphosphine comme source de palladium, mais ces conditions se sont révélées inefficaces sur les bromures de phényle. Le $PdCl_2$(dppf) s'avère être un catalyseur plus adapté au bromure de phényle. De plus, cette utilisation a été confirmée dans des conditions mises au point par une équipe du groupe Merck en 1999 pour la formation de $PdCl_2$(dppf) *in situ* à partir de $Pd_2(dba)_3$ et de diphényldiphosphinoferrocène.[78]

Réaction 35 : Réaction de cyanation.

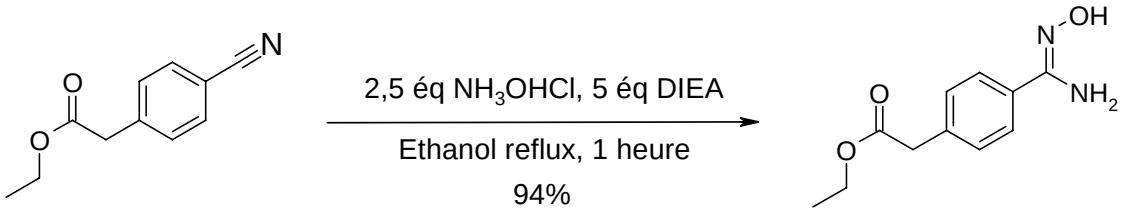


42

77. Le Bourdonnec, B.; Ajello, C. W.; Seida, P. R.; Susnow, R. G.; Cassel, J. A.; Belanger, S.; Stabley, G. J.; DeHaven, R. N.; DeHaven-Hudkins, D. L.; Dolle, R. E., Arylacetamide kappa opioid receptor agonists with reduced cytochrome P450 2D6 inhibitory activity. *Bioorg Med Chem Lett* **2005,** 15, (10), 2647-52.

78. Maligres, P. E.; Waters, M. S.; Fleitz, F.; Askin, D., A highly catalytic robust palladium catalyzed cyanation of aryl bromides. *Tetrahedron Letters* **1999,** 40, (47), 8193-8195.

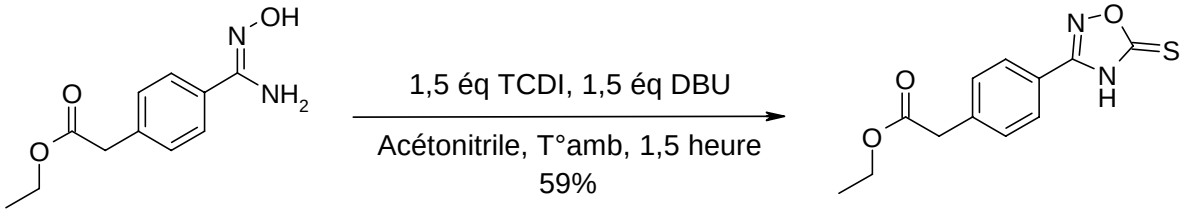
Réaction 36 : Synthèse de l'amidoxime.



42 **43**

La synthèse de l'amidoxime a été effectuée avec le chlorhydrate d'hydroxylamine en milieu basique dans l'éthanol à reflux, en 1 heure, avec un rendement de 94% selon des conditions standards déjà utilisées au laboratoire.

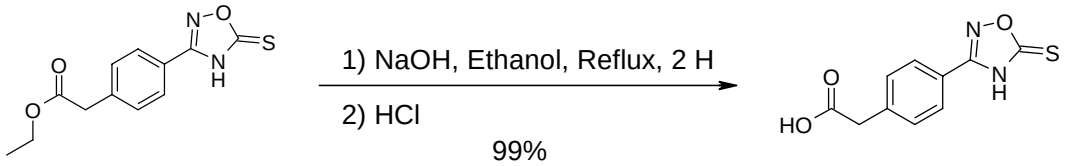
Réaction 37 : Synthèse de la fonction oxadiazole thione.



43 **44**

L' oxadiazolidinethione **44** est obtenu à partir du composé **43** par action de 1,5 équivalent de thiocarbonyldiimidazole en présence de 1,5 équivalent de DBU dans l'acétonitrile, à température ambiante, en 1,5 heure.

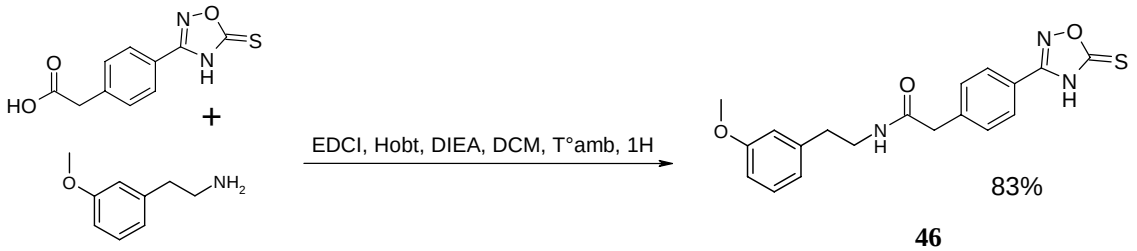
Réaction 38 : Saponification.



44 **45**

La réaction de saponification a été effectuée quantitativement. Le produit est obtenu par évaporation du milieu, suivi d'une acidification avant extraction.

Réaction 39 : Acylation.



46

La réaction d'acylation (Réaction 39) a été tentée tout d'abord sans ajout d'hydroxybenzotriazole. Ceci a conduit à la formation du produit d'amidification intramoléculaire de l'EDCI sur l'acide. L'utilisation de la diméthylaminopyridine ou de l'Hobt dans ce cas aurait du permettre d'éviter cette réaction secondaire. Malheureusement, aucun des essais que nous avons effectués n'a donné de résultats satisfaisants. Le projet a donc été abandonné.

Chapitre 3 Nouvelles voies de synthèses métallocatalysées et application à la synthèse de composés tétrazoliques actifs sur AT1

Le dernier axe de recherche de ces travaux de thèse a consisté à développer de nouvelles voies de synthèses pallado- et cupro-catalysées, supportées ou non. Ces méthodes ont été mises en œuvre dans la synthèse d'antagonistes du récepteur GPCR AT1.

I. Le récepteur à l'angiotensine II de type 1

Les maladies cardiovasculaires sont une des causes les plus courantes de mortalité dans les pays industrialisés. L'hypertension est un facteur de risque dans les maladies cardiovasculaires. Elle est associée à l'augmentation de l'incidence de l'infarctus du myocarde et des maladies coronariennes. D'autres facteurs de risque ont été évoqués comme le cholestérol, le diabète et l'obésité. Bien que les outils thérapeutiques aient beaucoup évolué depuis plusieurs dizaines d'années, moins d'un quart des patients atteints d'hypertension étaient, avant l'apparition des inhibiteurs du récepteur à l'angiotensine (AT1), traités par une thérapie efficace. [79, 80]

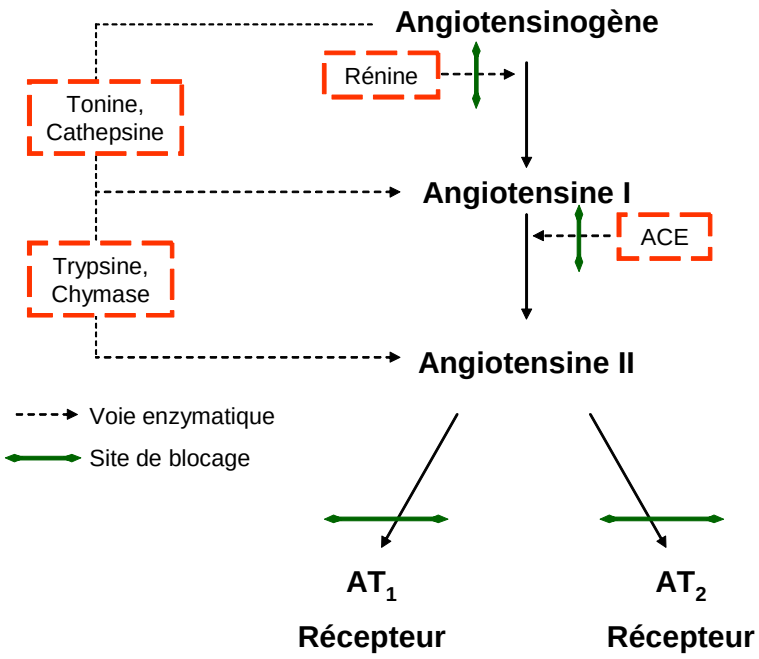
A. Rôle de AT1 dans la régulation de la pression artérielle

Le système rénine angiotensine (SRA) (Figure 101) régit un mécanisme biologique des plus efficace dans la régulation de la pression artérielle. L'étape finale de cette cascade est l'activation des récepteurs à l'angiotensine II (AT1 et AT2). Ces deux récepteurs appartiennent à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G contenant 7 domaines transmembranaires.[81, 82] Les récepteurs AT1 sont localisés au niveau du rein, du cœur, des cellules musculaires lisses vasculaires, des ganglions adrénergiques, des plaquettes, des adipocytes et dans le placenta. Le récepteur AT1, une fois activé, déclenche la libération de

79. Packer, M., Pathophysiology of chronic heart failure. *The Lancet* **1992,** 340, (8811), 88.
80. Remme, W. J.; Swedberg, K., Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *European heart journal* **2001,** 22, 1527-1560.
81. Bergsma, D. J.; Ellis, C.; Kumar, C.; Nuthulaganti, P.; Kersten, H.; Elshourbagy, N.; Griffin, E.; Stadel, J. M.; Aiyar, N., Cloning and characterization of a human angiotensin II type 1 receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1992,** 183, (3), 989.
82. Mukoyama, M.; Nakajima, M.; Horiuchi, M.; Sasamura, H.; Pratt, R. E.; Dzau, V. J., Expression cloning of type 2 angiotensin II receptor reveals a unique class of seven-transmembrane receptors. *J Biol Chem* **1993,** 268, (33), 24539-42.

l'aldostérone et la rétention hydrosodée. L'association de ces deux effets conduit à une augmentation importante de la pression sanguine. Les récepteurs AT2 sont présents principalement au niveau utérin, au niveau du système nerveux central, du cœur et des reins mais ils ne sont pas impliqués dans l'homéostasie cardiovasculaire. [81, 82]

Figure 101 : Schéma du système rénine angiotensine.



B. Les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et leur synthèse

1) Antagonistes sur le marché

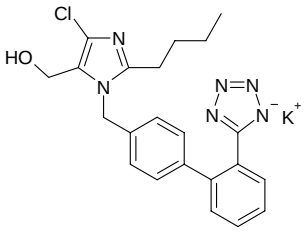
La recherche médicinale s'est consacrée au développement de molécules capables de supprimer l'effet du système rénine-angiotensine par inhibition de la libération de la rénine. Ceci peut se produire en bloquant la synthèse de l'angiotensine par inhibition de l'enzyme de conversion et en agissant sur l'antagonisme de la fixation de l'angiotensine II sur le récepteur AT1. Jusqu'en 1995, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion étaient les seules molécules capables de bloquer le système rénine-angiotensine. Mais, par manque de sélectivité, ces produits produisaient des effets indésirables comme la toux sèche. La recherche s'est alors

81. Bergsma, D. J.; Ellis, C.; Kumar, C.; Nuthulaganti, P.; Kersten, H.; Elshourbagy, N.; Griffin, E.; Stadel, J. M.; Aiyar, N., Cloning and characterization of a human angiotensin II type 1 receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1992,** 183, (3), 989.

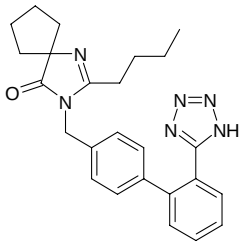
82. Mukoyama, M.; Nakajima, M.; Horiuchi, M.; Sasamura, H.; Pratt, R. E.; Dzau, V. J., Expression cloning of type 2 angiotensin II receptor reveals a unique class of seven-transmembrane receptors. *J Biol Chem* **1993,** 268, (33), 24539-42.

orientée vers la mise au point d'antagonistes aux récepteurs de la rénine et de l'angiotensine II. [33, 83, 84]

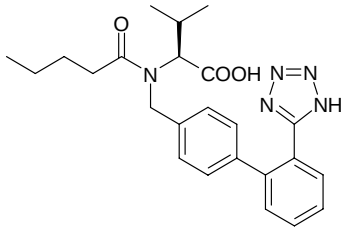
Les antagonistes sélectifs non peptidiques compétitifs d'AT1 sont connus sous le nom de **sartans** avec, comme premier représentant, le losartan (mis sur le marché en 1995). Viennent ensuite le valsartan, l'irbésartan, le candésartan, l'olmésartan, l'éprosartan et le telmisartan qui ont été acceptés par la FDA et lancés sur le marché des pays occidentaux pour le traitement de l'hypertension. La majorité de ces molécules contiennent une fonction biphényltétrazole.



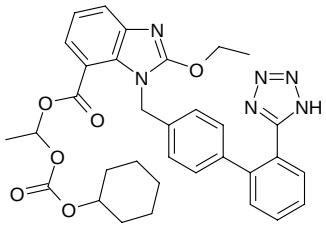
Losartan
Cozaar®
Merck
Lancé en 1995



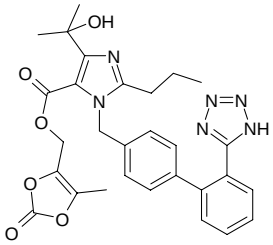
Irbésartan
Avapro®
Sanofi
Lancé en 1998



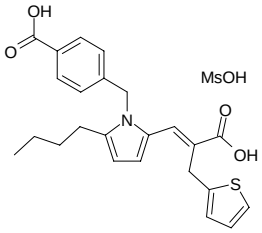
Valsartan
Diovan®
Novartis/Ciba-Geigy
Lancé en 1997



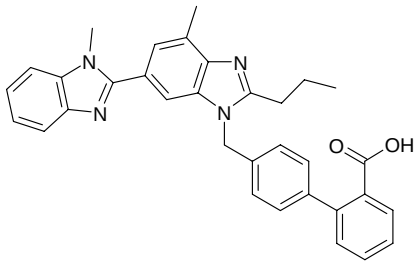
Candésartan cilexitil
Atacand®
Takeda
Lancé en 1998



Olmésartan médoxomil
Benicar®
Sankyo
Lancé en 2002



Eprosartan
mésylate
Teveten®
Smith Kline
Beecham
Lancé en 1997



Telmisartan
Micardis®
Boehringer Ingelhiem

Les sartans présentent une IC_{50} de l'ordre du nanomolaire avec une biodisponibilité très variable de 15% pour l'éprosartan jusqu'à 70% pour l'irbésartan. Le losartan, le candésartan et l'olmésartan sont métabolisés en métabolites également actifs. La demi-vie d'élimination sanguine des sartans est en moyenne de 9 heures et varie de 2 heures pour le losartan jusqu'à 24 heures pour le telmisartan. Ces produits sont éliminés par voies urinaire et biliaire dans des proportions variables selon la molécule. Tous les antagonistes non peptidiques d'AT1 sont

33. Schmidt, B.; Schieffer, B., Angiotensin II AT1 Receptor Antagonists. Clinical Implications of Active Metabolites. *J. Med. Chem.* **2003,** 46, (12), 2261-2270.

83. Burnier, M.; Brunner, H. R., Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* **2000,** 355, (9204), 637-45.

84. Kirch, W.; Horn, B.; Schweizer, J., Comparison of angiotensin II receptor antagonists. *Eur J Clin Invest* **2001,** 31, (8), 698-706.

lipophiles et possèdent des taux de liaisons aux protéines plasmatiques supérieurs à 90%.[33, 83, 84]

2) L'irbésartan

L'irbésartan est un antagoniste du récepteur AT1 dont la durée de vie est plus importante que celle du losartan ou du valsartan. Il possède la biodisponibilité par voie orale la plus importante parmi les sartans et est totalement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Le pic plasmatique est atteint en 2 heures. Il est métabolisé essentiellement par le foie sous forme de métabolites glucuroconjugués et oxydés inactifs via le cytochrome p450 2C9, puis éliminé par voies biliaire et urinaire avec un ratio 80/20. [85]

La synthèse par le groupe Sanofi® de l'irbésartan utilise un dérivé dihydroimidazolone qui est préparé à partir du 1-amino-cyclopentane carboxylate d'éthyle et de l'éthylpentamidate en présence d'acide acétique au reflux du xylène. La dihydroimidazolone obtenue est alkylée par le 4'bromométhyl-2-cyanobiphényle en présence d'hydrure de sodium dans le DMF. La fonction nitrile est enfin transformée en tétrazole en présence d'azoture de tributyle étain pour donner l'irbésartan avec un rendement de 68% (Figure 102).[86, 87]

33. Schmidt, B.; Schieffer, B., Angiotensin II AT1 Receptor Antagonists. Clinical Implications of Active Metabolites. *J. Med. Chem.* **2003,** 46, (12), 2261-2270.

83. Burnier, M.; Brunner, H. R., Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* **2000,** 355, (9204), 637-45.

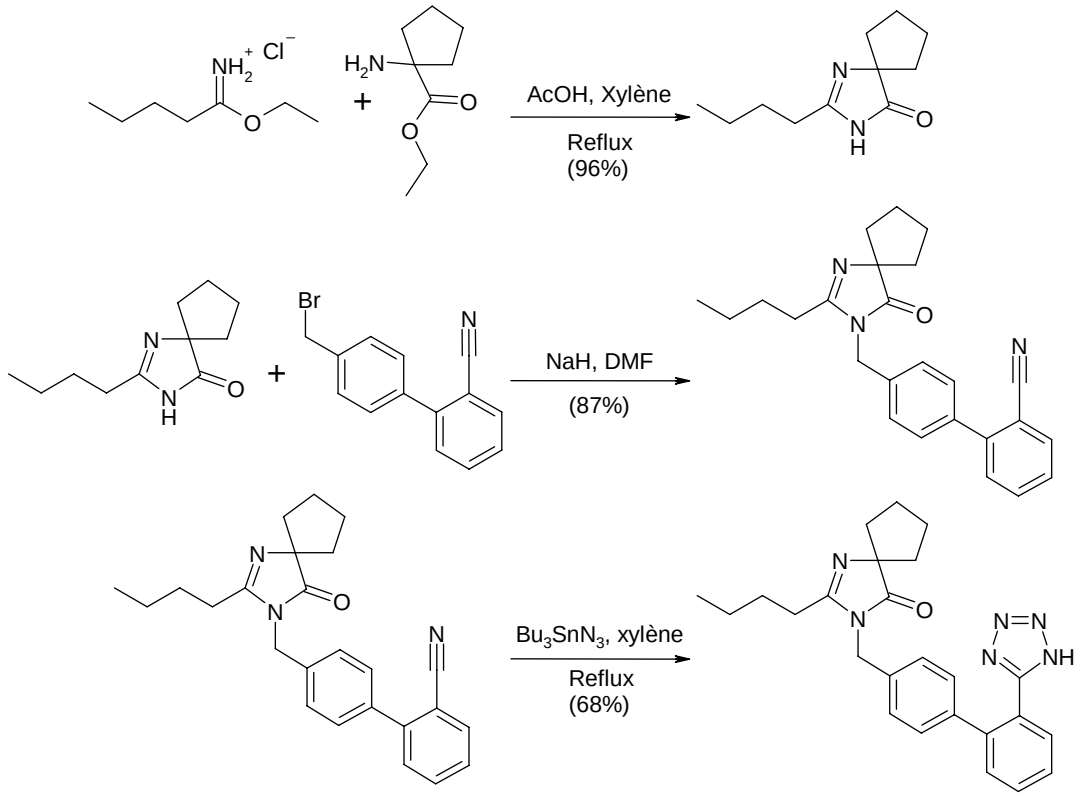
84. Kirch, W.; Horn, B.; Schweizer, J., Comparison of angiotensin II receptor antagonists. *Eur J Clin Invest* **2001,** 31, (8), 698-706.

85. Gillis, J. C.; Markham, A., Irbesartan. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of hypertension. *Drugs* **1997,** 54, (6), 885-902.

86. Bernhart, C.; Brelière, J.-C.; Clement, J.; Nisato, D.; Perreault, P.; Muneaux, C.; Muneaux, P., US 5270317. **1993**.

87. Bernhart, C. A.; Perreaut, P. M.; Ferrari, B. P.; Muneaux, Y. A.; Assens, J. L. A.; Clement, J.; Haudricourt, F.; Muneaux, C. F.; Taillades, J. E.; et al., A new series of imidazolones: highly specific and potent nonpeptide AT1 angiotensin II receptor antagonists. *J. Med. Chem.* **1993,** 36, (22), 3371-3380.

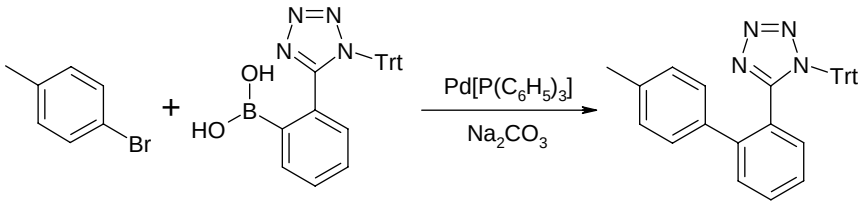
Figure 102 : Synthèse générale de l'irbésartan.



3) Commentaire

Comme dans le cas de l'irbésartan, le schéma synthétique conduisant aux sartans consiste en la synthèse d'un hétérocycle qui est ensuite branché à un groupement biphénylique. Pour l'irbésartan, l'insertion du groupement biphénylique est effectuée par une substitution nucléophile en milieu basique. Le groupement biphénylique peut être obtenu par une réaction de Suzuki-Miyaura comme dans le cas du losartan (Figure 103).[88,89]

Figure 103 : Formation du synthon biphényltétrazole par réaction de Suzuki-Miyaura.[88]



88. Smith, G. B.; Dezeny, G. C.; Hughes, D. L.; King, A. O.; Verhoeven, T. R., Mechanistic Studies of the Suzuki Cross-Coupling Reaction. *J. Org. Chem.* **1994,** 59, (26), 8151-8156.

89. Miyaura, N.; Suzuki, A., Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* **1995,** 95, (7), 2457-2483.

II. Stratégies innovantes de synthèse de biphényltétrazoles

Le synthon biphénylique est critique dans la structure des sartans et la faible disponibilité des synthons biphényliques dans les bases de produits commerciaux rend l'étude de la synthèse de ceux-ci intéressante. Le laboratoire s'est ainsi orienté sur la mise au point de nouvelles méthodes d'obtention du motif biphényltétrazole en phase homogène et en phase solide.

A. Synthèse du motif biphényltétrazole en phase homomogène par irradiation micro-onde

Les méthodes de synthèses qui ont été utilisées pour obtenir le synthon biphényltérazole sont la synthèse impliquant comme produit de départ le biphénylnitrile et celle utilisant le 2-bromophényltétrazole. La synthèse du tétrazole à partir de nitrile est effectuée classiquement en présence d'azoture de sodium et de chlorure d'ammonium au reflux du diméthylformamide provoqué par chauffage classique [42] ou par irradiation micro-onde.[66] Dans aucune de ces conditions la formation de l'ortho biphényle tétrazole n'a été observée. Nous avons alors mis en œuvre la technique décrite par Wittenberger et al. qui opèrent dans le toluène au reflux en présence d'azoture de triméthylsilyle et d'oxyde de bi-n-butylétain (Figure 104) pour obtenir des ortho biphényltérazoles tel que le composé **47** (Réaction 40) .[43]

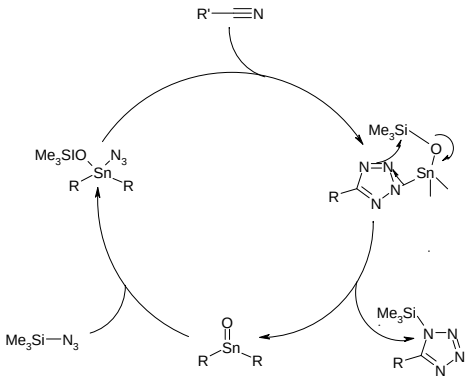
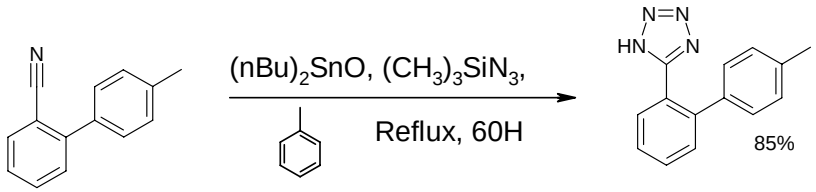


Figure 104 : Mécanisme de synthèse du tétrazole par l'intermédiaire de l'azoture de triméthylsilyle.[43]

42. Finnegan, W. G.; Henry, R. A.; Lofquist, R., An Improved Synthesis of 5-Substituted Tetrazoles. *J. Am. Chem. Soc.* **1958,** 80, (15), 3908-3911.
43. Wittenberger, S. J.; Donner, B. G., Dialkyltin oxide mediated addition of trimethylsilyl azide to nitriles. A novel preparation of 5-substituted tetrazols. *J. Org. Chem.* **1993,** 58, (15), 4139-4141.
66. Alterman, M.; Hallberg, A., Fast Microwave-Assisted Preparation of Aryl and Vinyl Nitriles and the Corresponding Tetrazoles from Organo-halides. *J. Org. Chem.* **2000,** 65, (23), 7984-7989.
43. Wittenberger, S. J.; Donner, B. G., Dialkyltin oxide mediated addition of trimethylsilyl azide to nitriles. A novel preparation of 5-substituted tetrazols. *J. Org. Chem.* **1993,** 58, (15), 4139-4141.

Réaction 40 : Synthèse de tétrazole selon Wittenberg.[43]



47

Une alternative consiste en un couplage métallocatalysé de Suzuki-Miyaura dans lequel une entité aromatique halogénée est couplée avec un acide arylboronique en présence d'un catalyseur palladié et d'une base (Figure 105).[89] La synthèse de la fonction biphényltétrazole nécessite la préparation de l'acide orthoboronique phényltétrazole non commercial. Le 5-(2-bromophényl)-1*H*-tétrazole, quant à lui, est disponible commercialement mais aucune synthèse dans la littérature ne décrivait la synthèse de biphényltétrazole (à partir du 5-(2-bromophényl)-1*H*-tétrazole) tout en s'affranchissant de la protection du noyau tétrazole. Nous avons donc développé une synthèse efficace sans protection des ortho-biphényltérazoles.[90]

Différentes conditions ont été testées en utilisant l'irradiation micro-onde comme moyen de chauffage afin de diminuer les temps de réaction (Tableau 13, Tableau 14, Tableau 15) selon le schéma présenté ci-dessous (Figure 105).

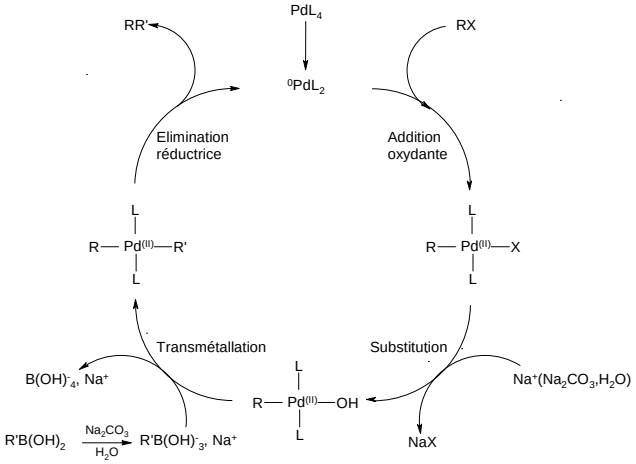
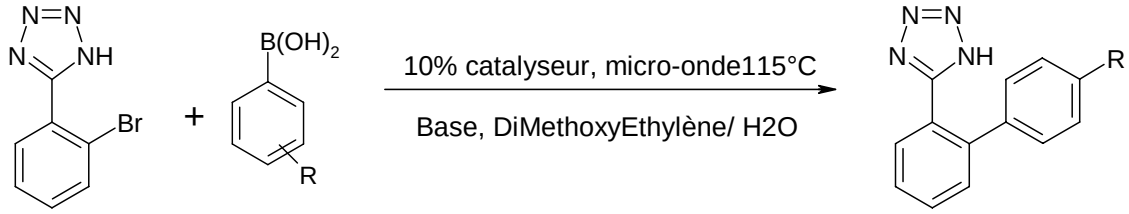


Figure 105 : Cycle catalytique de la réaction de Suzuki-Miyaura.[89]

90. Cousaert, N.; Toto, P.; Willand, N.; Deprez, B., Efficient, protection-free Suzuki-Miyaura synthesis of ortho-biphenyltetrazoles. *Tetrahedron Letters* **2005,** 46, (38), 6529-6532.

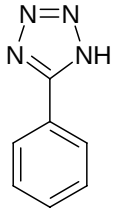
89. Miyaura, N.; Suzuki, A., Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* **1995,** 95, (7), 2457-2483.

Réaction 41 : Protocole de Suzuki-Miyaura.



Tout d'abord, le catalyseur a été choisi à partir d'essais conduits avec différents catalyseurs palladiés (Tableau 13) en employant le carbonate de sodium comme base. Le choix de la base conduisant aux meilleurs résultats a été effectué dans un deuxième temps (Tableau 14). Dans les différents essais qui ont été réalisés, nous avons déterminé les proportions du produit biphénylique et du produit issu de la déhalogénation.

Figure 106 : Produit de la déhalogénation du produit de départ.



⇒ **Choix du catalyseur**

Tableau 13 : Catalyseurs testés en présence de Na_2CO_3 comme base.

	Catalyseur	Produit biphényle (%)[a]	Produit deshalogéné (%)[a]	Conversion (%)[a]
1	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	53	40	93
2	$Pd(PPh_3)_4$	53	25	78
3	$Pd(OAc)_2$	17	39	56
4	Pd/C	31	31	62
5	**$PdCl_2$ (dppf)**	**83**	**16**	**99**

[a] Déterminé par HPLC à 215 nm à partir du produit brut de réaction.

⇒ Choix de la base

Tableau 14 : Bases testées en présence de $PdCl_2$(dppf).

	Base	Produit biphényle (%)[a]	Produit deshalogéné (%)[a]	Conversion (%)[a]
1	**Na_2CO_3**	**83**	**16**	**99**
2	CsF	4	48	52
3	NaOH	8	45	53
4	$NaHCO_3$	38	34	72

[a] Déterminé par HPLC à 215 nm à partir du produit brut de réaction.

L'efficacité du 1,1'-Bis (diphénylphosphino) ferrocène dichloro-palladium $PdCl_2$(dppf) et du carbonate de sodium démontrée, la quantité minimale de catalyseur nécessaire pour une conversion optimale a été déterminée (Tableau 15).

⇒ Choix des proportions optimales en catalyseur

Tableau 15 : Différentes proportions en catalyseur utilisées.

	$PdCl_2$(dppf)	Produit biphényle (%)[a]	Produit deshalogéné (%)[a]	Conversion (%)[a]
1	**0,1 eq**	**83**	**16**	**99**
2	0,033 eq	55	31	86
3	0,01 eq	30	33	63
4	0,0025 eq	20	35	55

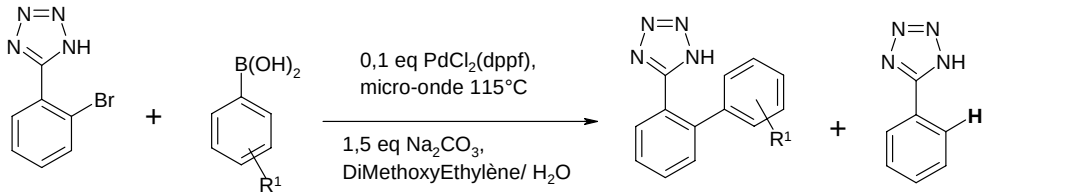
[a] Déterminé par HPLC à 215 nm à partir du produit brut de réaction.

Les conditions permettant d'obtenir une conversion de 99 % sont les suivantes : 1 équivalent de 2-bromophényltétrazole, 2 équivalents d'acide boronique, 0,1 équivalent de 1,1'-Bis (diphénylphosphino) ferrocène dichloro-palladium et 1,5 équivalents de carbonate de sodium. Le produit issu de la débromation est obtenu de façon minoritaire. Il correspond à une réaction d'hydrodéhalogénation du tétrazole bromé de départ. Cette réaction aurait pour origine une rupture du cycle catalytique au niveau de l'étape de transmétallation, qui entraînerait une évolution de l'intermédiaire $RPdL_2X$ vers le composé deshalogéné.

⇒ Limite et champs d'application

Pour démontrer l'efficacité des conditions mises au point, nous avons synthétisé huit dérivés biphényltétrazoles portant différentes fonctions réactives afin d'évaluer la portée et les limites de notre méthode (Réaction 42, Tableau 16).[90]

Réaction 42 : Réaction de Suzuki-Miyaura sous irradiation micro-onde.[90]



1 eq 2 eq Composés 48 à 55 Composé deshalogéné

Tableau 16 : Résumé des synthèses des différents biphényltétrazoles obtenus.

Produit biphényle (%)[a]	R^1	Produit biphényle (%)[a]	Conversion (%)[a]	Rendement [c] (%)
48 (83)	3-OCH_3	16	99	58
49 (82)	4-CH_2OH	17	99	55
50 (73, 23[b])	4-CF_3	4	100	55
51 (73)	4-$C(CH_3)_3$	5	78	57
52 (88)	4-CHO	7	95	55
53 (91)	3-F	6	97	58
54 (93)	3-NH_2	5	98	60
55 (40)	4-pyridyle	10	50	30

[a] Déterminé par HPLC à 215 nm à partir du brut réactionnel.
[b] Formation du produit de l'hydrolyse du groupement trifluorométhyle
[c] Rendement après purification.

90. Cousaert, N.; Toto, P.; Willand, N.; Deprez, B., Efficient, protection-free Suzuki-Miyaura synthesis of ortho-biphenyltetrazoles. *Tetrahedron Letters* **2005,** 46, (38), 6529-6532.

⇒ **Conclusion**

En résumé, cette étude montre que le 2-bromophényltétrazole libre peut être couplé avec une grande variété d'acides boroniques en utilisant le $PdCl_2$(dppf) comme catalyseur. Ce procédé est rapide et efficace (30 minutes au micro-onde). Il permet la synthèse de groupements biphényltétrazoles portant des groupements réactifs et/ou fragiles (aldéhyde, amine) pouvant conduire à des fonctionnalisations ultérieures tout en s'affranchissant des étapes de protection et de déprotection. Cette étude a fait l'objet d'une publication dans *Tetrahedron Letters*.[90]

B. Synthèse du motif biphényltétrazole sur phase solide

Parallèlement à ces travaux en phase homogène, nous nous sommes intéressés aux réactions supportées. La synthèse du motif biphényltétrazole en phase solide nécessite généralement le greffage de la fonction tétrazole sur support solide. Une première méthode développée au laboratoire a consisté à utiliser une résine de type hydroxyméthylphényle : la résine de Wang. Un second procédé a consisté à greffer sur « résine chlorure de trityle ». Une fois le greffage effectué, diverses conditions ont été employées pour obtenir le motif biphénylique.

Deux exemples de la littérature décrivent l'incorporation du noyau tétrazole en présence d'une base par substitution nucléophile sur une résine de type « chlorure de trityle » [45] ou sur une résine de type dihydropyrane.[91]

1) Méthode de greffage développée

Fortin et al. ont publié en 1994 la substitution nucléophile par le tétrazole d'une fonction hydroxyle benzylique activée par le triflate de zinc dans l'acétonitrile anhydre (Figure 107).[92]

45. Matthews, D. P.; Green, J. E.; Shuker, A. J., Parallel Synthesis of Alkyl Tetrazole Derivatives Using Solid Support Chemistry. *J. Comb. Chem* **2000,** 2, (1), 19-23.
90. Cousaert, N.; Toto, P.; Willand, N.; Deprez, B., Efficient, protection-free Suzuki-Miyaura synthesis of ortho-biphenyltetrazoles. *Tetrahedron Letters* **2005,** 46, (38), 6529-6532.
91. Yoo, S.-E.; Seo, J.-S.; Yi, K.-Y.; Gong, Y.-D., Solid phase synthesis of biphenyltetrazole derivatives. *Tetrahedron Letters* **1997,** 38, (7), 1203.
92. Fortin, R.; Brochu, C., New preparation of N(1)- and N(2)- alkylated tetrazoles via displacement of activated alcohols. Ibid.**1994,** 35, (52), 9681.

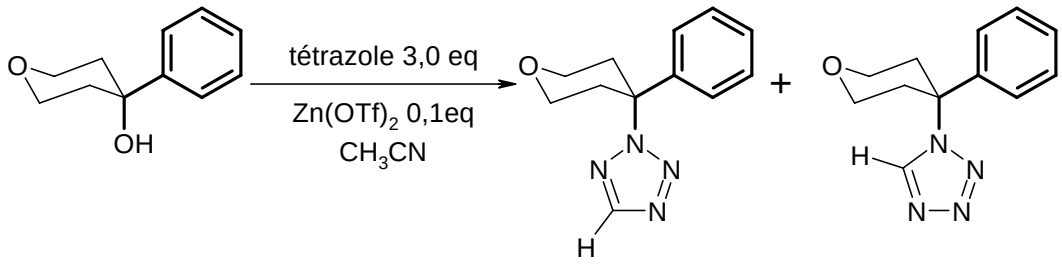
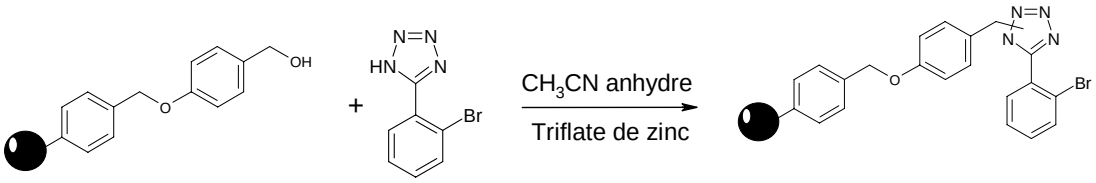


Figure 107 : Schéma synthétique de la publication de Fortin et al.[92]

Ces conditions de substitution ont été d'utilisées pour tenter de greffer le 2-bromophényltétrazole sur une résine hydroxyméthylphényle de type Wang (Réaction 43).

Réaction 43 : Greffage sur résine de Wang.



56

Pour optimiser l'ancrage, deux paramètres ont été explorés : la température de réaction et les concentrations en réactif. Nous avons également testé différentes conditions de clivage. Le premier paramètre étudié a été la température. Deux essais ont été réalisés, l'un à température ambiante et l'autre à 80°C dans l'acétonitrile. La solubilité du bromophényltétrazole, insuffisante à température ambiante, est totale à 80°C.

La mise au point des conditions de greffage a été réalisée en plaçant neuf aliquotes de résine Wang dans des milieux avec des concentrations en bromophényltétrazole et en triflate de zinc variables (Tableau 17). Le taux de greffage a été déterminé par évaporation du milieu de clivage. Les échantillons ont été dissous dans 1 mL de méthanol. Leur concentration a ensuite été déterminée en reportant la valeur des surfaces des pics d'absorption des échantillons (UV à 215 nm) sur une droite obtenue par une gamme étalon.

Tableau 17 : Conditions testées pour le greffage sur phase solide du bromophényltétrazole en présence de triflate de zinc sur résine Wang.

	Concentration en bromophényltétrazole en mol.L^{-1}	Concentration en triflate de zinc en mol.L^{-1}	Taux de greffage [a] déterminé par HPLC (%)
1	0,15	0,03	34,75
2	**0,30**	**0,03**	**58,10**
3	0,09	0,06	27,72
4	0,15	0,06	10,00
5	0,30	0,06	43,10
6	0,09	0,09	45,29
7	0,15	0,09	26,52
8	0,30	0,09	46,35
9	0,30	0,15	41,11

[a] taux de greffage déterminé par HPLC à 215 nm

Le rendement le plus satisfaisant a été obtenu avec une concentration en 2-bromophényltétrazole de 0,30 mol.L^{-1} et de 0,03 mol.L^{-1} en triflate de zinc. La concentration en tétrazole dans le milieu est le facteur primordial pour cette nouvelle réaction de greffage.

La résine type 4-hydroxyméthyl-3-méthoxyphénoxy (Figure 108), beaucoup plus sensible en milieu acide, a été utilisée pour la suite des réactions.

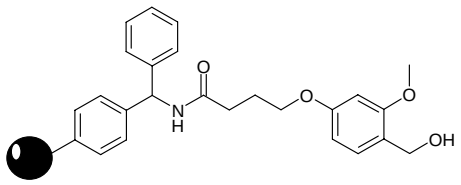


Figure 108 : Structure de la résine 4-hydroxyméthyl-3-méthoxyphénoxy (HMPB-BHA).

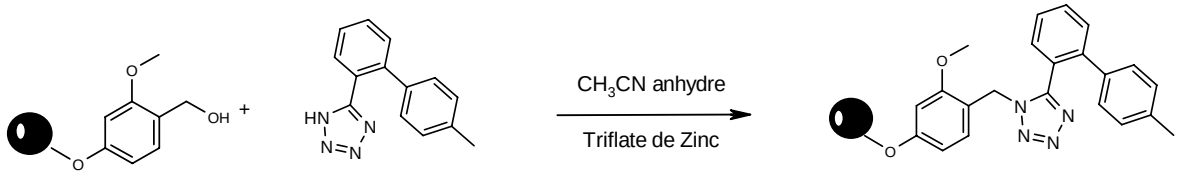
Les conditions optimales, dégagées ci-dessus, ont été choisies pour la mise au point du greffage sur cette résine. La méthode d'analyse employée pour la mesure du taux de greffage est identique (Tableau 18).

Tableau 18 : Conditions utilisées pour le greffage sur phase solide du bromophényltétrazole en présence de triflate de zinc sur résine HMPB-BHA.

	Concentration en bromophényltétrazole	Concentration en triflate de zinc	Taux de greffage déterminé par HPLC
1	0,30 mol.L^{-1}	0,03 mol.L^{-1}	63 %

Les conditions de clivage employées sont plus douces (TFA/DCM, 1/1) pendant 4 heures. Cette nouvelle méthode de greffage est catalysée par le triflate de zinc à une concentration de 0,03 mol.L^{-1} avec une concentration en tétrazole de 0,30 mol.L^{-1} à une température de 80°C dans l'acétonitrile. Une illustration de ce procédé a été réalisée avec le greffage du 5-(4'-Méthylbiphényl-2-yl)tétrazole sur résine HMPB-BHA (Réaction 44, Tableau 19).

Réaction 44 : 5-(4'-Méthylbiphényl-2-yl)tétrazole greffé sur HMPB-BHA.



47 **57**

Tableau 19 : Conditions de greffage du 57 sur résine HMBP-BHA.

Concentration en phényltétrazole	Concentration en triflate de zinc	Taux de greffage Déterminé par HPLC
0,30 mol.L^{-1}	0,03 mol.L^{-1}	88 %

Le taux de greffage élevé de cette réaction valide définitivement les conditions de greffage ainsi que celles de clivage.

a) Réaction de Suzuki sur phase solide.

Avec une méthode de greffage optimisée, les conditions de Suzuki-Miyaura en phase solide ont été développées à partir du 2-bromophényltétrazole. Les conditions de Suzuki-Miyaura mises au point en phase homogène ont été employées pour effectuer les réactions de Suzuki-Miyaura en phase solide.[90] Cependant, le fait de travailler sur support solide fait

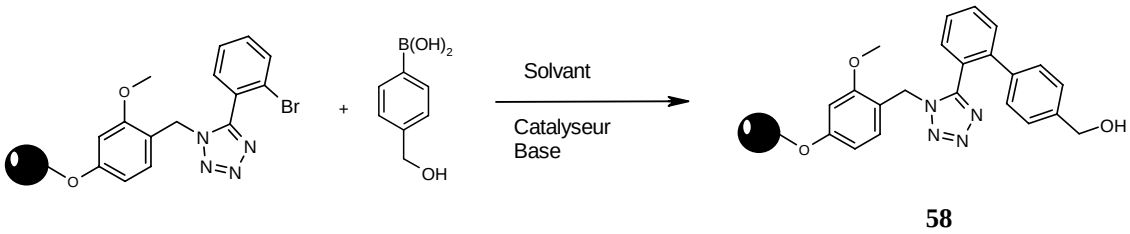
90. Cousaert, N.; Toto, P.; Willand, N.; Deprez, B., Efficient, protection-free Suzuki-Miyaura synthesis of ortho-biphenyltetrazoles. Ibid.**2005,** 46, (38), 6529-6532.

intervenir de nouveaux facteurs à prendre en compte dans le mécanisme de la réaction comme :

- le choix du solvant : celui-ci agit sur la « mouillabilité » du polymère, caractère important influençant l'exposition du réactif greffé au milieu réactionnel.
- la gamme de température : les résines supportent difficilement les températures supérieures à 110°C ce qui limite potentiellement les réactions.

Dans la littérature, on ne trouve qu'un seul exemple de couplage d'acide boronique sur le bromophényltétrazole en phase solide. Ces conditions utilisent le $Pd(PPh_3)_4$ comme catalyseur. Les rendements sont compris entre 50 et 55% [21]. Un premier essai de couplage utilisant le 2-bromophényltétrazole greffé sur une résine hyperlabile a été tenté dans deux conditions : l'une anhydre, l'autre en milieu aqueux (Réaction 45, **58**).

Réaction 45 : Réaction de couplage de Suzuki sur phase solide.



58

Tableau 20 : Conditions de Suzuki testées en phase solide.

	Catalyseurs	Bases	Solvant	Taux de couplage [a]	Taux de déshalogénation [a]
1	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	K_3PO_4	Dioxane	30%	0 %
2	$PdCl_2$ (dppf)	Na_2CO_3	DME/H_2O	50%	25 %

[a] la formation est déterminée par HPLC à 215 nm.

Deux résultats importants ont été observés:

- les conditions mises au point en phase homogène semblent fonctionner en phase solide. Cependant, la conversion n'est que de 50 % en produit final à côté de 25 % de dérivés déshalogénés, ceci malgré le large excès de catalyseur, de base et d'acide boronique employés.
- les conditions utilisant $PdCl_2(PPh_3)_2$, bien qu'elles ne fournissent que 30 % du produit attendu, évitent la formation du dérivé deshalogéné.

La réaction avec le $PdCl_2$(dppf) était limitée par la mouillabilité de la résine. Celle-ci étant composée uniquement de polystyrène, sa mouillabilité en milieu aqueux est limitée. Une résine 4-hydroxyméthyl-3-méthoxyphénoxy possédant un polymère type polyéthylène glycol entre le polystyrène et le site de greffage, a été employée afin d'augmenter la « mouillabilité » en milieu aqueux (Réaction 45).

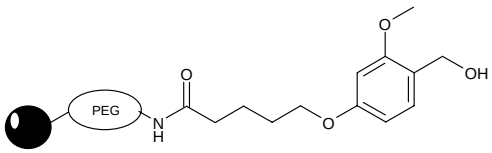
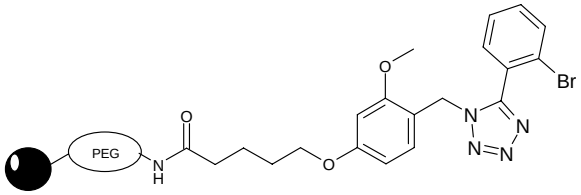


Figure 109 : Structure de la résine 4-hydroxyméthyl-3-méthoxyphénoxy avec linker PEG (Tentagel AC S).

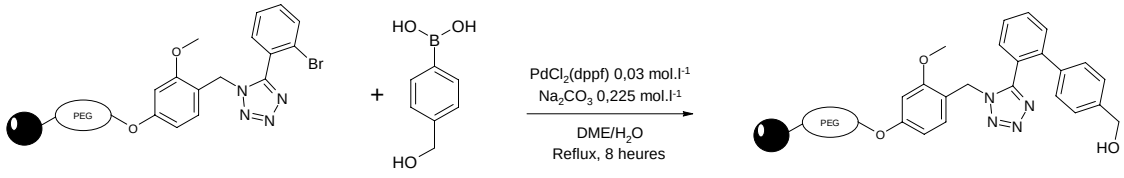
L'étape d'ancrage du tétrazole a été répétée deux fois sur le même lot de résine. Un premier essai de greffage a été réalisé pour fournir un rendement après clivage de 70 %.



59

Les conditions mises au point en phase homogène ont été utilisées mais avec une concentration de 0,30 mol.L^{-1} d'acide boronique à reflux pendant 8 heures (Réaction 46).

Réaction 46 : Conditions de couplage de Suzuki en phase solide sur Tentagel AC SS.



59 **60**

Après un clivage réalisé en quatre heures avec l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane, le produit désiré a été obtenu après évaporation. La conversion est totale et peu de produits secondaires sont formés (Figure 110).

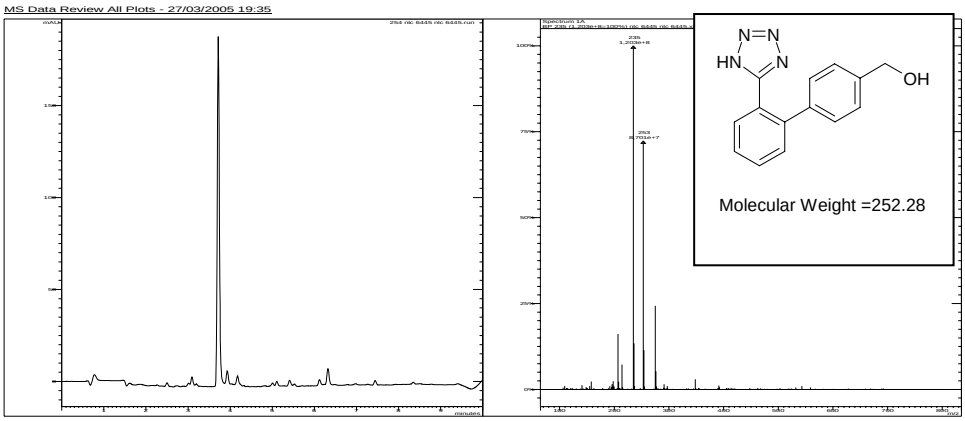


Figure 110 : Chromatogramme et Spectre de masse du [2'-(Tétrazol-5-yl)-biphényl-4-yl]-méthanol synthétisé sur résine Tentagel AC S (brut réactionnel).

Les conditions de couplage de Suzuki sur phase solide en milieu aqueux consistent en l'emploi de $PdCl_2(dppf)$ comme catalyseur (0,03 $mol.L^{-1}$), de Na_2CO_3 comme base (0,225 $mol.L^{-1}$) et de l'acide boronique approprié (0,30 $mol.L^{-1}$). Le milieu est porté à reflux pendant 8 heures. Les conditions de cette réaction étant optimisées, une pharmacomodulation a été effectuée.

⇒ **Pharmacomodulation du motif biphényltétrazole sur phase solide.**

Produit	R^1	Conversion (%)[a]	Rendement [b] (%)
61	3-OCH_3	100	79
62	2-OCH_3	100	68
63	4-OCH_3	100	62
64	4-$C(CH_3)_3$	100	80
65	4-CH_3	100	78
66	3-F	100	77
67	3-Cl	78 (12)[c]	69
68	H	100	70
69	4-pyridine	50	53

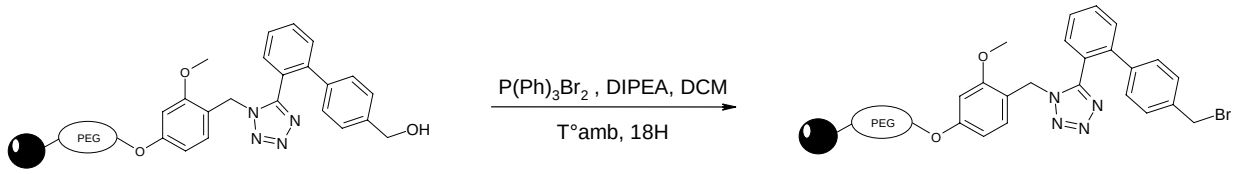
[a] Déterminé par HPLC à 215 nm à partir du brut réactionnel.
b déprotection puis purification.
c pourcentage correspondant à l'obtention du 5-[1,1';3',1'']terphenyl-2''-yl-1H-tetrazole après déprotection.

b) Bromation sur phase solide

Pour montrer l'utilité des synthèses développées, nous avons adapté le procédé pour obtenir l'irbésartan. Tout d'abord, afin d'obtenir le motif biphényltétrazole avec une fonction bromure de benzyle fixé sur phase solide, une première stratégie a été de synthétiser le 5-(4'-méthylbiphényl-2-yl)-1*H*-tétrazole (**47**), de le greffer sur phase solide (**57**) puis de monobromer la position benzylique pour ensuite diversifier la fonction biphénylique. Cependant, les conditions de bromation par les méthodes radicalaires (AIBN, N-bromosuccinimide) se sont révélées inéfficaces dans ce cas. Nous avons observé la formation de produits polyhalogénés.

Afin d'obtenir le composé 5-(4'-Bromométhylbiphényl-2-yl)-1*H*-tétrazole sur phase solide (**70**), il a alors été envisagé une autre stratégie de synthèse qui repose sur la substitution d'une fonction hydroxyle benzylique par un anion bromure à l'aide du dibromure de triphénylphosphine et de *N,N*-diisopropyléthylamine en milieu anhydre (Réaction 47).

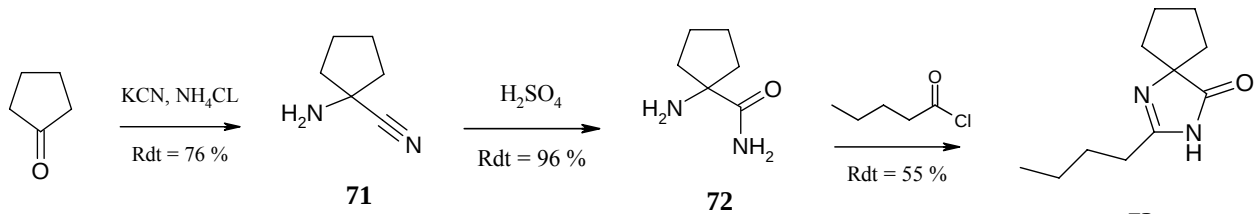
Réaction 47 : Réaction de bromation d'un alcool benzylique en phase solide.[93]



60 **70**

Pour synthétiser l'irbésartan en phase solide, l'hétérocycle spiranique (**73**) a été préparé en trois étapes comme décrit par Benhart (Réaction 48).[87] Le produit **73** a ensuite été placé en réaction avec la résine **70** pour donner l'irbésartan.

Réaction 48 : Synthèse du composé 73.



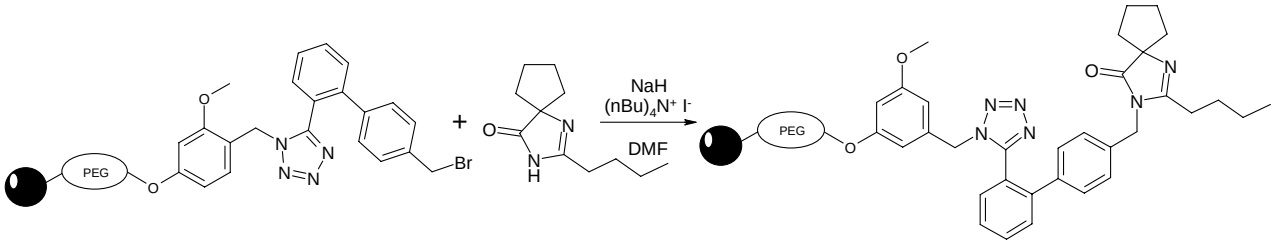
71 **72** **73**

93. Cramer Rd Fau - Poss, M. A.; Poss Ma Fau - Hermsmeier, M. A.; Hermsmeier Ma Fau - Caulfield, T. J.; Caulfield Tj Fau - Kowala, M. C.; Kowala Mc Fau - Valentine, M. T.; Valentine, M. T., Prospective identification of biologically active structures by topomer shape similarity searching. **1999,** 42, (0022-2623 (Print)), 3919.

87. Bernhart, C. A.; Perreaut, P. M.; Ferrari, B. P.; Muneaux, Y. A.; Assens, J. L. A.; Clement, J.; Haudricourt, F.; Muneaux, C. F.; Taillades, J. E.; et al., A new series of imidazolones: highly specific and potent nonpeptide AT1 angiotensin II receptor antagonists. *J. Med. Chem.* **1993,** 36, (22), 3371-3380.

La première étape est la formation du 1,1 aminocyanocyclopentane (**71**), obtenu à partir de la cyclopentanone par réaction de Strecker en présence de cyanure de potassium et de chlorure d'ammonium. La fonction nitrile est ensuite oxydée dans l'acide sulfurique concentré pour donner l'analogue carboxamide (**72**) qui, par attaque nucléophile sur le chlorure de l'acide pentanoïque suivie d'une cyclisation intramoléculaire dans la potasse méthanolique, fournit le produit attendu (**73**).

Réaction 49 : Etape finale de la synthèse de l'irbésartan sur phase solide.



La substitution nucléophile du bromure d'alkyle sur phase solide a été effectuée à partir de 2-butyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one (**73**) préalablement activé par de l'hydrure de sodium (Réaction 49). Cette substitution est catalysée par l'iodure de tétrabutylammonium pour échanger l'iode par le brome *in situ*. Les analyses LCMS montrent que le 2-Butyl-3-[2'-(tétrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one (Irbésartan, **74**) est obtenu avec une pureté satisfaisante (Figure 111).

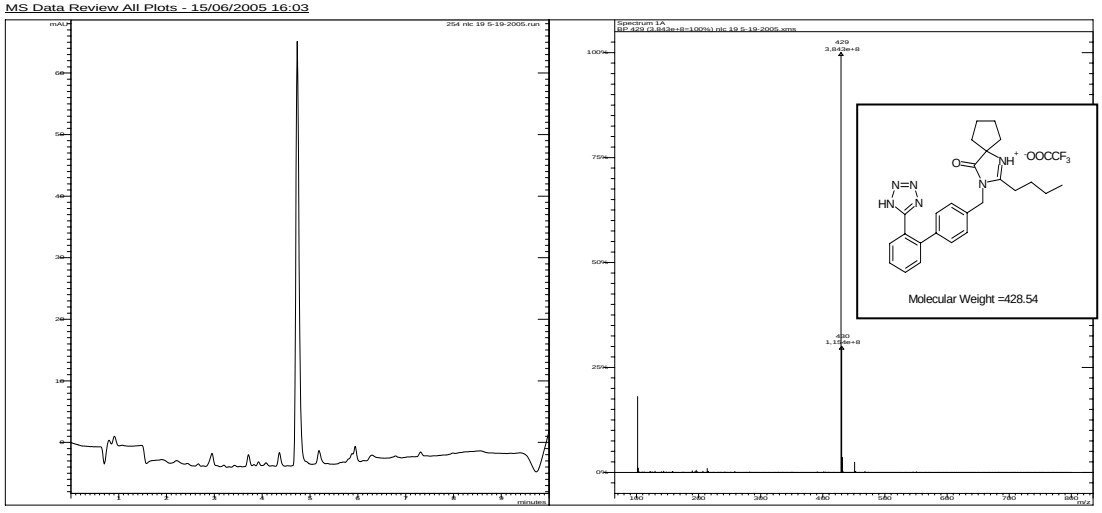


Figure 111 : Chromatogramme et spectre de masse de l'Irbésartan décroché après 4 étapes synthétiques sur résine Tentagel AC S (Brut réactionnel).

2) Conclusion

Dans ces travaux, nous avons mis au point de nouvelles méthodes de synthèse qui ont permis la conception de synthons biphényltétrazole dont la formation est critique dans la structure des sartans. Ces travaux ont permis l'obtention, selon une nouvelle méthode, du motif biphényltétrazole par réaction de Suzuki-Miyaura activée par irradiation micro-onde sans protection préalable du tétrazole (Figure 112).[90] Nous avons également mis au point une nouvelle méthode de greffage du tétrazole et de la réaction de Suzuki-Miyaura sur phase solide. Enfin, l'ensemble de ces travaux a conduit à la première synthèse de l'irbésartan sur support solide (Figure 113).

Figure 112 : Schéma général de la synthèse du motif biphényltétrazole par réaction de Suzuki-Miyaura au micro-onde.[90]

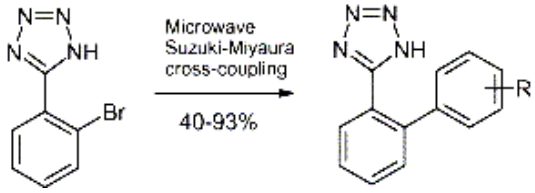
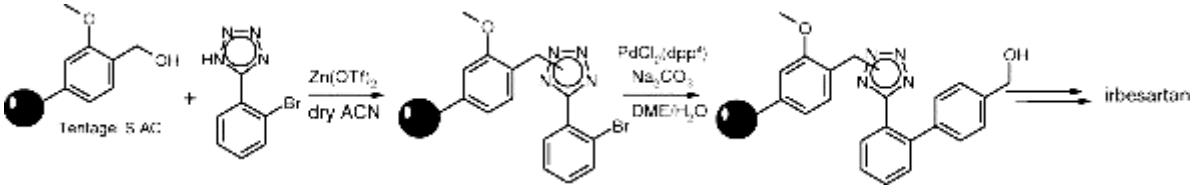


Figure 113 : Schéma général de la synthèse du motif biphényltétrazole sur phase solide par réaction de Suzuki-Miyaura finalisée par l'obtention de l'irbésartan.[94]



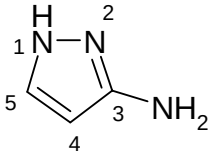
90. Cousaert, N.; Toto, P.; Willand, N.; Deprez, B., Efficient, protection-free Suzuki-Miyaura synthesis of ortho-biphenyltetrazoles. *Tetrahedron Letters* **2005,** 46, (38), 6529-6532.

94. Cousaert, N.; Willand, N.; Gesquière, J.-C.; Tartar, A.; Déprez, B.; Deprez-Poulain, R., Original loading and Suzuki conditions for the solid-phase synthesis of biphenyltetrazoles. Application to the first solid-phase synthesis of irbesartan. Ibid.**2008,** 49, (17), 2743.

III. Conception de nouveaux inhibiteurs d' AT1

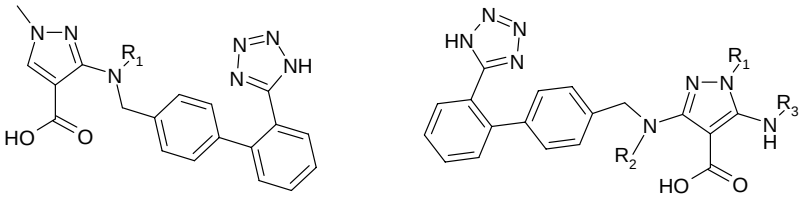
Dans le cadre de la conception de nouveaux antagonistes du récepteur AT1, nous nous sommes intéressés au motif amino pyrazole (Figure 114) en tant qu'hétérocycle azoté pouvant remplacer, par exemple, le dérivé spiranique présent dans l'irbésartan.

Figure 114 : Fonction amino pyrazole.



Une recherche dans la base *MDL Drug Data Report* (MDDR) a permis de mettre en évidence d'autres structures comprtant ce motif et actives sur AT1 (Figure 115).

Figure 115 : Formule générale des aminopyrazoles de la littérature. (WO 9422838;941013)



La structure finale des composés dont la synthèse est envisagée possède une fonction biphényltétrazole fixée en position 1 sur l'aminopyrazole (Figure 116). L'azote en position 3 est acétylé afin de permettre la fixation régiosélective de la fonction biphénylique sur l'azote 1 de l'amino-pyrazole sachant que, même acétylé, cet azote peut servir de site réactif dans les réactions cuprocatalysées de Buchwald. Enfin, la position 4 porte une fonction ester qui peut libérer une fonction acide. Le schéma réactionnel est présenté sur la Figure 117.

Figure 116 : Structure générale des aminopyrazoles envisagés.

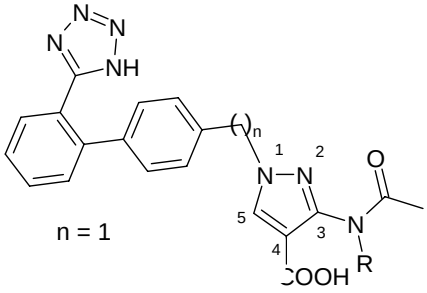
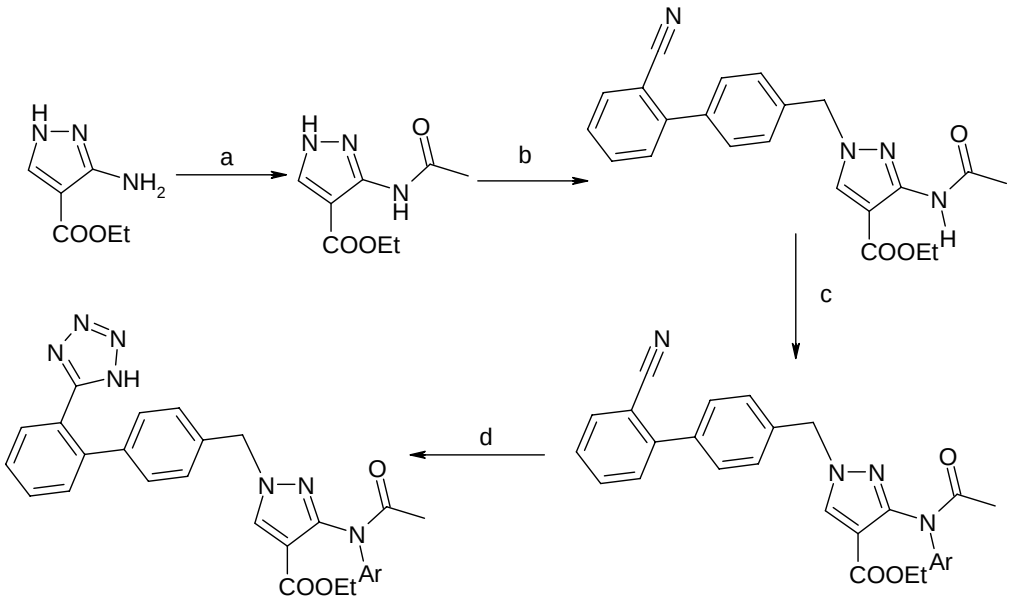


Figure 117 : Synthèse générale.



a) Chlorure d'acétyle, reflux, 1 heure puis H_2O 18 heures à T° ambiante. b) Br-R, NaH, DMF, T°ambiante, 18 heures. c) I-Ar, CuI, *Trans-N,N'*-dimethyl-cyclohexane-1,2-diamine, dioxane reflux, 16-48 heures. d) $(CH_3)_3SiN_3$, (nBu)2SnO, toluène, reflux, 60 heures.

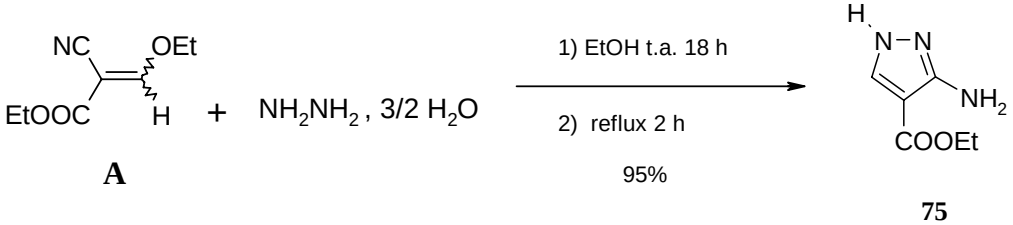
A. Synthèse des aminopyrazoles

La préparation des molécules envisagées nécessite la synthèse des dérivés aminopyrazoles qui doivent ensuite être acylés et alkylés ou arylés de manière régiosélective.

1) Synthèse du 3-amino-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle

Le 3-amino-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (**75**) a été synthétisé suivant une méthode inspirée des travaux de Nagahara et al.[95] Il est obtenu avec un rendement satisfaisant par une réaction d'addition-élimination de l'hydrazine hydratée sur l'éthoxyméthylènecyanoacétate d'éthyle (**A**), suivie d'une cyclisation du composé linéaire résultant conduite au reflux de l'éthanol (Réaction 50).

Réaction 50 : Synthèse du 3-amino-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle.



A **75**

95. Nagahara, K.; Takagi, K.; Ueda, T., *Chem. Pharm. Bull.* **1976,** 24, 2880-2882.

2) Synthèse du 1-phényl-3-amino-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle

L'obtention des phényl-3-amino-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle provient de la condensation d'hydrazines monoalkylées sur le composé **A** donnant de façon exclusive le 5-amino-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle substitué en position 2. Afin de synthétiser le 1-phényl-3-amino-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle substitué en position 1, il faut utiliser une technique permettant d'orienter la réaction pour que l'attaque de Michaël sur le composé **A** soit réalisée par l'azote substitué (moins nucléophile).

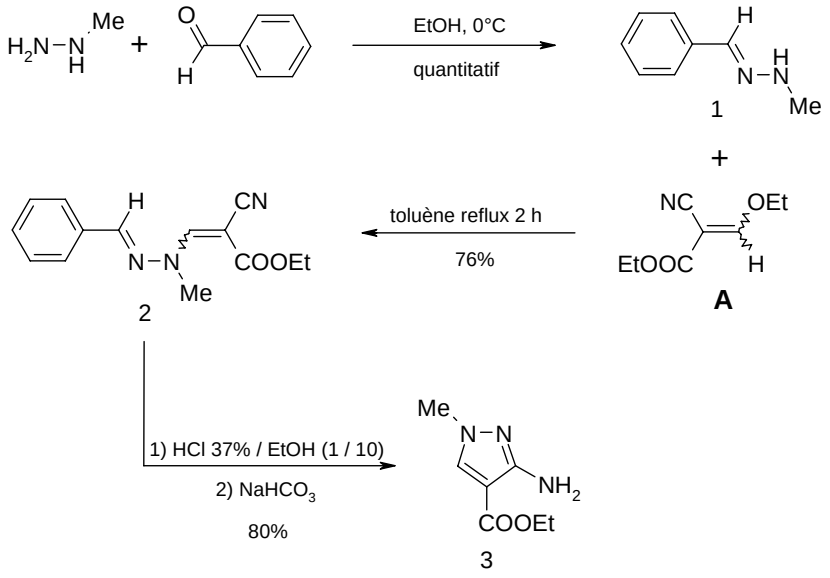
En 1959, Schmidt et al. ont décrit une synthèse efficace et rapide du 1-méthyl-3-aminopyrazole-4-carboxylate d'éthyle (**3**).[96] Elle s'effectue en trois étapes (Réaction 51) :

- formation de l'hydrazone **1** par condensation de la méthylhydrazine et du benzaldéhyde.

- réaction de l'hydrazone **1** avec le composé **A**.

- cyclisation du composé **2** résultant en milieu acide dans l'éthanol, par hydrolyse de la fonction imine.

Réaction 51 : Réactions de synthèse du 1-méthylaminopyrazole.

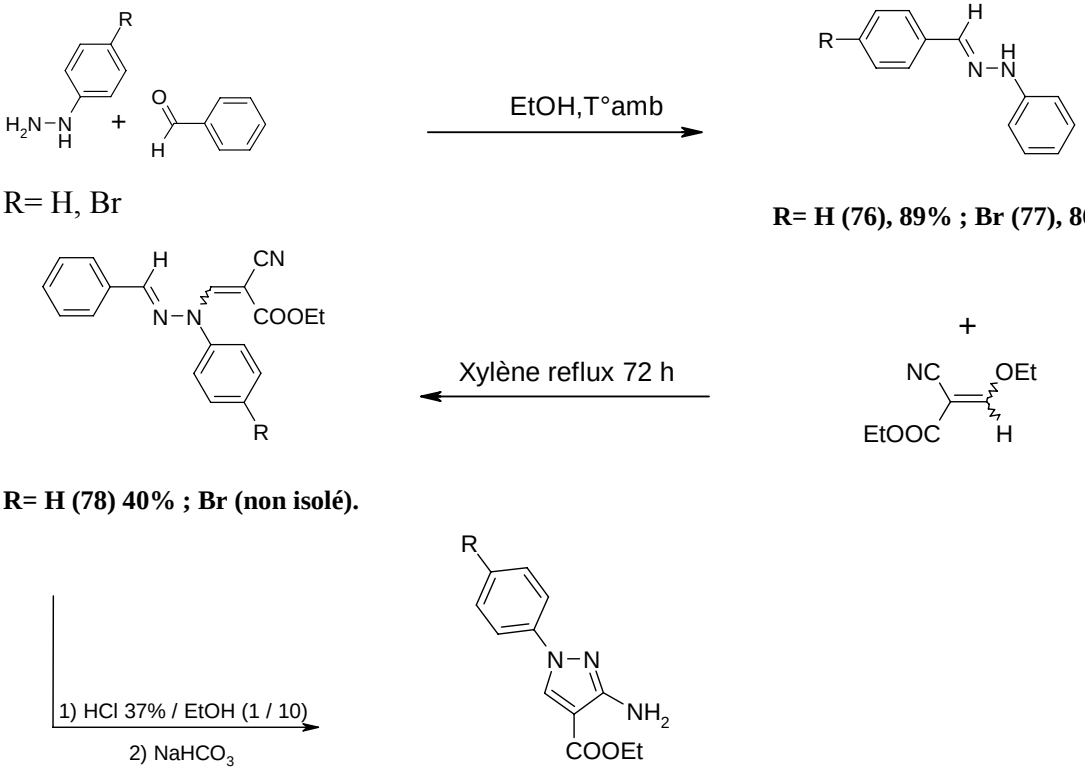


Massa et al. ont décrit la synthèse des 1-phénylaminopyrazoles à partir de la phénylhydrazone. Ils ont employé le xylène à reflux pour l'attaque de Michaël. En nous inspirant de ces conditions, nous avons synthétisé le produit **79,** puis le produit **80**. La synthèse du composé **79** a servi de modèle pour mettre au point des conditions opératoires optimales. Le produit **79** formé précipite à froid dans le xylène. Le solide obtenu après

96. Schimdt, K.; Eichenberger, K.; Wilhelm, M.; Druey, J., Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe Pyrazolo-pyrimidine III. Paraxanthin- Theobromin- and Theophyllin analoga der Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-reihe. *Helv. Chem. Acta.* **1959,** 42, 349.

filtration est placé dans l'acide chlorhydrique concentré pour induire la réaction de déprotection associée à la cyclisation intramoléculaire (Réaction 52).[97]

Réaction 52 et Réaction 53 : Synthèse des 1-phénylaminopyrazole.



R = H (79) 60% ; Br (80), 15%.

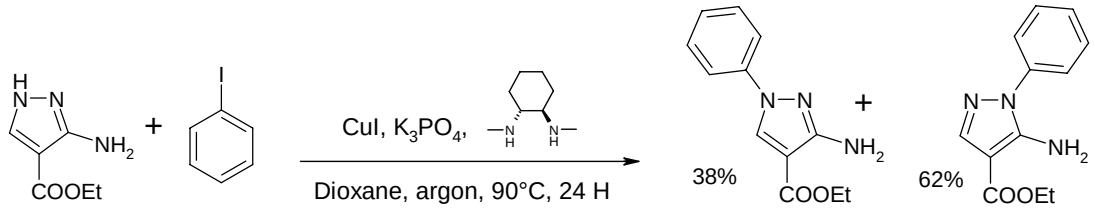
L'obtention du produit **80** avec un rendement de seulement 15 % s'explique par la formation de nombreux produits secondaires lors de l'étape d'attaque nucléophile dans le xylène au reflux. De plus, l'intermédiaire réactionnel n'a pas précipité dans le xylène à froid et n'a pu être isolé ce qui a augmenté la difficulté de purification du produit final (**80**).

Face à ce rendement décevant, il a été envisagé une seconde voie de synthèse passant par les conditions cuprocatalysées de Buchwald pour l'arylation du pyrazole.[98] Un essai a été effectué afin de déterminer la faisabilité de la réaction avec le 3-amino-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle en présence d'iodobenzène associé au phosphate de potassium anhydre, d'iodure de cuivre et de 1,2-*trans*-di-méthylaminocyclohexane en quantité catalytique (Réaction 54).

97. Massa, S.; Mai, A.; Artico, M., Synthesis of 1H,4H-Pyrazolo[4,3-b]pyrrolizine and 2H,4H-Pyrazole[4,3-b]pyrrolizine Derivates. *J.Het.Chem* **1990,** 27, 1805.

98. Antilla, J. C.; Baskin, J. M.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L., Copper-Diamine-Catalyzed N-Arylation of Pyrroles, Pyrazoles, Indazoles, Imidazoles, and Triazoles. *J. Org. Chem.* **2004,** 69, (19), 6514-6514.

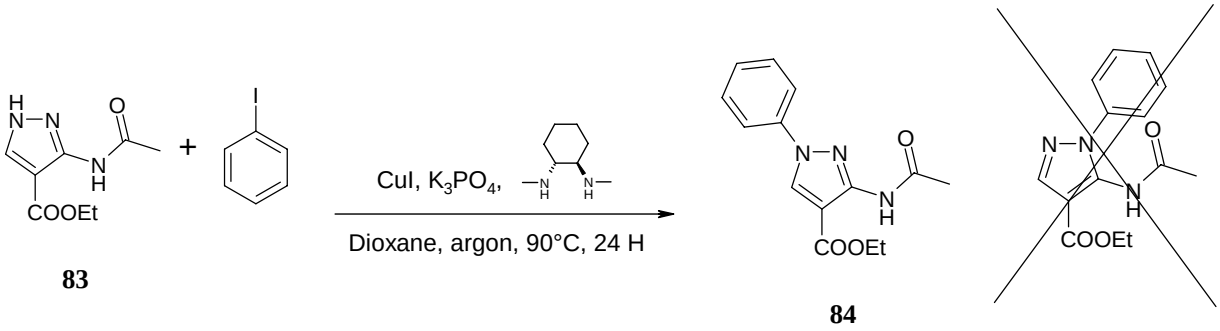
Réaction 54 : Arylation du 3-amino-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle.



81 **82**

La conversion est totale après 24 heures. Il se forme deux produits (**81** et **82)** avec des rendements respectifs de 38 % et de 62%. Les deux composés ont été isolés et la position du cycle aromatique a été confirmée par une étude RMN NOESY.

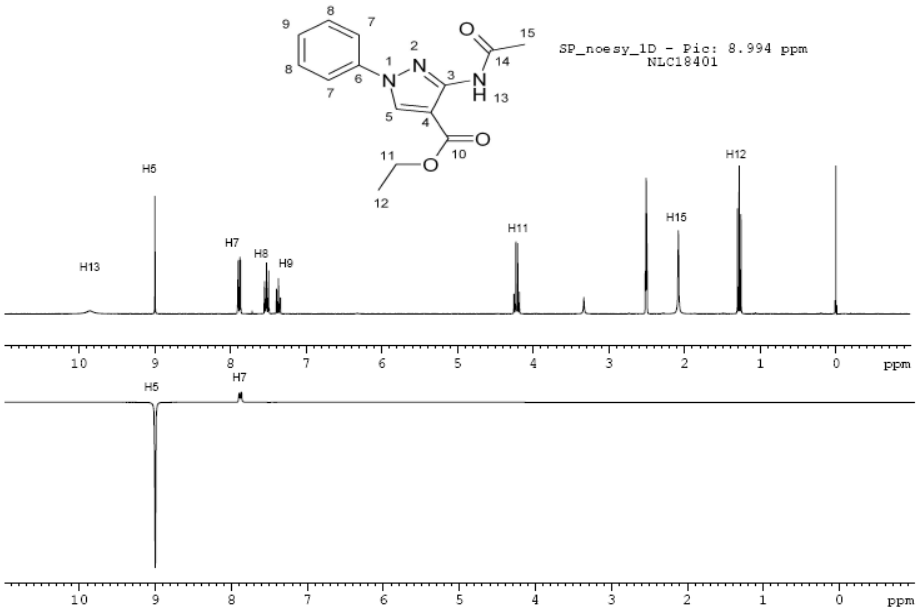
Réaction 55 : Arylation du 3-acétylamino-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle.



83 **84** **Non formé**

A la fin de la réaction, un seul produit a été formé (**84**) avec un rendement de 74%. Celui-ci a été isolé et la position de la fonction aromatique a été confirmée par une étude RMN NOESY (Figure 118).

Figure 118 : Spectre RMN NOESY du produit 84.



La régiosélectivité observée au cours de cette réaction peut s'expliquer par l'encombrement de la fonction N-acétyle sur l'azote en position 2. Pour obtenir le 1-phényl-3-acétylaminopyrazole-4-carboxylate d'éthyle halogéné en position 4 du noyau aromatique, nous avons employé des conditions de synthèse mises au point au laboratoire en faisant réagir un dihalogénobenzène dans une réaction de Ullmann en tandem avec une réaction de Finkelstein .[99] La première étape de cette réaction est l'arylation du pyrazole par l'intervention d'iodure d'aryle. Le bromure d'aryle est ensuite substitué à nouveau par l'iodure pour donner le composé **86**.

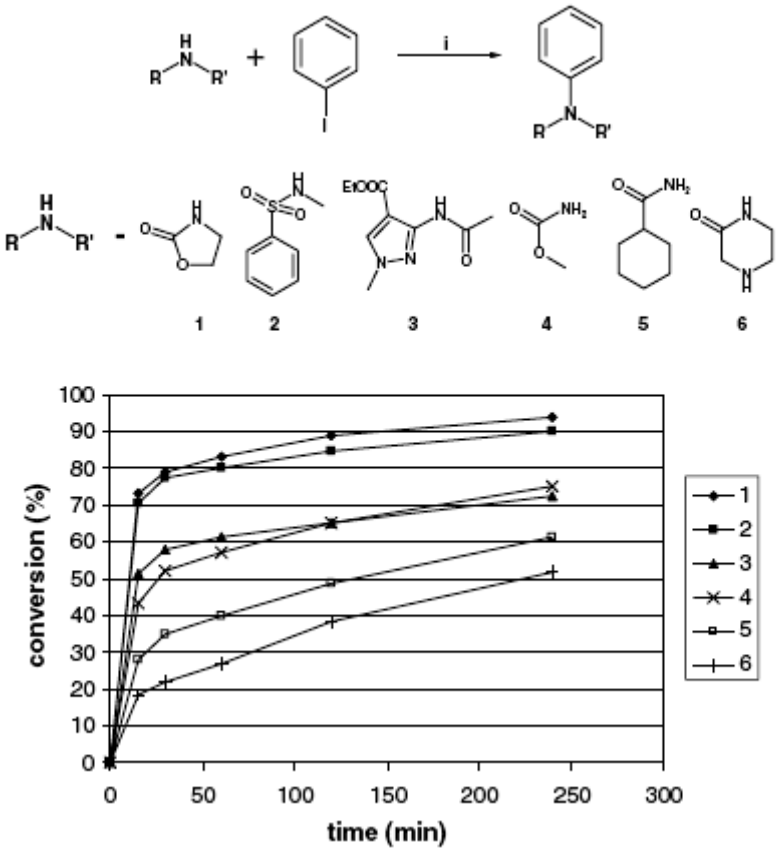
L'étude de la réactivité des atomes d'azote portant un hydrogène acide (

Figure 119), pouvant réagir dans les réactions de Ullmann, a permis d'établir des réactions multi composantes entre différentes fonctions de type «amide-like» et un dihalogénobenzène.[100]

99. Toto, P.; Gesquiere, J.-C.; Deprez, B.; Willand, N., Synthesis of N-(iodophenyl)-amides via an unprecedented Ullmann-Finkelstein tandem reaction. *Tetrahedron Letters* **2006,** 47, (7), 1181-1186.

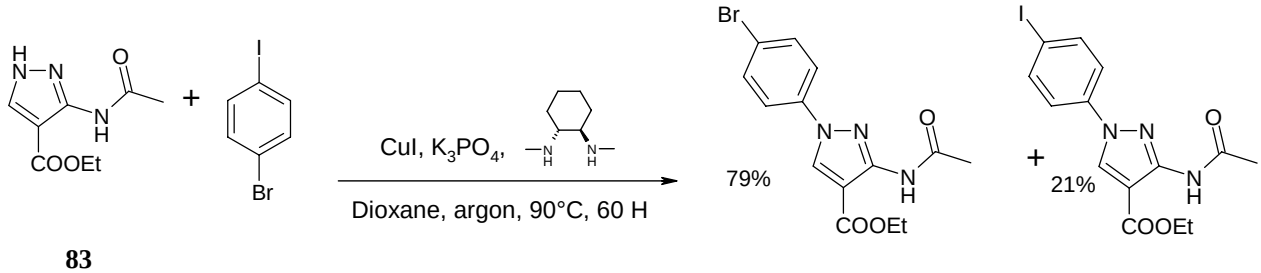
100. Toto, P.; Gesquiere, J.-C.; Cousaert, N.; Deprez, B.; Willand, N., UFU (`Ullmann-Finkelstein-Ullmann'): a new multicomponent reaction. *Tetrahedron Letters* **2006,** 47, (28), 4973-4978.

Figure 119 : Représentation graphique des vitesses d'arylation sur différentes structures type « amide ».



Nous avons adapté les conditions de la Réaction 55 pour obtenir le composé halogéné **86** (Réaction 56). Le composé **83** a été obtenu préalablement par acétylation de la fonction amine primaire portée par le pyrazole (Réaction 57).

Réaction 56 : Réaction tandem Ullmann/ Finkelstein sur le 3-acétylamino-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle.[99]



83 **85** **86**

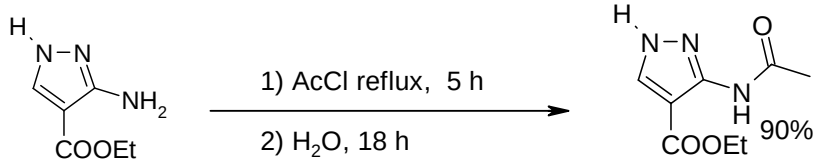
Dans cette réaction, l'étape d'arylation est terminée après 24 heures. Elle fournit 79% du produit **85** et 21% du produit **86**. Il est toutefois nécessaire de poursuivre le chauffage du

milieu pour augmenter la formation du produit **86**. Le produit **86** est alors obtenu avec un rendement de 60 % et une pureté de 93% (7% de **85**) après recristallisation dans le méthanol. L'hypothèse selon laquelle la réactivité des atomes d'azote du cycle pyrazole est plus élevée en conditions de Ullmann que la fonction amide a été confirmée (Réaction 56). Ces conditions facilitent considérablement la synthèse du 1-phényl-3-aminopyrazole.

3) Acylation de la fonction aniline

La protection de la fonction amine du 3-aminopyrazole-4-carboxylate d'éthyle sous forme d'acétamide a été effectuée dans le chlorure d'acétyle à reflux. Lors de la réaction, la majorité du composé est acétylée à la fois sur l'azote primaire et sur un azote intracyclique. Un traitement à l'eau permet ensuite d'isoler le produit **83** avec un excellent rendement (Réaction 57).

Réaction 57 : Acétylation du 3-aminopyrazole-4-carboxylate d'éthyle.

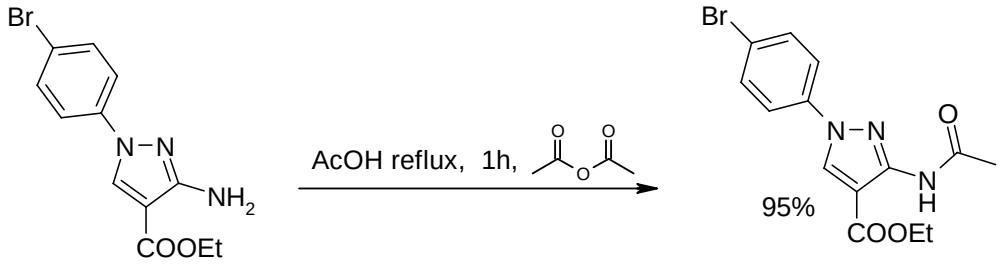


75 **83**

Avant que la synthèse du produit **84** ne soit au point, il a été nécessaire de pouvoir acétyler de manière efficace la fonction amine primaire. En effet, les conditions précédemment décrites d'acétylation dans le chlorure d'acétyle donnent un produit majoritaire acétylé deux fois qui reste stable dans l'eau et ne fournit pas le composé souhaité. L'anhydride acétique dans l'acide acétique constitue une autre méthode d'acétylation qui ne conduit pas au produit diacétylé (Réaction 58).[100]

100. Toto, P.; Gesquiere, J.-C.; Cousaert, N.; Deprez, B.; Willand, N., UFU (`Ullmann-Finkelstein-Ullmann'): a new multicomponent reaction. *Tetrahedron Letters* **2006,** 47, (28), 4973.

Réaction 58 : Formation du produit 85.

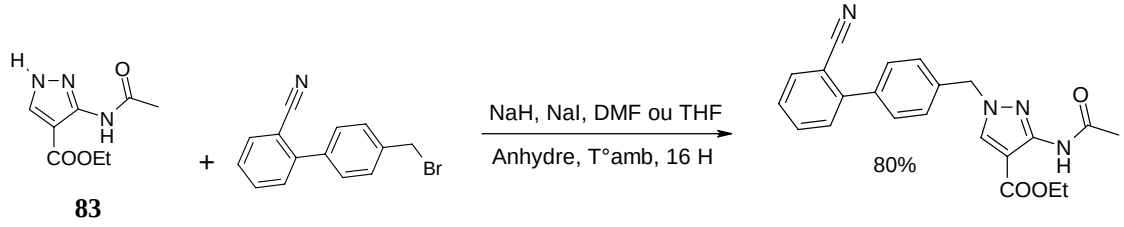


80 **85**

4) Substitution nucléophile sélective sur l'azote en position 1

A partir du composé **83**, une substitution nucléophile du 4'bromométhyl-2-cyanobiphényle est effectuée sur la position 1 du pyrazole (Réaction 59).

Réaction 59 : Substitution nucléophile du 3-acétylaminopyrazole-4-carboxylate d'éthyle.



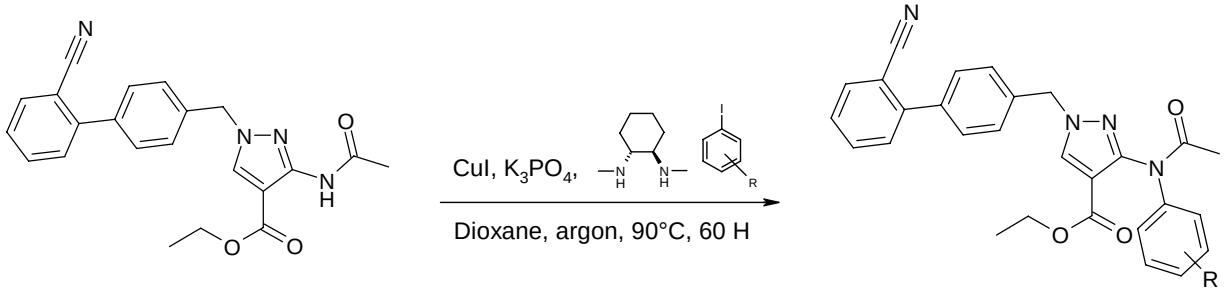
83 **87**

La régiosélectivité de l'attaque nucléophile correspond à l'observation effectuée lors de la réaction de Ullmann sur le 3-acétylaminopyrazole-4-carboxylate d'éthyle (Réaction 55).

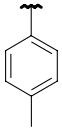
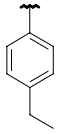
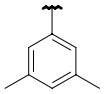
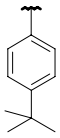
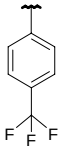
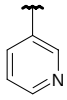
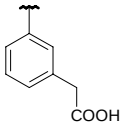
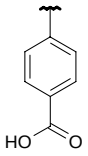
5) Réaction de Ullmann sur l'acétylaminopyrazole

Le produit **87** obtenu, la réaction d'arylation cuprocatalysée de Buckwald, dérivée de la réaction de Ullmann, a été employée afin d'aryler la fonction amide.

Réaction 60 : Arylation de l'amide.



87 **88-97**

Aryle iodé	Conversion en (%)[a]	Rendement (%)	Aryle iodé	Conversion en (%)[a]	Rendement (%)
 **88**	100	55	 **89**	100	66
 **90**	100	63	 **91**	100	79
 **92**	100	58	 **93**	100	82
 **94**	100	75	 **95**	100	51
 **96**	30	11	 **97**	19	8

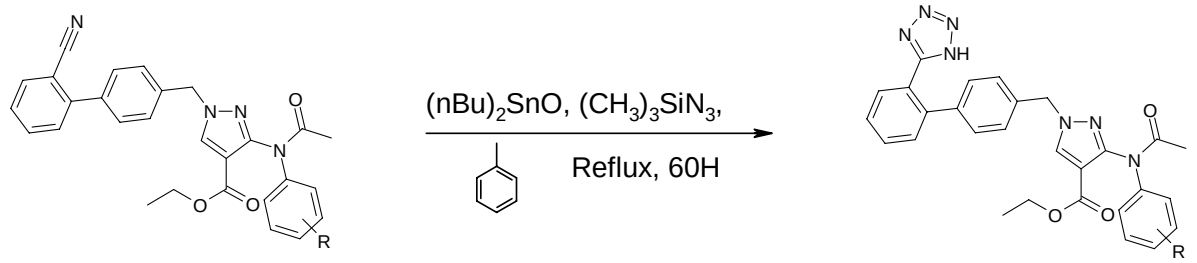
[a] Le taux de conversion a été déterminé à 215 nm par HPLC.

La réaction se déroule de manière analogue pour tous les composés, exceptés pour les produits **96** et **97** qui sont obtenus avec des rendements médiocres. Ce fait est sûrement dû à l'incompatibilité d'une fonction carboxylate dans les conditions de la réaction Buchwald. Par ailleurs, la réaction a été tentée avec le 4-iodophénol sans qu'aucune conversion ne soit constatée. Enfin, les essais tentés avec des 2-iodoaryles se sont soldés par des échecs probablement liés à un encombrement trop important.

6) Synthèse du motif biphényltétrazole

La fonction tétrazole a été synthétisée en appliquant les conditions décrites par Wittenberger et al.[43]

Réaction 61 : Synthèse de tétrazole selon le procédé de Wittenberg.[43]

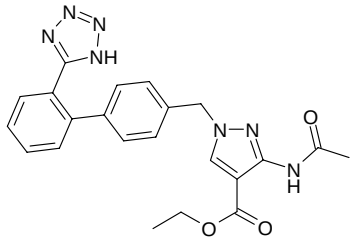


88-97 **98-107**

Aryle	Rendement (%)	Aryle	Rendement (%)	Aryle	Rendement (%)	Aryle	Rendement (%)
98	50	**99**	72	**100**	75	**101**	80
102	74	**103**	69	**104**	57	**105**	77
106	51	**107**	53				

D'une manière analogue, le produit **108** (qui ne porte pas de substituant aromatique sur l'azote de la fonction acétamide) a aussi été préparé à partir du composé **87**. Ceci afin d'évaluer l'importance de la présence d'un substituant aryle en cette position sur l'activité inhibitrice de AT1.

43. Wittenberger, S. J.; Donner, B. G., Dialkyltin oxide mediated addition of trimethylsilyl azide to nitriles. A novel preparation of 5-substituted tetrazols. *J. Org. Chem.* **1993,** 58, (15), 4139-4141.

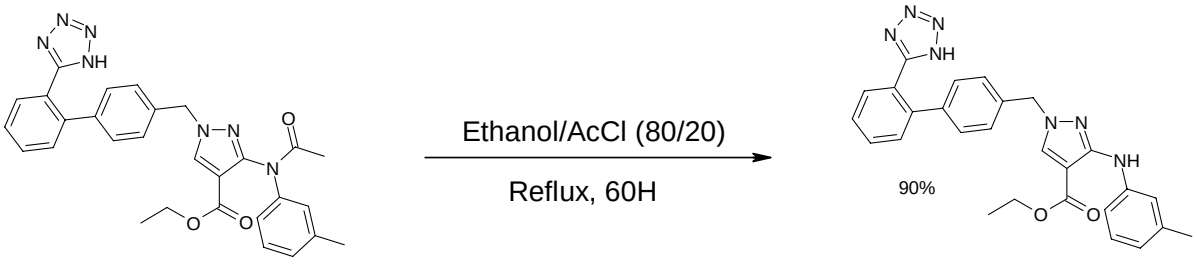


108

7) Désacétylation

Les produits souhaités ayant été obtenus, il nous a semblé intéressant de déterminer l'importance de la présence de la fonction acétyle pour ce qui concerne l'activité des produits vis-à-vis de AT1. Le produit **99** a été désacétylé pour conduire au composé **109**. Cette réaction a été réalisée en milieu acide puisque les conditions basiques sont incompatibles avec la conservation de la fonction ester éthylique (Réaction 62).

Réaction 62 : Désacétylation du produit 99.

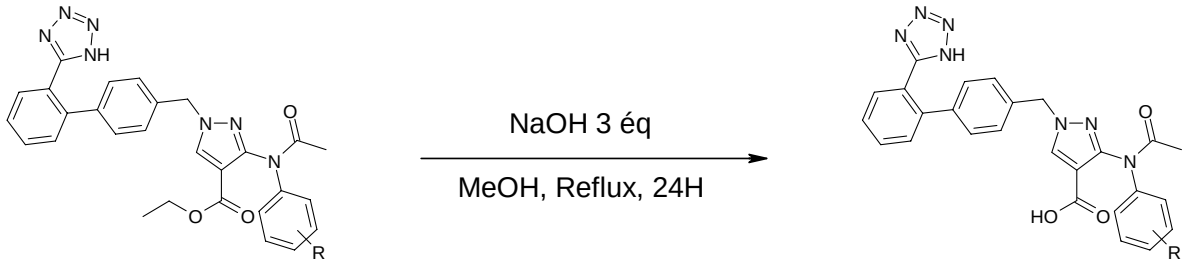


99 **109**

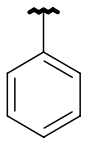
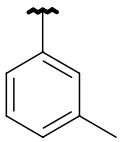
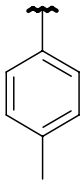
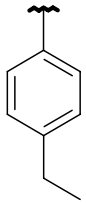
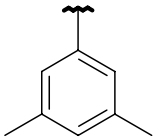
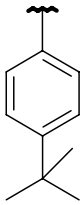
8) Saponification

Les composés les plus faciles à obtenir ont été saponifiés pour libérer la fonction acide. Il convient de signaler que dans certains cas, la réaction de désacétylation est inévitable et a même lieu avant la réaction de saponification en milieu basique.

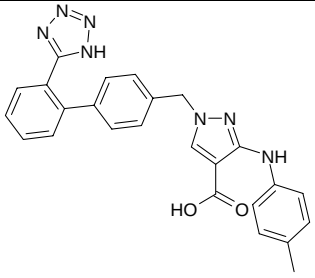
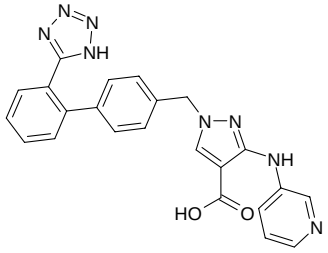
Réaction 63 : Saponification.



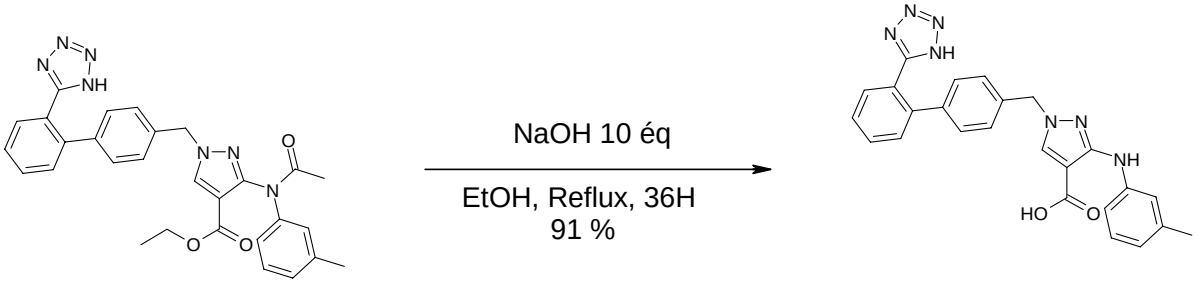
110-115

Aryle iodé	Rendement (%)	Aryle iodé	Rendement (%)	Aryle iodé	Rendement (%)
 **110**	52	 **111**	95	 **112**	40
 **113**	97	 **114**	68	 **115**	93

La réaction secondaire de désacétylation étant inévitable, les produits issus de la réaction de saponification et de désacétylation ont été isolés.

Produit	Rendement		Rendement
 **116**	32%	 **117**	96%

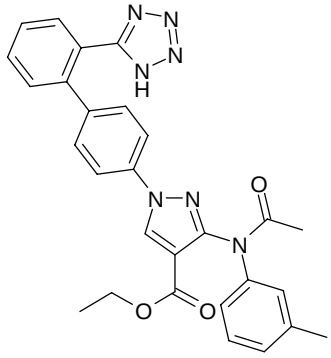
Réaction 64 : Réaction de désacétylation associé à la saponification.



89 **118**

Dans le but de pouvoir comparer l'acide **118** à son ester éthylique, le composé **109** a été synthétisé avec un rendement de 91%.

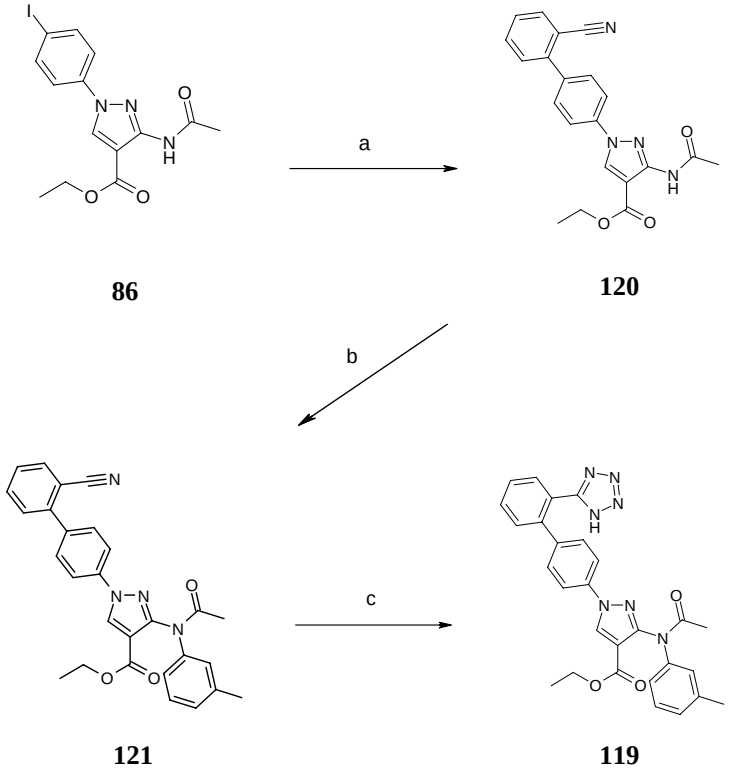
9) Synthèse du dérivé **119**, analogue « sans rotule » du produit **99**



119

La synthèse du dérivé **119** permet de mettre en évidence l'importance de la rotule entre le groupement biphényltétrazole et le cycle pyrazole. Cette synthèse est effectuée à partir du composé **86** par réaction de Suzuki (a), suivie d'une réaction d'arylation de Ullmann qui permet d'insérer le 3-iodotoluène sur la fonction amide (b). Le cycle tétrazole est synthétisé dans une ultime étape (c) (Figure 120).

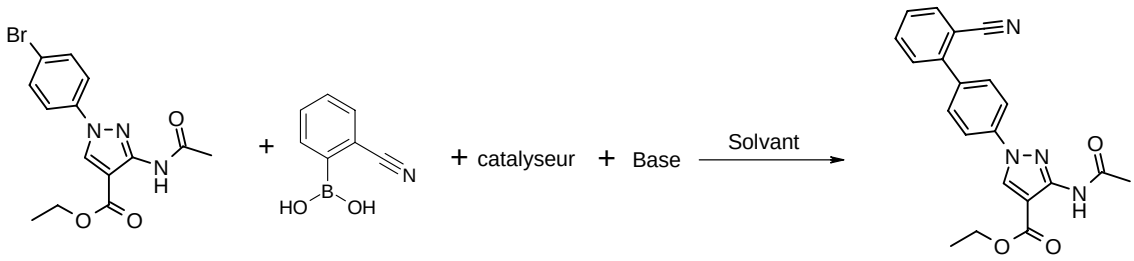
Figure 120 : Synthèse du composé 119.



86 **120** **121** **119**

Le couplage de Suzuki a été tenté à partir de l'acide 2-cyanophénylboronique et du composé **86** (Réaction 65). Toutes les conditions opératoires mises en œuvre (Tableau 21) avec cet acide boronique se sont malheureusement révélées inefficaces.

Réaction 65 : Réaction de Suzuki avec l'acide ortho-cyanoboronique.



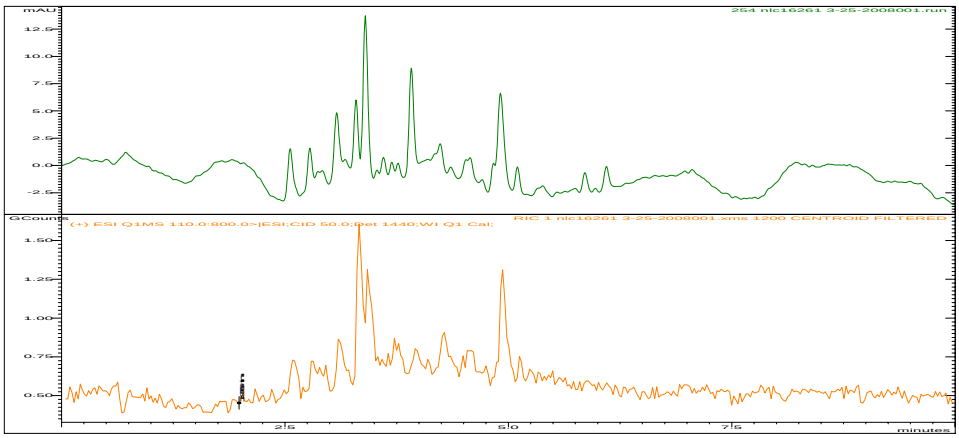
85 **120**

Tableau 21 : Essais de Suzuki avec l'acide 2-cyanophénylboronique.

Condition	Catalyseur	Solvants	Base	Température
1	$PdCl_2(dppf)$	DME/H_2O	Na_2CO_3	110°C (20 min, Micro-onde)
2	$PdCl_2(dppf)$	DMF	K_2CO_3	140°C (20min, Micro-onde)
3	$Pd[P(C_6H_5)_3]_4$	DME/H_2O	Na_2CO_3	Reflux (1h)
4	$Pd[P(C_6H_5)_3]_4$	Toluène/éthanol	K_2CO_3	Reflux (1h)
5	$PdCl_2(dppf)$	DME/H_2O	Na_2CO_3	Reflux (1h)
6	$PdCl_2(dppf)$	Toluène/éthanol	K_2CO_3	Reflux (1h)

L'origine de ce problème réactionnel est probablement liée à la dégradation de l'acide 2-cyanophénylboronique qui conduit à un milieu extrêmement complexe (Figure 121). La fragilité indésirable de cet acide boronique a déjà été soulignée par Urawa et al.[101]

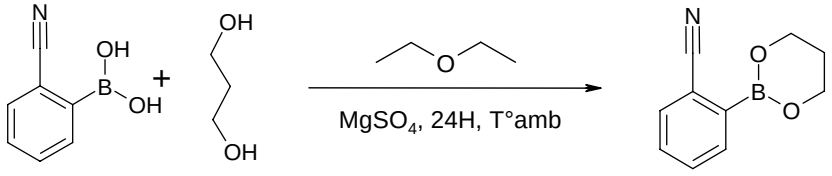
Figure 121 : LCMS de l'essai 1 de Suzuki.



101. Urawa, Y.; Miyazawa, M.; Ozeki, N.; Ogura, K., A Novel Methodology for Efficient Removal of Residual Palladium from a Product of the Suzuki-Miyaura Coupling with Polymer-Supported Ethylenediamine Derivatives. *Org. Process Res. Dev.* **2003,** 7, (2), 191-195.

A l'occasion de ces travaux, il a été montré que la fonction nitrile est hydrolysée vers 90°C par la fonction hydroxyle de l'acide boronique. Une solution consiste à former préalablement la fonction ester de l'acide ortho-cyanoboronique pour, ensuite, réaliser la réaction de Suzuki.

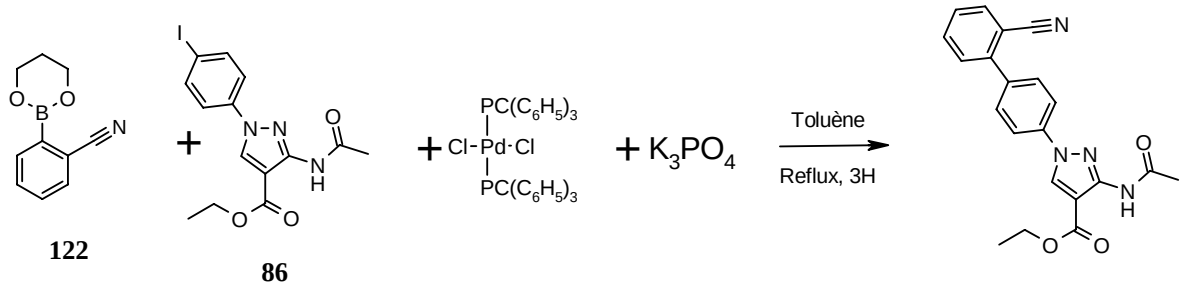
Réaction 66 : Estérification de l'acide boronique.



122

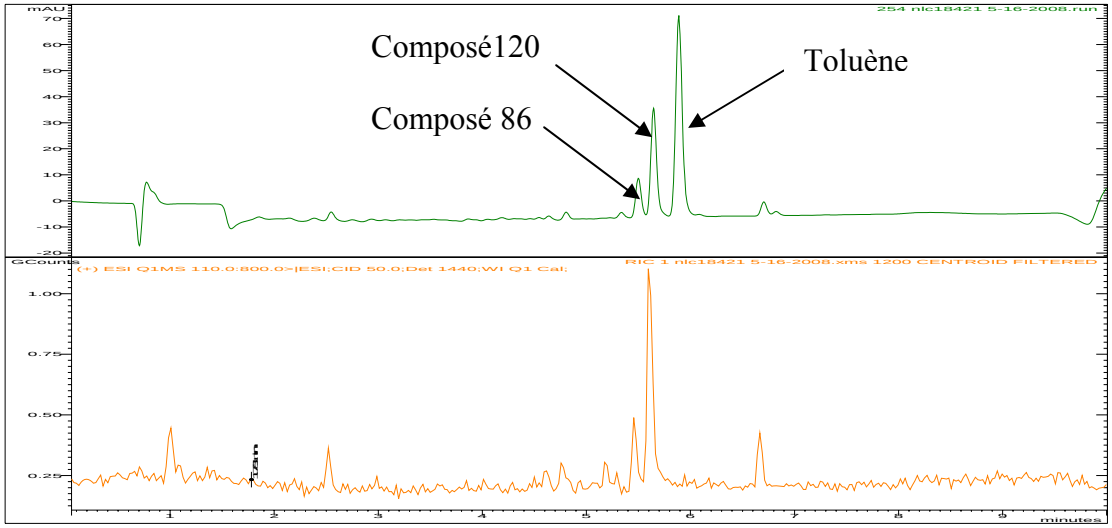
La synthèse de l'ester d'acide boronique est effectuée à partir de l'acide boronique en présence d'un diol en condition déshydratante (Réaction 66). L'ester boronique est obtenu avec un rendement faible dû à son instabilité. Afin d'optimiser nos conditions de synthèse, l'ester d'acide boronique a été formé dans le toluène à reflux en éliminant l'eau formée à l'aide d'un appareil de Dean et Stark. Après 24 heures, les autres réactifs nécessaires à la réaction de Suzuki sont ajoutés au milieu. La réaction est terminée après trois heures et permet d'obtenir le produit attendu à côté d'une petite quantité de sous produits (Figure 122).

Réaction 67 : Synthèse de Suzuki du composé 119.



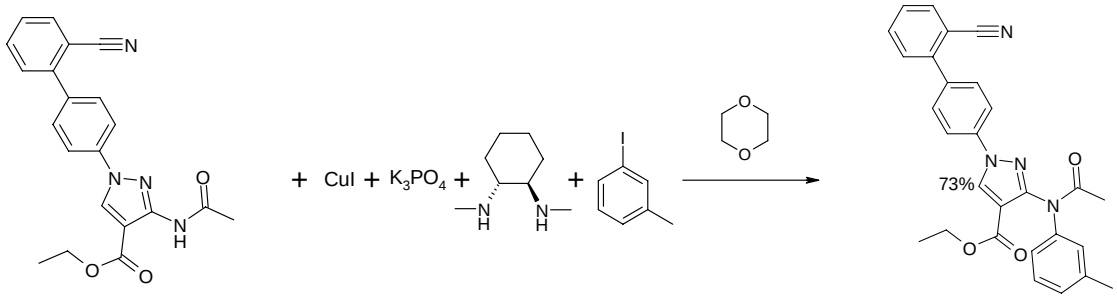
122 **86** **120**

Figure 122 : LCMS du milieu réactionnel au bout de 2 heures (après formation de l'ester d'acide boronique).



Le produit biphénylique (**120**) étant obtenu, la fonction amide a été arylée (Réaction 68), puis la fonction tétrazole synthétisée (Réaction 69).

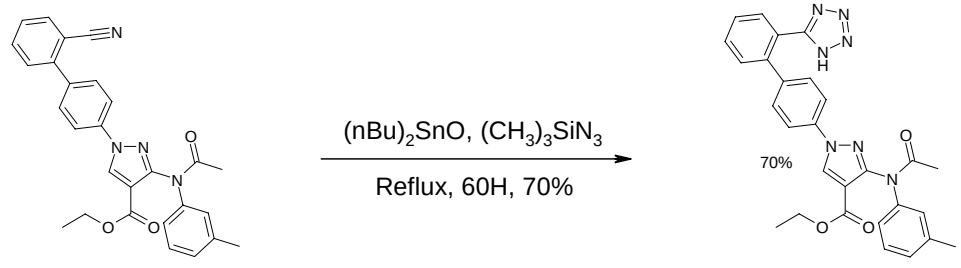
Réaction 68 : Réaction d'arylation.



120 **121**

Les conditions d'arylation du composé **120** sont identiques à celles employées précédemment.

Réaction 69 : Synthèse du cycle tétrazole.[43]

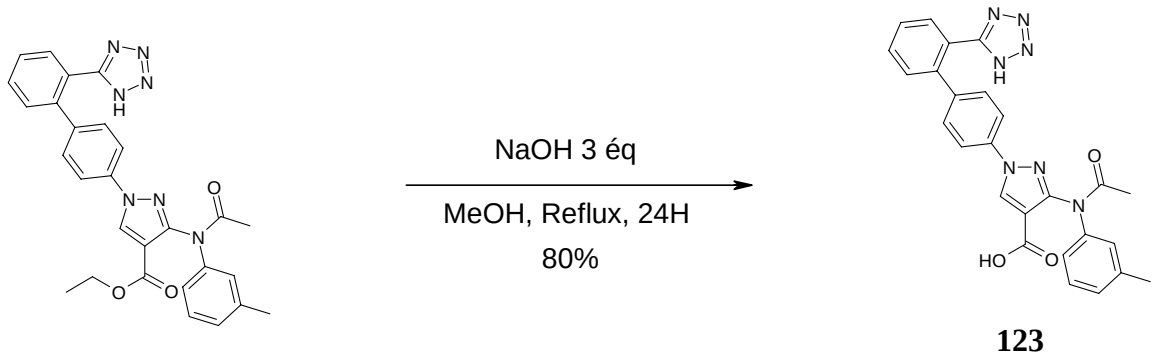


121 **119**

43. Wittenberger, S. J.; Donner, B. G., Dialkyltin oxide mediated addition of trimethylsilyl azide to nitriles. A novel preparation of 5-substituted tetrazols. *J. Org. Chem.* **1993,** 58, (15), 4139-4141.

Finalement, le composé **119** a été saponifié pour former la fonction acide et obtenir le composé **123** avec un rendement de 80%.

Réaction 70 : Saponification.

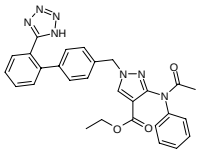
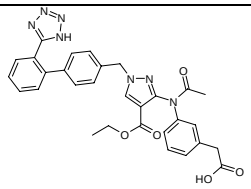
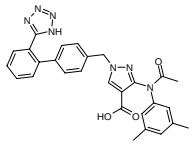
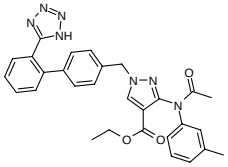
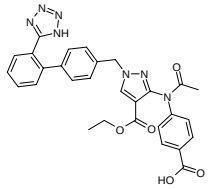
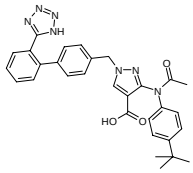
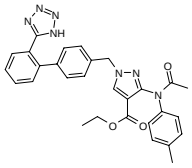
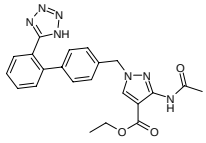
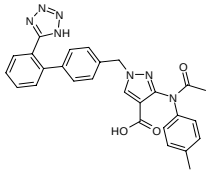
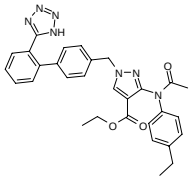
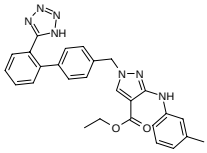
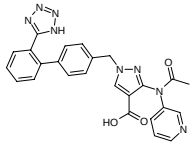
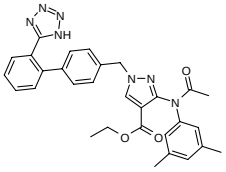
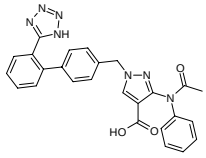
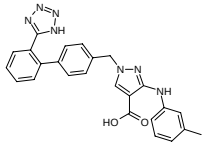
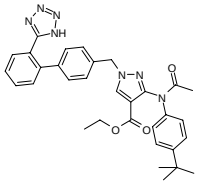
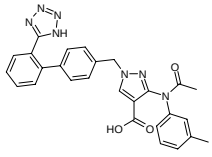
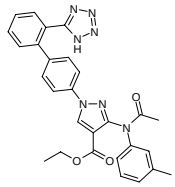
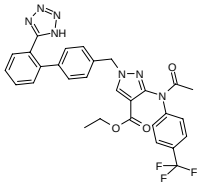
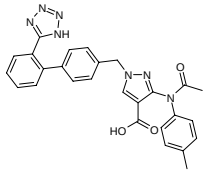
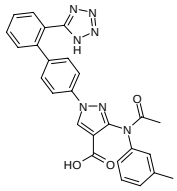
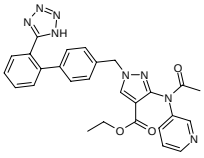
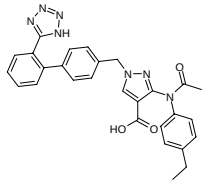


119

123

B. Bilan des tests biologiques sur le récepteur AT1

Tableau 22 : IC_{50} sur AT1.

N°	Structure	IC_{50} (µM)	N°	Structure	IC_{50} (µM)	N°	Structure	IC_{50} (µM)
98		2	**106**		1,3	**114**		NC
99		1,6	**107**		>10	**115**		NC
100		3,9	**108**		>10	**116**		NC
101		5,8	**109**		2,3	**117**		NC
102		1,9	**110**		NC	**118**		NC
103		NC	**111**		NC	**119**		NC
104		>10	**112**		NC	**123**		NC
105		>10	**113**		NC			

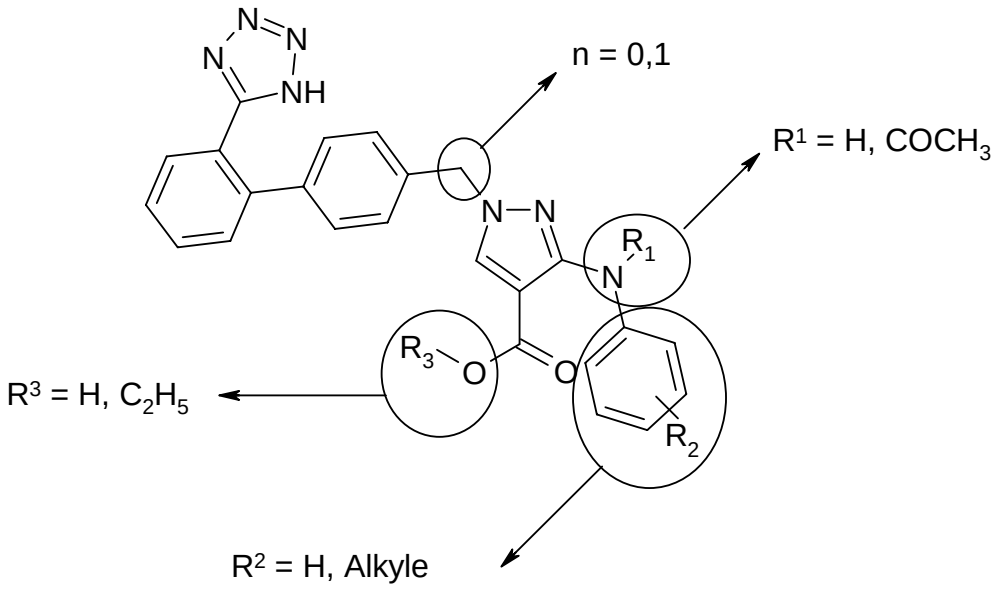
NC : la valeur d'IC_{50} n'est pas calculable. La courbe dose réponse montre moins de 25% d'activité à la plus haute concentration testée.

>Concentration : la valeur d'IC_{50} n'a pas été atteinte à la plus haute concentration. La courbe dose réponse montre moins de 50 % d'activité à la plus haute concentration.

C. Analyse des relations Structure-activité des inhibiteurs d'AT1

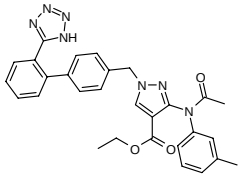
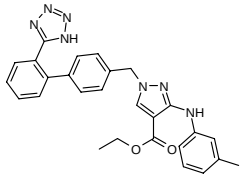
Dans toutes ces molécules, la fonction biphényltétrazole a été conservée. La rotule entre le cycle pyrazole et le groupement biphényle a été modifiée et la fonction acide carboxylique (ou ester) incorporée sur le noyau pyrazole. Enfin, l'importance de la présence de l'acétyle sur l'azote porté par le pyrazole a été évaluée dans quelques cas pour conduire à une première étude des relations structures-activités.

Figure 123 : Variation de la structure inhibitrice de AT1.



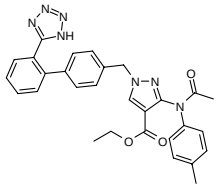
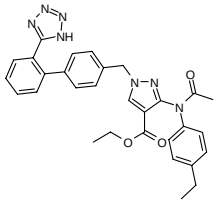
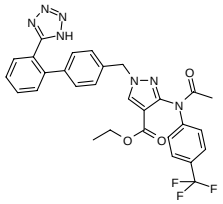
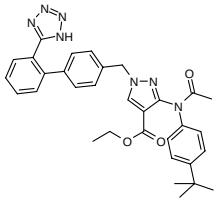
1) Modification de la partie R^1

La modification de la partie R^1 concerne la présence ou l'absence de la fonction acétyle sur l'azote situé en position 3 du pyrazole. On remarque que la différence d'activité entre les composés **99** et **109** est négligeable, ce qui suggère que la présence de l'acétyle en R^1 n'influence pas l'activité inhibitrice étudiée.

N°	Structure	IC_{50} (µM)	N°	Structure	IC_{50} (µM)
99		1,6	**109**		2,3

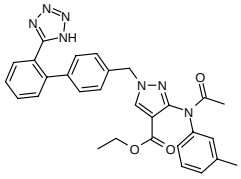
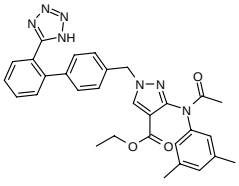
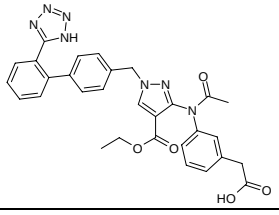
2) Modification de la partie R^2

La modification de la partie R^2 réside dans l'éventail de groupements présents sur la fonction aromatique insérée par réaction cuprocatalysée sur la fonction N-acétyle. On remarque que la présence d'un substituant R^2 en position para induit une diminution de l'affinité du produit pour sa cible.

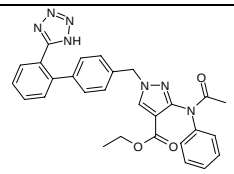
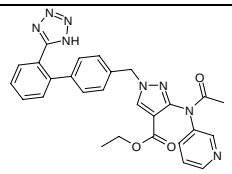
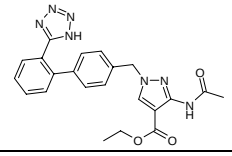
N°	Structure	IC_{50} (µM)	N°	Structure	IC_{50} (µM)
100		3,9	**101**		5,8
104		>10	**103**		NC

NC : la valeur d'IC_{50} n'est pas calculable. La courbe dose réponse montre moins de 25% d'activité à la plus haute concentration testée.

La présence d'un substituant R^2 en position méta montre une activité plus intéressante sur AT_1 et permet à R^2 d'être plus volumineux.

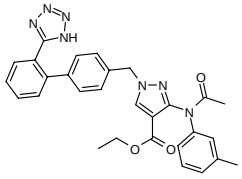
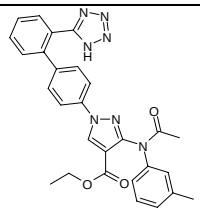
N°	Structure	IC_{50} (µM)	N°	Structure	IC_{50} (µM)
99		1,6	**102**		1,9
106		1,3			

Enfin, la différence d'activité obsevée entre les composés **98**, **105** et **108** montre que la présence d'un noyau aromatique sans charge protonable est indispensable à l'activité.

N°	Structure	IC_{50} (µM)	N°	Structure	IC_{50} (µM)
98		2	**105**		>10
108		>10			

3) Présence de la « rotule »

La comparaison des activités observées avec les composés **99** et **119** confirment que la présence d'une « rotule » entre le groupement biphényle tétrazole et le pyrazole est indispensable pour obtenir une activité inhibitrice sur AT_1.

N°	Structure	IC_{50} (µM)	N°	Structure	IC_{50} (µM)
99		1,6	**119**		NC

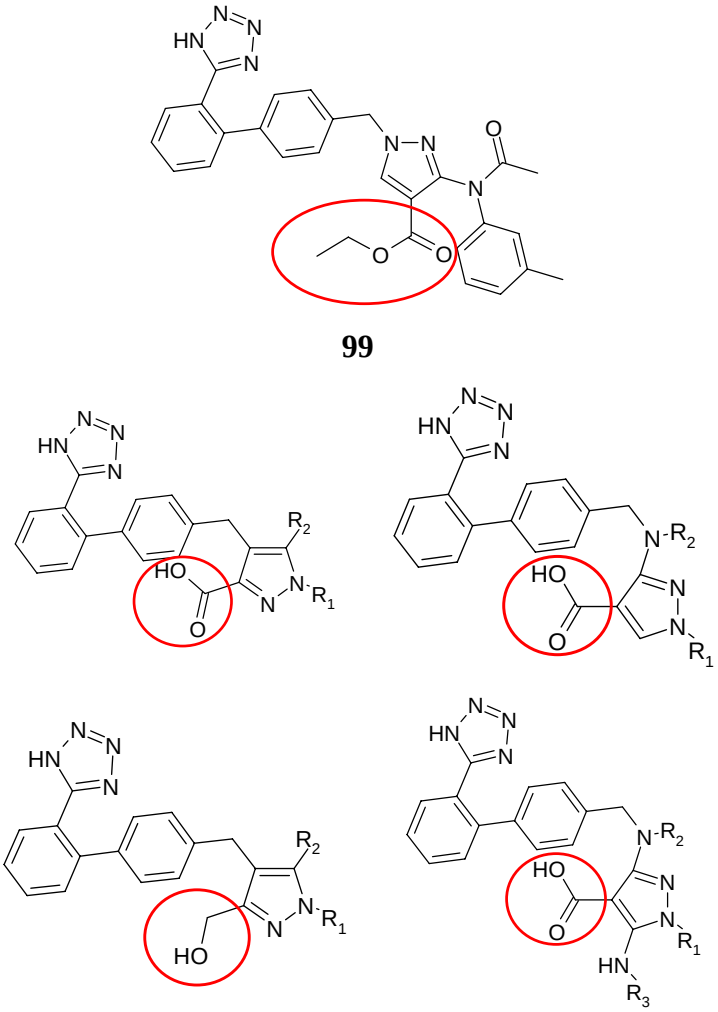
NC : la valeur d'IC_{50} n'est pas calculable. La courbe dose réponse montre moins de 25% d'activité à la plus haute concentration testée.

4) Modification de la partie R^3

La modification de la partie R^3 réside dans la protection de la fonction acide carboxylique en position 4 du cycle pyrazole par une fonction ester éthylique. L'absence de la fonction ester se traduit par une inactivité de nos produits sur AT_1. Nous supposons que la fonction ester doit se retrouver dans une poche hydrophobe de AT_1 incompatible avec la présnce d'une fonction acide carboxylique.

Cette hypothèse semble être confirmée par l'étude structurale de plusieurs produits de type « pyrazole » portant une fonction biphényle tétrazole qui s'avèrent actifs sur AT_1 (Tableau 23).

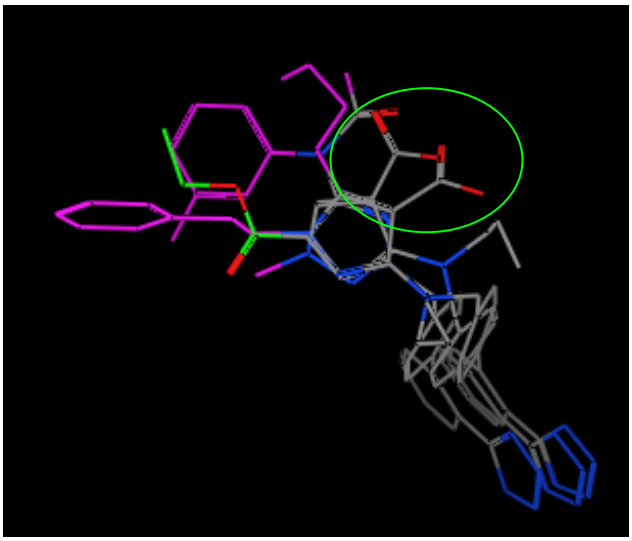
Tableau 23 : Comparaison structurale d'inhibiteurs d'AT_1.



99

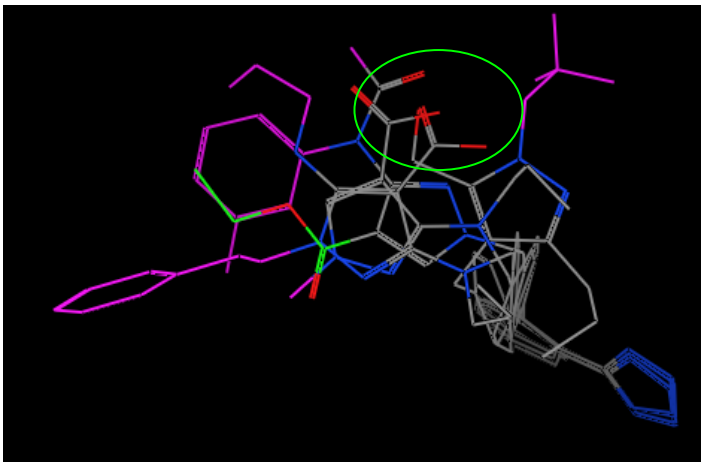
Des travaux de modélisation ont montré, par superposition des molécules actives sur AT_1 avec le produit **99,** une homologie de position entre la fonction ester du produit **99** et la chaîne hydrophobe des molécules mises en superposition.

Figure 124 : Superposition A d'inhibiteurs de AT_1 avec le programme MOE.



- La fonction ester du composé est colorée en vert dans cette superposition d'inhibiteurs pyrazole de AT_1.
- Les fonctions hydrophobes portées par le cycle pyrazole ont été colorées en violet.
- Les fonctions acides des inhibiteurs AT_1 sont présentes dans le cercle vert.

Figure 125 : Superposition B d'inhibiteurs de AT_1 avec le programme MOE.



- La fonction ester du composé est colorée en vert dans cette superposition d'inhibiteurs pyrazole de AT_1.
- Les fonctions hydrophobes portées par le cycle pyrazole ont été colorées en violet.
- Les fonctions acides des inhibiteurs AT_1 sont présentes dans le cercle vert.

Nous avons mis en œuvre des réactions cuprocatalysées permettant de décorer des motifs aminopyrazoles qui sont des pharmacophores intéressants. Les produits obtenus sont originaux et présentent une activité micromolaire sur AT1.

D. Conclusion sur la partie 3

Dans cette dernière partie, nous avons décrit la mise au point de nouvelles voies de synthèse de molécules d'intérêt thérapeutique possédant une fonction ortho biphényltétrazole caractéristique des sartans. Dans la première partie, nous nous sommes surtout orientés vers la conception du groupement biphényltétrazole selon un éventail de conditions variées tant en phase homogène qu'en phase solide. Dans la seconde partie, nous nous sommes surtout intéressés à la conception d'un nouvel inhibiteur de AT1 en nous appuyant sur l'expérience chimique décrite dans la première partie. Nous avons abouti à l'obtention d'un inhibiteur de AT1 (**99**) dont l'activité est de l'ordre du micromolaire en développant une voie de synthèse innovante.

Conclusion générale

L'objectif de ce travail était de développer de nouvelles voies d'accès à des produits acides potentiellement ligand du zinc dans le cadre d'un projet plus vaste mené au laboratoire sur deux cibles biologiques appartenant à la famille des métalloprotéases à zinc, l'aggrécanase et l'enzyme de conversion de l'angiotensine II.

La stratégie chimique utilisée a consisté à travailler sur phase solide en employant une résine chlorure de trityle. La synthèse a été effectuée à partir de dérivés aminoacides protégés par un carbamate de fluorénylméthyle ou d'éthylèneoxytriméthyle silicium permettant une déprotection en parallèle de la fonction amine une fois la fonction acide fixée à la résine. Nous avons constitué une chimiothèque de 400 composés. A partir de ces 400 produits, un hit a été identifié comme inhibiteur potentiel de l'aggrécanase 2. Des études de relations structures-activités d'analogues de ce hit sont actuellement en cours.

En parallèle, comme le tétrazole fait partie des fonctions chimiques potentiellement chélatantes du zinc et constitue une fonction « phare » dans le développement d'inhibiteurs du récepteur à l'angiotensine 2 (AT1), nous avons développé une nouvelle technique de greffage de tétrazole sur résine et synthétisé une chimiothèque « biphényltétrazole ».[90,102] Ces travaux ont permis la mise au point d'une nouvelle méthode de synthèse de ces biphényltétrazoles en phase homogène sous activation micro-onde[90] et d'une voie d'accès originale à ces mêmes dérivés biphényltétrazole en phase solide dont la synthèse de l'irbésartan constitue un exemple représentatif.[94]

Nous avons ensuite développé des dérivés biphényltétrazole pyrazole. Pour préparer cette famille de molécules, nous avons exploité les études effectuées sur la réaction de Buchwald que nous avons adaptée à nos composés.[100] De plus, ces mêmes travaux ont permis la mise au point d'une nouvelle réaction permettant d'obtenir des paraiodophénylpyrazoles en une seule étape. Cette réaction a permis d'ouvrir une nouvelle voie d'accès à des phénylpyrazoles originaux. Sept de ces produits ont montré une activité sur le récepteur AT1.

---

90. Cousaert, N.; Toto, P.; Willand, N.; Deprez, B., Efficient, protection-free Suzuki-Miyaura synthesis of ortho-biphenyltetrazoles. *Tetrahedron Letters* **2005,** 46, (38), 6529-6532.

94. Cousaert, N.; Willand, N.; Gesquière, J.-C.; Tartar, A.; Déprez, B.; Deprez-Poulain, R., Original loading and Suzuki conditions for the solid-phase synthesis of biphenyltetrazoles. Application to the first solid-phase synthesis of irbesartan. Ibid.**2008,** 49, (17), 2743-2747.

100. Toto, P.; Gesquiere, J.-C.; Cousaert, N.; Deprez, B.; Willand, N., UFU (`Ullmann-Finkelstein-Ullmann'): a new multicomponent reaction. Ibid.**2006,** 47, (28), 4973-4978.

102. Charton, J.; Cousaert, N.; Bochu, C.; Willand, N.; Deprez, B.; Deprez-Poulain, R., A versatile solid-phase synthesis of 3-aryl-1,2,4-oxadiazolones and analogues. Ibid.**2007,** 48, (8), 1479-1483.

Références bibliographiques

1. Abbenante, G.; Fairlie, D. P., Protease inhibitors in the clinic. *Med Chem* **2005,** 1, (1), 71-104.
2. Acharya, K. R.; Sturrock, E. D.; Riordan, J. F.; Ehlers, M. R., Ace revisited: a new target for structure-based drug design. *Nat Rev Drug Discov* **2003,** 2, (11), 891-902.
3. http://merops.sanger.ac.uk/, Merops, The Peptide Database. **2008**.
4. Gavras, H.; Brunner, H. R.; Laragh, J. H.; Sealey, J. E.; Gavras, I.; Vukovich, R. A., An angiotensin converting-enzyme inhibitor to identify and treat vasoconstrictor and volume factors in hypertensive patients. *N Engl J Med* **1974,** 291, (16), 817-21.
5. Roques, B. P., Le rôle de la chimie dans l'élucidation de mécanismes biologiques et le développement des médicaments. *l'actualité chimique* **2003**, 85-90.
6. Barrow, J. C.; Nantermet, P. G.; Stauffer, S. R.; Ngo, P. L.; Steinbeiser, M. A.; Mao, S. S.; Carroll, S. S.; Bailey, C.; Colussi, D.; Bosserman, M.; Burlein, C.; Cook, J. J.; Sitko, G.; Tiller, P. R.; Miller-Stein, C. M.; Rose, M.; McMasters, D. R.; Vacca, J. P.; Selnick, H. G., Synthesis and evaluation of imidazole acetic acid inhibitors of activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor as novel antithrombotics. *J Med Chem* **2003,** 46, (25), 5294-7.
7. Nagase, H.; Kashiwagi, M., Aggrecanases and cartilage matrix degradation. *Arthritis Res Ther* **2003,** 5, (2), 94-103.
8. Williams, T. A.; Corvol, P.; Soubrier, F., Identification of two active site residues in human angiotensin I-converting enzyme. *J Biol Chem* **1994,** 269, (47), 29430-4.
9. Ram, C. V.; Fenves, A., Clinical pharmacology of antihypertensive drugs. *Cardiol Clin* **2002,** 20, (2), 265-80.
10. White, M. C., *Pharmacotherapy* **1998,** 18, 588-599.
11. Schwartz, J. C.; Gros, C.; Lecomte, J. M.; Bralet, J., Enkephalinase (EC 3.4.24.11) inhibitors: protection of endogenous ANF against inactivation and potential therapeutic applications. *Life Sci* **1990,** 47, (15), 1279-97.
12. Richards, A. M.; Wittert, G. A.; Crozier, I. G.; Espiner, E. A.; Yandle, T. G.; Ikram, H.; Frampton, C., Chronic inhibition of endopeptidase 24.11 in essential hypertension: evidence for enhanced atrial natriuretic peptide and angiotensin II. *J Hypertens* **1993,** 11, (4), 407-16.
13. Black, R. A.; Rauch, C. T.; Kozlosky, C. J.; Peschon, J. J.; Slack, J. L.; Wolfson, M. F.; Castner, B. J.; Stocking, K. L.; Reddy, P.; Srinivasan, S.; Nelson, N.; Boiani, N.; Schooley, K. A.; Gerhart, M.; Davis, R.; Fitzner, J. N.; Johnson, R. S.; Paxton, R. J.; March, C. J.; Cerretti, D. P., A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells. *Nature* **1997,** 385, (6618), 729-33.
14. Vassalli, P., The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu Rev Immunol* **1992,** 10, 411-52.
15. Firestein, G. S., Cytokine networks in rheumatoid arthritis: implications for therapy. *Agents Actions Suppl* **1995,** 47, 37-51.
16. Leurs, J.; Nerme, V.; Sim, Y.; Hendriks, D., Carboxypeptidase U (TAFIa) prevents lysis from proceeding into the propagation phase through a threshold-dependent mechanism. *J Thromb Haemost* **2004,** 2, (3), 416-23.
17. Marx, P. F., Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *Curr Med Chem* **2004,** 11, (17), 2335-48.
18. Nantermet, P. G.; Barrow, J. C.; Lindsley, S. R.; Young, M.; Mao, S. S.; Carroll, S.; Bailey, C.; Bosserman, M.; Colussi, D.; McMasters, D. R.; Vacca, J. P.; Selnick, H. G., Imidazole acetic acid TAFIa inhibitors: SAR studies centered around the basic P(1)(') group. *Bioorg Med Chem Lett* **2004,** 14, (9), 2141-5.

19. Blobaum, A. L.; Marnett, L. J., Structural and Functional Basis of Cyclooxygenase Inhibition. *J. Med. Chem.* **2007,** 50, (7), 1425-1441.
20. Issemann, I.; Green, S., Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* **1990,** 347, 645-650.
21. Willson, T. M.; Brown, P. J.; Sternbach, D. D.; Henke, B. R., The PPARs: from orphan receptors to drug discovery. *J Med Chem* **2000,** 43, (4), 527-50.
22. Spiegelman, B. M., PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* **1998,** 47, (4), 507-14.
23. Devasthale, P. V.; Chen, S.; Jeon, Y.; Qu, F.; Shao, C.; Wang, W.; Zhang, H.; Cap, M.; Farrelly, D.; Golla, R.; Grover, G.; Harrity, T.; Ma, Z.; Moore, L.; Ren, J.; Seethala, R.; Cheng, L.; Sleph, P.; Sun, W.; Tieman, A.; Wetterau, J. R.; Doweyko, A.; Chandrasena, G.; Chang, S. Y.; Humphreys, W. G.; Sasseville, V. G.; Biller, S. A.; Ryono, D. E.; Selan, F.; Hariharan, N.; Cheng, P. T., Design and synthesis of N-[(4-methoxyphenoxy)carbonyl]-N-[[4-[2-(5- methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)ethoxy]phenyl]methyl]glycine [Muraglitazar/BMS-298585], a novel peroxisome proliferator-activated receptor alpha/gamma dual agonist with efficacious glucose and lipid-lowering activities. *J Med Chem* **2005,** 48, (6), 2248-50.
24. Monneret, C., Histone Deacetylase inhibitors. *Euro. J.O.C.* **2005,** 40, 1-13.
25. Margueron, R.; Trojer, P.; Reinberg, D., The key to development: interpreting the histone code? *Curr Opin Genet Dev* **2005,** 15, (2), 163-76.
26. Drummond, D. C.; Noble, C. O.; Kirpotin, D. B.; Guo, Z.; Scott, G. K.; Benz, C. C., Clinical development of histone deacetylase inhibitors as anticancer agents. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **2005,** 45, 495-528.
27. Takashi Kumagai, N. W. D. Y. S. G. N. K. N. T. N. K. A. C. Y. I. H. P. K., Histone deacetylase inhibitor, suberoylanilide hydroxamic acid (Vorinostat, SAHA) profoundly inhibits the growth of human pancreatic cancer cells. *International Journal of Cancer* **2007,** 121, (3), 656-665.
28. Wise, A.; Jupe, S. C.; Rees, S., The identification of ligands at orphan G-protein coupled receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **2004,** 44, 43-66.
29. http://www.drugbank.ca/, *Drug Data Bank* **2008**.
30. Pryde, D. C.; Cook, A. S.; Burring, D. J.; Jones, L. H.; Foll, S.; Platts, M. Y.; Sanderson, V.; Corless, M.; Stobie, A.; Middleton, D. S., Novel selective inhibitors of neutral endopeptidase for the treatment of female sexual arousal disorder. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2007,** 15, (1), 142.
31. Hoffman, C.; Faure, A., *DE1934551* **1970**.
32. Liljebris, C.; Larsen, S. D.; Ogg, D.; Palazuk, B. J.; Bleasdale, J. E., Investigation of potential bioisosteric replacements for the carboxyl groups of peptidomimetic inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B: identification of a tetrazole-containing inhibitor with cellular activity. *J Med Chem* **2002,** 45, (9), 1785-98.
33. Schmidt, B.; Schieffer, B., Angiotensin II AT1 Receptor Antagonists. Clinical Implications of Active Metabolites. *J. Med. Chem.* **2003,** 46, (12), 2261-2270.
34. Beckett, R. P.; Davidson, A. H.; Drummond, A. H.; Huxley, P.; Whittaker, M., Recent advances in matrix metalloproteinase inhibitor research. *Drug Discovery Today* **1996,** 1, (1), 16-26.
35. McCall, K. A.; Huang, C.; Fierke, C. A., Function and mechanism of zinc metalloenzymes. *J Nutr* **2000,** 130, (5S Suppl), 1437S-46S.
36. Puerta, D. T.; Cohen, S. M., A bioinorganic perspective on matrix metalloproteinase inhibition. *Curr Top Med Chem* **2004,** 4, (15), 1551-73.
37. Toney, J. H.; Fitzgerald, P. M.; Grover-Sharma, N.; Olson, S. H.; May, W. J.; Sundelof, J. G.; Vanderwall, D. E.; Cleary, K. A.; Grant, S. K.; Wu, J. K.; Kozarich, J. W.; Pompliano, D. L.; Hammond, G. G., Antibiotic sensitization using biphenyl tetrazoles as

potent inhibitors of Bacteroides fragilis metallo-beta-lactamase. *Chem Biol* **1998,** 5, (4), 185-96.
38. Wang, S.-H.; Wang, S.-F.; Xuan, W.; Zeng, Z.-H.; Jin, J.-Y.; Ma, J.; Tian, G. R., Nitro as a novel zinc-binding group in the inhibition of carboxypeptidase A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2008,** 16, (7), 3596.
39. Park, H.; Merz, K. M., Jr., Force field design and molecular dynamics simulations of the carbapenem- and cephamycin-resistant dinuclear zinc metallo-beta-lactamase from Bacteroides fragilis and its complex with a biphenyl tetrazole inhibitor. *J Med Chem* **2005,** 48, (5), 1630-7.
40. Patani, G. A.; LaVoie, E. J., Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. *Chem. Rev.* **1996,** 96, (8), 3147-3176.
41. Wexler, R. R.; Greenlee, W. J.; Irvin, J. D.; Goldberg, M. R.; Prendergast, K.; Smith, R. D.; Timmermans, P. B. M. W. M., Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists: The Next Generation in Antihypertensive Therapy. *J. Med. Chem.* **1996,** 39, (3), 625-656.
42. Finnegan, W. G.; Henry, R. A.; Lofquist, R., An Improved Synthesis of 5-Substituted Tetrazoles. *J. Am. Chem. Soc.* **1958,** 80, (15), 3908-3911.
43. Wittenberger, S. J.; Donner, B. G., Dialkyltin oxide mediated addition of trimethylsilyl azide to nitriles. A novel preparation of 5-substituted tetrazols. *J. Org. Chem.* **1993,** 58, (15), 4139-4141.
44. Shute, R. E.; Rich, D. H., Synthesis and Evaluation of Novel Activated Mixed Carbonte Reagents for the Introduction of the 2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl(Teoc)-Protecting Group. *Synthesis* **1987**, 346.
45. Matthews, D. P.; Green, J. E.; Shuker, A. J., Parallel Synthesis of Alkyl Tetrazole Derivatives Using Solid Support Chemistry. *J. Comb. Chem* **2000,** 2, (1), 19-23.
46. Knorr, R.; Trzeciak, A.; Bannwarth, W.; Gillessen, D., New coupling reagents in peptide chemistry. *Tetrahedron Letters* **1989,** 30, (15), 1927.
47. Bray, A. M.; Jhingran, A. G.; Valerio, R. M.; Maeji, N. J., Simultaneous Multiple Synthesis of Peptide Amides by the Multipin Method. Application of Vapor-Phase Ammonolysis. *J. Org. Chem.* **1994,** 59, (8), 2197-2203.
48. Mao, Z.; Pan, J.; Kalman, T. I., Design and Synthesis of Histidine Analogues of Folic Acid and Methotrexate as Potential Folylpolyglutamate Synthetase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **1996,** 39, (21), 4340-4344.
49. Fosang, A. J.; Neame, P. J.; Hardingham, T. E.; Murphy, G.; Hamilton, J. A., Cleavage of cartilage proteoglycan between G1 and G2 domains by stromelysins. *J Biol Chem* **1991,** 266, (24), 15579-82.
50. Sandy, J. D.; Neame, P. J.; Boynton, R. E.; Flannery, C. R., Catabolism of aggrecan in cartilage explants. Identification of a major cleavage site within the interglobular domain. *J Biol Chem* **1991,** 266, (14), 8683-5.
51. Ilic, M. Z.; Handley, C. J.; Robinson, H. C.; Mok, M. T., Mechanism of catabolism of aggrecan by articular cartilage. *Arch Biochem Biophys* **1992,** 294, (1), 115-22.
52. Loulakis, P.; Shrikhande, A.; Davis, G.; Maniglia, C. A., N-terminal sequence of proteoglycan fragments isolated from medium of interleukin-1-treated articular-cartilage cultures. Putative site(s) of enzymic cleavage. *Biochem J* **1992,** 284 (Pt 2), 589-93.
53. Sandy, J. D.; Flannery, C. R.; Neame, P. J.; Lohmander, L. S., The structure of aggrecan fragments in human synovial fluid. Evidence for the involvement in osteoarthritis of a novel proteinase which cleaves the Glu 373-Ala 374 bond of the interglobular domain. *J Clin Invest* **1992,** 89, (5), 1512-6.
54. Lohmander, L. S.; Neame, P. J.; Sandy, J. D., The structure of aggrecan fragments in human synovial fluid. Evidence that aggrecanase mediates cartilage degradation in

inflammatory joint disease, joint injury, and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* **1993,** 36, (9), 1214-22.
55. Tortorella, M. D.; Burn, T. C.; Pratta, M. A.; Abbaszade, I.; Hollis, J. M.; Liu, R.; Rosenfeld, S. A.; Copeland, R. A.; Decicco, C. P.; Wynn, R.; Rockwell, A.; Yang, F.; Duke, J. L.; Solomon, K.; George, H.; Bruckner, R.; Nagase, H.; Itoh, Y.; Ellis, D. M.; Ross, H.; Wiswall, B. H.; Murphy, K.; Hillman, M. C., Jr.; Hollis, G. F.; Newton, R. C.; Magolda, R. L.; Trzaskos, J. M.; Arner, E. C., Purification and cloning of aggrecanase-1: a member of the ADAMTS family of proteins. *Science* **1999,** 284, (5420), 1664-6.
56. Abbaszade, I.; Liu, R. Q.; Yang, F.; Rosenfeld, S. A.; Ross, O. H.; Link, J. R.; Ellis, D. M.; Tortorella, M. D.; Pratta, M. A.; Hollis, J. M.; Wynn, R.; Duke, J. L.; George, H. J.; Hillman, M. C., Jr.; Murphy, K.; Wiswall, B. H.; Copeland, R. A.; Decicco, C. P.; Bruckner, R.; Nagase, H.; Itoh, Y.; Newton, R. C.; Magolda, R. L.; Trzaskos, J. M.; Burn, T. C.; et al., Cloning and characterization of ADAMTS11, an aggrecanase from the ADAMTS family. *J Biol Chem* **1999,** 274, (33), 23443-50.
57. Tang, B. L., ADAMTS: a novel family of extracellular matrix proteases. *Int J Biochem Cell Biol* **2001,** 33, (1), 33-44.
58. Cherney, R. J.; Mo, R.; Meyer, D. T.; Wang, L.; Yao, W.; Wasserman, Z. R.; Liu, R.-Q.; Covington, M. B.; Tortorella, M. D.; Arner, E. C., Potent and selective aggrecanase inhibitors containing cyclic P1 substituents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2003,** 13, (7), 1297.
59. Noe, M. C.; Natarajan, V.; Snow, S. L.; Mitchell, P. G.; Lopresti-Morrow, L.; Reeves, L. M.; Yocum, S. A.; Carty, T. J.; Barberia, J. A.; Sweeney, F. J.; Liras, J. L.; Vaughn, M.; Hardink, J. R.; Hawkins, J. M.; Tokar, C., Discovery of 3,3-dimethyl-5-hydroxypipecolic hydroxamate-based inhibitors of aggrecanase and MMP-13. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005,** 15, (11), 2808.
60. Yao, W.; Wasserman, Z. R.; Chao, M.; Reddy, G.; Shi, E.; Liu, R.; Covington, M. B.; Arner, E. C.; Pratta, M. A.; Tortorella, M.; Magolda, R. L.; Newton, R.; Qian, M.; Ribadeneira, M. D.; Christ, D.; Wexler, R. R.; Decicco, C. P., Design and Synthesis of a Series of (2R)-N4-Hydroxy-2-(3-hydroxybenzyl)-N1- [(1S,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden- 1-yl]butanediamide Derivatives as Potent, Selective, and Orally Bioavailable Aggrecanase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2001,** 44, (21), 3347-3350.
61. Xiang, J. S.; Hu, Y.; Rush, T. S.; Thomason, J. R.; Ipek, M.; Sum, P.-E.; Abrous, L.; Sabatini, J. J.; Georgiadis, K.; Reifenberg, E., Synthesis and biological evaluation of biphenylsulfonamide carboxylate aggrecanase-1 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006,** 16, (2), 311.
62. Bursavich, M. G.; Gilbert, A. M.; Lombardi, S.; Georgiadis, K. E.; Reifenberg, E.; Flannery, C. R.; Morris, E. A., Synthesis and evaluation of aryl thioxothiazolidinone inhibitors of ADAMTS-5 (Aggrecanase-2). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007,** 17, (5), 1185.
63. Bursavich, M. G.; Gilbert, A. M.; Lombardi, S.; Georgiadis, K. E.; Reifenberg, E.; Flannery, C. R.; Morris, E. A., 5'-Phenyl-3'H-spiro[indoline-3,2'-[1,3,4]thiadiazol]-2-one inhibitors of ADAMTS-5 (Aggrecanase-2). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007,** 17, 5630-5633.
64. Cherney, R. J.; Mo, R.; Meyer, D. T.; Wang, L.; Yao, W.; Wasserman, Z. R.; Liu, R.-Q.; Covington, M. B.; Tortorella, M. D.; Arner, E. C.; Qian, M.; Christ, D. D.; Trzaskos, J. M.; Newton, R. C.; Magolda, R. L.; Decicco, C. P., Potent and selective aggrecanase inhibitors containing cyclic P1 substituents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2003,** 13, (7), 1297.

65. Miller, J. A.; Arner, E. C.; Copeland, R. A.; Davis, G. L.; Liu, R.; Pratta, M.; Tortorella, M. D., Assays and peptide substrate for determining aggrecan degrading metallo protease activity. *United States Patent 6,326,162* **1998**.
66. Alterman, M.; Hallberg, A., Fast Microwave-Assisted Preparation of Aryl and Vinyl Nitriles and the Corresponding Tetrazoles from Organo-halides. *J. Org. Chem.* **2000,** 65, (23), 7984-7989.
67. Mihina, J. S.; Herbst, R. M., THE REACTION OF NITRILES WITH HYDRAZOIC ACID: SYNTHESIS OF MONOSUBSTITUTED TETRAZOLES. *J. Org. Chem.* **1950,** 15, (5), 1082-1092.
68. Da Ros, T.; Prato, M.; Lucchini, V., Additions of Azomethine Ylides to Fullerene C60 Assisted by a Removable Anchor. *J. Org. Chem.* **2000,** 65, (14), 4289-4297.
69. Towler, P.; Staker, B.; Prasad, S. G.; Menon, S.; Tang, J.; Parsons, T.; Ryan, D.; Fisher, M.; Williams, D.; Dales, N. A.; Patane, M. A.; Pantoliano, M. W., ACE2 X-ray structures reveal a large hinge-bending motion important for inhibitor binding and catalysis. *J Biol Chem* **2004,** 279, (17), 17996-8007.
70. Donoghue, M.; Hsieh, F.; Baronas, E.; Godbout, K.; Gosselin, M.; Stagliano, N.; Donovan, M.; Woolf, B.; Robison, K.; Jeyaseelan, R.; Breitbart, R. E.; Acton, S., A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* **2000,** 87, (5), E1-9.
71. Tipnis, S. R.; Hooper, N. M.; Hyde, R.; Karran, E.; Christie, G.; Turner, A. J., A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* **2000,** 275, (43), 33238-43.
72. Yagil, Y.; Yagil, C., Hypothesis: ACE2 modulates blood pressure in the mammalian organism. *Hypertension* **2003,** 41, (4), 871-3.
73. Li, F.; Li, W.; Farzan, M.; Harrison, S. C., Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science* **2005,** 309, (5742), 1864-8.
74. Dales, N. A.; Gould, A. E.; Brown, J. A.; Calderwood, E. F.; Guan, B.; Minor, C. A.; Gavin, J. M.; Hales, P.; Kaushik, V. K.; Stewart, M.; Tummino, P. J.; Vickers, C. S.; Ocain, T. D.; Patane, M. A., Substrate-based design of the first class of angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) inhibitors. *J Am Chem Soc* **2002,** 124, (40), 11852-3.
75. Deaton, D. N.; Graham, K. P.; Gross, J. W.; Miller, A. B., Thiol-based angiotensin-converting enzyme 2 inhibitors: P1' modifications for the exploration of the S1' subsite. *Bioorg Med Chem Lett* **2008,** 18, (5), 1681-7.
76. Mores, A.; Matziari, M.; Beau, F.; Cuniasse, P.; Yiotakis, A.; Dive, V., Development of Potent and Selective Phosphinic Peptide Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme 2. *J. Med. Chem.* **2008,** 51, (7), 2216-2226.
77. Le Bourdonnec, B.; Ajello, C. W.; Seida, P. R.; Susnow, R. G.; Cassel, J. A.; Belanger, S.; Stabley, G. J.; DeHaven, R. N.; DeHaven-Hudkins, D. L.; Dolle, R. E., Arylacetamide kappa opioid receptor agonists with reduced cytochrome P450 2D6 inhibitory activity. *Bioorg Med Chem Lett* **2005,** 15, (10), 2647-52.
78. Maligres, P. E.; Waters, M. S.; Fleitz, F.; Askin, D., A highly catalytic robust palladium catalyzed cyanation of aryl bromides. *Tetrahedron Letters* **1999,** 40, (47), 8193-8195.
79. Packer, M., Pathophysiology of chronic heart failure. *The Lancet* **1992,** 340, (8811), 88.
80. Remme, W. J.; Swedberg, K., Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *European heart journal* **2001,** 22, 1527-1560.

81. Bergsma, D. J.; Ellis, C.; Kumar, C.; Nuthulaganti, P.; Kersten, H.; Elshourbagy, N.; Griffin, E.; Stadel, J. M.; Aiyar, N., Cloning and characterization of a human angiotensin II type 1 receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1992,** 183, (3), 989.
82. Mukoyama, M.; Nakajima, M.; Horiuchi, M.; Sasamura, H.; Pratt, R. E.; Dzau, V. J., Expression cloning of type 2 angiotensin II receptor reveals a unique class of seven-transmembrane receptors. *J Biol Chem* **1993,** 268, (33), 24539-42.
83. Burnier, M.; Brunner, H. R., Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* **2000,** 355, (9204), 637-45.
84. Kirch, W.; Horn, B.; Schweizer, J., Comparison of angiotensin II receptor antagonists. *Eur J Clin Invest* **2001,** 31, (8), 698-706.
85. Gillis, J. C.; Markham, A., Irbesartan. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of hypertension. *Drugs* **1997,** 54, (6), 885-902.
86. Bernhart, C.; Brelière, J.-C.; Clement, J.; Nisato, D.; Perreault, P.; Muneaux, C.; Muneaux, P., US 5270317. **1993**.
87. Bernhart, C. A.; Perreaut, P. M.; Ferrari, B. P.; Muneaux, Y. A.; Assens, J. L. A.; Clement, J.; Haudricourt, F.; Muneaux, C. F.; Taillades, J. E.; et al., A new series of imidazolones: highly specific and potent nonpeptide AT1 angiotensin II receptor antagonists. *J. Med. Chem.* **1993,** 36, (22), 3371-3380.
88. Smith, G. B.; Dezeny, G. C.; Hughes, D. L.; King, A. O.; Verhoeven, T. R., Mechanistic Studies of the Suzuki Cross-Coupling Reaction. *J. Org. Chem.* **1994,** 59, (26), 8151-8156.
89. Miyaura, N.; Suzuki, A., Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* **1995,** 95, (7), 2457-2483.
90. Cousaert, N.; Toto, P.; Willand, N.; Deprez, B., Efficient, protection-free Suzuki-Miyaura synthesis of ortho-biphenyltetrazoles. *Tetrahedron Letters* **2005,** 46, (38), 6529-6532.
91. Yoo, S.-E.; Seo, J.-S.; Yi, K.-Y.; Gong, Y.-D., Solid phase synthesis of biphenyltetrazole derivatives. *Tetrahedron Letters* **1997,** 38, (7), 1203.
92. Fortin, R.; Brochu, C., New preparation of N(1)- and N(2)- alkylated tetrazoles via displacement of activated alcohols. *Tetrahedron Letters* **1994,** 35, (52), 9681.
93. Cramer Rd Fau - Poss, M. A.; Poss Ma Fau - Hermsmeier, M. A.; Hermsmeier Ma Fau - Caulfield, T. J.; Caulfield Tj Fau - Kowala, M. C.; Kowala Mc Fau - Valentine, M. T.; Valentine, M. T., Prospective identification of biologically active structures by topomer shape similarity searching. **1999,** 42, (0022-2623 (Print)), 3919.
94. Cousaert, N.; Willand, N.; Gesquière, J.-C.; Tartar, A.; Déprez, B.; Deprez-Poulain, R., Original loading and Suzuki conditions for the solid-phase synthesis of biphenyltetrazoles. Application to the first solid-phase synthesis of irbesartan. *Tetrahedron Letters* **2008,** 49, (17), 2743.
95. Nagahara, K.; Takagi, K.; Ueda, T., *Chem. Pharm. Bull.* **1976,** 24, 2880-2882.
96. Schimdt, K.; Eichenberger, K.; Wilhelm, M.; Druey, J., Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe Pyrazolo-pyrimidine III. Paraxanthin- Theobromin- and Theophyllin analoga der Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-reihe. *Helv. Chem. Acta.* **1959,** 42, 349.
97. Massa, S.; Mai, A.; Artico, M., Synthesis of 1H,4H-Pyrazolo[4,3-b]pyrrolizine and 2H,4H-Pyrazole[4,3-b]pyrrolizine Derivates. *J.Het.Chem* **1990,** 27, 1805.
98. Antilla, J. C.; Baskin, J. M.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L., Copper-Diamine-Catalyzed N-Arylation of Pyrroles, Pyrazoles, Indazoles, Imidazoles, and Triazoles. *J. Org. Chem.* **2004,** 69, (19), 6514-6514.

99. Toto, P.; Gesquiere, J.-C.; Deprez, B.; Willand, N., Synthesis of N-(iodophenyl)-amides via an unprecedented Ullmann-Finkelstein tandem reaction. *Tetrahedron Letters* **2006,** 47, (7), 1181.
100. Toto, P.; Gesquiere, J.-C.; Cousaert, N.; Deprez, B.; Willand, N., UFU (`Ullmann-Finkelstein-Ullmann'): a new multicomponent reaction. *Tetrahedron Letters* **2006,** 47, (28), 4973.
101. Urawa, Y.; Miyazawa, M.; Ozeki, N.; Ogura, K., A Novel Methodology for Efficient Removal of Residual Palladium from a Product of the Suzuki-Miyaura Coupling with Polymer-Supported Ethylenediamine Derivatives. *Org. Process Res. Dev.* **2003,** 7, (2), 191-195.
102. Charton, J.; Cousaert, N.; Bochu, C.; Willand, N.; Deprez, B.; Deprez-Poulain, R., A versatile solid-phase synthesis of 3-aryl-1,2,4-oxadiazolones and analogues. *Tetrahedron Letters* **2007,** 48, (8), 1479-1483.

Chapitre 4 Partie expérimentale

Ce chapitre est consacré à la description des modes opératoires de synthèse des différents produits décrits dans la partie théorique du manuscrit.

I. Listes des composés

N°	Page	N°	Page	N°	Page	N°	Page	N°	Page	N°	Page	N°	Page
1	137	**19**	154	**37**	168	**55**	183	**73**	193	**91**	208	**109**	227
2	139	**20**	155	**38**	169	**56**	184	**74**	194	**92**	209	**110**	228
3	140	**21**	156	**39**	170	**57**	185	**75**	195	**93**	210	**111**	229
4	141	**22**	157	**40**	171	**58**	185	**76**	195	**94**	211	**112**	230
5	142	**23**	158	**41**	171	**59**	186	**77**	196	**95**	212	**113**	231
6	143	**24**	159	**42**	172	**60**	186	**78**	197	**96**	213	**114**	232
7	144	**25**	159	**43**	173	**61**	187	**79**	197	**97**	214	**115**	233
8	145	**26**	160	**44**	174	**62**	188	**80**	198	**98**	216	**116**	234
9	146	**27**	160	**45**	174	**63**	188	**81**	199	**99**	217	**117**	235
10	147	**28**	161	**46**	175	**64**	188	**82**	200	**100**	218	**118**	236
11	148	**29**	162	**47**	176	**65**	189	**83**	200	**101**	219	**119**	237
12	149	**30**	163	**48**	177	**66**	189	**84**	201	**102**	220	**120**	238
13	149	**31**	164	**49**	178	**67**	190	**85**	202	**103**	221	**121**	239
14	150	**32**	164	**50**	179	**68**	190	**86**	203	**104**	222	**122**	240
15	150	**33**	164	**51**	179	**69**	190	**87**	204	**105**	223	**123**	241
16	151	**34**	165	**52**	180	**70**	191	**88**	205	**106**	224		
17	152	**35**	166	**53**	181	**71**	192	**89**	206	**107**	225		
18	153	**36**	167	**54**	182	**72**	192	**90**	207	**108**	226		

Suivi et purification des réactions

- L'évolution des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60 F_{254} (épaisseur 0,2 mm) imprégnées de fluorescéine. La révélation est réalisée sous une lampe ultraviolet (à 254 nm) ou en utilisant des révélateurs tel que l'iode, le permanganate de potassium ou la ninhydrine.

- Les purifications par chromatographie sur colonne sont réalisées sur gel de silice Merck 40-63 μm.

- Chromatographie Liquide Haute Performance (LCMS) et Spectrométrie de Masse (SM) **:**

Les analyses LCMS sont réalisées sur un appareil VARIAN 1200 équipé d'une colonne TSK gel (C_{18}, 4.6 mm x 5 cm, granulométrie 3 μm). Pour la détection des produits, deux longueurs d'onde sont utilisées (215 nm ; 254nm). Les solvants et le gradient utilisés pour l'élution sont :

- Eau / acide formique 0,1%
- Acétonitrile / eau / acide formique 79,96/19,96/0,08
- Gradient : plateau pendant 1 minute de solution eau / acide formique 0,1%, puis gradient d'élution 0 à 100% de solution acétonitrile / eau / acide formique 79,96/19,96/0.08 en trois minutes, et enfin plateau de cette même solution pendant 1 minute.

II. Techniques d'analyses

- Les points de fusion (Pf) sont déterminés à l'aide d'un appareil Büchi B 540. Ils sont exprimés en Celsius (°C).
- Les analyses infrarouges sont effectuées sur un appareil de type AVATAR 320 FT-IR avec pastille de KBr. La longueur d'onde est exprimée en cm^{-1}.

- Les spectres RMN ^{1}H et ^{13}C ont été enregistrés avec un appareil Bruker 300 MHz à transformée de Fourrier, à température ambiante.

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm).

RMN ^{1}H (Fréquence d'irradiation (MHz), solvant), δ (ppm) : déplacement chimique (multiplicité de signal, valeur absolue de la constante de couplage (J), valeur de l'intégration, attribution).

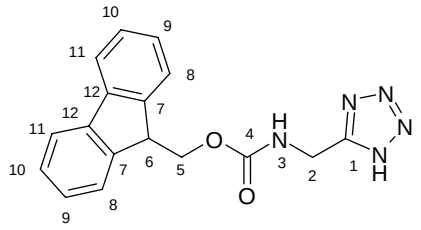
RMN ^{13}C (Fréquence d'irradiation (MHz), solvant), δ (ppm) : déplacement chimique (nature du carbone).

- Les abréviations suivantes sont utilisées pour la description des spectres :

s : singulet
d : doublet
t : triplet
q : quadruplet
qt : quintuplet
dd : doublet de doublet
td : triplet de doublet
dt : doublet de triplet
m : multiplet
Cq : carbone quaternaire

III. Partie expériementale du chapitre 2

Synthèse du carbamate de (1*H*-tétrazol-5-ylméthyl) 9*H*-fluoren-9-ylméthyle (1)



Masse moléculaire = 321,34 $g.mol^{-1}$

Formule brute = $C_{17}H_{15}N_5O_2$

Dans un ballon bicol de 100 mL, le carbamate de cyanométhyle 9*H*-fluorén-9-ylméthyle (10,78 mmol, 3g) est solubilisé dans une solution d'isopropanol et d'eau (30/30 mL). Puis l'azoture de sodium (53,90 mmol, 3,50 g) et le dibromure de zinc (53,90 mmol, 12,14g) sont ajoutés au milieu qui est porté au reflux pendant 30 heures. Un précipité se forme. Après 30 heures, 10 mL d'acide chlorhydrique et 25 mL d'acétate d'éthyle sont ajoutés. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite encore 2 fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous pression réduite. Un solide blanc est obtenu.

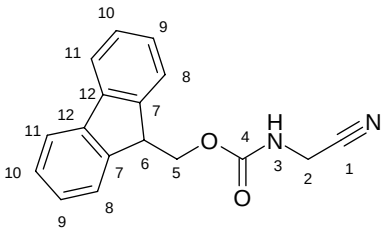
Rendement : 87%

LCMS : Tr = 3,15 min, $[MH^+]$= 322,2

Pf : 275,8-277,5°C

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d6, ppm): δ= 4,22 (s, 3H, $H_{5\text{-}6}$); 4,40 (sl, 2H, , H_2); 7,32 (t, 2H, J = 7,5 Hz, H_{10}); 7,42 (d, 2H, J = 7,5 Hz, H_9); 7, 53 (sl, 1H, H_3); 7,75 (d, 2H, J = 7,2 Hz, H_{11}); 7,90 (d, 2H, J = 7,5 Hz, H_8).

Synthèse du carbamate de cyanométhyle-9*H*-fluoren-9-ylméthyle



Masse moléculaire = 278,31 $g.mol^{-1}$

Formule brute = $C_{17}H_{14}N_2O_2$

Dans un ballon bicol de 100 mL est introduit le chlorhydrate d'aminoacétonitrile (3,5 mmol; 324 mg) puis une solution de carbonate de sodium à 10 % (7mL). Le Fmoc O succinimide, dissout dans une solution de DMF (7mL), est ajouté au goutte à goutte à 0°C. En fin d'addition, le bain de glace est retiré puis le milieu est agité à température ambiante pendant 1,5 heures. Puis le milieu est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans 70 mL d'eau puis la solution aqueuse est extraite 3 fois avec 30 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées une fois à l'eau puis avec une solution de chlorure d'ammonium saturée puis séchées sur $MgSO_4$. Un solide blanc est obtenu.

Rendement : 85%

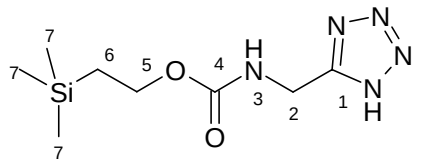
LCMS : Tr = 3,41 min

Pf : 181,3-184,4°C

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d6, ppm): δ= 4,12 (d, 2H, J=6,0 Hz, H_5); 4,22 (t, 1H, J= 6,0 Hz, H_6); 4,50 (d, 2H, J = 5,4 Hz, H_2); 5,14 (sl, 1H, H_3); 7,26 (t, 2H, J = 7,5 Hz, H_{10}); 7,42 (d, 2H, J = 7,5 Hz, H_9); 7,57 (d, 2H, J = 7,2 Hz, H_{11}); 7,77 (d, 2H, J = 7,5 Hz, H_8).

RMN^{13}C : (75 MHz, DMSO-d6, ppm): δ= 29;77 (C_5); 47,15 (C_6); 66,88 (C_2); 117,86 (C_1); 120,26 (C_8); 125,02 (C_{11}); 127,33 (C_{10}); 128,05 (C_9); 128,49 ($C_{7\text{-}12}$); 180,68 (C_4).

Synthèse du carbamate de (1*H*-tétrazol-5-ylméthyl)-2-triméthylsilanyléthyle (2)



Masse moléculaire = 243,34 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_8H_{17}N_5O_2Si$

Dans un réacteur de 100mL, le carbamate de cyanométhyle-2-triméthylsilanyléthyle (13 mmol, 2,6 g), l'azide de sodium (78 mmol, 5,07 g), le chlorure d'ammonium (78 mmol, 4,172 g) sont solubilisé dans 26 mL de DMF (26 mL). Le milieu est porté à 90°C pendant 60 heures. 50 mL d'eau sont ensuite ajoutés et 50 mL de $NaHCO_3$ 5%. La phase aqueuse est lavée à l'acétate d'éthyle (20 mL). Puis la phase aqueuse est acidifiée jusqu'à un pH de 2 à l'aide d'une solution de $KHSO_4$ saturée. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est trituré dans le cyclohexane. Un solide blanc est obtenu.

Rendement : 77%

LCMS : Tr : 4,628 min [MH^-] : 242

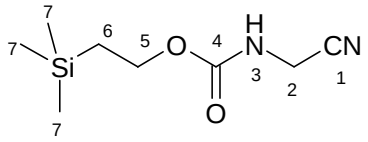
Pf : 71-72°C

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d6, ppm): δ= 0,018 (s, 9H, H_7); 0,933 (t, J= 9,33 Hz, H_6), 4,062 (t, J = 9,33 Hz, 2H, H_5); 4,466 (d, J = 6,33 Hz, 2H, H_2), 7,782 (t, J = 6,33 Hz, 1H, H_3).

RMN^{13}C : (75 MHz, DMSO-d6, ppm): δ= -1,510 (C_7); 34,211 (C_6); 62.167 (C_5); 154.949 (C_1); 156,435 (C_4).

Synthèse du carbamate de cyanométhyle-2-triméthylsilanyléthyle (3)

Synthesis, 1987, 346-349



Masse moléculaire = 200,31 $g.mol^{-1}$

Formule brute = $C_8H_{16}N_2O_2Si$

Dans un ballon de 100 mL, le chlorhydrate d'aminoacétonitrile (16,54 mmol, 1,530 g) est dissout dans 15 mL d'eau. La solution de triéthylamine (49,62 mmol, 4,9g, 6,89 mL) dissoute dans 15 mL de dioxane est ajoutée. Enfin le TEOC O succinimide (15,07 mmol, 3,91 g) est ajouté et le milieu est agité à température ambiante pendant 60 heures. Le milieu est dilué dans 50 mL d'eau puis une solution de $KHSO_4$ saturé est ajoutée jusqu'à un pH de 2. Enfin la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du DCM. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous pression réduite. Une huile incolore est obtenue (2,6 g).

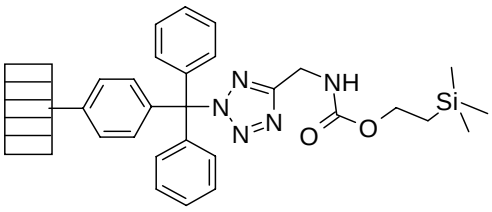
Rendement : 86%

CCM : (ninhydrine) : DCM/MeOH (98/2) rf :0,6

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d6, ppm): δ= 0,016 (s, 9H, H_7); 0,931 (t, J= 5 Hz, H_6), 4,04 (t, J = 6,67Hz, 2H, H_2); 4,106 (d, J = 5 Hz, 2H, H_5), 7,798 (t, J = 6,33 Hz, 1H, H_3).

RMN^{13}C : (75 MHz, DMSO-d6, ppm): δ= -1,523 (C_7); 28,897 (C_6); 62.588 (C_5); 117,865 (C_1); 156,104 (C_4).

Greffage du carbamate de (1*H*-tétrazol-5-ylméthyl)-2-triméthylsilanyléthyle sur lanterne hydroxytrityle (4).



35µmol par lanternes

Ref mimotopes : MIL10270100

Dans un réacteur de 250 mL, 85 lanternes hydroxytrityles (MIL10270100) de 35 µmol chacune sont placées 24 heures au lyophilisateur. Puis une solution chlorure d'acétyle à 10% dans le DCM anhydre est ajoutée. Après une agitation dans l'acétylchloride de 3 heures. Les lanternes sont lavées sous argon avec du DCM anhydre. L'opération est renouvelée jusqu'à disparition de l'acétylchloride dans les eaux de lavage. Sa présence est montrée par des émanations produites par l'ajout d'ammoniaque sur les eaux de lavage. Il est nécessaire de laver au moins 6 fois.

Une solution de carbamate de (1*H*-Tétrazol-5-ylméthyl)-2-triméthylsilanyléthyle (2,975 mmol), 42 mL de DMF anhydre, 42 mL de DCM anhydre et 5,2 mL de DIEA anhydre (30 mmol) est ajoutée. Les lanternes sont mises sous agitation sous argon pendant une nuit. Après une nuit, les lanternes sont lavées 3 fois avec du DMF non anhydre et 3 fois avec du DCM non anhydre.

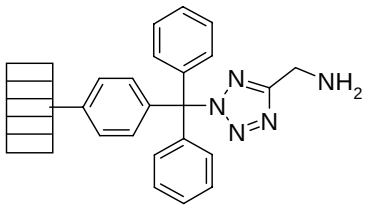
Le taux de greffage n'a pu être déterminé qu'après les étapes de déprotection, acétylation puis clivage de la résine.

Test au TNBS indique une absence de fonction amine.

Protocole du test au TNBS (l'acide trinitrobenzène sulfonique).

Un échantillon de résine lavée est placé dans une solution de DMF avec 10% de DIEA 5 minutes ; une goutte de TNBS en solution est ajouté. La solution devient rouge. La résine est filtrée. Si celle-ci est rouge, le test est positif.

Déprotection du carbamate de (1*H*-tétrazol-5-ylméthyl) 2-triméthylsilanyléthyle greffé sur lanterne trityle (5).



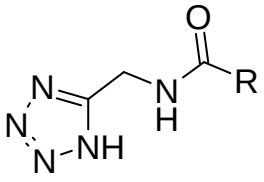
35µmol par lanternes

Ref mimotopes : MIL10270100

Dans un réacteur de 250 mL, 85 lanternes hydroxytrityles (MIL10270100) de 35 µmol greffée par le carbamate de (1*H*-Tétrazol-5-ylméthyl)-2-triméthylsilanyléthyle sont placées dans une solution de fluorure de tétrabutyle ammonium (1M) et de THF. Le milieu est chauffé à 50°C pendant 24 heures. Les lanternes sont ensuite lavées trois fois par du THF. Les lanternes sont placées sous argon.

Le Test au TNBS indique la présence de fonctions amines.

Synthèse d'acétyle de l'aminoacétotétrazole sur phase solide.



35µmol par lanternes

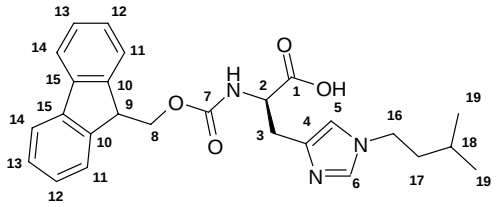
Ref mimotopes : MIL10270100

Dans chacun des 80 réacteurs de 8 mL, une lanterne est placée ainsi que l'acide carboxylique (4 éq) correspondant. Puis une solution de DMF contenant l'HOBt (3,9 éq) et l'HBTU (3,9 éq) est ajoutée ; enfin la DIEA (10 éq) est ajoutée. Les réacteurs sont placés sous agitation pendant 1 heure puis l'opération est renouvelée une fois. Après deux fois une heure d'acylation, les lanternes identifiées chacune par un transpondeur sont regroupées puis sont lavées par trois fois avec DMF, DMF/DCM (1/1) et DCM avec une agitation de 5 min entre chaque lavage. Elles sont replacées dans un réacteur de 1,4 mL suivi par l'ajout d'une solution de TFA/TIS/DCM (50/5/45) pendant une période de 1 heure à température ambiante. Les lanternes sont retirées des réacteurs et lavées avec la solution de TFA. Les solutions de TFA sont concentrées sous pression réduite au Genevac.

Rendement moyen : 99%

LCMS : pureté moyenne à 215 nm (92%)

L'acide (S)-2-(9*H*-fluoren-9-ylméthoxycarbonylamino)-3-[1-(3-méthyl-butyl)-1*H*-imidazol-4-yl]propionique (6).



Masse moléculaire = 447,54 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{26}H_{29}N_3O_4$

J.Med.Chem. 1996, 39, 4340-4344

Dans un réacteur de 20 mL en téflon, sous pression réduite, le iodure de 3-Benzyloxyméthyl-4-[(R)-2-(2,4-diméthoxybenzyloxycarbonyl)-2-(9*H*-fluoren-9-ylméthoxycarbonylamino)-éthyl]-1-(3-méthyl-butyl)-3*H*-imidazol-1-ium (1,18mmol, 1g) et de l'anisole (2 mL) ont été solubilisés dans l'acide fluorhydrique à 0°C. Le milieu est agité pendant 1 heure puis concentré sous pression réduite. L'huile jaune résultante est solubilisée dans un minimum de DCM (500 µL). Puis la solution de DCM est ajoutée goutte à goutte à de l'éther diéthylique. Un solide blanc est obtenu après centrifugation de la solution.

Rendement : 63%

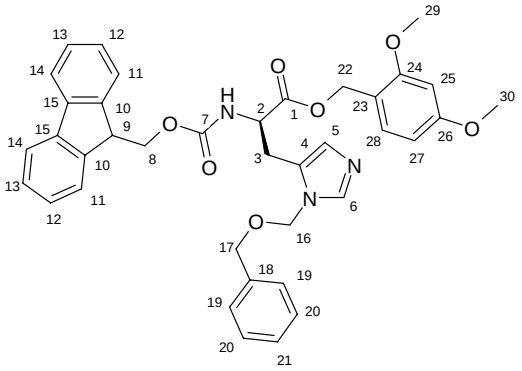
LCMS : Tr : 5,15 min [MH^+] : 448

Pf°C : 86-88°C

RMN^{1}H : (300 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 0,87 (d, J = 6,6 Hz, H_{19}); 1,49 (m, 1H, H_{18}); 1,62 (q, J= 7,5Hz, 2H, H_{17}); 2,787 (dd, J_1 = 14,7 Hz, J_2 = 7,8, 1H, $H_{3\beta}$); 2,905 (dd, J_1 = 15 Hz, J_2 = 3,9, 1H, $H_{3\alpha}$); 3,99 (t, J= 7,5 Hz, 2H, H_{16}); 4,22 (m, 4H, $H_{2\text{-}8\text{-}9}$); 7,09 (s, 1H, H_5); 7,30 (t, J= 6,9 Hz, 2H, H_{12}); 7,39 (t, J=6,9 Hz, 2H, H_{13}); 7,63 (2d, J = 7,5 Hz, 2H, H_{11}); 7,81 (d, J = 7,5 Hz, 2H, H_{14}); 8,19 (s, 1H, H_6).

RMN^{13}C : (75 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 22,52(C_{19}); 26,62 (C_{18}); 30,82 (C_3); 40,33 (C_{17}); 46,56 (C_{16}); 47,68 (C_9); 56,57 (C_2); 67,97 (C_8); 119,58 (C_6); 120,96 (C_{14}); 126,26 (C_{11}); 128,17 (C_{12}); 128,82 (C_{13}); 135,79 (C_4); 136,48 (C_5); 142,58 (C_{15}); 145,29 (C_{10}); 158,14 (C_7); 177,02 (C_1).

Synthèse de l'ester de (R)-3-(3-Benzyloxyméthyl-3*H*-imidazol-4-yl)-2-(9*H*-fluoren-9-ylméthoxycarbonylamino)propionique 2,4-diméthoxybenzyle (7).



Masse moléculaire = 647,73 $g.mol^{-1}$

Formule brute = $C_{38}H_{37}N_3O_7$

Dans un réacteur, la Fmoc Bom histidine est diluée dans le DCM à 0°C. L'alcool benzylique (1 éq), la dicyclohéxyle carbodiimide (1 éq), la triéthylamine (1 éq) et la diméthylaminopyridine (0,01 éq) sont ajoutés. La réaction est agitée à 0°C pendant une nuit. Le milieu est filtré puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange DCM/MeOH 99/1. Une poudre blanche est obtenue.

Rendement : 76%

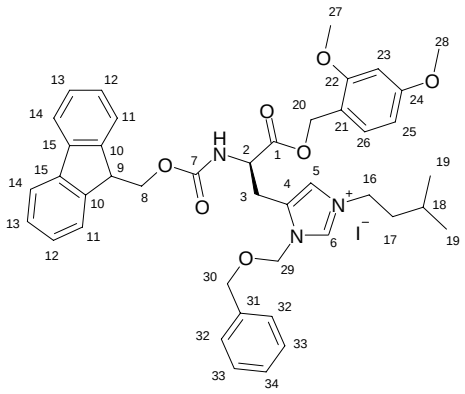
LCMS : Tr : 6,26 min [MH^+] : 648

Pf°C : 53-55°C

RMN^{1}H : (300 MHz, CH_2Cl_2-d_2, ppm): δ= 3,060 (m, 2H, H_3); 3,715 (s, 6H, $H_{29\text{-}30}$); 4,298 (m, 6H, $H_{2\text{-}8\text{-}9\text{-}17}$); 5,010 (s, 2H, H_{22}); 5,394 (s, 2H, H_{16}); 6,412 (dd, J_1 = 8,4 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 1H, H_{27}); 6,509 (d, J = 2.4Hz, 1H, H_{25}); 6,763 (s, 1H, H_5); 7,154 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H_{28}); 7,283 (m, 7H, $H_{12\text{-}19\text{-}20\text{-}21}$); 7,411 (t, J = 7,5 Hz, 2H, H_{11}); 7,657 (d, J = 7,2 Hz, 2H, H_{13}); 7,734 (s, 1H, H_6); 7,860 (d, J = 7,5 Hz, 2H, H_{14}); 7,950 (d, J = 8,1 Hz, 1H, NH).

RMN^{13}C : (75 MHz, CH_2Cl_2-d_2, ppm): δ= 30,82 (C_3); 47,00 (C_9); 53,96 (C_2); 55,88 ($C_{29\text{-}30}$); 62,24 (C_{22}); 66,21; (C_8); 69,69 (C_{17}); 73,85 (C_{16});98,75 (C_{25});104,89 (C_{27});115,99 (C_{18}); 120,57 (C_{14}); 125,67 (C_{12}); 127,53 (C_{13});127,75 (C_4); 128,12 (C_{11});128,26 (C_{19});128,56 (C_{21}); 128,74 (C_{20}); 129,00 (C_5); 131,34 (C_{28}); 137,56 (C_{23}); 129,00 (C_6); 141,15 (C_{15}); 144,22 (C_{10}); 156,33 (C_7); 158,89 (C_{24}); 161,39 (C_{26}), 171,93 (C_1).

Synthèse du iodure de 3-Benzyloxyméthyl-4-[(R)-2-(2,4-diméthoxybenzyloxycarbonyl)-2-(9*H*-fluoren-9-ylméthoxycarbonylamino)-éthyl]-1-(3-méthylbutyl)-3*H*-imidazol-1-ium (8).



Masse moléculaire = 845,78 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{43}H_{48}N_3O_7I$

J.Med.Chem. 1996, 39, 4340-4344

Dans un ballon de 250 mL, le composé **7** (7,6 mmol, 4,91 g) est dissout dans le DMF (45 mL). Puis le 1-iodo-3-methylbutane (7,6 g, 38,4 mmol) solubilisé dans le DMF (25 mL) a été ajouté à la suspension. Le milieu est agité à température ambiante pendant 36 heures. Le milieu est ensuite concentré sous pression réduite. L'huile jaune obtenue est triturée dans l'eau. Un solide jaune est obtenu.

Rendement : 98%

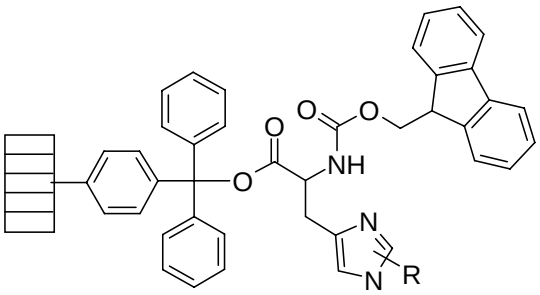
LCMS : Tr = 7,35 min, [MH^+] : 718

Pf°C : 80-84°C

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ= 0,830 (d, J = 6,6 Hz, H_{19}); 1,457 (Hex, 6,6 Hz, 1H, H_{18}); 1,562 (q, J= 7,5Hz, 2H, H_{17}); 3,170 (m, 2H, H_3); 3,720 (s, 6H, $H_{27\text{-}28}$); 4,077 (t, J= 7,8 Hz, 2H, H_{16}); 4,296 (m, 3H, $H_{8\text{-}9}$); 4,494 (m, 1H H_2); 4,558 (s, 2H, H_{30}); 5,556 (s, 2H,H_{20}); 5,667 (m, 2H, H_{29}); 6,427 (dd, J_1= 8,4 Hz, J_2= 2,4 Hz, 1H, H_{25}); 6,524 (d, J= 2,4 Hz, 1H, H_{23}); 7,17 (d, J= 8,1 Hz, 1H, H_{26}); 7,308 (m, 7H, $H^{12\text{-}32\text{-}33\text{-}34}$); 7,418 (t, J=7,2 Hz, 2H, H_{13}); 7,549 (s, 1H, H_5); 7,646 (2d, J= 7,5 Hz, 2H, H_{11}); 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H, H_{14}); 7,991 (d, J = 8,7 Hz, NH); 9,312 (s, 1H, H_6).

RMN^{13}C : (75 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ= 22,41 (C_{19}); 25,23 (C_3); 25,46(C_{18}); 38,24 (C_{17}); 46,95 (C_9); 47,88 (C_{16}); 52,84 (C_2); 55,71 (C_{27}); 55,97 (C_{28}); 62,56 (C_{20}); 66,35 (C_8); 71,309 (C_{30}); 76,58 (C_{29}); 98,79 (C_{23}); 104,98 (C_{25}); 115,83 (C_{21}); 120,65 (C_{14}); 121,50 (C_5); 125,58-125,49 (C_{11}-$C_{11'}$); 127,51 (C_{13}); 128,14 (C_{12}); 128,26 (C_{32}); 128,49 (C_{34}); 128,85 (C_{33}); 131,28 (C_4); 131,40 (C_{26}); 136,79 (C_{31}); 137,26 (C_6); 141,2 (C_{15}); 144,15-144,06 (C_{10}-$C_{10'}$); 156,38 (C_7); 158,92 (C_{22}); 161,47 (C_{24}); 171,02 (C_1).

Greffage de Fmoc histidine sur lanterne hydroxytrityle (9).



35µmol par lanternes

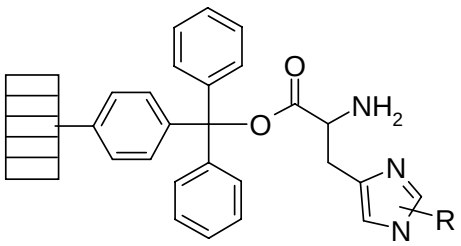
Ref mimotopes : MIL10270100

Dans trois réacteurs de 250 mL, 3x85 lanternes hydroxytrityles (MIL10270100) de 35 µmol chacune sont placées 24 heures au lyophilisateur. Puis une solution chlorure d'acétyle à 10% dans le DCM anhydre est ajoutée. Après une agitation dans l'acétylchloride de 3 heures, les lanternes sont lavées sous argon avec du DCM anhydre. L'opération est renouvelée jusqu'à disparition de l'acétylchloride dans les eaux de lavage. Sa présence est montrée par des émanations produites par l'ajout d'ammoniaque sur les eaux de lavage. Il est nécessaire de laver au moins 6 fois.

Les solutions de Fmoc histidine (2,975 mmol), 42 mL de DMF anhydre, 42 mL de DCM anhydre et 5,2 mL de DIEA anhydre (30 mmol) sont ajoutées. Ensuite les lanternes sont mises sous agitation sous argon pendant une nuit. Après une nuit, les lanternes sont lavées 3 fois avec du DMF non anhydre et 3 fois avec du DCM non anhydre.

Le taux de greffage est déterminé par dosage du fluorénylpipéridine à l'étape de déprotection ci-dessous.

Déprotection du groupement Fmoc des histidines greffées sur lanterne trityle (10).

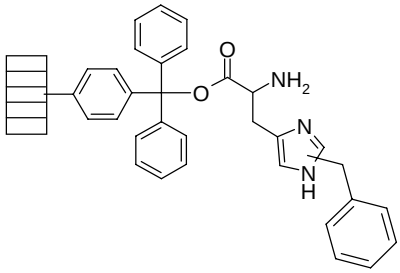


35µmol par lanternes

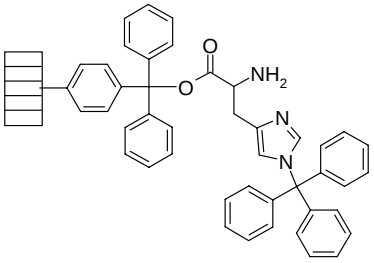
Ref mimotopes : MIL10270100

Dans trois réacteurs de 250 mL, les trois lots de 85 lanternes trityles (MIL10270100) de 35 µmol greffées par les histidines sont placés dans une solution pipéridine à 20% dans le DMF. Le milieu est agité à température ambiante pendant 30 minutes. Pour chaque lot, 1 mL de la solution de déprotection est prélevé et dilué dans 10 mL de pipéridine 20% dans le DMF. Puis, la différence d'absorption à 301 nm est mesurée entre la solution de pipéridine de départ et chacun des trois prélèvement de chaque lot.

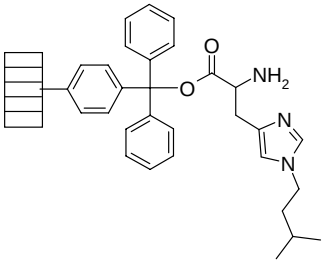
(Abs à 301 nm x 11 x 10000)/ 7800 = µmol



taux de greffage : 92%



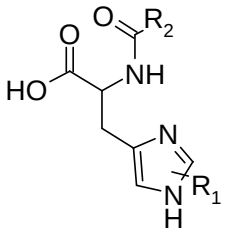
taux de greffage : 89%



taux de greffage : 42%

De plus, le test au TNBS indique la présence de fonctions amines.

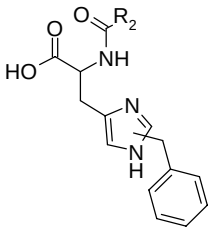
Synthèse des dérivés de l'histidine acétylés en phase solide (11).



35µmol par lanternes

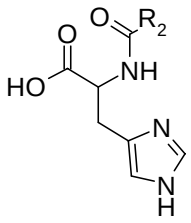
Ref mimotopes : MIL10270100

Dans chacun des 80 réacteurs de 8 mL, une lanterne est placée ainsi que l'acide carboxylique (4 éq) correspondant. Puis une solution de DMF contenant l'HOBt (3,9 éq) et l'HBTU (3,9 éq) est ajoutée ; enfin la DIEA (10 éq) est ajoutée. Les réacteurs sont placés sous agitation pendant 1 heure puis l'opération est renouvelée une fois. Après deux fois une heure d'acylation, les lanternes identifiées chacune par un transpondeur sont regroupées puis sont lavées par trois fois trois lavages de DMF, de DMF/DCM (1/1) et DCM avec une agitation de 5 min entre chaque lavage. Elles sont replacées dans un réacteur de 1,4 mL suivi par l'ajout d'une solution de TFA/TIS/DCM (50/5/45) pendant une période de 1 heure à température ambiante. Les lanternes sont retirées des réacteurs et lavées avec la solution de TFA. Les solutions de TFA sont concentrées sous pression réduite au Genevac. Pour les dérivés de la trityle histidine, les résidus sont lavés trois fois avec une solution d'éther diéthylique de pentane.



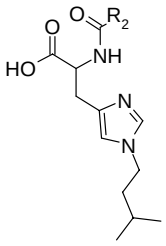
Rendement moyen : 100%

LCMS : pureté moyenne à 215 nm (84%)



Rendement moyen : 100%

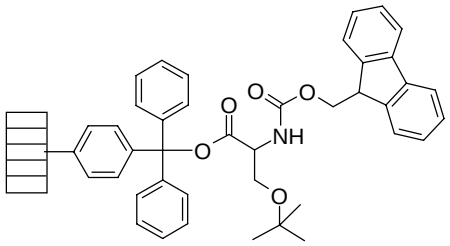
LCMS : pureté moyenne à 215 nm (90%)



Rendement moyen : 100%

LCMS : pureté moyenne à 215 nm (85%)

Greffage de la Fmoc sérine sur lanterne hydroxytrityle (12).



35µmol par lanternes

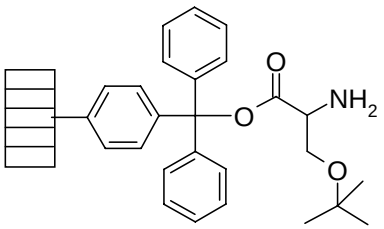
Ref mimotopes : MIL10270100

Dans un réacteur de 250 mL, 85 lanternes hydroxytrityles (MIL10270100) de 35 µmol chacune sont placées 24 heures au lyophilisateur. Puis une solution chlorure d'acétyle à 10% dans le DCM anhydre est ajoutée. Après une agitation dans l'acétylchloride de 3 heures, les lanternes sont lavées sous argon avec du DCM anhydre. L'opération est renouvelée jusqu'à disparition de l'acétylchloride dans les eaux de lavage. Sa présence est montrée par des émanations produites par l'ajout d'ammoniaque sur les eaux de lavage. Il est nécessaire de laver au moins 6 fois.

Les solutions de Fmoc sérine (2,975 mmol), 42 mL de DMF anhydre, 42 mL de DCM anhydre et 5,2 mL de DIEA anhydre (30 mmol) sont ajoutées. Ensuite les lanternes sont mises sous agitation sous argon pendant une nuit. Après une nuit, les lanternes sont lavées 3 fois avec du DMF non anhydre et 3 fois avec du DCM non anhydre.

Le taux de greffage est déterminé par dosage du fluorénylpipéridine à l'étape de déprotection ci-dessous.

Déprotection du groupement Fmoc de la sérine greffée sur lanterne trityle (13).



35µmol par lanternes

Ref mimotopes : MIL10270100

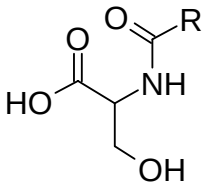
Dans un réacteur de 250 mL, le lot de 85 lanternes trityles (MIL10270100) de 35 µmol, greffées par la Fmoc sérine, est placé dans une solution pipéridine à 20% dans le DMF. Le milieu est agité à température ambiante pendant 30 minutes. 1 mL de la solution de déprotection est prélevé et dilué dans 10 mL de pipéridine 20% dans le DMF. Puis, la différence d'absorption à 301 nm est mesurée entre la solution de pipéridine de départ et celle du prélèvement.

(Abs à 301 nm x 11 x 10000)/ 7800 = µmol

Taux de greffage : 100%

De plus le test au TNBS indique la présence de fonctions amines.

Synthèse de la sérine acétylée en phase solide (14 puis 15).



35µmol par lanternes

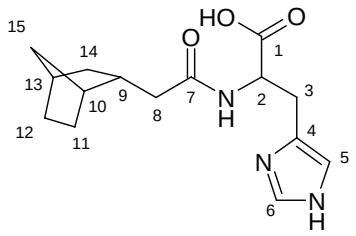
Ref mimotopes : MIL10270100

Dans chacun des 80 réacteurs de 8 mL, une lanterne est placée ainsi que l'acide carboxylique (4 éq) correspondant. Puis une solution de DMF contenant l'HOBt (3,9 éq) et l'HBTU (3,9 éq) est ajoutée ; enfin la DIEA (10 éq) est ajoutée. Les réacteurs sont placés sous agitation pendant 1 heure puis l'opération est renouvelée une fois. Après deux fois une heure d'acylation, les lanternes identifiées chacune par un transpondeur sont regroupées puis sont lavées par trois fois trois lavages de DMF, de DMF/DCM (1/1) et DCM avec une agitation de 5 min entre chaque lavage. Elles sont replacées dans un réacteur de 1,4 mL suivi par l'ajout d'une solution de TFA/TIS/DCM (50/5/45) pendant une période de 1 heure à température ambiante. Les lanternes sont retirées des réacteurs et lavées avec la solution de TFA. Les solutions de TFA sont concentrées sous pression réduite au Genevac.

Rendement moyen : 100%

LCMS : pureté moyenne à 215 nm (92%)

Synthèse de l'acide 2-(2-Bicyclo-[2.2.1]-hept-2-yl-acetylamino)-3-(1*H*-imidazol-4-yl)-propionique (16).



Masse moléculaire = 291,35 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{15}H_{21}N_3O_3$

La Fmoc trityle histidine, préalablement greffée sur résine trityle puis déprotégée, est mise dans une solution de DMF/DCM (1/1) contenant 5 équivalents de l'acide bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-acétique, 10 équivalents de triéthylamine, 4,9 équivalents d'hobt et 4,9 équivalents de HBTU à une concentration de 0,5 mol.L^{-1}. Le milieu est agité pendant 30 minutes. La résine est ensuite filtrée, lavée trois fois avec du DMF et trois fois avec du DCM. Le test au TNBS indique une consommation complète de l'amine. La résine est placée ensuite dans une solution de TFA 5% dans le dichlorométhane en présence de trace de triisopropylsilane. Au bout de 1 heure, la solution est filtrée puis concentrée. Un solide blanc est obtenu.

Rendement : 25%

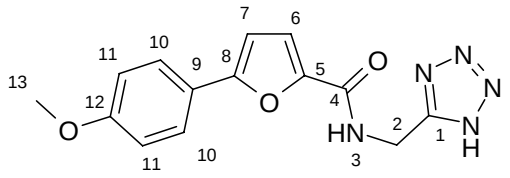
LCMS : Tr = 2,915 min, [M+H$^+$] = 292; [M-H$^+$] = 290

Pf : 200-201°C

RMN^{1}H : (300 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 0,9-2,3 (m, 13H, $H_{7\text{-}8\text{-}9\text{-}10\text{-}11\text{-}12\text{-}13\text{-}14\text{-}15}$); 3,12 (m, 2H, H_3); 4,65 (td, J_1= 3,3 Hz, J_2= 3Hz, 1H, H_2); 7,21 (s, 1H, H_5); 8,52 (s, 1H, H_6)

RMN^{13}C : (75 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 27,87 (C_3); 28,22(C_{12}); 29,36(C_{11}); 34,57(C_{15}); 36,59(C_{13}); 37,11(C_{14}); 38,91(C_9); 40,75(C_{10}); 42,52(C_8); 53,02(C_2); 116,80(C_5); 131,20(C_4); 133,04(C_6); 173,65(C_1); 174,70(C_7).

Synthèse du 5-(4-méthoxy-phényl)furan-2-carboxylique-(1*H*-tétrazol-5-ylméthyl)amide (17).



Masse moléculaire = 299,29 $g.mol^{-1}$

Formule brute = $C_{14}H_{13}N_5O_3$

Le nitrile est placé dans une solution de DMF puis l'azoture de sodium et le chlorure d'ammonium (5 équivalents) sont ajoutés. Le milieu est irradié à une puissance de 13 Watts au micro-onde pendant 10 min. Puis la solution de DMF est concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans une solution de $NaHCO_3$ 5% et lavé par de l'acétate d'éthyle. Puis la solution basique est acidifiée jusqu'à un pH de 2 puis extraite 3 fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées puis concentrées sous pression réduite. Un solide jaune est obtenu.

Rendement : 55%

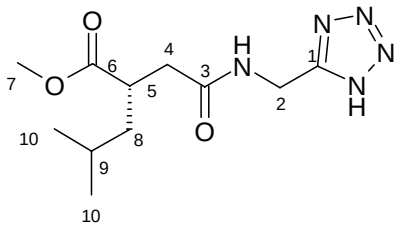
LCMS : Tr = 4,217 min, $[M+H^+]$ = 300; $[M-H^+]$ = 298

Pf : 125-126°C

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ= 3,81 (s, 3H, H_{13}); 4,77 (d, J= 6Hz, 2H, H_2); 6,98 (d, J= 6,6Hz, 1H, H_6); 7,04 (d, J= 9Hz, 2H, H_{11}); 7,21 (d, J= 6,6Hz, 1H, H_7); 7,87 (d, J= 9Hz, 2H, H_{10}); 9,21 (t, J= 5,7 Hz, 1H, H_3).

RMN^{13}C : (75 MHz, DMSO-d6, ppm): δ= 33,01(C_2); 55,76(C_{13}); 106,44(C_6); 114,84(C_{11}); 116,95(C_7); 122,58(C_9); 126,47(C_{10}); 146,22($C_{5\text{-}8}$); 155,48(C_1); 158,46(C_{12}); 160,13(C_4).

Le (S)-4-méthyl-2-{[(1*H*-tétrazol-5-ylméthyl)carbamoyl]méthyl}pentanoate de méthyle (18).



Masse moléculaire = 269,31 $g.mol^{-1}$

Formule brute = $C_{11}H_{19}N_5O_3$

Le carbamate de (1*H*-tétrazol-5-ylméthyl)-2-triméthylsilanyléthyle, préalablement greffé sur résine trityle puis déprotégé, est mis dans une solution de DMF/DCM (1/1) contenant 5 équivalents de l'acide bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-acétique, 10 équivalents de triéthylamine, 4,9 équivalents d'hobt et 4,9 équivalents de HBTU à une concentration de 0,5 $mol.L^{-1}$. Le milieu est agité pendant 30 minutes. La résine est ensuite filtrée, lavée trois fois avec du DMF et trois fois avec du DCM. Le test au TNBS indique une consommation complète de l'amine. La résine est placée ensuite dans une solution de TFA 5% dans le dichlorométhane en présence de trace de triisopropylsilane. Au bout de 1 heure, la solution est filtrée puis concentrée. Un solide blanc est obtenu.

Rendement : 25%

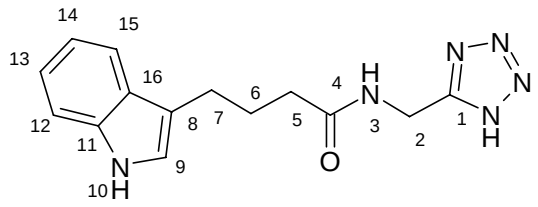
LCMS : Tr = 3,779 min, $[M+H^+]$ = 270; $[M-H^+]$ = 268

Pf : 231-233°C

RMN^{1}H : (300 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 0,9 (t, J=7,2 Hz, 6H, H_{10}); 1,22 (m, 1H, H_8); 1,56 (m, 2H, $H_{8'-9}$); 2,54 (m, 2H, H_4); 2,92 (m, 1H, H_5), 3,65 (s, 3H, H_7), 4,67 (d, J=3Hz, 2H, H_2).

RMN^{13}C : (75 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 21,12 (C_{10}); 21,73 ($C_{10'}$); 25,66 (C_9); 32,55 (C_2); 37,43 (C_4); 39,67 (C_5); 41,05 ($C_{8-8'}$); 50,88 (C_7); 154,77 (C_1); 172,90 (C_6); 176,23 (C_3).

Synthèse du 4-(1*H*-indol-3-yl)-*N*-(1*H*-tétrazol-5-ylméthyl)butyramide (19).



Masse moléculaire = 284,32 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{14}H_{16}N_6O$

Le nitrile est placé dans une solution de DMF puis l'azoture de sodium et le chlorure d'ammonium (5 équivalents) sont ajoutés. Le milieu est irradié à une puissance de 13 Watts au micro-onde pendant 10 min. Puis la solution de DMF est concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans une solution de $NaHCO_3$ 5% et lavé par de l'acétate d'éthyle. Puis la solution basique est acidifiée jusqu'à un pH de 2, puis extraite 3 fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées puis concentrées sous pression réduite. Un solide blanc est obtenu.

Rendement : 56%

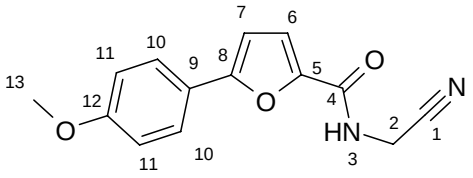
LCMS : Tr = 3,846 min, [M+H$^+$] = 285; [M-H$^+$] = 283

Pf : 162-164°C

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ= 1,88 (q, J= 7,5 Hz, 2H, H_6); 2,14 (t, J= 7,5 Hz, 2H, H_7); 2,68 (t, J= 7,5 Hz, 2H, H_5); 4,55 (d, J= 5,4Hz, 2H, H_2); 6,96 (t, J= 7,5Hz, 1H, H_{13}); 7,06 (t, J= 7,5Hz, 1H, H_{14}); 7,11 (s, 1H, H_9); 7,33 (d, J= 7,5Hz, 1H, H_{12}); 7,50 (d, J= 7,5Hz, 1H, H_{15});8,57 (t, J= 5,4Hz, 1H, H_3); 10,77 (s, 1H, H_{10}).

RMN^{13}C : (75 MHz, CD_3OD-d_4, ppm): δ= 23,77 (C_7); 25,37(C_6); 31,91(C_5); 34,38(C_2); 110,83(C_{12}); 113,57(C_8); 117,85(C_{13}); 118,37(C_{15}); 120,35(C_{14}); 121,80(C_9); 126,68(C_{16}); 135,81(C_{11}); 155,46(C_1); 172,32(C_4).

Le 5-(4-méthoxyphényl)furan-2-carboxycyanométhylamide (20).



Masse moléculaire = 256,26 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{14}H_{12}N_2O_3$

L'acide, l'amine, l'hobt et l'EDCI sont solubilisés dans une solution de DMF. Puis la triéthylamine est ajoutée ; le milieu est agité à température ambiante pendant 16 heures. Puis la solution de DMF est concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle, lavé 2 fois avec une solution de HCl 1 N puis la phase organique est lavée 2 fois avec une solution de $NaHCO_3$ 5% et une fois à la saumure. La phase organique est séchée puis concentrée sous pression réduite. Un solide blanc est obtenu.

Rendement : 67%

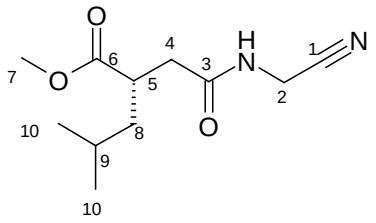
LCMS : Tr = 4,916 min, [M+H$^+$] = 257

Pf : 135-137°C

RMN^{1}H : (300 MHz, CH_2Cl_2-d_2, ppm): δ= 3,85 (s, 3H, H_{13}); 4,38 (d, J= 6Hz, 2H, H_2); 6,68 (d, J= 3,6Hz, 1H, H_6); 6,97 (d, J= 9Hz, 2H, H_{11}); 7,02 (t, J= 6Hz, 1H, H_3); 7,25 (d, J= 3,6Hz, 1H, H_7); 7,67 (d, J= 9Hz, 2H, H_{10}).

RMN^{13}C : (75 MHz, CH_2Cl_2-d_2, ppm): δ= 27,24(C_2); 55,45(C_{13}); 105,95(C_6); 114,84(C_{11}); 116,(C_1); 117,85(C_7); 122,17(C_9); 126,11(C_{10}); 145,06(C_8); 156,56(C_5); 158,04(C_{12}); 160,38(C_4).

Le (R)-2-[(cyanométhylcarbamoyl)méthyl]-4-méthylpentanoate de méthyle (21).



Masse moléculaire = 226,28 $g.mol^{-1}$

Formule brute = $C_{11}H_{18}N_2O_3$

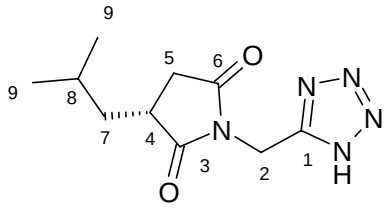
L'acide, l'amine, l'hobt et l'EDCI sont solubilisés dans une solution de DMF. Puis la triéthylamine est ajoutée ; le milieu est agité à température ambiante pendant 16 heures. Puis la solution de DMF est concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle, lavé 2 fois avec une solution de HCl 1 N puis la phase organique est lavée 2 fois avec une solution de $NaHCO_3$ 5% et une fois à la saumure. La phase organique est séchée puis concentrée sous pression réduite. Une huile jaune est obtenue.

Rendement : 89%

CCM : Rf : 0,5 (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1/1)

RMN^{1}H : (300 MHz, CD_3OD-d_4, ppm): δ= 0,9 (t, J=7,2 Hz, 6H, H_{10}); 1,22 (m, 1H, H_8); 1,62 (m, 2H, $H_{8',9}$); 2,51 (m, 2H, H_4); 2,92 (m, 1H, H_5), 3,65 (s, 3H, H_7), 4,33 (d, J=3Hz, 2H, H_2).

Le (R)-3-isobutyl-1-(1*H*-tétrazol-5-ylméthyl)pyrrolidine-2,5-dione (22).



Masse moléculaire = 237,26 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{10}H_{15}N_5O_2$

Le nitrile est placé dans une solution de DMF puis l'azoture de sodium et le chlorure d'ammonium (5 équivalents) sont ajoutés. Le milieu est irradié à une puissance de 13 watts au micro-onde pendant 10 min. Puis la solution de DMF est concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans une solution de $NaHCO_3$ 5% et lavé par de l'acétate d'éthyle. Puis la solution basique est acidifiée jusqu'à un pH de 2 puis extraite 3 fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées puis concentrées sous pression réduite. Un solide blanc est obtenu.

Rendement : 64%

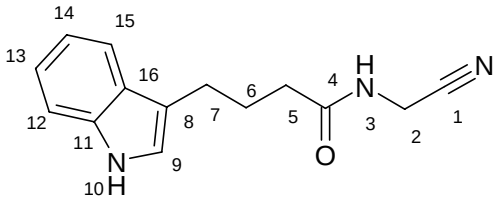
LCMS : Tr = 3,951 min, [M+H$^+$] = 238; [M-H$^+$] = 236

Pf : 105-107°C

RMN^{1}H : (300 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 0,945 (td, J_1= 6,3 Hz,J_2=2,1Hz, 6H, H_9); 1,433 (s, 1H, H_7); 1,788 (m, 2H, $H_{7'-8}$); 2,485 (d, J= 11,7Hz, 1H, H_5); 2,85 (d, J= 11,2Hz, 2H, $H_{4-5'}$); 5,079 (s, 2H, H_2).

RMN^{13}C : (75 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 21,45(C_9); 23,022($C_{9'}$); 26,108(C_8); 31,939(C_2); 34,969(C_5); 38,608(C_4); 40,239(C_7); 152,526(C_1); 176,489(C_3); 180,034(C_6);.

Le *N*-cyanométhyl-4-(1*H*-indol-3-yl)butyramide (23).



Masse moléculaire = 241,30 $g.mol^{-1}$

Formule brute = $C_{14}H_{15}N_4O$

L'acide, l'amine, l'hobt et l'EDCI sont solubilisés dans une solution de DMF. Puis la triéthylamine est ajoutée ; le milieu est agité à température ambiante pendant 16 heures. Puis la solution de DMF est concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle, lavé 2 fois avec une solution de HCl 1 N puis la phase organique est lavée 2 fois avec une solution de $NaHCO_3$ 5% et une fois à la saumure. La phase organique est séchée puis concentrée sous pression réduite. Une huile rouge est obtenue.

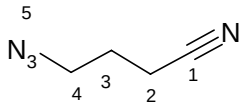
Rendement : 58%

LCMS : Tr = 4,329 min, $[M+H^+]$ = 242

RMN^{1}H : (300 MHz, CH_2Cl_2-d_2, ppm): δ= 1,99 (qt, J=7,2Hz, 2H, H_6), 2,25 (t, J= 6,3 Hz, 2H, H_5); 2,82 (t, J=6,9Hz, 2H, H_7); 3,86 (d, J=5,7, 2H, H_2);6,69 (t, J=5,4Hz, 1H, H_3); 6,95 (d, J=2,1Hz, 1H, H_9); 7,12 (td, J_1=7,2Hz, J_2=0,9Hz, 1H, H_{13}); 7,24 (td, J_1= 7,2Hz, J_2=0,9Hz, 1H, H_{14}); 7,41 (d, J= 7,8Hz, 1H, H_{12}); 7,63 (d, J=7,8Hz, 1H, H_{15}); 8,68 (s, 1H, H_{10}).

RMN^{13}C : (75 MHz, CH_2Cl_2-d_2, ppm): δ= 24,40(C_7); 25,77(C_6); 27,50(C_5); 35,21(C_2); 111,46(C_{12}); 115,13(C_8);116,77(C_1) 118,75(C_{13}); 119,04(C_{15}); 121,76(C_{14}); 122,16(C_9); 127,45(C_{16}); 136,49(C_{11}); 174,14(C_4).

Le 4-azidobutyronitrile (24).



Masse moléculaire = 110,12 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_4H_6N_4$

J.Org.Chem., 2000, 65, 4289

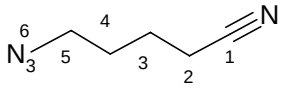
Le 4-bromobutyronitrile (613µL, 6,17mmol) est placé dans une solution de DMSO (10mL) et d'azoture de sodium (600mg, 9,25mmol). Le milieu est agité à température ambiante pendant 18 heures. Puis le milieu, dilué dans 20mL d'eau, est extrait trois fois avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies, séchées à la saumure puis au $MgSO_4$ et concentrées sous pression réduite. Une huile incolore est obtenue.

Rendement : 98 %

CCM : ($KMnO_4$) : Cyclohexane/Acétate d'éthyle (1/1) rf :0,51

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d6, ppm): δ= 1,81 (q, J=6,9Hz, 2H, H_3); 2,55 (t, J= 7,2Hz, H_2), 3,43 (t, J = 6,9Hz, 2H, H_4).

Le 5-azidopentanenitrile (25).



Masse moléculaire = 124,15 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_5H_8N_4$

J.Org.Chem., 2000, 65, 4289

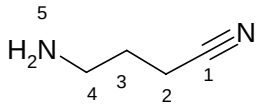
Le 5-bromovaléronitrile (720µL, 6,17mmol) est placé dans une solution de DMSO (10mL) et d'azoture de sodium (600mg, 9,25mmol). Le milieu est agité à température ambiante pendant 18 heures. Puis le milieu, dilué dans 20mL d'eau, est extrait trois fois avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont réunies, séchées à la saumure puis au $MgSO_4$ et concentrées sous pression réduite. Une huile incolore est obtenue.

Rendement : 96%

CCM : ($KMnO_4$) : Cyclohexane/Acétate d'éthyle (1/1) rf : 0,40

RMN^{1}H : (300 MHz, CH_2Cl_2-d_2, ppm): δ= 1,72 (q, 4H, H_{3-4}); 2,41 (m, H_2), 3,37 (m, 2H, H_4).

Le 3-cyanopropylamine (26).



Masse moléculaire = 120,58 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_4H_9N_2Cl$

Le 4-Azidobutyronitrile (2mmol) est solubilisé dans une solution de THF puis la triphénylphosphine est ajoutée. Le milieu est agité pendant 1 heure à température ambiante puis l'eau est ajoutée. Le milieu est agité pendant une nuit. Le milieu est concentré sous pression réduite puis repris dans le HCl. La phase aqueuse est lavée 2 fois à l'acétate d'éthyle. La phase acide est concentrée sous pression réduite. Une huile incolore est obtenue.

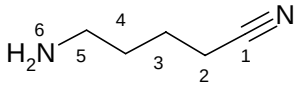
Rendement : 99%

CCM : (ninhydrine) : dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (95/5/trace) rf :0,8

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ= 1,87 (q, J=7,5Hz, 2H, H_3); 2,65 (t, J= 7,2Hz, H_2), 2,85 (m, 2H, H_4), 8,31 (sl, 3H, H_5).

RMN^{13}C : (75 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ= 14,29(C_2); 23,48(C_3); 38,03(C_4); 120,41(C_1).

Le 4-cyanobutylamine (27).



Masse moléculaire = 134,61 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_5H_{11}N_2Cl$

Le 5-Azidovaléronitrile (2mmol) est solubilisé dans une solution de THF puis la triphénylphosphine est ajoutée. Le milieu est agité pendant 1 heure à température ambiante puis l'eau est ajoutée. Le milieu est agité pendant une nuit. Le milieu est concentré sous pression réduite puis repris dans le HCl. La phase aqueuse est lavée 2 fois à l'acétate d'éthyle. La phase acide est concentrée sous pression réduite. Une huile incolore est obtenue.

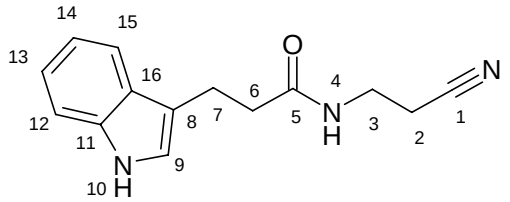
Rendement : 99%

CCM : (ninhydrine) : dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (95/5/trace) rf :0,7

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ= 1,63 (m, 2H, $H_{3\text{-}4}$); 2,54 (t, J= 7,2Hz, H_2), 2,78 (m, 2H, H_4), 8,06= (sl, 3H, H_6).

RMN^{13}C : (75 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ= 16,24(C_2); 22,27(C_3); 26,48(C_4) 38,31(C_5); 120,88(C_1).

Le *N*-(2-cyanoéthyl)-3-(1*H*-indol-3-yl)propionamide (28).



Masse moléculaire = 241,30 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{14}H_{15}N_4O$

L'acide (1mmol), l'amine (1mmol), l'hobt (1mmol)et l'EDCI (1,1mmol) sont solubilisés dans une solution de DMF. Puis la triéthylamine est ajoutée ; le milieu est agité à température ambiante pendant 16 heures. Puis la solution de DMF est concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle, lavé 2 fois avec une solution de HCl 1 N puis la phase organique est lavée 2 fois avec une solution de $NaHCO_3$ 5% et une fois à la saumure. La phase organique est séchée puis concentrée sous pression réduite. Une huile jaune est obtenue.

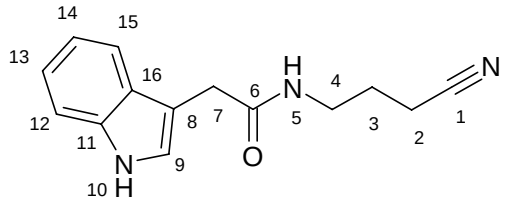
Rendement : 86%

LCMS : Tr = 3,887 min, [M+H$^+$] = 242

RMN^{1}H : (300 MHz, CH_2Cl_2-d_2, ppm): δ= 2,40 (t, J=6,6Hz, 2H, H_2), 2,58 (t, J= 7,5 Hz, 2H, H_6); 3,12 (t, J=7,5Hz, 2H, H_7); 3,32 (q, J=6,6Hz, 2H, H_3); 6,59(t, J=6,3Hz, H_5); 6,99(d, J=2,4Hz 1H, H_9); 7,14 (td, J_1=7,2Hz, J_2=0,9Hz, 1H, H_{13}); 7,22(td, J_1= 7,8Hz, J_2=0,9Hz, 1H, H_{14}); 7,41 (dt, J_1= 7,8Hz, J_2=0,9Hz,, 1H, H_{12}); 7,63 (dd, J_1= 8,1Hz, J_2=0,9Hz,1H, H_{15}); 8,92 (s, 1H, H_{10}).

RMN^{13}C : (75 MHz, CH_2Cl_2-d_2, ppm): δ= 18,04(C_2); 21,21(C_7); 35,48(C_3); 36,87(C_6); 111,49(C_{12}); 114,36(C_8); 118,60(C_{13}); 118,65(C_1); 119,07(C_{15}); 121,83(C_{14}); 122,1(C_9); 127,19(C_{16}); 136,5(C_{11}); 173,88(C_5).

Le *N*-(3-cyanopropyl)-2-(1*H*-indol-3-yl)acétamide (29).



Masse moléculaire = 241,30 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{14}H_{15}N_4O$

L'acide (1mmol), l'amine (1mmol), l'hobt (1mmol)et l'EDCI (1,1mmol) sont solubilisés dans une solution de DMF. Puis la triéthylamine est ajoutée ; le milieu est agité à température ambiante pendant 16 heures. Puis la solution de DMF est concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle, lavé 2 fois avec une solution de HCl 1 N puis la phase organique est lavée 2 fois avec une solution de $NaHCO_3$ 5% et une fois à la saumure. La phase organique est séchée puis concentrée sous pression réduite. Une huile jaune est obtenue.

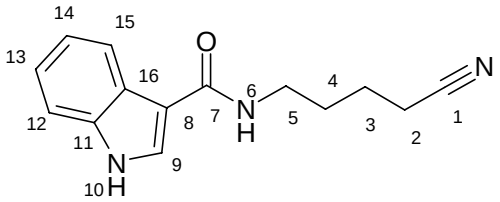
Rendement : 78%

LCMS : Tr = 3,673 min, [M+H$^+$] = 242

RMN^{1}H : (300 MHz, CH_2Cl_2-d_2, ppm): δ= 1,71 (qt, J=6,9Hz, 2H, H_3), 2,22 (t, J= 7,2 Hz, 2H, H_2); 3,25 (t, J=6,9Hz, 2H, H_4); 3,71 (s, 2H, H_7);6,33 (t, J=6,0Hz, H_5); 7,12 (s, 1H, H_9); 7,15 (td, J_1=7,2Hz, J_2=0,9Hz, 1H, H_{13}); 7,22(td, J_1= 7,2Hz, J_2=0,9Hz, 1H, H_{14}); 7,41 (d, J= 7,8Hz, 1H, H_{12}); 7,57 (d, J=7,8Hz, 1H, H_{15}); 9,31 (s, 1H, H_{10}).

RMN^{13}C : (75 MHz, CH_2Cl_2-d_2, ppm): δ= 14,56(C_2); 25,5(C_3); 33,26(C_7); 38,21(C_4); 111,69(C_{12}); 108,31($C_{1\text{-}8}$); 118,41(C_{13}); 119,63(C_{15}); 122,17(C_{14}); 124,36(C_9); 127,11(C_{16}); 136,61(C_{11}); 172,51(C_6).

Le 1*H*-indole-3-carboxy-(4-cyanobutyl)amide (30).



Masse moléculaire = 241,30 $g.mol^{-1}$

Formule brute = $C_{14}H_{15}N_4O$

L'acide (1mmol), l'amine (1mmol), l'hobt (1mmol)et l'EDCI (1,1mmol) sont solubilisés dans une solution de DMF. Puis la triéthylamine est ajoutée ; le milieu est agité à température ambiante pendant 16 heures. Puis la solution de DMF est concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle, lavé 2 fois avec une solution de HCl 1 N puis la phase organique est lavée 2 fois avec une solution de $NaHCO_3$ 5% et une fois à la saumure. La phase organique est séchée puis concentrée sous pression réduite. Une huile jaune est obtenue.

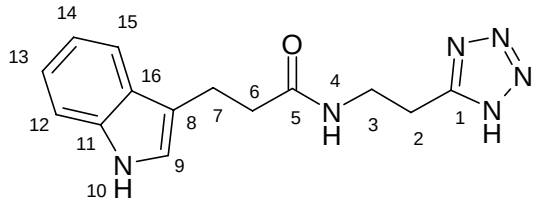
Rendement : 40 %

LCMS : Tr = 3,946 min, $[M+H^+]$ = 242

RMN^{1}H : (300 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 1,71 (m, 4H, $H_{3\text{-}4}$); 2,45 (t, J=6,6Hz, 2H, H_5); 3,41 (t, J=6,3Hz, 2H, H_2); 7,14 (m, 2H, $H_{13\text{-}14}$); 7,40 (d, J= 8,1Hz, 1H, H_{12}); 7,88 (s, 1H, H_9); 8,12 (d, J=7,5Hz, 1H, H_{15}).

RMN^{13}C : (75 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 15,69(C_5); 22,65(C_4); 28,65(C_3); 37,87(C_2); 110,44(C_1); 111,44(C_{12}); 119,76(C_8); 120,34(C_{13}); 120,57(C_{15}); 122,08(C_{14}); 125,72(C_{16}); 127,56(C_9); 136,68(C_{11}); 167,32(C_7).

Le 3-(1*H*-indol-3-yl)-*N*-[2-(1*H*-tétrazol-5-yl)éthyl]propionamide (31).



Masse moléculaire = 284,32 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{14}H_{15}N_6O$

31

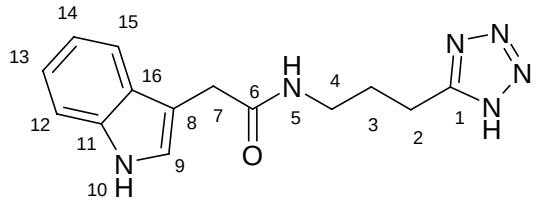
Le nitrile (0,5mmol) est placé dans une solution de DMF, d'azoture de sodium (5éq) et de chlorure d'ammonium (5éq). Le milieu est porté au reflux pendant 24 heures. Le milieu est concentré sous pression réduite puis repris par une solution de $NaHCO_3$ 5%. La phase aqueuse est lavée par de l'acétate d'éthyle puis la phase basique est acidifiée par une solution de HCl 1N jusqu'à un pH de 2. Enfin le produit est extrait 3 fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées puis concentrées sous pression réduite. Une huile jaune est obtenue.

Rendement : 75%

LCMS : Tr = 3,528 min, [M+H$^+$] = 285

RMN^{1}H : (300 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 2,50 (t, J=7,5Hz, 2H, H_2), 3,00 (m, 4H, $H_{3\text{-}7}$); 3,49 (q, J=6,6Hz, 2H, H_6); 6,99(m, $H_{9\text{-}13\text{-}14}$); 7,32 (d, J= 7,8Hz, 1H, H_{12}); 7,52 (d, J= 8,1Hz,1H, H_{15}).

RMN^{13}C : (75 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 21,16(C_7); 23,20(C_3); 36,87(C_6); 36,14(C_2);110,91(C_{12}); 113,56(C_8); 117,96(C_{13}); 118,26(C_{15}); 121,03(C_{14}); 121,67(C_9); 127,08(C_{16}); 136,64(C_{11}); 154,56(C_1);175,00(C_5).

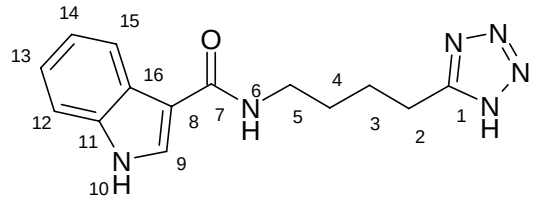


Masse moléculaire = 284,32 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{14}H_{15}N_6O$

Non obtenu

32



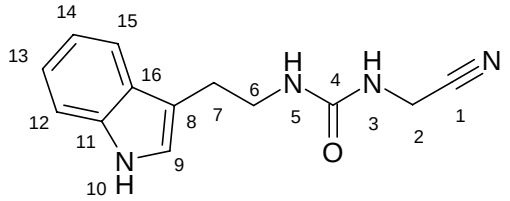
Masse moléculaire = 284,32 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{14}H_{15}N_6O$

Non obtenu

33

La 1-cyanométhyl-3-[2-(1*H*-indol-3-yl)éthyle]urée (34).



Masse moléculaire = 242,28 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{13}H_{14}N_4O$

Le chlorhydrate d'aminoacétonitrile (2mmol) est solubilisé dans une solution de CDI (2,2 mmol) et de triéthylamine dans le THF. Le milieu est agité pendant 10 min à température ambiante puis la tryptamine est ajoutée. Le milieu est agité à température ambiante pendant 16 heures. Puis la solution de THF est concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle, lavé 2 fois avec une solution de HCl 1 N puis la phase organique est séchée et concentrée sous pression réduite. Une huile incolore est obtenue.

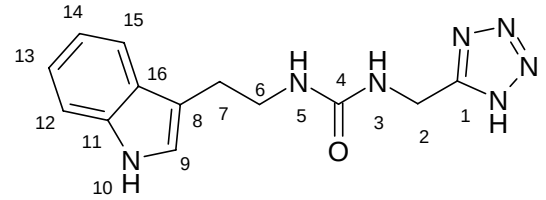
Rendement : 91%

LCMS : Tr = 3,951 min, [M+H$^+$] = 243

RMN^{1}H : (300 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 2,91 (t, J= 7,2 Hz, 2H, H_7); 3,43 (t, J=7,2Hz, 2H, H_6); 3,99 (s, 2H, H_2); 7,03 (td, J_1=8,1Hz, J_2=0,9Hz, 1H, H_{13}); 7,04 (s, 1H, H_9); 7,12 (td, J_1= 7,2Hz, J_2=0,9Hz, 1H, H_{14}); 7,36 (d, J= 8,1Hz, 1H, H_{12}); 7,57 (d, J=7,5Hz, 1H, H_{15}).

RMN^{13}C : (75 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 25,95(C_7); 28,24(C_2); 41,06(C_6); 111,36(C_{12}); 112,31(C_1); 117,99(C_8); 118,46(C_{13}); 118,80(C_{15}); 121,48(C_{14}); 122,64(C_9); 127,83(C_{16}); 137,14(C_{11}); 159,04(C_4).

La [2-(1*H*-indol-3-yl)-éthyl]-3-(1*H*-tétrazol-5-ylméthyl)urée (35).



Masse moléculaire = 285,31 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{13}H_{15}N_7O$

Le nitrile (0,5mmol, **34**) est placé dans une solution de DMF, d'azoture de sodium (5éq) et de chlorure d'ammonium (5éq). Le milieu est porté au reflux pendant 24 heures. Le milieu est concentré sous pression réduite puis purifié en HPLC préparative. Un lyophilisat blanc est obtenu.

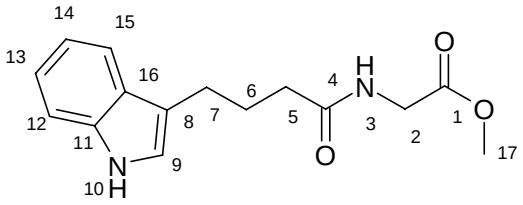
Rendement : 51%

LCMS : Tr = 3,549 min, [M+H$^+$] = 286

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ= 2,8 (t, J= 7,2 Hz, 2H, H_7); 3,15 (t, J=7,2Hz, 2H, H_6);4,49 (d, J=6,0Hz, 2H, H_2);6,21 (t, J=5,7Hz, 1H, H_5); 6,61 (t, J=5,7Hz, 1H, H_3); 6,94 (td, J_1=7,2Hz, J_2=1,2Hz, 1H, H_{13}); 7,06 (td, J_1= 7,2Hz, J_2=1,2Hz, 1H, H_{14}); 7,13 (d, J=2,4Hz,1H, H_9); 7,32 (d, J= 7,8Hz, 1H, H_{12}); 7,52 (d, J=7,8Hz, 1H, H_{15}); 10,81 (s, 1H, H_{10})

RMN^{13}C : (75 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ= 26,43(C_7); 33,88(C_2); 40,15(C_6); 111,36(C_{12}); 111,79(C_8); 112,29 (C_{13}); 118,79(C_{15}); 121,37(C_{14}); 123,12(C_9); 127,66(C_{16}); 136,7(C_{11}); 156,19(C_1); 158,28(C_4).

Le (4-1*H*-indol-3-yl-butyrylamino)acétate de méthyle (36).



Masse moléculaire = 274,32 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{15}H_{18}N_2O_3$

L'acide (1mmol), l'amine (1mmol), l'hobt (1mmol) et l'EDCI (1,1mmol) sont solubilisés dans une solution de DMF. Puis la triéthylamine est ajoutée ; le milieu est agité à température ambiante pendant 16 heures. Puis la solution de DMF est concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle, lavé 2 fois avec une solution de HCl 1 N puis la phase organique est lavée 2 fois avec une solution de $NaHCO_3$ 5% et une fois à la saumure. La phase organique est séchée puis concentrée sous pression réduite. Une huile jaune est obtenue.

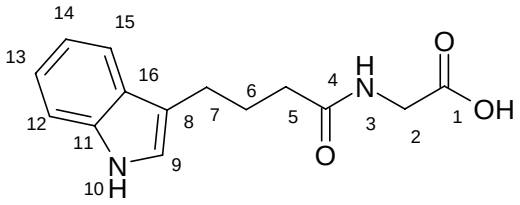
Rendement : 83%

LCMS : Tr = 4,574 min, [M+H$^+$] = 275

RMN^{1}H : (300 MHz, CD_2Cl_2-d_2, ppm): δ= 2,15 (qt, J= 7,5 Hz, 2H, H_6); 2,36 (t, J= 7,5 Hz, 2H, H_5); 2,85 (t, J= 7,5 Hz, 2H, H_7); 3,75 (s, 3H, H_{17}); 4,02 (d, J= 5,7Hz, 2H, H_2); 6,79 (t, J= 5,4Hz, 1H, H_3); 7,02 (s, 1H, H_9); 7,19 (td, J_1=7,8Hz, J_2=0,9Hz, 1H, H_{13}); 7,27 (td, J_1= 7,8Hz, J_2=0,9Hz, 1H, H_{14}); 7,45 (d, J= 7,8Hz, 1H, H_{12}); 7,69 (d, J=7,8Hz, 1H, H_{15}); 9,21 (s, 1H, H_{10});

RMN^{13}C : (75 MHz, CD_2Cl_2-d_2, ppm): δ= 24,51(C_7); 26,19(C_6); 35,58(C_5); 41,24(C_2); 52,19(C_{17}); 111,48(C_{12}); 115,05(C_8); 118,75(C_{13}); 118,86(C_{15}); 121,60(C_{14}); 122,20(C_9); 127,57(C_{16}); 136,69(C_{11}); 170,75(C_1); 174,28(C_4).

L'acide (4-1*H*-indol-3-yl-butyrylamino)acétique (37).



Masse moléculaire = 260,30 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{14}H_{16}N_2O_3$

Le composé (0,5mmol) **36** est solubilisé dans une solution d'éthanol contenant 2 équivalents de soude. Le milieu est agité à température ambiante pendant une nuit. Le milieu est ensuite concentré sous pression réduite puis repris avec une solution d'acide chlorhydrique 1N. Le produit est extrait avec de l'acétate d'éthyle 3 fois. Les phases organiques sont réunies, séchées puis concentrées sous pression réduite. Une mousse blanche est obtenue.

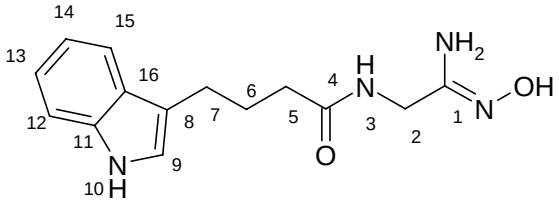
Rendement : 99%

LCMS : Tr = 3,805 min, [M+H$^+$] = 261

RMN^{1}H : (300 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 2,00 (qt, J= 7,5 Hz, 2H, H_6); 2,28 (t, J= 7,5 Hz, 2H, H_5); 2,78 (t, J= 7,5 Hz, 2H, H_7); 3,89 (s, 3H, H_2); 6,99 (td, J_1=8,1Hz, J_2=1,2Hz, 1H, H_{13}); 7,00 (s, 1H, H_9); 7,08 (td, J_1=8,1Hz, J_2=1,2Hz, 1H, H_{14}); 7,32 (dt, J_1=8,1Hz, J_2=1,2Hz, 1H, H_{12}); 7,53 (dt, J_1=7,8Hz, J_2=1,2Hz, 1H, H_{15}).

RMN^{13}C : (75 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 24,20(C_7); 26,21(C_6); 35,13(C_5); 40,47(C_2); 110,84(C_{12}); 114,36(C_8); 118,13(C_{13-15}); 120,89(C_{14}); 121,73(C_9); 127,40(C_{16}); 136,78(C_{11}); 171,86(C_1); 175,41(C_4).

La *N*-(*N*-hydroxycarbamimidoylméthyl)-4-(1*H*-indol-3-yl)butyramide (38).



Masse moléculaire = 274,33 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{14}H_{18}N_4O_2$

Le produit **23** (0,3mmol, 1éq) est dilué dans une solution d'éthanol, de triéthylamine (2 éq) et de chlorhydrate d'hydroxylamine (1,1éq). Le milieu est porté au reflux pendant 4 heures. Le milieu est concentré sous pression réduite puis le résidu est dilué dans une solution d'acide chlorhydrique 1N. La solution aqueuse est lavée par de l'acétate d'éthyle, 2 fois. Ensuite la phase aqueuse acide est basifiée par l'ajout de $NaHCO_3$ solide jusqu'à saturation. Enfin le produit est extrait par 3 fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées et concentrées sous pression réduite. Une huile incolore est obtenue. L'huile est reprise dans de l'eau puis l'échantillon est lyophilisé.

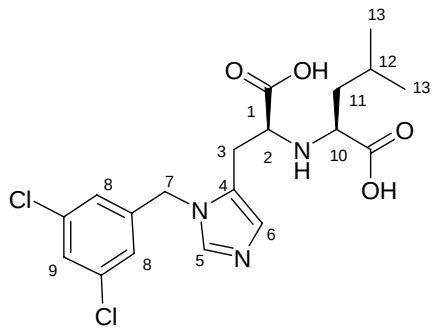
Rendement : 72%

LCMS : Tr = 3,228 min, [M+H$^+$] = 275

RMN^{1}H : (300 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 1,98 (qt, J= 7,5 Hz, 2H, H_6); 2,23 (t, J= 7,2 Hz, 2H, H_5); 2,73 (t, J= 7,2 Hz, 2H, H_7); 3,81 (s, 2H, H_2); 6,98 (s, 1H, H_9); 7,02 (t, J=8,1Hz, 1H, H_{13}); 7,10 (td, J=8,1Hz, 1H, H_{14}); 7,34(d, J=8,1Hz, 1H, H_{12}); 7,53 (d, J=7,8Hz, 1H, H_{15}).

RMN^{13}C : (75 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 24,30(C_7); 26,20(C_6); 35,13(C_5); 39,17(C_2); 110,99(C_{12}); 114,38(C_8); 118,28(C_{13-15}); 121,03(C_{14}); 121,95(C_9); 127,43(C_{16}); 136,75(C_{11}); 152,98(C_1); 175,94(C_4).

L'acide (S)-2-{(S)-1-carboxy-2-[3-(3,5-dichlorobenzyl)-3*H*-imidazol-4-yl]éthylamino}-4-méthylpentanoïque (39).



Masse moléculaire = 428,32 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{19}H_{23}Cl_2N_3O_4$

Le composé Boc hisitine (1 mmol) ci-dessus est placé dans du DCM. Puis le milieu est saturé par du HCl gaz. Au bout de 16 heures, la solution est concentrée sous pression réduite puis une solution de DCM, d'acide α céto acide (1 éq) est ajoutée et de triéthylamine (2 éq). Le milieu est agité à température ambiante pendant 1 heure puis du triacétoxyborohydrure de sodium (1,1 éq) est ajouté. Le milieu est agité à température ambiante pendant 14 heures. Enfin le milieu est concentré sous pression réduite puis le résidu est dilué dans une solution de potasse méthanolique et placée au reflux. Au bout de 3 heures, la solution basique est concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par HPLC préparative. Les composés 39 et 40 sont obtenus après lyophilisation.

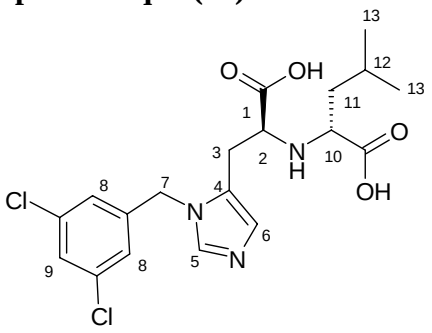
Rendement : 34%

LCMS : Tr = 3,219 min, [M+H$^+$] = 428

Pf : huile incolore.

RMN^{1}H : (300 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 0,88 (dd, J_1= 3,3Hz, J_2=1,2 Hz, 6H, H_{13});1,73 (m, 2H, H_{11}); 1,91 (m, 1H, H_{12}); 3,30 (d, J=5,7Hz, 2H, H_3); 4,08 (t, J=6,6Hz, 1H, H_{10}); 4,42 (t, J=6,6Hz, 1H, H_2); 5,45 (s, 2H, H_7); 7,26 (d, J=1,8Hz, 1H, H_8); 7,38 (t, J=1,8Hz, 1H, H_9); 8,97 (s, 1H, H_6); 8,97 (s, 1H, H_5).

L'acide (R)-2-{(S)-1-carboxy-2-[3-(3,5-dichlorobenzyl)-3*H*-imidazol-4-yl]éthylamino}-4-méthylpentanoïque (40).



Masse moléculaire = 428,32 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{19}H_{23}Cl_2N_3O_4$

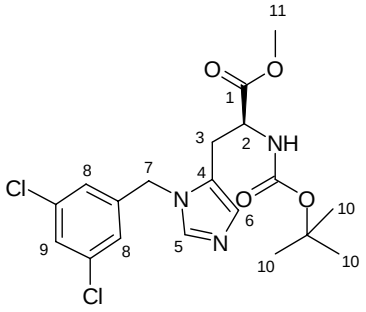
Rendement : 17%

LCMS : Tr = 3,552 min, [M+H$^+$] = 428

Pf : lyophilisat

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ= 0,74 (dd, J_1= 19,5Hz, J_2=4,2 Hz, 6H, H_{13}); 1,34 (m, 2H, H_{11}); 1,53 (m, 1H, H_{12}); 2,91 (m, 2H, H_3); 4,02 (m, 1H, H_{10}); 4,52 (m, 1H, H_2); 5,26 (sl, 2H, H_7); 6,77 (sl, 1H, H_6); 7,12 (s, 2H, H_8); 7,53 (s, 1H, H_9); 7,69 (sl, 1H, H_5).

L'ester méthylique de l'acide (S)-2-*tert*-butoxycarbonylamino-3-[3-(3,5-dichlorobenzyl)-3*H*-imidazol-4-yl]propionique (41).



Masse moléculaire = 428,32 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{19}H_{23}Cl_2N_3O_4$

Dans un ballon de 100 mL, l'ester méthylique de la di-Boc histidine (3 mmol, 1éq) est dilué dans une solution de DCM anhydre sous argon. Parallèlement, dans un ballon de tricol de 250 mL, l'alcool benzylique est dilué dans une solution de DCM anhydre, d'anhydrique trifluorométhyle sulfonique (1,1 éq) et de triéthylamine anhydre (2 éq) à -78°C sous argon. Après 15 minutes, la solution de di-boc histidine est ajoutée sous une température de -78°C au goutte à goutte à la solution d'ester benzylique d'acide trifluorométhyle sulfonique. La température de -78°C est maintenue pendant 2 heures puis la température du milieu remonte progressivement jusqu'à la température ambiante pendant 16 heures. Ensuite le milieu est hydrolysé pendant 1 heure. Le milieu est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par HPLC préparative. Un lyophilisat est obtenu.

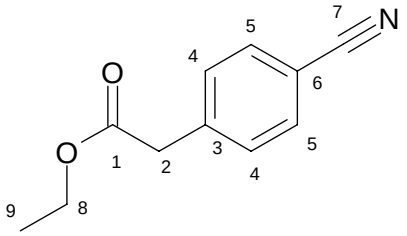
Rendement : 37 %

LCMS : Tr = 5,971 min, $[M+H^+]$ = 428

Pf : lyophilisat

RMN^{1}H : (300 MHz, CH_2Cl_2-d_2, ppm): δ= 1,42 (s, 9H, H_{10}); 2,96 (m, 2H, H_3); 3,73 (s, 3H, H_{11}); 4,43 (m, 1H, H_2); 5,12 (m, 2H, H_7); 5,57 (sl, 1H, NH); 6,84 (s, 1H, H_6); 7,00 (s, 2H, H_8); 7,34 (t, J=1,5Hz, 1H, H_9); 7,50 (s, 1H, H_5).

Le (4-cyano-phényl)acétate d'éthyle (42).



Masse moléculaire = 189,22 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{11}H_{11}NO_2$

Le bromure de phényle (10mmol) est dilué dans une solution de DMF anhydre, de $Zn(CN)_2$ (1,2 eq) et de PdCl2(dppf) (3%) sous argon. La solution est placée dans un tube scellé et irradiée au micro-onde à une puissance de 60 watts pendant 8 minutes. La solution est filtrée sur célite puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice avec un mélange cyclohexane/acéte d'éthyle 90/10. Un solide blanc est obtenu après concentration des fractions pures.

Rendement : 85%

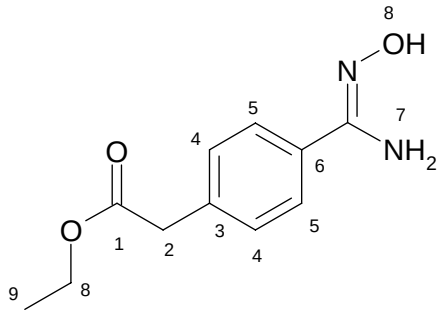
LCMS : Tr = 5,135 min, $[M+H^+]$ = 190

Pf : 93-94°C

RMN^{1}H : (300 MHz, CH_2Cl_2-d_2, ppm): δ=1,26 (t, J= 7,2 Hz, 3H, H_9); 3,71 (s, 2H, H_2); 4,16 (q, J= 7,2 Hz, 2H, H_8); 7,43 (d, J= 6,6 Hz, 2H, H_5); 7,65 (d, J=6,6Hz, 2H, H_4).

RMN^{13}C : (75 MHz, CH_2Cl_2-d_2, ppm): δ= 13,94(C_9); 41,12(C_2); 61,16(C_8); 110,99(C_7); 118,69(C_6); 130,22(C_5); 132,21(C_4); 139,78(C_3); 170,28(C_1).

Le [4-(*N*-hydroxycarbamimidoyl)phényl]acétate d'éthyle (43).



Masse moléculaire = 222,25 $g.mol^{-1}$

Formule brute = $C_{11}H_{14}N_2O_3$

Le produit 41 (5,3 mmol, 1eq) est dilué dans une solution d'éthanol, de triéthylamine (2 eq) et de chlorhydrate d'hydroxylamine (1,1eq). Le milieu est porté au reflux pendant 4 heures. Le milieu est concentré sous pression réduite puis le résidu est dilué dans une solution d'acide chlorhydrique 1N. La solution aqueuse est lavée par de l'acétate d'éthyle, 2 fois. Ensuite la phase aqueuse acide est basifiée par l'ajout de $NaHCO_3$ solide jusqu'à saturation. Enfin le produit est extrait par 3 fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées et concentrées sous pression réduite. Un solide blanc est obtenu.

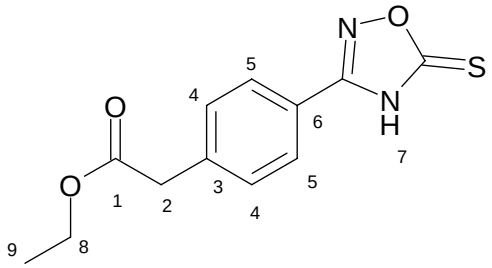
Rendement : 94%

LCMS : Tr = 2,599 min, $[M+H^+]$ = 223

Pf : 99-100 °C

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ=1,18 (t, J= 6,9 Hz, 3H, H_9); 3,67 (s, 2H, H_2); 4,07 (q, J= 6,9 Hz, 2H, H_8); 5,78 (s, 2H, H_7); 7,24 (d, J= 8,1 Hz, 2H, H_5); 7,62 (d, J=8,1Hz, 2H, H_4); 9,59 (s, 2H, H_8).

Le 5-thioxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phényl]acétate d'éthyle (44).



Masse moléculaire = 264,31 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{12}H_{12}N_2O_3S$

Le produit 42 (0,5mmol, 1eq) est dilué dans une solution d'éthanol, de DBU (1 eq) et thiocarbonyle diimidazole (1,2 eq). Le milieu est porté au reflux pendant 1 heure. Si la conversion n'est pas terminée, 0,5 de TCDI est ajouté et le reflux est maintenu pendant 30 minutes de plus. Puis le milieu est concentré sous pression réduite ; le résidu est dilué dans une solution de $NaHCO_3$ 5%. La solution aqueuse est lavé par de l'acétate d'éthyle, 2 fois. Ensuite la phase aqueuse basique est acidifiée par l'ajout d'une solution de HCl 1N jusqu'à un pH de 2. Enfin le produit est extrait par 3 fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées et concentrées sous pression réduite. Un solide blanc est obtenu.

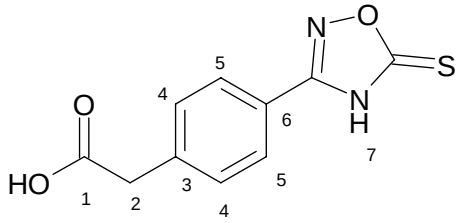
Rendement : 59%

LCMS : Tr = 4,949 min, [M+H$^+$] = 265

Pf : 136-137°C

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ=1,19 (t, J= 7,2 Hz, 3H, H_9); 3,78 (s, 2H, H_2); 4,09 (q, J= 7,2 Hz, 2H, H_8); 7,47 (d, J= 8,4 Hz, 2H, H_5); 7,83 (d, J=8,4Hz, 2H, H_4).

L'acide 5-thioxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)phényl]acétique (45).



Masse moléculaire = 236,25 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{10}H_8N_2O_3S$

Le produit 43 (0,2mmol, 1eq) est dilué dans une solution de soude éthanolique (2 eq). Le milieu est porté au reflux pendant 4 heures. Puis le milieu est acidifié et concentré sous

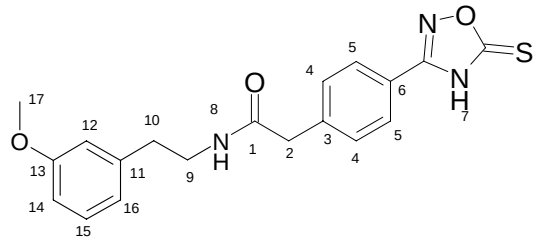
pression réduite puis le produit saponifié est extrait 3 fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées et concentrées sous pression réduite. Une mousse jaune pâle est obtenue.

Rendement : 99%

LCMS : Tr = 3,784 min, [M-H^+] = 235

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ= 3,73 (s, 2H, H_2); 7,51 (d, J= 8,4 Hz, 2H, H_5); 7,80 (d, J=8,4Hz, 2H, H_4).

Le *N*-[2-(3-méthoxyphényl)éthyl]-2-[4-(5-thioxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phényl]acétamide (46).



Masse moléculaire = 369,45 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{19}H_{19}N_3O_3S$

L'acide (0,1mmol), l'amine, l'hobt et l'EDCI sont solubilisés dans une solution de DMF. Puis la triéthylamine est ajoutée. Le milieu est agité à température ambiante pendant 16 heures. Puis la solution de DMF est concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle puis lavé 2 fois avec une solution de HCl 1 N. La phase organique est séchée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié ensuite sur gel de silice avec un mélange DCM/MeOH/Acide acétique (95/4/1). La solution purifiée est concentrée sous pression réduite puis reprise dans l'eau enfin la solution aqueuse est lyophilisée.

Rendement : 83%

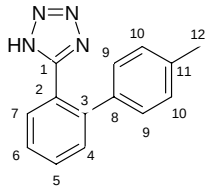
LCMS : Tr = 4,940 min, [M-H^+] = 368

Pf : Lyophilisat

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ= 2,67 (t, J= 7,2 Hz, 2H, H_{10}); 3,29 (m, 2H, H_9); 3,46 (s, 2H, H_2); 3,70 (s, 3H, H_{17}); 6,74 (m, 3H, $H_{12\text{-}14\text{-}16}$); 7,16 (m, 1H, H_{15}); 7,37 (d, J= 8,1 Hz, 2H, H_5); 7,86 (d, J=8,1Hz, 2H, H_4); 8,15 (t, J= 5,7 Hz, 2H, H_8).

IV. Partie expériementale du chapitre 3

Le 5-(4'-méthylbiphényl-2-yl)-1*H*-tétrazole (47).



Masse moléculaire = 236,28 $g.mol^{-1}$

Formule brute = $C_{14}H_{12}N_4$

Dans un ballon de 250 mL sont ajoutés le 4'-méthylbiphényl-2-carbonitrile (22 mmol ; 4,28g) et l'azoture de triméthylsilyle (120 mmol ; 13,8g ; 16,8 mL) avec 44 mL de toluène. Une fois la dissolution complète, l'oxyde de di-*n*-butylétain (4 mmol, 996 mg) est ajouté. Le milieu est porté à 110°C pendant 72 heures. Le milieu est évaporé sous pression réduite. Le précipité est repris dans du méthanol et évaporé de nouveau sous pression réduite. Le précipité est repris dans l'acétate d'éthyle (20 mL). La phase organique est ensuite extraite 3 fois avec 50 mL d'une solution de $NaHCO_3$ saturée. La phase aqueuse est acidifiée jusqu'à un pH de 2 avec une solution d'acide chlorhydrique à 10%. Le produit est extrait 3 fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. L'acétate d'éthyle est évaporé sous pression réduite. Un solide jaune est obtenu.

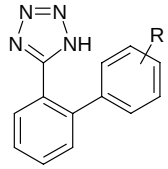
Rendement : 85%

LCMS : Tr = 4,98 min, $[MH^+]$= 237

Pf : 148-149°C (144°C: Wittenberg et al)

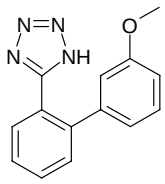
RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d6, ppm): δ= 2,27 (s, 3H, H_{12}); 7,05 (d, 2H, J = 8,1 Hz, H_8); 7,15 (d, 2H, J = 8,2 Hz, H_9); 7,7-7,5 (m, 4H, $H_{4\text{-}5\text{-}6\text{-}7}$).

Procédé général de couplage des acides boroniques sur le 2-bromophényltétrazole, en présence d'un catalyseur palladié en phase homogène.



Le 2-bromophényltétrazole (68 mg, 0,3 mmol), ainsi que l'acide boronique (0,6 mmol), le carbonate de sodium (48 mg, 0,45 mmol) et le Pd Cl_2(dppf) (24,5 mg, 0,03 mmol) sont placés dans un tube micro-onde, préalablement mis sous atmosphère inerte (argon). Un mélange de diméthoxyéthylène (1,5 mL) et d'eau (0,6 mL) est ajouté. Le tube est mis sous argon et scellé. Le milieu est porté à une température de 115°C pendant 30 min au micro-onde. Le milieu est filtré sur célite et évaporé sous pression réduite.

Le 5-(3'-méthoxybiphényl-2-yl)-1*H*-tétrazole (48).



Masse moléculaire = 252,28 $g.mol^{-1}$

Formule brute = $C_{14}H_{12}N_4O$

Composé obtenu selon le procédé général de couplage d'acide boronique (p177) sur le 2-bromophényltétrazole en présence d'un catalyseur palladié en phase homogène en utilisant l'acide 3-méthoxybenzène boronique (91,18 mg ; 0,6 mmol).

Le résidu est dilué dans 5 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase aqueuse est lavée par 10 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée 2 fois avec 10 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Les phases aqueuses sont réunies et acidifiées jusqu'à un pH de 2 avec une solution d'acide chlorhydrique à 10%. La phase acide est extraite 5 fois avec 20 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées et évaporées sous pression réduite. Une huile jaune est obtenue.

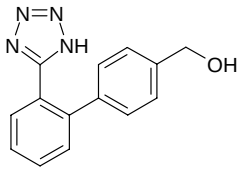
Rendement : 58 %.

LCMS : Tr = 4,710 min, $[MH^+]$=253

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d6, ppm): δ=3,30 (s, 3H, OC**H**$_3$). 6,86 (d,1H, J =8.4Hz, Harom); 6,99 (t, 1H, J =7,2Hz, Harom); 7,18 (d, 1H, J =6,3Hz, Harom); 7,30 (t, 1H, J =7,5Hz, Harom); 7,43 (d, 1H, J =7,5Hz, Harom); 7,60 (m, 3H, Harom).

RMN13C: (75 MHz, DMSO-d6, ppm): δ= 55,31 (O-**C**H$_3$); 111,5 (1**C** arom); 121,2 (1**C** arom); 128,2 (1**C** arom); 130,1 (1**C** arom); 131,3 (1**C** arom);
131,4 (1**C** arom); 132,1 (**C** arom);

Le [2'-(tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthanol (49).



Masse moléculaire = 252,28 g.mol^{-1}
Formule brute = $C_{14}H_{12}N_4O$

Composé obtenu selon le procédé général de couplage d'acide boronique (p177) sur le 2-bromophényltétrazole en présence d'un catalyseur palladié en phase homogène en utilisant l'acide (4-hydroxyméthylphényle)boronique (91,2 mg ; 0,6 mmol).
Le résidu est dissout dans 1 mL de dichlorométhane puis purifié sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane/méthanol (98/2). L'éluant est évaporé sous pression réduite. Une huile incolore est obtenue.

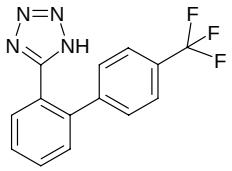
Rendement : 55%

LCMS : Tr = 4,651 min, [MH$^+$]=253

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d6, ppm): δ= 3,67 (s, 2H, C**H**$_2$OH); 6.63 (m, 2H, Harom); 6.87 (dd, 1H, J$_1$ =8,1Hz, J$_2$ =1,8 Hz, Harom); 7,20 (t, 1H, J =7,8Hz, Harom); 7,58 (m, 2H, Harom); 7,69 (m, 2H, Harom);

RMN^{13}C : (75 MHz, DMSO-d6, ppm): δ= 55,6 (1**C**H$_2$OH). 113,7 (1**C** arom); 115,0 (1**C** arom); 121,7 (1**C** arom); 127,6 (1**C** arom); 130,0 (1**C** arom); 131,2 (1**C** arom); 131,7 (1**C** arom);

Le 5-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-yl)-1*H*-tétrazole (50).



Masse moléculaire = 290,25 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{14}H_9F_3N_4$

Composé obtenu selon le procédé général de couplage d'acide boronique (p177) sur le 2-bromophényltétrazole en présence d'un catalyseur palladié en phase homogène en utilisant l'acide 4-(trifluorométhyl)phénylboronique (114 mg ; 0,6 mmol).

Le résidu, dissout dans 1 mL de dichlorométhane, est purifié sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane/méthanol (98/2). L'éluant est évaporé sous pression réduite. Une huile jaune est obtenue.

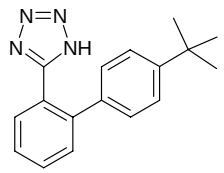
Rendement : 55%

LCMS : Tr = 5,667min, [MH$^+$]=291

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d6, ppm): δ= 7,33 (d, 2H, J =7,8Hz, Harom),7,67 (m, 6H, Harom);

RMN13C: (75 MHz, DMSO-d6, ppm)**:** δ= 113,5 (1**C** arom) ; 125,6 (2**C** arom); 129,2 (1**C** arom); 130,4 (2**C** arom); 131,4 (1**C** arom); 131,7 (1**C** arom).

Le 5-(4'-*tert*-butylbiphényl-2-yl)-1*H*-tétrazole (51).



Masse moléculaire = 278,36 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{17}H_{18}N_4$

Composé obtenu selon le procédé général de couplage d'acide boronique (p177) sur le 2-bromophényltétrazole en présence d'un catalyseur palladié en phase homogène en utilisant l'acide 4-*tert*-butylphénylboronique (106,8 mg ; 0,6 mmol).

Le résidu, dissout dans 1 mL de dichlorométhane, est purifié sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane/méthanol (98/2). L'éluant est évaporé sous pression réduite. Une huile jaune est obtenue.

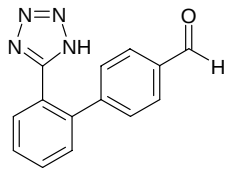
Rendement : 57%

LCMS : Tr = 6,412 min, [MH^+]=279

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d6, ppm): δ= 1,26 (s, 9H, C(C**H**$_3$)$_3$); 7,02 (d, 2H, J= 8,4Hz, Harom); 7,33 (d 2H, J= 8,4Hz, Harom); 7,62 (m, 4H, Harom).

RMN^{13}C :(75 MHz, DMSO-d6, ppm): δ=31,6 (C(**C**H$_3$)$_3$); 125,7 (2**C** arom); 128,1 (1**C** arom); 129,1 (2**C** arom); 131,3 (2**C** arom); 131,7 (1**C** arom);

Le 2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-carbaldéhyde (52).



Masse moléculaire = 250,26 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{14}H_{10}N_4O$

Composé obtenu selon le procédé général de couplage d'acide boronique (p177) sur le 2-bromophényltétrazole en présence d'un catalyseur palladié en phase homogène en utilisant l'acide (4-formylphényl)boronique (90 mg ; 0,6 mmol).

Le résidu est dilué dans 5 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase aqueuse est lavée par 10 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 2 fois 10 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Les phases aqueuses sont réunies et acidifiées jusqu'à un pH de 2 avec une solution d'acide chlorhydrique à 10%. La phase acide est extraite avec 5 fois 20 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées et évaporées sous pression réduite. Un solide jaune est obtenu.

Rendement : 55%

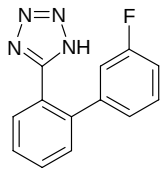
LCMS : Tr = 4,126 min, [MH^+]=251

Pf : 162-164°C

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d6, ppm): δ= 7,33 (m, 2H, J =7,5hz, Harom); 7,62 (m, 4H, Harom); 7,85 (d, 2H, J =7,5Hz, Harom); 10,05 (s, 1H, C**H**O).

RMN13C: (75 MHz, DMSO-d6, ppm): δ= 127,6 (1**C** arom); 128,9 (1**C** arom); 129,25 (1**C** arom); 130,0 (1**C** arom); 130,3 (1**C** arom); 131,3 (1**C** arom); 131,8 (1**C** arom); 135,4 (1**C** arom); 193,4 (1**C**HO).

Le 5-(3'-fluorobiphényl-2-yl)-1*H*-tétrazole (53).



Masse moléculaire = 240,24 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{13}H_9FN_4$

Composé obtenu selon le procédé général de couplage d'acide boronique (p177) sur le 2-bromophényltétrazole en présence d'un catalyseur palladié en phase homogène en utilisant l'acide 3-fluorophénylboronique (84 mg ; 0,6 mmol).

Le résidu est dilué dans 5 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase aqueuse est lavée par 10 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 2 fois 10 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Les phases aqueuses sont réunies et acidifiées jusqu'à un pH de 2 avec une solution d'acide chlorhydrique à 10%. La phase acide est extraite avec 5 fois 20 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées et évaporées sous pression réduite. Un solide jaune est obtenu.

Rendement : 58 %

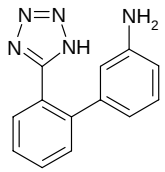
LCMS : Tr = 4,756 min, [MH^+]= 241

Pf : 128-129°C

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d6, ppm): δ= 6,86 (d, 1H, J = 7,5Hz, Harom); 6,99 (dt, 1H, J = 10,2Hz, J = 2,4Hz, Harom); 7,15 (td, 1H, J =8,7Hz, J =2,4Hz, Harom); 7,34 (q, 1H, J =6,3Hz, Harom); 7,58 (m, 2H, Harom); 7,7 (m, 2H, Harom).

RMN^{13}C : (75 MHz, DMSO-d6, ppm): δ= 115,0 (d, 1**C** arom-F); 116,3 (d, 1**C** arom-F); 125,6 (1**C** arom-F); 128,9 (1**C** arom); 130,8 (d, 1**C** arom-F); 131,2 (1**C** arom); 131,3 (1**C** arom); 131,8 (1**C** arom).

Le 2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-3-ylamine (54).



Masse moléculaire = 237,27 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{13}H_{11}N_5$

Composé obtenu selon le procédé général de couplage d'acide boronique (p177) sur le 2-bromophényltétrazole en présence d'un catalyseur palladié en phase homogène en utilisant l'acide 3 aminobenzène boronique (82 mg ; 0,6 mmol).

Le résidu est dilué dans 5 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase aqueuse est lavée par 10 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée 2 fois avec 10 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Les phases aqueuses sont réunies et acidifiées jusqu'à un pH de 2 avec une solution d'acide chlorhydrique à 10%. La phase acide est évaporée et reprise dans 5 mL d'éthanol absolu. La phase éthanolique est filtrée et évaporée. Une poudre blanche est obtenue.

Rendement : 60%

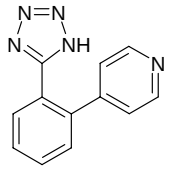
LCMS : Tr = 2,711 min, [MH^+]= 238

Pf : °C ≥ 300°C

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d6, ppm): δ= 7,30 (t, 1H, J = 7,8Hz, Harom), 7,43 (d, 2H, J = 4,8Hz, Harom); 7,50 (d, 1H, J = 7,5Hz, Harom); 7,60 (t, 1H, J =6,3Hz, Harom); 7,70 (m, 2H, Harom); 7,80 (t, 1H, J =4,2Hz, Harom); 8,22 (s, 2H, NH_2).

RMN^{13}C : (75 MHz, DMSO-d6, ppm): δ= 125,3 (1**C** arom), 128,8 (1**C** arom); 129,0 (1**C** arom); 129,3 (1**C** arom); 131,2 (1**C** arom); 131,3 (1**C** arom); 131,7 (1**C** arom); 131,9 (1**C** arom);

Le 4-[2-1*H*-tétrazol-5-yl)phényl]pyridine (55).



Masse moléculaire = 223,24 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{12}H_9N_5$

Composé obtenu selon le procédé général de couplage d'acide boronique (p177) sur le 2-bromophényltétrazole en présence d'un catalyseur palladié en phase homogène en utilisant l'acide pyridine-4-boronique (74 mg ; 0,6 mmol).

Le résidu est dilué dans 5 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase aqueuse est lavée par 10 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée 2 fois avec 10 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Les phases aqueuses sont réunies et acidifiées jusqu'à un pH de 2 avec une solution d'acide chlorhydrique à 10%. La phase acide est évaporée et reprise dans 5 mL d'éthanol absolu. La phase éthanolique est filtrée et évaporée. Une poudre blanche est obtenue.

Rendement : 30%

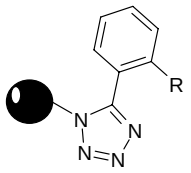
LCMS : Tr = 2,714 min, [MH$^+$]=224

Pf : ≥ 300°C

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d6, ppm): δ= 7,84 (m, 4H, Harom); 8,84 (m, 2H, H arom); 8,32 (m, 2H, H arom).

RMN13C: (75 MHz, DMSO-d6, ppm)**:** δ= 125,3 (1**C** arom); 127,9 (1**C** arom); 131,2 (1**C** arom); 131,3 (1**C** arom); 131,6 (1**C** arom); 132,1 (1**C** arom); 140,6 (1**C** arom); 142,3 (1**C** arom);

Procédure générale du greffage du tétrazole sur résine hydroxyle

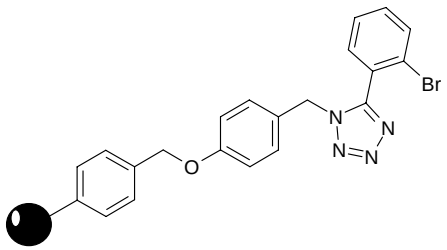


Le tétrazole (10 eq), le triflate de zinc (0,1 eq) et la résine hydroxyle (1 eq) sont placés dans un tube de shlenk de 15 mL préalablement mis sous atmosphère inerte (argon). L'acétonitrile anhydre est ensuite ajouté. Le milieu est placé sous argon à une température de 80°C pendant 24 heures.

La résine est ensuite lavée 3 fois avec 5 mL d'acétonitrile, 3 fois avec 5 mL de méthanol, 3 fois avec 5 mL de diméthylformamide, 3 fois avec 5 mL de dichlorométhane et 3 fois avec 5 mL d'éther diéthylique.

Procédure de détermination du taux de greffage après clivage : la résine est placée dans le milieu de clivage pendant 4 heures. Le milieu est ensuite filtré et évaporé. Le résidu est repris dans 1 mL de méthanol. La concentration de l'échantillon est déterminée par LCMS à l'aide d'une courbe d'étalonnage en prenant comme mesure l'aire sous la courbe du signal du 2-bromophényltétrazole à 215 n.

Greffage du 2-bromophényltétrazole sur résine Wang (56).



Masse moléculaire = 225,05 $g.mol^{-1}$

Formule brute = $C_{14}H_{12}BrN_4$

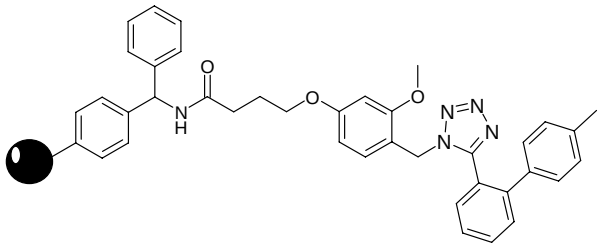
Composé obtenu selon le mode opératoire de greffage du tétrazole sur résine hydroxyle avec le 2-bromophényltétrazole (340 mg, 1500 µmol), le triflate de zinc (5,5 mg, 15 µmol) et la résine Wang (150 µmol) dans 5 mL d'acétonitrile anhydre.

Clivage : la résine est placée dans une solution à 10% de TFMSA dans l'acide trifluoroacétique pendant 4 heures.

Rendement après clivage : 58 %

LCMS : Tr = 3,406 min, $[MH^+]$=225, 227

Le 5-(4'-méthylbiphényl-2-yl)-1*H*-tétrazole sur résine HMPB-BHA (57).



Masse moléculaire = 236,28 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{14}H_{12}N_4$

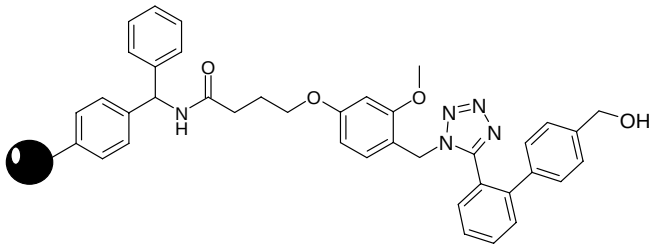
Composé obtenu selon le mode opératoire de greffage du tétrazole sur résine hydroxyle en utilisant le (1700 mg, 7500 µmol), le triflate de zinc (27,5 mg, 75 µmol) et la résine HMPB-BHA (750 µmol) dans 25 mL d'acétonitrile anhydre.

Clivage : la résine est placée dans une solution à 50% d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane pendant 4 heures.

Rendement après clivage : 88 %

LCMS : Tr = 4,97 min, [MH$^+$]= 237

Le [2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthanol sur résine HMPB-BHA (58).



Masse moléculaire = 252,28 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{14}H_{12}N_4O$

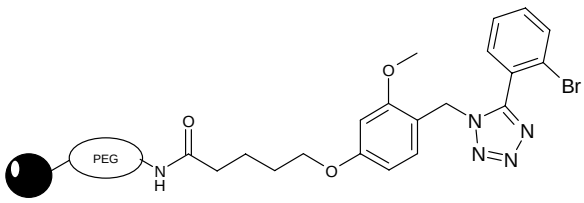
Composé obtenu selon le mode opératoire du couplage d'acide boronique sur le 2-bromophényltétrazole greffé sur résine en présence d'un catalyseur palladié avec la résine HMPB-BHA greffé par le 2-bromophényltétrazole (30 µmol). L'acide (4-hydroxyméthylphényl)boronique (54,7 mg, 0,36 mmol), le carbonate de sodium anhydre (25,4 mg, 0,24 mmol) et le 1,1'-Bis (diphénylphosphino) ferrocène dichloropalladium (14,7 mg, 0,018 mmol) sont ajoutés avec un mélange de diméthoxyéthylène (0,84 mL) et d'eau (0,36 mL). Le milieu est porté à reflux pendant 24 heures.

Clivage : la résine est placée dans une solution à 50% d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane pendant 4 heures.

Taux de conversion observé : 49%

LCMS : Tr = 4,651 min, [MH$^+$]=253

Le 2-bromophényltétrazole sur résine Tenta gel AC S (59).



Masse moléculaire = 225,05 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{14}H_{12}BrN_4$

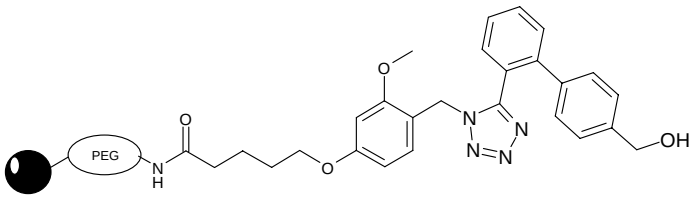
Composé obtenu selon le mode opératoire de greffage du tétrazole sur résine hydroxyle en utilisant le 2-bromophényltétrazole (64,5 mg, 300 µmol), le triflate de zinc (1,1 mg, 3 µmol) et la résine tenta gel AC S (30 µmol) dans 2 mL d'acétonitrile anhydre.

Clivage : la résine est placée dans une solution à 50% d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane pendant 4 heures.

Rendement après clivage : 70 %

LCMS : Tr = 3,408 min, [MH$^+$]=225, 227

Le [2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthanol sur résine Tenta gel AC S (60).



Masse moléculaire = 252,28 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{14}H_{12}N_4O$

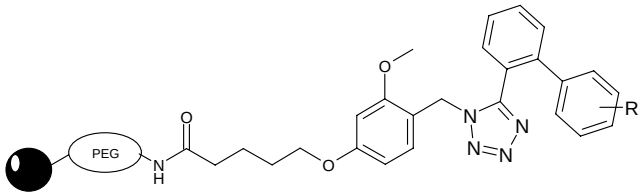
Composé obtenu selon le mode opératoire du couplage d'acide boronique sur le 2-bromophényltétrazole greffé sur résine. Les quantités utilisées sont : 2-bromophényltétrazole (300 µmol) avec l'acide (4-hydroxyméthylphényl)boronique (547 mg, 3,6 mmol), le carbonate de sodium anhydre (254 mg, 2,4 mmol) et le 1,1'-Bis (diphénylphosphino) ferrocène dichloropalladium (147 mg, 0,18 mmol) dans un mélange de diméthoxyéthylène (8,4 mL) et d'eau (3,6 mL). Le milieu est porté à reflux pendant 24 heures.

Clivage : la résine est placée dans une solution à 50% d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane pendant 4 heures.

Taux de conversion observé : 98%

LCMS : Tr = 4,655 min, [MH$^+$]=253

Synthèse générale par les conditions de Suzuki de biphényle tétrazole sur phase solide.

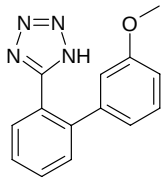


Dans un réacteur, l'acide boronique (12éq, 0,3 M), le Na_2CO_3 (8éq, 0,2M) et le $PdCl_2$(dppf) (0,6 éq, 0,015M) sont placés dans une solution de diméthoxyéthylène. Puis la résine tentagel S AC greffée par le 2-bromophényltérazole est ajouté. Le milieu est flushé sous argon puis chauffé au reflux pendant 24 heures. La résine est filtrée puis lavée trois fois par une solution de DME, méthanol, DMF, DCM et le diéthyléther.

Clivage : La résine est placée dans une solution de TFA à 50% dans le DCM pendant 4 heures.

Puis la solution de clivage est concentrée sous pression réduite puis repris dans le méthanol. La solution de méthanol est filtrée sur un pain de célite. Puis la solution de méthanol est concentrée sous pression réduite ; si le produit présente des impuretés, il est purifié par lavage acido-basique puis par colonne HPLC préparative.

Le 5-(3'-méthoxybiphényl-2-yl)-1*H*-tétrazole (61).



Masse moléculaire = 252,28 $g.mol^{-1}$

Formule brute = $C_{14}H_{12}N_4O$

Composé obtenu selon le mode opératoire du couplage d'acide boronique sur le 2-bromophényltétrazole greffé sur résine avec l'acide 3-méthoxyphénylboronique.

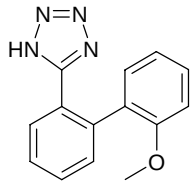
Rendement : 79%

LCMS : Tr = 4,80 min, $[M-H^+]$=251

Pf : 63°C

RMN^{1}H : (300 MHz, $CDCl_3$-d, ppm): δ= 3,75 (s, 3H), 6,76 (s, 1H), 6,80 (d, 1H, J= 6,9 Hz), 6,95 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,44 (d, 1H, J= 6,9 Hz), 7,51-7,63 (m, 2H), 8,15 (d, 1H, J= 6,6 Hz).

Le 5-(2'-méthoxybiphényl-2-yl)-1*H*-tétrazole (62).



Masse moléculaire = 252,28 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{14}H_{12}N_4O$

Composé obtenu selon le mode opératoire du couplage d'acide boronique sur le 2-bromophényltétrazole greffé sur résine avec l'acide 2-méthoxyphénylboronique.

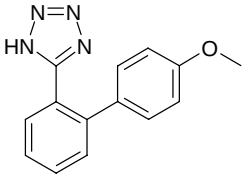
Rendement : 68%

LCMS : Tr = 4,58 min, [M-H$^+$]=251

Pf : 89-90°C

RMN^{1}H : (300 MHz, CD_3OD-d_4, ppm): δ= 3,35 (s, 3H), 6,83 (d, 1H, J= 8,1 Hz), 7,03 (t, 1H, J= 7,2 Hz), 7,26-7,34 (m, 2H), 7,43-7,57 (m, 2H), 7,60-7,69 (m, 2H).

Le 5-(4'-méthoxybiphényl-2-yl)-1*H*-tétrazole (63).



Masse moléculaire = 252,28 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{14}H_{12}N_4O$

Composé obtenu selon le mode opératoire du couplage d'acide boronique sur le 2-bromophényltétrazole greffé sur résine avec l'acide 4-méthoxyphénylboronique

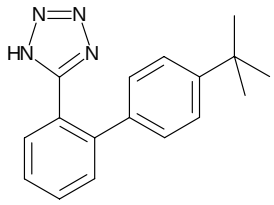
Rendement : 62%

LCMS : Tr = 4,80 min, [M-H$^+$]=251

Pf : 68-70°C

RMN^{1}H : (300 MHz, $CDCl_3$-d, ppm): δ= 3,83 (s, 3H), 6,92 (d, 2H, J= 6,9 Hz), 7,14 (d, 2H, J= 7,2 Hz), 7,42 (d, 1H, J= 6,9 Hz), 7,50-7,61 (m, 2H), 8,10 (d, 1H, J= 6,3 Hz)

Le 5-(4'-*tert*-butylbiphényl-2-yl)-1*H*-tétrazole (64).



Masse moléculaire = 278,36 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{17}H_{18}N_4$

Composé obtenu selon le mode opératoire du couplage d'acide boronique sur le 2-bromophényltétrazole greffé sur résine avec l'acide 4-*tert*-butylphénylboronique.

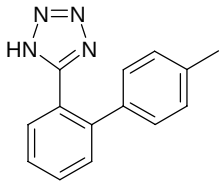
Rendement : 80%

LCMS : Tr = 6,32 min, [M-H^+]=279

Pf : Huile incolore

RMN^{1}H : (300 MHz, $CDCl_3$-d, ppm): δ= 1,37 (s, 9H), 7,20 (d, 2H, J= 7,8 Hz), 7,42 (d, 1H, J= 6,9 Hz), 7,47 (d, 2H, J= 7,8 Hz), 7,51-7,63 (m, 2H), 8,25 (d, 1H, J= 7,2 Hz).

Le 5-(4'-méthylbiphényl-2-yl)-1*H*-tétrazole (65).



Masse moléculaire = 236,28 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{14}H_{12}N_4$

Composé obtenu selon le mode opératoire du couplage d'acide boronique sur le 2-bromophényltétrazole greffé sur résine avec l'acide 4-méthylphénylboronique.

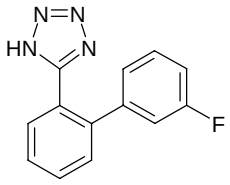
Rendement : 78%

LCMS : Tr = 5,14 min, [M-H^+]=224

Pf : 138-139°C (poudre blanche)

RMN^{1}H : (300 MHz, $CDCl_3$-d, ppm): δ= 2,44 (s, 3H), 7,17 (d, 2H, J= 7,5 Hz), 7,29 (d, 2H, J= 7,2 Hz), 7,41 (d, 1H, J= 7,2 Hz), 7,53-7,63 (m, 2H), 8,25 (d, 1H, J= 5,1 Hz).

5-(3'-Fluorobiphényl-2-yl)-1*H*-tétrazole (66).



Masse moléculaire = 240,24 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{13}H_9FN_4$

Composé obtenu selon le mode opératoire du couplage d'acide boronique sur le 2-bromophényltétrazole greffé sur résine avec l'acide 3-fluorophénylboronique.

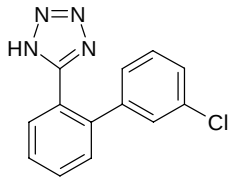
Rendement : 77%

LCMS : Tr = 4,87 min, [M-H^+]=239

Pf : 128-130°C (poudre blanche)

RMN^{1}H : (300 MHz, $CDCl_3$-d, ppm): δ= 6,95 (d, 2H, J= 7,8 Hz), 7,08 (t, 1H, J= 7,2 Hz), 7,34 (m, 1H), 7,44 (d, 1H, J= 7,2 Hz), 7,53-7,68 (m, 2H), 8,28 (d, 1H, J= 6 Hz).

Le 5-(3'-chlorobiphényl-2-yl)-1*H*-tétrazole (67).



Masse moléculaire = 256,70 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{13}H_9ClN_4$

Composé obtenu selon le mode opératoire du couplage d'acide boronique sur le 2-bromophényltétrazole greffé sur résine avec l'acide 3-chlorophénylboronique.

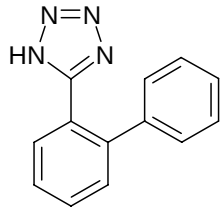
Rendement : 69%

LCMS : Tr = 5,28 min, [M-H$^+$]=255, 257

Pf : 66-67°C

RMN^{1}H : (300 MHz, CD_3OD-d_4, ppm): δ= 6,99 (d, 1H, J= 7,5 Hz), 7,20 (s, 1H), 7,24-7,40 (m, 2H), 7,53-7,75 (m, 2H).

Le 5-biphényl-2-yl-1*H*-tétrazole (68).



Masse moléculaire = 222,25 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{13}H_{10}N_4$

Composé obtenu selon le mode opératoire du couplage d'acide boronique sur le 2-bromophényltétrazole greffé sur résine avec l'acide phénylboronique.

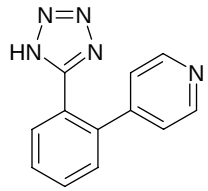
Rendement : 70%

LCMS : Tr = 4,70 min, [M-H$^+$]=221

Pf : 142-144°C (poudre blanche)

RMN^{1}H : (300 MHz, $CDCl_3$-d, ppm): δ= 7,22 (m, 2H), 7,41-7,47 (m, 4H), 7,50-7,62 (m, 2H), 8,25 (d, 1H, J= 6,9 Hz).

Le 4-[2-(1*H*-tétrazol-5-yl)phényl]pyridine (69).



Masse moléculaire = 223,24 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{12}H_9N_5$

Composé obtenu selon le mode opératoire du couplage d'acide boronique sur le 2-bromophényltétrazole greffé sur résine avec l'acide 4-pyridine-boronique.

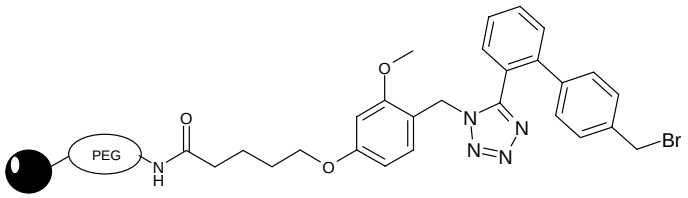
Rendement : 53%

LCMS : Tr = 2,25 min, [M-H^+]=222

Pf : huile incolore

RMN^{1}H : (300 MHz, $CDCl_3$-d, ppm): δ= 7,61 (d, 2H, J= 6,6 Hz), 7,65-7,80 (m, 3H), 7,88 (m, 1H), 8,67 (d, 2H, J= 6,6 Hz).

Synthèse du 5-(4'-Bromométhylbiphényl-2-yl)-1*H*-tétrazole sur résine Tenta gel AC S (70).



Masse moléculaire = 315,17 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{14}H_{11}BrN_4$

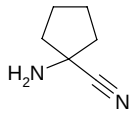
La résine tenta gel AC S greffé par le [2'-(1*H*-Tétrazol-5-yl)-biphényl-4-yl]-méthanol (300 µmol) est placé dans un réacteur préalablement mis sous atmosphère inerte (argon). 11 mL de dichlorométhane anhydre sont ajoutés. 580 µl de diisopropyléthylamine anhydre (330 µmol) sont additionnés. Le milieu est de nouveau mis sous argon. Puis le dibromure de triphénylphosphine (700 mg, 1,66 mmol) est ajouté en 3 fois. Le milieu est placé sous agitation pendant 18 heures.

Clivage : la résine est placée dans une solution à 50 % d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane pendant 4 heures.

Taux de conversion après clivage : 99 %

LCMS : Tr = 5,883 min, [MH^+]=315, 317

Le 1-aminocyclopentanecarbonitrile (71).



Masse moléculaire = 110,16 $g.mol^{-1}$

Formule brute = $C_6H_{10}N_2$

Dans un ballon tricol de 250 mL est dissout le cyanure de potassium (5,2 g, 80 mmol) dans 7,8 mL d'eau. Puis une solution de chlorure d'ammonium (4,66 g ; 52 mmol) dans 11,8mL d'eau est ajoutée ainsi que 7 mL d'une solution d'ammoniaque à 20 %. La cyclopentanone (6 g, 71,4 mmol) dans 7,6 mL de méthanol est additionnée. Le milieu est agité pendant 1 heure et 30 minutes à température ambiante puis le milieu est chauffé à 60°C pendant 45 minutes puis refroidi pendant 45 min à température ambiante.

Le produit est extrait 1 fois avec 50 mL et 3 fois avec 25 mL de dichlorométhane.

Les phases organiques sont réunies, séchées et évaporées sous pression réduite.

Une huile incolore est obtenue (7,10 g). Cette huile est dissoute dans 200mL d'acétone. Une solution d'acide oxalique anhydre (4,5 g) dans l'acétone (200 mL) est ajoutée. Le milieu est filtré et séché. Une poudre blanche est obtenue.

Rendement : 76%

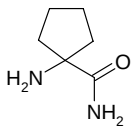
LCMS : Tr = 3,9 min

IR: υ^{-1}= 2955 cm^{-1} (R**NH$_2$**); 2229 cm^{-1} (**CN**)

Pf : 220-222 °C (sels d'oxalate, 221°C, Bernhart et al)

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d6, ppm): δ= 1,80 (m, 6H, C**H$_2$**); 2,02 (m, 2H, CH_2); 5,48 (m, 4H).

Le 1-aminocyclopentanecarboxamide (72).



Masse moléculaire = 128,18 $g.mol^{-1}$

Formule brute = $C_6H_{12}N_2O$

Dans un bécher de 50 mL est dissout le 1-aminocyclopentanecarbonitrile (71, 5,1 g, 46,3 mmol) dans 7,65 mL d'acide sulfurique à 95 %. Le milieu est agité pendant 45 min puis versé dans un mélange de glace et d'ammoniaque aqueux à 28% (10,8 mL/ 2,8 mL). La solution d'ammoniaque est ajoutée jusqu'à un pH de 9. Le précipité formé est filtré. L'éluant

est extrait 4 fois avec 15 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées et évaporées. Une poudre blanche est obtenue.

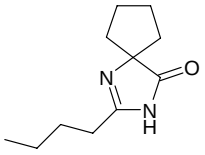
Rendement : 96 %

IR: υ^{-1}= 3358 cm^{-1} (CO**NH**$_2$); 2956 cm^{-1} (R**NH$_2$**); 1655 cm^{-1} (**CO**NH$_2$)

Pf : 94-95°C (93-95°C, Bernhart et al)

RMN^{1}H: (300 MHz, DMSO-d6, ppm): δ= 1,41 (m, 2H, C**H**$_2$); 1,70 (m, 4H, C**H**$_2$); 1,89 (m, 2H, CH_2); 2,27 (s, 2H, N**H**$_2$); 6,94 (sl, 1H, CON**H**$_2$); 7,42 (sl, 1H, CON**H**$_2$);

Le 2-butyl-1,3-diazaspiro [4.4] non-1-en-4-one (73).



Masse moléculaire = 194,28 $g.mol^{-1}$

Formule brute = $C_{11}H_{18}N_2O$

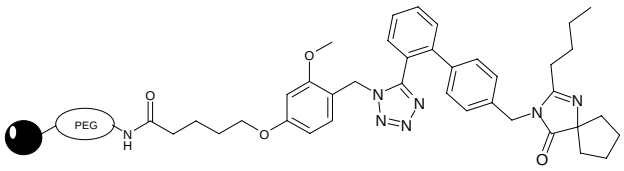
Dans un ballon de 100 mL, préalablement sous atmosphère inerte (argon), est dilué le 1-Aminocyclopentanecarboxamide (1g, 7,8mmol) dans 20 mL de tétrahydrofurane anhydre. Puis un mélange de 1 mL du chlorure de l'acide pentanoïque dilué dans 3 mL de tétrahydrofurane anhydre est ajouté au milieu. Un précipité blanc se forme. Une solution de potasse méthanolique est ajoutée (2g de KOH, 20 mL de méthanol et 3 mL d'eau) puis le milieu est porté à reflux pendant 2 heures et 30 minutes. Une fois le milieu refroidi, une solution méthanolique de chlorure d'ammonium est ajoutée (3g de NH_4Cl ; 5 mL de méthanol ; 2 mL d'eau) et le milieu est placé sous agitation pendant 15 minutes à température ambiante. Le milieu est évaporé sous pression réduite, repris dans 10 mL d'eau et extrait par 3 fois 10 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées et évaporées sous pression réduite. Une huile incolore est obtenue.

Rendement : 55 %

LCMS : Tr = 3,287 min, [MH^+]= 195

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d6, ppm): δ= 0,88 (t, 3H, J= 7,2Hz ,C**H**$_3$); 1,30 (m, 2H, CH_2); 1,59 (m, 10H, C**H**$_2$); 2,28 (t, 2H, J= 7,5 Hz, C**H**$_2$); 3,34 (sl, 1H, CON**H**R).

Synthèse de l'irbésartan à partir 5-(4'-Bromométhylbiphényl-2-yl)-1*H*-tétrazole sur résine Tenta gel AC S (74).



Masse moléculaire = 428,54 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{25}H_{28}N_6O$

200 mg du composé 73 dissous dans 700 µl de diméthylformamide anhydre sont placés dans un réacteur de 10 mL préalablement mis sous atmosphère inerte (argon), contenant 1 mL de diméthylformamide anhydre. 30 mg d'hydrure de sodium huileux sont ajoutés. Le milieu est chauffé pendant 1 heure à 40°C. Puis 1 mg d'iodure de tétrabutylammonium et 200 µmol de tenta gel AC S greffés par le 5-(4'-Bromométhyl-biphényl-2-yl)-tétrazole sont ajoutés. Le milieu est placé 20 heures à une température de 45°C.

Clivage : la résine est placée dans une solution à 50% d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane pendant 4 heures. Le milieu de clivage est filtré et évaporé. Un solide blanc est obtenu (sel de TFA).

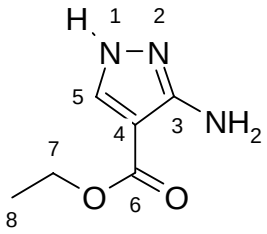
Rendement globale : 64%

LCMS : Tr = 4,639 min, [MH$^+$]= 429, 430

Pf : 161-163°C

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d6, ppm): δ= 0,77 (t, 3H, J= 7,3 Hz, C**H**$_3$); 1,26 (m, 2H, C**H**$_2$); 1,49 (m, 2H, C**H**$_2$); 1,75 (m, 8H, C**H**$_2$); 2,3 (t, 2H, J= 7,5 Hz, C**H**$_2$); ; 4,75 (s, 2H) ; 7,70 (m, 8H, **H**arom).

Le 3-aminopyrazole-4-carboxylate d'éthyle (75)



Masse moléculaire = 155,15 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_6H_9N_3O_2$

L'hydrazine hydratée (1,5 g, 0,02 mol) et l'éthoxyméthylènecyanoacétate d'éthyle (3,6 g, 0,02 mol) sont agités à température ambiante dans l'éthanol (50 mL) pendant 6 h. L'éthanol est évaporé. L'huile obtenue cristallise au froid durant la nuit dans l'éther isopropylique. Le précipité obtenu est filtré, lavé à l'éther isopropylique et séché.

Rendement : 95%

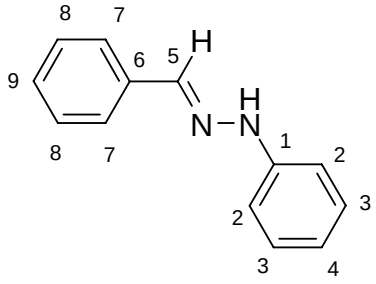
LCMS : Tr = 2,722 min, [MH$^+$]= 156

Pf : 102°C

RMN^{1}H : (300 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 1,32 (t, J = 7 Hz, 3H, H_8) ; 4,32 (q, J = 7 Hz, 2H, H_7); 6,88 (s, 2H, NH_2) ; 7,78 (s, 1H, H_5).

RMN^{13}H : (75 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 14,8 (C_8); 60,2 (C_7); 98,2 (C_4); 136,3 (C_5); 154,3 (C_3); 164,9 (C_6).

Le *N*-phényl-*N*'-[1-phénylméthylidène]hydrazine (76)



Masse moléculaire = 196,25 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{13}H_{12}N_2$

J.het.Chem.,1990, 27, 1805

Le chlorhydrate de phényle hydrazine (15 g, 104 mmol) est solubilisé dans le méthanol (400 mL). Puis le benzaldéhyde (10,5 mL, 104 mmol) est ajouté. Puis de la soude (4,15 g, 104 mmol) en solution dans l'eau (100 mL) est ajoutée. Le produit précipite au bout de 1 heure. Le précipité obtenu est filtré, lavé 3 fois avec de l'eau et séché. Un solide jaune pâle est obtenu.

Rendement : 89%

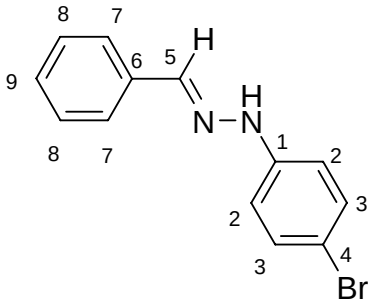
LCMS : Tr = 6,830 min, [MH$^+$]= 197

Pf : 157-159°C

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ= 6,75 (t, J = 7,2 Hz, 1H, H_4) ; 7,12 (d, J = 8,4Hz, 2H, H_2) ; 7,25-7,45 (m, 5H, $H_{3\text{-}8\text{-}9}$); 7,66 (d, J=7,2Hz, 2H, H_7) ; 7,89 (d, 1H, H_5); 10,37 (s, 1H, NH).

RMN^{13}H : (75 MHz, DSMO-d_6, ppm): δ=112,5 (C_2); 119,2 (C_4); 126,1 (C_7); 128,4 (C_9); 129,1 (C_8); 129,6 (C_3); 136,3 (C_1); 136,9 (C_5); 145,8 (C_6).

Le *N*-(4-bromophényl)-*N*'-[1-phénylméthylidene]hydrazine (77).



Masse moléculaire = 275,15 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{13}H_{11}BrN_2$

Le chlorhydrate de phényle hydrazine (5 g, 22,37 mmol) est solubilisé dans le méthanol (80 mL). Puis le benzaldéhyde (2,54 mL, 25 mmol) est ajouté. Puis de la soude (900 mg, 22,37 mmol) en solution dans l'eau (20 mL) est ajoutée. Le produit précipite au bout de 1 heure. Le précipité obtenu est filtré, lavé 3 fois avec de l'eau et séché. Un solide blanc est obtenu.

Rendement : 86%

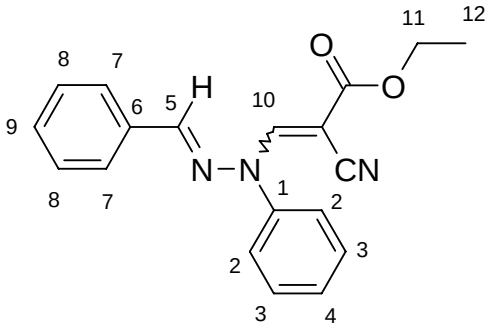
LCMS : Tr = 7,667 min, [MH^+]= 275, 277

Pf : 128-130°C

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ= 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H_2) ; 7,25-7,45 (m, 5H, $H_{3\text{-}8\text{-}9}$); 7,66 (d, J=7,2Hz, 2H, H_7) ; 7,89 (d, 1H, H_5); 10,50 (s, 1H, NH).

RMN^{13}H : (75 MHz, DSMO-d_6, ppm): δ=110,0 (C_4); 114,4 (C_2); 126,2 (C_7); 128,6 (C_9); 129,1 (C_8); 132,2 (C_3); 136,0 (C_1); 137,8 (C_5); 145,1 (C_6).

Le 2-cyano-3-{*N*-phényl-*N*'-[1-phénylméthylidène]hydrazino}acrylate d'éthyle (78).



Masse moléculaire = 319,37 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{19}H_{17}N_3O_2$

J.het.Chem.,1967, 4, 323

La phényle hydrazone (76 ,5 g, 25,5 mmol) et l'éthoxyméthylènecyanoacétate d'éthyle (5g, 30,6 mmol) sont dilués dans le xylène (20 mL). Puis le milieu est chauffé au reflux du xylène pendant 72 heures. Après refroidissement à température ambiante, le produit précipite et est filtré puis lavé au xylène. Un solide jaune est obtenu.

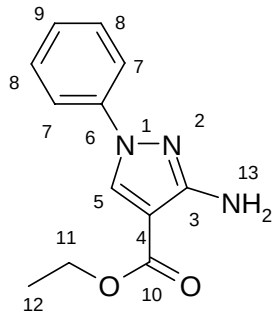
Rendement : 40%

CCM : Rf = 0,4 (DCM/MeOH; 99/1)

Pf : 179-181°C (179-180°C, J.Het.Chem., 1967, 4, 323)

RMN^{1}H : (300 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 1,34 (t, J = 6,9 Hz, 3H, H_{12}) ; 4,29 (q, J = 7,2 Hz, 2H, H_{11}); 7,2-7,8 (m, 12H, $H_{2\text{-}3\text{-}4\text{-}5\text{-}7\text{-}8\text{-}9\text{-}10}$).

Synthèse du 3-amino-1-phényl-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (79) par réaction de condensation du *N*-phényl-*N*'-[1-phénylméthylidène]hydrazine sur le l'éthoxyméthylènecyanoacétate d'éthyle en milieu acide



Masse moléculaire = 231,26 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{12}H_{13}N_3O_2$

J.het.Chem.,1990, 27, 1805

Le composé 78 est dilué dans une solution de 10 mL de HCl 37% et 20 mL d'éthanol puis le milieu est porté au reflux pendant 15 minutes. Le milieu est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec du DCM pure. Un solide jaune est obtenu.

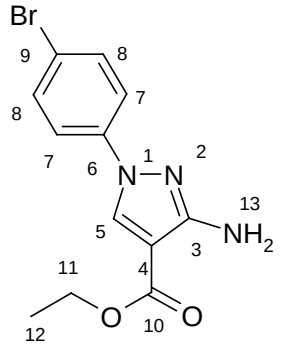
Rendement : 60%

LCMS : Tr = 5,012 min, $[M+H^+]$ = 232

Pf : 98-101°C

RMN^{1}H : (300 MHz, CD_2Cl_2–d_2, ppm): δ= 1,35 (H_{12}, t, J= 7,2 Hz, 3H); 4,29 (H_{11}, q, J=7,2Hz, 2H); 4,5 (H_{13}, sl, 2H); 7,29 (H_9, t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,43 (H_8, t, J=7,5 Hz, 2H), 7,62 (H_7, dd, J_1= 7,8 Hz, J_2= 1,2 Hz, 2H); 8,17 (H_5, s, 1H).

Le 3-amino-1-(4-bromophényl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (80).



Masse moléculaire = 310,15 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{12}H_{12}BrN_3O_2$

Le produit 77 (5,2 g, 18,9 mmol) et l'éthoxyméthylènecyanoacétate d'éthyle (3,82 g, 22,6 mmol) sont dilués dans le xylène 15 mL. Le milieu est ensuite chauffé au reflux du xylène pendant 72 heures. Après refroidissement à température ambiante, le résidu est dilué dans une solution de 10 mL de HCl 37% et 20 mL d'éthanol puis le milieu est porté au reflux pendant 15 minutes. Le milieu est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec du DCM pure. Un solide jaune est obtenu.

Rendement : 15%

LCMS : Tr = 5,985 min, $[M+H^+]$ = 310, 312

Pf : 132-133°C

RMN^{1}H : (300 MHz, $CHCl_3$–d, ppm): δ= 1,38 (H_{12}, t, J= 6,9 Hz, 3H); 4,33 (H_{11}, q, J=7,2Hz, 2H); 4,61 (H_{13}, sl, 2H); 7,52 ($H_{7\text{-}8}$, m, 4H), 8,13 (H_5, s, 1H).

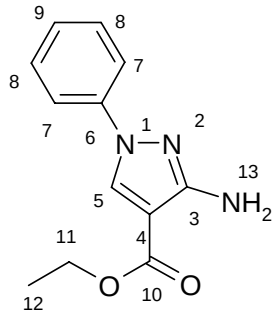
RMN^{13}C : (75 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 14,5 (C_{12}); 60,2 (C_{11}); 102,4 (C_4); 119,6 (C_6); 119,9 (C_7); 129,5 (C_5);132,5 (C_8);138,3 (C_9); 156,9 (C_3); 163,9 (C_{10}).

Procédé général de couplage des iodures d'aryle sur les dérivés pyrazole.

Le dérivé pyrazole, l'iodure d'aryle (1,1 éq), le K_3PO_4 (2 éq) et le iodure de cuivre (0,1 éq) sont placés dans schlenk. Le milieu est mis sous vide puis sous pression d'argon. Cette opération est renouvelée 2 fois. Ensuite, le milieu est mis en solution dans le dioxane anhydre. Enfin, le ligand diaminé est ajouté (0,2 éq).

Après un chauffage au reflux du dioxane de 24 à 48 heures, le milieu est dilué dans l'ammoniaque concentrée puis extrait 3 fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont regroupées, séchées et concentrées sous pression réduite. Selon la pureté, le résidu incolore huileux est purifié par précipitation dans le méthanol ou par chromatographie sur gel de silice avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle ou DCM/acétate d'éthyle.

Le 3-amino-1-phényl-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (81)



Masse moléculaire = 231,26 $g.mol^{-1}$

Formule brute = $C_{12}H_{13}N_3O_2$

Composé obtenu selon le procédé général de couplage des iodures d'aryle sur les dérivés pyrazole avec le iodophényle (p199). Le produit 81 est obtenu en mélange avec le produit 82 et ils sont séparés par HPLC préparative.

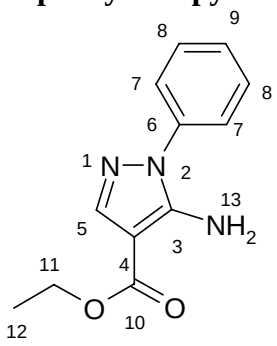
Rendement : 28% (lyophilisat).

LCMS : Tr = 5,075 min, $[M+H^+]$ = 232

Pf : lyophilisat

RMN^{1}H : (300 MHz, CH_2Cl_2–d_2, ppm): δ= 1,35 (H_{12}, t, J= 7,2 Hz, 3H); 4,29 (H_{11}, q, J=7,2Hz, 2H); 4,5 (H_{13}, sl, 2H); 7,29 (H_9, t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,43 (H_8, t, J=7,5 Hz, 2H), 7,62 (H_7, dd, J_1= 7,8 Hz, J_2= 1,2 Hz, 2H); 8,17 (H_5, s, 1H).

Le 5-amino-1-phényl-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (82).



Masse moléculaire = 231,26 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{12}H_{13}N_3O_2$

Composé obtenu selon le procédé général de couplage des iodures d'aryle sur les dérivés pyrazole avec le iodophényle (p199). Le produit 82 est obtenu en mélange avec le produit 81. Ils sont séparés par HPLC préparative.

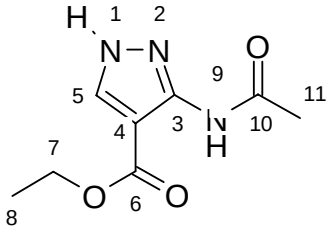
Rendement : 40% (lyophilisat).

LCMS : Tr = 4,655 min, [M+H$^+$] = 232

Pf : lyophilisat

RMN^{1}H : (300 MHz, CH_2Cl_2 –d_2, ppm): δ= 1,18 (H_{12}, t, J= 6,9 Hz, 3H); 4,26 (H_{11}, q, J=6,9Hz, 2H); 5,31 (H_{13}, sl, 2H); 7,23 (H_9, m, 1H), 7,42 ($H_{7\text{-}8}$, m, 4H), 7,71 (H_5, s, 1H).

Le 3-acétylamino-1H-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (83)



Masse moléculaire = 197,20 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_8H_{10}N_3O_3$

10 g du produit 75 (64,5 mmol, 1 éq) sont mis en suspension dans 40 mL de chlorure d'acétyle à 0°C. La suspension est chauffée au reflux pendant 4 h; le chlorure d'acétyle est alors évaporé sous pression réduite. Le résidu est alors repris dans 100 mL d'eau, puis agité à température ambiante pendant 18 h. Le solide obtenu est filtré puis séché à l'étuve. On obtient ainsi 11,47 g d'un solide blanc.

Rendement : 90%

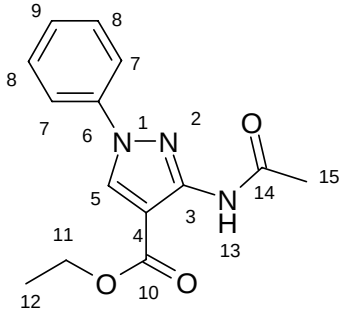
LCMS : Tr = 2,955 min, [MH$^+$]= 198

Pf : 130-131°C (201-202°C, Chem.Pharm.Bull, 55, 2007, 747-752)

RMN^{1}H : (300 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 1,33 (t, J = 7,5 Hz, 3H, H_8) ;2,25 (s, 3H, H_{11}); 4,29 (q, J = 7,5 Hz, 2H, H_7); 7,74 (s, 1H, H_5); 7,74 (s, 1H, NH).

RMN^{13}C : (75 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 13 (C_8); 22,4 (C_{11}); 59,1 (C_7); 96,6 (C_4); 137,6 (C_5); 141,6 (C_3); 163,4 (C_6);164,9 (C_{10}).

Le 3-acétylamino-1-phényl-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (84).



Masse moléculaire = 273,29 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{14}H_{15}N_3O_3$

Composé obtenu selon le procédé général de couplage des iodures d'aryle sur les dérivés pyrazoles avec le iodophényle (p199).

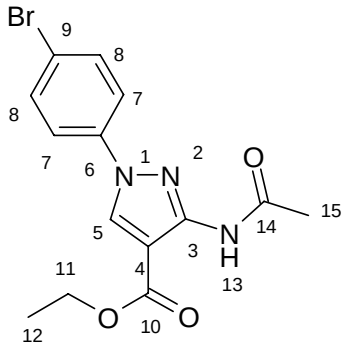
Rendement : 74%

LCMS : Tr = 4,653 min, [M+H$^+$] = 274

Pf : 147-148°C

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO–d_6, ppm): δ= 1,35 (H_{12}, t, J= 7,2 Hz, 3H); 4,29 (H_{11}, q, J=7,2Hz, 2H); 4,5 (H_{13}, sl, 2H); 7,29 (H_9, t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,43 (H_8, t, J=7,5 Hz, 2H), 7,62 (H_7, dd, J_1= 7,8 Hz, J_2= 1,2 Hz, 2H); 8,17 (H_5, s, 1H).

Le 3-acétylamino-1-(4-bromophényl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (85).



Masse moléculaire = 352,19 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{14}H_{14}N_3O_3Br$

L'ester éthylique de l'acide 3-amino-1-(4-bromophényl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylique (620 mg, 2 mmol) est dilué dans 20 mL d'acide acétique. Puis l'anhydride acétique (817 mg, 8mmol) est ajouté à la solution. Le milieu est porté au reflux pendant 1 heure. Le milieu est concentré sous pression réduite puis repris dans l'eau. Un précipité se forme et est filtré. Un solide marron est obtenu.

Rendement : 95 %

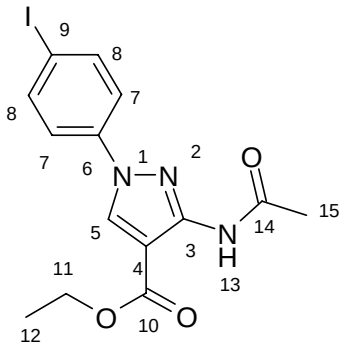
LCMS : Tr = 5,505 min, [M+H$^+$] = 352, 354

Pf : 173-174°C

RMN^{1}H : (300 MHz, CH_2Cl_2–d_2, ppm): δ= 1,39 (H_{12}, t, J= 8,1 Hz, 3H); 2,35 (H_{15}, sl, 3H); 4,35 (H_{11}, q, J=7,2Hz, 2H); 7,61 (s, $H_{7\text{-}8}$, 4H); 8,31 (H_5, s, 1H); 9,05 (H_{13}, sl, 1H).

RMN^{13}C : (75 MHz, CH_2Cl_2–d_2, ppm): δ= 14,1 (C_{12}); 24,4 (C_{15}); 60,8 (C_{11}); 98 (C_4); 120,3 (C_9); 120,4 (C_7); 129,2 (C_5); 132,5 (C_8); 149,4 (C_3); 165,9 (C_{10}); 169 (C_{14}).

Le 3-acétylamino-1-(4-iodophényl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (86).



Masse moléculaire = 399,19 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{14}H_{14}N_3O_3I$

Composé obtenu selon le procédé général de couplage des iodures d'aryle sur les dérivés pyrazole avec le parabromoiodophényle (p199). Le produit est obtenu par précipitation dans le méthanol.

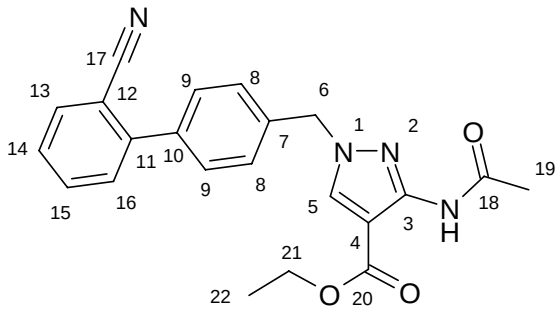
Rendement : 60%

LCMS : Tr = 4,653 min, [M+H$^+$] = 400

Pf : 144-145°C

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO–d_6, ppm): δ= 1,27 (H_{12}, t, J= 7,2 Hz, 3H); 2,08 (H_{15}, s, 3H); 4,20 (H_{11}, q, J=7,2Hz, 2H); 7,70 (H_8, d, J=8,7 Hz, 2H); 7,88 (H_7, d, J= 8,7 Hz, 2H); 9,03 (H_5, s, 1H); 9,89 (H_{13}, sl, 1H).

Le 3-acétylamino-1-(2'-cyanobiphényl-4-ylméthyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (87).



Masse moléculaire = 388,43 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{22}H_{20}N_4O_3$

Le dérivé pyrazole **83**, l'iodure de sodium (1 éq) sont solubilisés dans une solution de DMF anhydre sous argon. Puis l'hydrure de sodium est ajouté. Après une agitation de 12 heures à température ambiante. Le milieu est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau et à la saumure. La phase organique est séchée et concentrée sous pression réduite. L'huile obtenue est triturée dans l'éther diéthylique. Un solide jaune pâle est obtenu.

Rendement : 80%

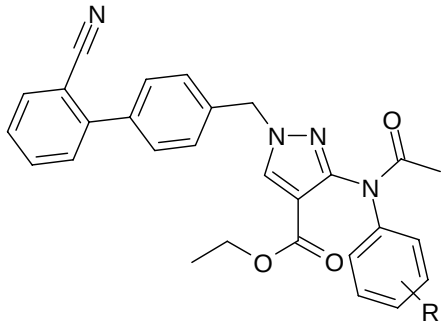
LCMS : Tr = 5,347 min, [M+H$^+$] = 389

Pf : 148-149°C

RMN^{1}H : (300 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 1,33 (H_{22}, t, J = 7,2 Hz, 3H) ; 2,28 (H_{19}, s, 3H); 4,28 (H_{21}, q, J= 7,2 Hz, 2H); 5,35 (H_6, s, 2H); 7,40 (H_8, d, J=8,1Hz, 2H); 7,47 (H_{14}, td, J_1=7,5Hz, J_2=1,2Hz, 1H);7,50 (H_{16}, d, J=7,5 Hz, 1H); 7,56 (H_9, d, J=8,1Hz, 2H); 7,65 (H_{15}, td, J_1= 7,8Hz, J_2=1,5Hz, 1H); 7,72 (H_5, sl, 1H); 7,76 (H_{13}, dd, J_1=7,2Hz, J_2=1,2Hz, 1H).

RMN^{13}C : (75 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 14,35 (C_{22}), 24,47 (C_{19}), 56,14 (C_6), 60,61 (C_{21}), 101,97 (C_4), 111,23 (C_{12}), 118,62 (C_{17}), 127,89 (C_{14}), 128,54 (C_8), 129,40 (C_9), 130,04 (C_{14}),131,88 (C_5), 132,99 (C_{15}), 133,81 (C_{13}), 135,60 (C_7), 138,37 (C_{10}), 144,62 (C_{11}), 148,92 (C_3), 163,99 (C_{20}), 174,63 (C_{18}).

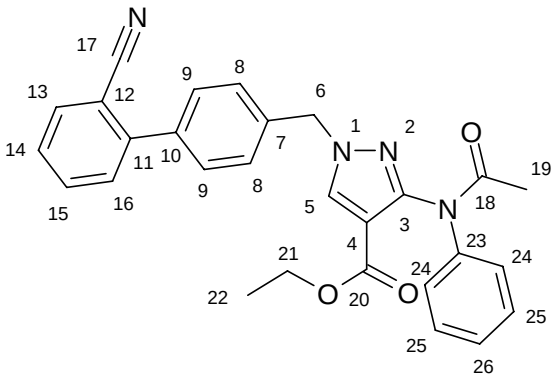
Synthèse générale de Ullmann sur le dérivé 3-acétylamino-1-(2'-cyanobiphényl-4-ylméthyl)-1*H*-pyrazole.



Tetrahedron Letters **2006,** 47, (7), 1181.
Tetrahedron Letters **2006,** 47, (28), 4973.
J. Am. Chem. Soc. **2002,** 124, 7421-7428.

Le dérivé pyrazole, l'iodure d'aryle (1,1 éq), le K_3PO_4 (2 éq) et le iodure de cuivre (0,1 éq) sont placés dans schlenk. Le milieu est mis sous vide puis mis sous pression d'argon. Cette opération est renouvelée 2 fois. Puis le milieu est mis en solution dans le dioxane. Puis le ligand diaminé est ajouté (0,2 éq). Après un chauffage au reflux du dioxane de 24 à 48 heures le milieu est dilué dans l'ammoniaque concentrée puis extrait 2 fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont regroupés, séchées et concentrées sous pression réduite. Selon la pureté le résidu est purifié par recristallisation dans le méthanol ou par chromatographie sur gel de silice avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle.

Le 3-(acétylphénylamino)-1-(2'-cyanobiphényl-4-ylméthyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (88).



Masse moléculaire = 464,53 g.mol^{-1}
Formule brute = $C_{28}H_{24}N_4O_3$

Composé obtenu selon la synthèse générale de Ullmann sur le dérivé 3-acétylamino-1-(2'-cyanobiphényl-4-ylméthyl)-1*H*-pyrazole avec le iodo phényle (p205). Purification par chromatographie sur gel de silice avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30).

Rendement : 55%

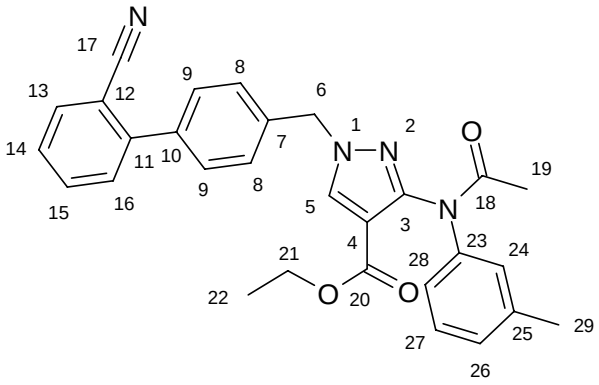
Pf : 134-136°C

LCMS : Tr = 7,194 min, [M+H$^+$] = 465

RMN^{1}H : (300 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 1,31 (H_{22}, t, J = 6,9 Hz, 3H) ; 2,09 (H_{19}, s, 3H); 4,28 (H_{21}, q, J= 7,2 Hz, 2H); 5,32 (H_6, d, J = 16,2 Hz, 2H); 7,21 (H_{26}, sl, 1H); 7,38 ($H_{8\text{-}24\text{-}25}$, m, 6H); 7,44-7,52 ($H_{14\text{-}16,}$ m, 2H),7,58 (H_9,m, 2H), 7,66 (H_{15}, t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,78 (H_{13}, d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,83 ($H_{5\alpha}$, s, 0,5H), 7,95 ($H_{5\beta}$, s, 0,5H).

RMN^{13}C : (75 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 14,35 (C_{22}), 23,03 (C_{19}), 56,55 (C_6), 60,40 (C_{21}), 110,50 (C_4), 111,23 (C_{12}), 118,59 (C_{17}), 126,57 ($C_{25\text{-}26}$), 127,94 (C_{14}), 128,28 (C_8), 129,50 (C_9), 130,03 (C_{16}), 132,97 (C_{15}), 133,81 (C_{13}), 134,5 (C_5), 135,3 (C_7), 138,63(C_{10}), 140(C_{23}), 144,53 (C_{11}), 150,50 (C_3), 161,36 (C_{20}), 170,5 (C_{18}).

Le 3-(acétyl-*m*-tolylamino)-1-(2'-cyanobiphényl-4-ylméthyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (89).



Masse moléculaire = 478,56 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{29}H_{26}N_4O_3$

Composé obtenu selon la synthèse générale de Ullmann sur le dérivé 3-acétylamino-1-(2'-cyanobiphényl-4-ylméthyl)-1*H*-pyrazole avec le 3-iodo-toluène (p205). Purification par précipitation dans le méthanol.

Rendement : 66%

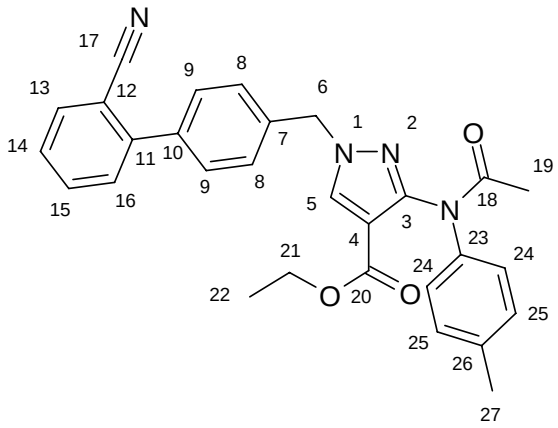
LCMS : Tr = 6,65 min, [M+H$^+$] = 479

Pf : 172-173°C

RMN^{1}H : (300 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 1,31 (H_{22}, t, J = 6,9 Hz, 3H) ; 2,08 (H_{19}, s, 3H); 2,33 (H_{29}, s, 3H); 4,28 (H_{21}, q, J= 6,9 Hz, 2H); 5,32 (H_6, d, J = 14,7 Hz, 2H); 7,02-7,4 ($H_{8\text{-}24\text{-}26\text{-}27\text{-}28}$, m, 6H), 7,46 ($H_{14}$, t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,49 (H_{16}, d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,56 (H_9, s, 2H), 7,66 (H_{15}, t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,70 (H_{13}, d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,86 ($H_{5\alpha}$, s, 0,5H), 7,97 ($H_{5\beta}$, s, 0,5H).

RMN^{13}C : (75 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 14,34 (C_{22}), 21,36 (C_{29}), 22,74 (C_{19}), 56,22 (C_6), 60,55 (C_{21}), 110,50 (C_4), 111,17 (C_{12}), 118,55 (C_{17}), 123,66 (C_{24}), 125,18 (C_{27}), 127,39 (C_{28}), 127,93 (C_{26}), 128,30 (C_{14}), 129,30 (C_8), 130,02 (C_9), 130,81 (C_{16}), 132,97 (C_{15}), 133,80 (C_{13}), 134 (d, C_5), 135,18 (C_7), 138,64(C_{10}), 139,5(C_{25}), 142,0(C_{23}), 144,5(C_{11}), 150,86 (C_3), 161,54 (C_{20}), 171,7 (d, C_{18}).

Le 3-(acétyl-*p*-tolyl-amino)-1-(2'-cyanobiphényl-4-ylméthyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (90).



Masse moléculaire = 478,56 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{29}H_{26}N_4O_3$

Composé obtenu selon la synthèse générale de Ullmann sur le dérivé 3-acétylamino-1-(2'-cyanobiphényl-4-ylméthyl)-1*H*-pyrazole avec le 4-iodotoluène (p205). Purification par chromatographie sur gel de silice avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (60/40).

Rendement : 63%

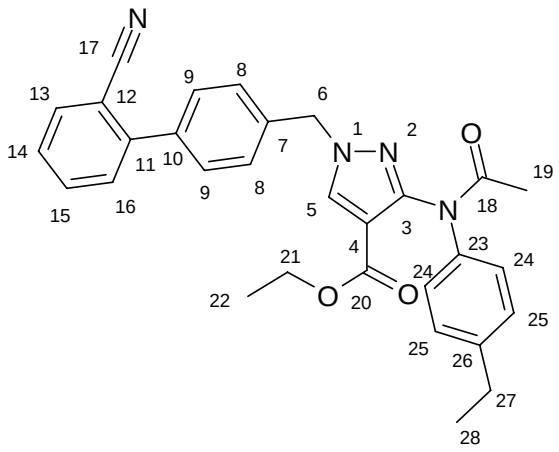
LCMS : Tr = 6,74 min, [M+H$^+$] = 479

Pf : 153-154°C

RMN^{1}H : (300 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 1,33 (H_{22}, t, J = 7,2 Hz, 3H) ; 2,07 (H_{19}, s, 3H); 2,34 (H_{27}, s, 3H); 4,28 (H_{21}, q, J= 7,2 Hz, 2H); 5,32 (H_6, d, J = 19,5 Hz, 2H); 7,16 (H_{25}, m, 2H); 7,36 ($H_{8\text{-}24}$, m, 4H); 7,44-7,57 ($H_{14\text{-}16\text{-}9}$, m, 4H), 7,66 ($H_{15}$, t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,77 (H_{13}, d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,83 ($H_{5\alpha}$, s, 0.5H), 7,95 ($H_{5\beta}$, s, 0,5H).

RMN^{13}C : (75 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 14,35 (C_{22}), 21,08 (C_{27}), 22,7 (C_{19}), 56,40 (C_6), 60,40 (C_{21}), 110,50 (C_4), 111,22 (C_{12}), 118,59 (C_{17}), 126,53 (C_{24}), 127,95 (C_{14}), 128,27 ($C_{8\text{-}25}$), 129,50 (C_9), 130,03 (C_{16}), 132,97 (C_{15}), 133,81 (C_{13}), 134,5 (d, C_5), 135,3 (C_7), 136,41 (d, C_{26}), 138,62(C_{10}), 140,02 (C_{23}), 144,6 (C_{11}), 150,50 (d, C_3), 161,5 (d, C_{20}), 171 (d, C_{18}).

Le 3-[acétyl-(4-éthylphényl)amino]-1-(2'-cyanobiphényl-4-ylméthyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (91).



Masse moléculaire = 492,58 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{30}H_{28}N_4O_3$

Composé obtenu selon la synthèse générale de Ullmann sur le dérivé 3-acétylamino-1-(2'-cyanobiphényl-4-ylméthyl)-1*H*-pyrazole avec le 4-éthyliodophényle (p205). Purification par chromatographie sur gel de silice avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30).

Rendement : 79%

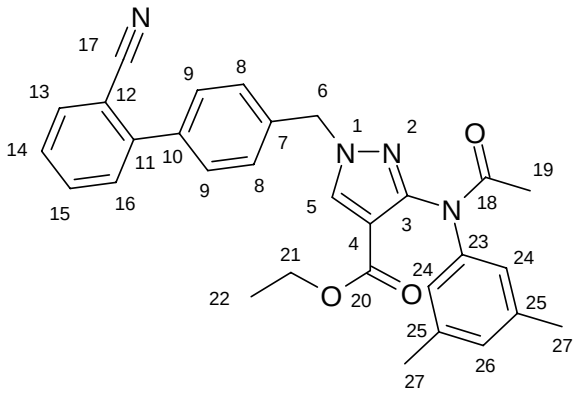
LCMS : Tr = 7,06 min, [M+H$^+$] = 493

Pf : 136-137°C

RMN^{1}H : (300 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 1,24 (H_{28}, m, 3H), 1,32 (H_{22}, t, J = 7,2 Hz, 3H) ; 2,08 (H_{19}, s, 3H); 2,64 (H_{27}, q, J= 7,5Hz, 3H); 4,28 (H_{21}, q, J= 7,2 Hz, 2H); 5,32 (H_6, d, J = 18,3 Hz, 2H); 7,19 (H_{25}, m, 2H); 7,36 ($H_{8\text{-}24}$, m, 4H); 7,44-7,52 ($H_{14\text{-}16}$, m, 2H),7,57 (H_9, m, 2H), 7,67 (H_{15}, t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,80 (H_{13}, d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,84 ($H_{5\alpha}$, s, 0,5H), 7.96 ($H_{5\beta}$, s, 0,5H).

RMN^{13}C : (75 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 14,35 (C_{22}), 15,35 (C_{28}), 22,9 (C_{19}), 28,46 (C_{27}), 56,53 (C_6), 60,40 (C_{21}), 110,10 (C_4), 110,9 (C_{12}), 118,56 (C_{17}), 126,52 (C_{24}), 127,93 (C_{14}), 128,83 (C_{25}), 129,50 (C_9), 130,02 (C_{16}), 132,96 (C_{15}), 133,81 (C_{13}), 134,5 (d, C_5), 135,3 (C_7), 138,63(C_{10}), 140,02 (C_{23}), 142,5 (C_{26}), 144,6 (C_{11}), 150,50 (d, C_3), 161,5 (d, C_{20}), 171 (d, C_{18}).

Le 3-[acétyl-(3,5-diméthylphényl)amino]-1-(2'-cyanobiphényl-4-ylméthyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (92).



Masse moléculaire = 492,58 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{30}H_{28}N_4O_3$

Composé obtenu selon la synthèse générale de Ullmann sur le dérivé 3-acétylamino-1-(2'-cyanobiphényl-4-ylméthyl)-1*H*-pyrazole avec le 3,5-diméthyliodophényle (p205). Purification par chromatographie sur gel de silice avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20).

Rendement : 58%

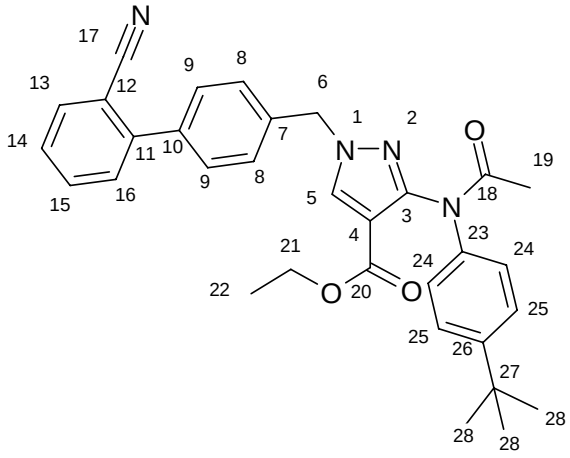
LCMS : Tr = 6,98 min, [M+H$^+$] = 493

Pf : 202-203°C

RMN^{1}H : (300 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 1,33 (H_{22}, t, J = 7,2 Hz, 3H) ; 2,08 (H_{19}, s, 3H); 2,30 (H_{27}, sl, 6H); 4,29 (H_{21}, q, J= 7,2 Hz, 2H); 5,32 (H_6, d, J = 15 Hz, 2H); 6,85 ($H_{26\alpha}$, sl, 0,5H); 6,95 ($H_{26\beta}$, sl, 0,5H), 7,05 ($H_{24\alpha}$, sl, 1H); 7,15 ($H_{24\beta}$, sl, 1H); 7,47 (H_{14}, t, J=7,5Hz, 1H); 7,5 (H_{16}, d, J=7,5Hz, 2H),7,57 (H_9, sl, 2H), 7,67 (H_{15}, td, J_1= 7,5 Hz,J_2=1,2Hz, 1H), 7,77 (H_{13}, d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,85 ($H_{5\alpha}$, s, 0,5H), 7,97 ($H_{5\beta}$, s, 0,5H).

RMN^{13}C : (75 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 14,35 (C_{22}), 21,26 (C_{27}), 22,9 (C_{19}), 56,48 (C_6), 60,40 (C_{21}), 110,10 (C_4), 111,.2 (C_{12}), 118,56 (C_{17}), 124,44 ($C_{24\alpha}$), 125,69 ($C_{24\beta}$), 127,92 (C_{14}), 128,3 ($C_{8\text{-}26\alpha}$), 129,50 ($C_{9\text{-}26\beta}$), 130,01 (C_{16}), 132,96 (C_{15}), 133,81 (C_{13}), 134,5 (d, C_5), 135,3 (C_7), 138,26(C_{10}), 139,01 (d,C_{25}), 142 (C_{23}), 144,6 (C_{11}), 150,6 (C_3), 161,56 (C_{20}), 170,5 (C_{18}).

Le 3-[acétyl-(4-*tert*-butylphényl)amino]-1-(2'-cyanobiphényl-4-ylméthyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (93).



Masse moléculaire = 520,60 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{31}H_{30}N_4O_3$

Composé obtenu selon la synthèse générale de Ullmann sur le dérivé 3-acétylamino-1-(2'-cyanobiphényl-4-ylméthyl)-1*H*-pyrazole avec le 4-*tert*-butyliodophényle (p205). Purification par chromatographie sur gel de silice avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20).

Rendement : 82%

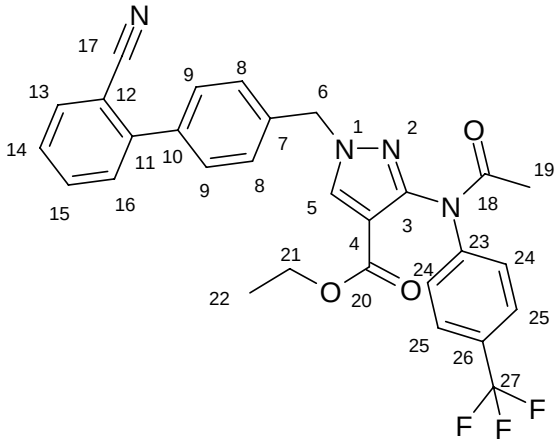
LCMS : Tr = 7,57 min, [M+H$^+$] = 521

Pf : 130-132°C

RMN^{1}H : (300 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 1,31 ($H_{22\text{-}28}$, s, 12H) ; 2,09 (H_{19}, s, 3H); 4,28 (H_{21}, q, J= 7,8 Hz, 2H); 5,32 (H_6, d, J = 18,6 Hz, 2H); 7,36-7,45 ($H_{8\text{-}24\text{-}25}$, m, 6H); 7,46-7,54 ($H_{14\text{-}16}$, m, 2H),7,59 ($H_9$, m, 2H), 7,68 ($H_{15}$, t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,79 (H_{13}, d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,85 ($H_{5\alpha}$, s, 0,5H), 7,98 ($H_{5\beta}$, s, 0,5H).

RMN^{13}C : (75 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 14,36 (C_{22}), 22,8 (C_{19}), 31,35 (C_{28}), 34,52 (C_{27}), 56,55 (C_6), 60,40 (C_{21}), 110,4 (d,C_4), 111,24 (C_{12}), 118,56 (C_{17}), 125,68 ($C_{24\alpha}$) 126,01($_{24\beta}$), 126,34($_{25\alpha}$), 127,625($_{25\beta}$), 127,95 (C_{14}), 128,3 (C_8), 129,50 (C_9), 130,03 (C_{16}), 132,98 (C_{15}), 133,82 (C_{13}), 134,4 (d,C_5), 135,3 (C_7), 138,63(C_{10}), 142,5 (C_{26}), 144,7 (C_{11}), 149,2 (C_{23}), 150,50 (d, C_3), 161,5 (d, C_{20}), 171,5 (d, C_{18}).

Le 3-[acétyl-(4-trifluorométhylphényl)amino]-1-(2'-cyanobiphényl-4-ylméthyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (94).



Masse moléculaire = 532,53 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{29}H_{23}F_3N_4O_3$

Composé obtenu selon la synthèse générale de Ullmann sur le dérivé 3-acétylamino-1-(2'-cyanobiphényl-4-ylméthyl)-1*H*-pyrazole avec le 4-trifluorométhyliodophényle (p205). Purification par chromatographie sur gel de silice avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (60/40).

Rendement : 75%

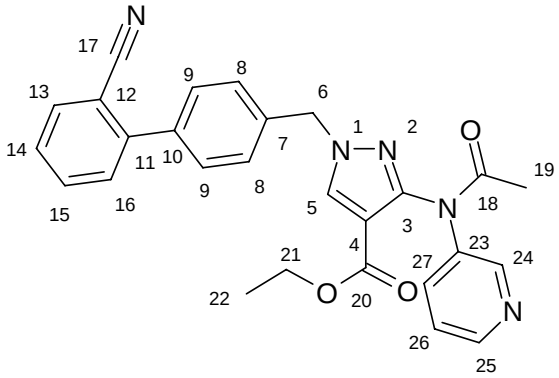
LCMS : Tr = 7,21 min, [M+H$^+$] = 533

Pf : 141-142°C

RMN^{1}H : (300 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 1,30 (H_{22}, t, J = 7,2 Hz, 3H) ; 2,09 (H_{19}, s, 3H); 4,26 (H_{21}, q, J= 7,2 Hz, 2H); 5,37 (H_6, s, 2H); 7,39 (H_8, d, J=7,5Hz, 2H); 7,48 (H_{14}, t, J=7,5Hz, 1H), 7,51 (H_{16}, d, J=7,5Hz, 1H),7,53-7,63 ($H_{9\text{-}24\text{-}25}$, m, 6H), 7,68 ($H_{15}$, t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,79 (H_{13}, d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,99 (H_5, s, 1H).

RMN^{13}C : (75 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 14,30 (C_{22}), 23,1 (C_{19}), 56,68 (C_6), 60,71 (C_{21}), 110,90 (C_4), 111,28 (C_{12}), 118,54 (C_{17}), 125,9 (C_{24}), 128,01 (C_{16}), 128,27(C_8), 129,60 (C_9), 130(C_{14}), 133 (C_{15}), 133,81 (C_{13}), 135,08 (C_7), 135,24(C_5), 138,76(C_{10}), 144 (C_{11}), 150,50 (C_3), 161,2 (C_{20}), 170,5 (C_{18}).

Le 3-[acétyl(pyridin-3-yl)amino]-1-(2'-cyanobiphényl-4-ylméthyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (95).



Masse moléculaire = 464,53 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{27}H_{23}N_5O_3$

Composé obtenu selon la synthèse générale de Ullmann sur le dérivé 3-acétylamino-1-(2'-cyanobiphényl-4-ylméthyl)-1*H*-pyrazole avec la 3-iodopyridine (p205). Purification par chromatographie sur gel de silice avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (60/40).Un huile jaune est obtenue.

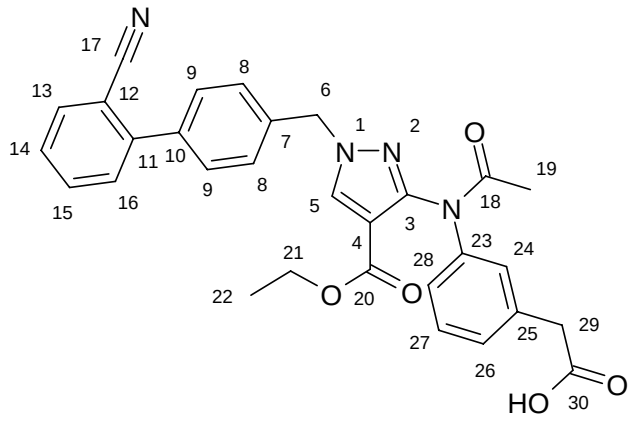
Rendement : 51 %

LCMS : Tr = 5,29 min, [M+H$^+$] = 466

RMN^{1}H : (300 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 1,23 (H_{22}, t, J = 6,6 Hz, 3H) ; 2,04 (H_{19}, s, 3H); 4,19 (H_{21}, q, J= 6,6 Hz, 2H); 5,32 (H_6, s, 2H); 7,20-7,59 ($H_{8\text{-}9\text{-}14\text{-}16\text{-}26}$, m, 7H), 7,62 ($H_{15}$, t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,70 (H_{13}, d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,80 ($H_{27,}$ d, J=6,3Hz, 1H), 8,01 (H_5, s, 1H), 8,5 ($H_{24\text{-}25}$, sl, 2H).

RMN^{13}C : (75 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 14,34 (C_{22}), 22,86 (C_{19}), 56,56 (C_6), 60,64 (C_{21}), 110.6 (C_4), 111,09 (C_{12}), 118,57 (C_{17}), 127,99 (C_{26}), 128,30 (C_{14}), 129,53 (C_8), 130,02 (C_9),130,4 (C_{16}), 133,04 (C_{15}), 133,77 (C_{13}), 135,18 (C_7), 135,4(C_5), 138,61(C_{10}), 142.0(C_{27}), 144,4(C_{11}), 147,01(C_{25}), 147,45(C_{24}), 149,71 (C_3), 161,13 (C_{20}), 170.65 (C_{18}).

Le 3-[acétyl-(3-carboxyméthylphenyl)amino]-1-(2'-cyanobiphényl-4-ylméthyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (96).



Masse moléculaire = 522,57 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{30}H_{26}N_4O_5$

Composé obtenu selon la synthèse générale de Ullmann sur le dérivé 3-acétylamino-1-(2'-cyanobiphényl-4-ylméthyl)-1*H*-pyrazole avec l'acide 3-iodophényleacétique (p205). Purification par HPLC préparative.

Rendement :15 %

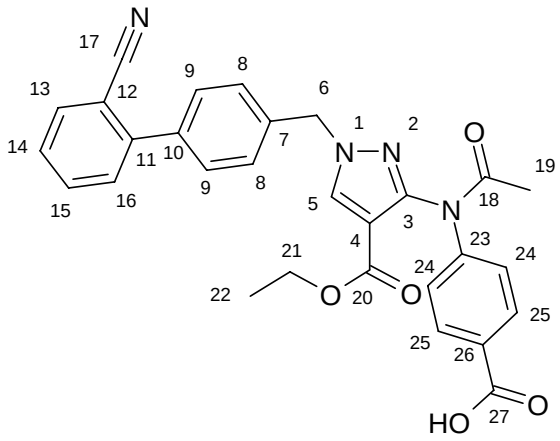
LCMS : Tr = 5,673 min, [M+H$^+$] = 523

Pf : lyophilisat

RMN^{1}H : (300 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 1,33 (H_{22}, t, J = 7,2 Hz, 3H) ; 2,09 (H_{19}, s, 3H); 4,27 (H_{21}, q, J= 7,2 Hz, 2H); 5,35 (H_6, sl, 2H); 7,15-7,65 ($H_{8\text{-}9\text{-}14\text{-}16\text{-}24\text{-}26\text{-}27\text{-}28}$, m, 11H), 7,68 ($H_{15}$, t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (H_{13}, d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,80 ($H_{27,}$ d, J=6,3Hz, 1H), 7,99 (H_5, sl, 1H).

RMN^{13}C : (75 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 14,72 (C_{22}), 23,28 (C_{19}), 41,04 (C_{29}), 56,90 (C_6), 61,67 (C_{21}), 111,06 (C_4), 111,44 (C_{12}), 118,91 (C_{17}), 126,21 (C_{26}), 128,30 ($C_{14\text{-}28}$), 128,56 (C_8), 129,39 (C_{27}), 130,44 ($C_{9\text{-}16}$), 133,47 (C_{15}), 134,24 (C_{13}), 134,5 (C_{24}), 135,18 (C_7), 135,35 (C_5), 136,2 (C_{25}), 138,61 (C_{10}), 145,3 (C_{11}), 147,01(C_{25}), 150,59 (C_3), 161,87 (C_{20}), 171,22 (C_{18}), 170,65 (C_{30}).

Le 3-[acétyl-(4-carboxyphényl)amino]-1-(2'-cyanobiphényl-4-ylméthyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (97).



Masse moléculaire = 508,64 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{29}H_{24}N_4O_5$

Composé obtenu selon la synthèse générale de Ullmann sur le dérivé 3-acétylamino-1-(2'-cyanobiphényl-4-ylméthyl)-1*H*-pyrazole avec l'acide 4-iodobenzoïque(p205). Purification par HPLC préparative.

Rendement : 9 %

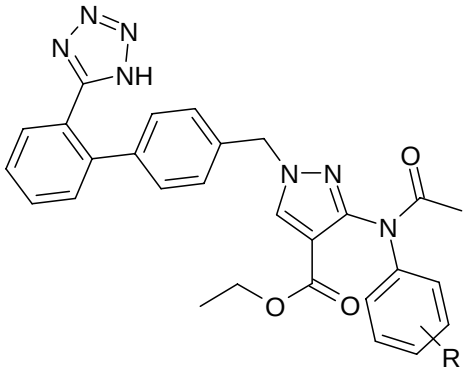
LCMS : Tr = 5,677 min, [M+H$^+$] = 509

Pf : lyophilisat

RMN^{1}H : (300 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 1,27 (H_{22}, t, J = 7,2 Hz, 3H) ; 2,11 (H_{19}, s, 3H); 4,25 (H_{21}, q, J= 7,2 Hz, 2H); 5,38 (H_6, s, 2H); 7,39 (H_8, d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,5 ($H_{14\text{-}16\text{-}24}$, m, 4H); 7,59 ($H_9$, d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,67 (H_{15}, td, J_1 = 7,8 Hz, J_2 = 1,2 Hz, 1H), 7,78 (H_{13}, dd, J_1 = 7,8 Hz, J_2 = 0,9 Hz, 1H), 8,00 (H_5, s, 1H), 8,11 (H_{25}, d, J = 7,5 Hz, 2H).

RMN^{13}C : (75 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 14,69 (C_{22}), 23,64 (C_{19}), 57,07 (C_6), 61,09 (C_{21}), 111,4 (C_4), 111,67 (C_{12}), 118,92 (C_{17}), 126,5 (C_{24}), 128,38 (C_{14}), 128,68 (C_8), 130 (C_9),130,41 (C_{16}), 131,31(C_{25}), 132,81 (C_{15}), 133,40 (C_{13}), 134,22 (C_7), 135,49(C_5), 139,14(C_{10}), 144,87(C_{11}), 146,32(C_{23}), 147,5 (C_{26}), 150,18 (C_3), 161,13 (C_{20}), 171(C_{18}), 171,19(C_{27}).

Synthèse générale de biphényltétrazoles



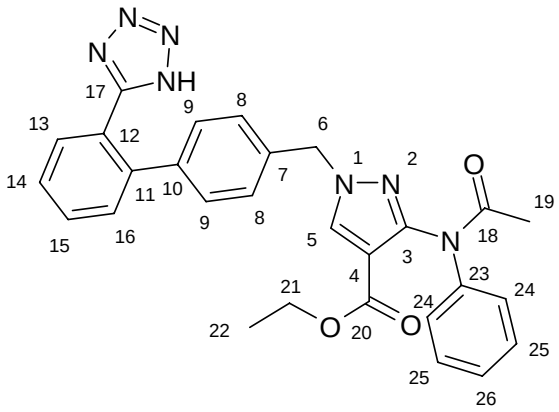
J. Org. Chem., **1993**, 58, 4139-4141

Le nitrile est solubilisé dans le toluène. Cette solution est ensuite placée dans un réacteur avec l'azoture de triméthyle silane (5 éq). Enfin le sel d'étain (0,18 éq) est ajouté au milieu qui est porté alors au reflux (110°C) pendant 60 H.

Le milieu atteint une coloration jaune. Si le taux de conversion stagne au bout de 36 H, il est recommandé d'ajouter 2 équivalents d'azoture de triméthyle silane afin de finir la réaction.

Après 60H, le milieu est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans le méthanol, soniqué dans celui-ci puis de nouveau concentré sous pression réduite. Le solide marron obtenu est repris dans l'acétate d'éthyle. La phase organique est extraite 3 à 5 fois avec une solution de $NaHCO_3$ 5% (séparation parfois difficile). Puis les phases aqueuses sont réunies et acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique 1N à un pH 2-3. La phase aqueuse acide est extraite 3 fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques obtenues sont réunies, séchées et concentrés sous pression réduite. Une huile est le plus souvent obtenue. L'huile est reprise dans l'étherdiéthylique puis de nouveau concentré sous pression réduit un solide est obtenu.
Si le produit n'est pas pur après extraction. Toutes les phases ont été regroupées, reprises dans l'acétate d'éthyle puis filtrées. L'acétate d'éthyl est évaporé puis le résidu est repris dans un minimum de diméthyle formamide pour être purifié sur colonne HPLC préparative.

Le 3-(acétylphénylamino)-1-[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (98).



Masse moléculaire = 507,56 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{28}H_{25}N_7O_3$

Composé obtenu par la synthèse générale de biphényltétrazoles (p215). Purification par HPLC préparative.

Rendement :50 %

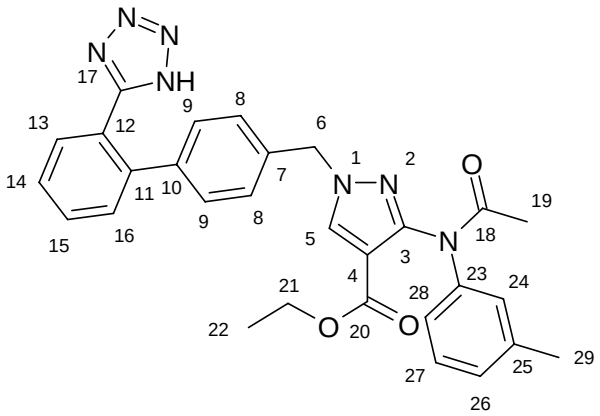
LCMS : Tr =5,510 min, [M+H$^+$] = 508

Pf : lyophilisat

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d$_6$, ppm): δ= 1,22 (H_{22}, t, J = 7,2 Hz, 3H) ; 1,88 (H_{19}, s, 3H); 4,19 (H_{21}, q, J= 7,2 Hz, 2H); 5,29 ($H_{6\alpha}$, s, 0,3H), 5,40 ($H_{6\beta}$, s, 0,7H); 7,09 (H_9, d, J= 7,8 Hz, 2H), 7,22 ($H_{8\text{-}24}$, m, 4H); 7,38 ($H_{25\text{-}26}$, m, 3H); 7,45-7,60 ($H_{14\text{-}16}$, m, 2H),7,66-7,80 ($H1_{3\text{-}15}$, m, 2H), 8,48 ($H_{5\alpha}$, s, 0,3H), 8,61 ($H_{5\beta}$, s, 0,7H).

RMN^{13}C : (75 MHz, DMSO-d$_6$, ppm): δ= 14,61 (C_{22}), 23,05 (C_{19}), 55,53 (C_6), 60,45 (C_{21}), 109,47 (C_4), 123,86 (C_{12}), 126,49 (C_{25}), 127,87 (C_8), 128,00 (C_{26}), 128,37 (C_{14}), 128,99 (C_{25}), 129,58 (C_9), 131,08 ($C_{15\text{-}16}$), 131,59 (C_{13}), 135,94 (C_7), 137,15 (C_5), 139,38(C_{10}), 140(C_{23}), 141,37 (C_{11}), 150,46 (C_3), 155,48 (C_{17}), 161,49 (C_{20}), 169,87 (C_{18}).

Le 3-[acétyl-(3-méthylphényl)amino]-1-[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (99).



Masse moléculaire = 521,58 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{29}H_{27}N_7O_3$

Composé obtenu par la synthèse générale de biphényltétrazoles (p215).

Rendement :72 %

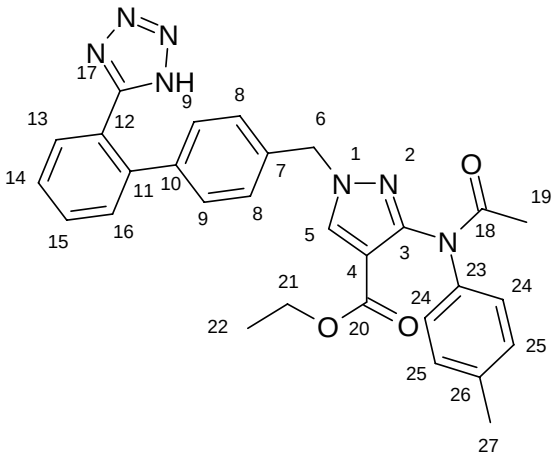
LCMS : Tr = 5,739 min, [M+H$^+$] = 522

Pf :174-176°C

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d$_6$, ppm): δ= 1,28 (H_{22}, sl, 3H) ; 1,99 (H_{19}, sl, 3H); 2,34 (H_{29}, sl, 3H); 4,28 (H_{21}, q, J= 7,2 Hz, 2H); 5,29 ($H_{6\alpha}$, s, 0.8H);5,37 ($H_{6\beta}$, s, 1.2H) ; 7,10-7,35 ($H_{8\text{-}9\text{-}24\text{-}26\text{-}27\text{-}28}$, m, 8H); 7,54-7,69 ($H_{13\text{-}14\text{-}15\text{-}16}$, m, 4H), 8,18 ($H_{5\alpha}$, s, 0,5H), 8,32 ($H_{5\beta}$, s, 0,5H).

RMN^{13}C : (75 MHz, DMSO-d$_6$, ppm): δ= 14,63 (C_{22}), 21,36 (C_{29}), 22,98 (C_{19}), 55,50 (C_6), 60,46 (C_{21}), 109,46 (C_4), 124,04 (C_{12}), 125 (C_{24}), 127,16 (C_{14}),127,80 (C_{28}),128,34 (C_8), 128,79 (C_{27}), 129,56 ($C_{9\text{-}16}$), 131,09 (C_{15}),131,51 (C_{13}), 135,5 (C_7), 136 (C_5), 135,9 (C_{25}), 139 (C_{10}), 141,35 (C_{11}), 148(C_{25}), 150,48 (C_3), 155,55 (C_{17}), 161,53 (C_{20}), 169,77 (C_{18}).

Le 3-[acétyl-(4-méthylphényl)amino]-1-[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (100).



Masse moléculaire = 521,56 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{29}H_{27}N_7O_3$

Composé obtenu par la synthèse générale de biphényltétrazoles (p215).

Rendement :75 %

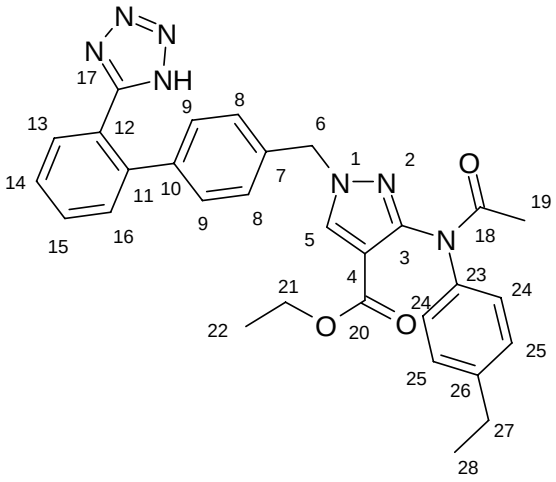
LCMS : Tr = 5,824 min, [M+H$^+$] = 522

Pf :179-180°C

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d$_6$, ppm): δ= 1,23 (H_{22}, t, J = 7,2 Hz, 3H) ; 1,84 (H_{19}, s, 3H); 2,26 (H_{27}, s, 3H); 4,18 (H_{21}, q, J= 7,2 Hz, 2H); 5,25 ($H_{6\alpha}$, s, 0,6H);5,38 ($H_{6\beta}$, s, 1,4H) ; 7,06-7,29 ($H_{8\text{-}9\text{-}24\text{-}25}$, m, 8H); 7,48-7,65 ($H_{13\text{-}14\text{-}15\text{-}16}$, m, 4H), 8,43 ($H_{5\alpha}$, s, 0,3H), 8.56 ($H_{5\beta}$, s, 0,7H).

RMN^{13}C : (75 MHz, DMSO-d$_6$, ppm): δ= 14,63 (C_{22}), 21,00 (C_{27}), 22,99 (C_{19}), 55,52 (C_6), 60,42 (C_{21}), 109,37 (C_4), 124,23 (C_{12}), 126,39 (C_{24}), 127,80 (C_{14}), 128,00 (C_{25}), 128,32 (C_8), 129,5 (C_{16}), 129,58 (C_9), 131,08 (C_{15}), 131,42 (C_{13}), 135,9 (C_7), 137,07 (C_5), 139,09 (C_{23}), 139,49 (C_{10}), 141,33 (C_{11}), 142,10 (C_{26}), 150,64 (C_3), 155,70 (C_{17}), 159,55 (C_{20}), 169,78 (C_{18}).

Le 3-[acétyl-(4-éthylphényl)amino]-1-[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (101).



Masse moléculaire = 535,61 $g.mol^{-1}$

Formule brute = $C_{29}H_{27}N_7O_3$

Composé obtenu par la synthèse générale de biphényltétrazoles (p215).

Rendement :80 %

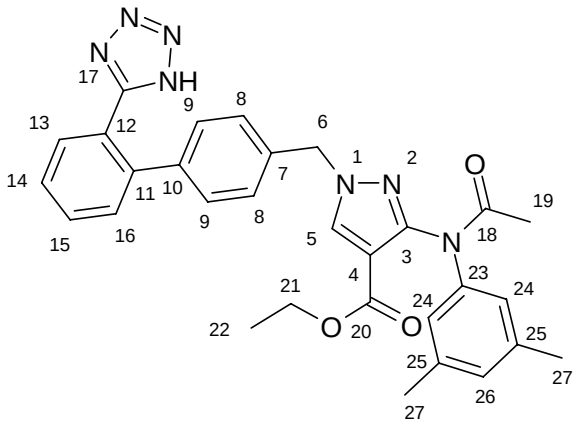
LCMS : Tr = 6,123 min, $[M+H^+]$ = 536

Pf :150-151°C

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ= 1,2 (H_{22}, t, J=6,9Hz, 3H), 1,22 (H_{28}, s, 3H) ; 1,87 (H_{19}, s, 3H); 2,58 (H_{27}, J= 7,5Hz, 3H); 4,18 (H_{21}, q, J= 6,9 Hz, 2H); 5,26 ($H_{6\alpha}$, s, 0.6H);5,38 ($H_{6\beta}$, s, 1,4H) ; 7.06-7.32 ($H_{8\text{-}9\text{-}24\text{-}25}$, m, 8H); 7,48-7,65 ($H_{13\text{-}14\text{-}15\text{-}16}$, m, 4H), 8.43 ($H_{5\alpha}$, s, 0,3H), 8.57 ($H_{5\beta}$, s, 0,7H).

RMN^{13}C : (75 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ= 14,63 (C_{22}), 16,01 (C_{28}), 23,00 (C_{19}), 28,13 (C_{27}), 55,52 (C_6), 60,44 (C_{21}), 109,40 (C_4), 124.27 (C_{12}), 126,49 (C_{24}), 127,81 (C_{14}), 128,00 (C_{25}), 128,32 (C_8), 129,58 ($C_{9\text{-}16}$), 131,08 (C_{15}), 131,42 (C_{13}), 135,9 (C_7), 137,07 (C_5), 137,6 (C_{26}), 138,9 (C_{23}), 139,47 (C_{10}), 141,34 (C_{11}), 150,64 (C_3), 155,70 (C_{17}), 161,5 (C_{20}), 169,42 (C_{18}).

Le 3-[acétyl-(3,5-diméthylphényl)amino]-1-[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (102).



Masse moléculaire = 535,61 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{30}H_{29}N_7O_3$

Composé obtenu par la synthèse générale de biphényltétrazoles (p215). Purification par HPLC préparative.

Rendement :74 %

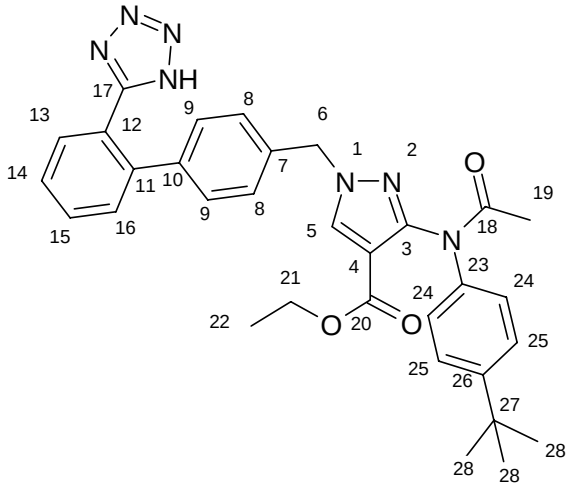
LCMS : Tr = 6,072 min, [M+H$^+$] = 536

Pf : lyophilisat

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ= 1,22 (H_{22}, t, J=6,6Hz, 3H), 1,84 (H_{19}, sl, 3H); 2,20 (H_{27}, s, 6H); 4,19 (H_{21}, q, J= 7,2 Hz, 2H); 5,27 ($H_{6\alpha}$, s, 0,8H);5,39 ($H_{6\beta}$, s, 1,2H); 6,85-7,00 ($H_{24\text{-}26}$, m, 3H); 7,07 (H_8, d, J=8,1Hz, 2H); 7,18 (H_9, d, J=8,1Hz, 2H); 7,56 ($H_{14\text{-}16}$, m, 2H); 7,70 ($H_{13\text{-}15}$, m, 2H); 8,37 ($H_{5\alpha}$, s, 0,4H), 8.57 ($H_{5\beta}$, s, 0,6H).

RMN^{13}C : (75 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ= 14,57 (C_{22}), 21,24 (C_{27}), 22,98 (C_{19}), 55,49 (C_6), 60,52 (C_{21}), 109,50 (C_4), 123,85 (C_{12}), 124,23 ($C_{24\alpha}$), 125,51 ($C_{24\beta}$), 127,78 (C_{14}), 128,09 (C_{26}), 128,40 (C_9), 129,50 (C_8), 130,06 (C_{16}), 131,58 ($C_{15\text{-}13}$), 135,96 (C_7), 137,03 (d, C_5), 138,04(C_{10}), 139,42 (d,C_{25}), 140,89 (C_{23}), 141,33 (C_{11}), 150,51 (C_3),155,50 (C_{17}) 161,56 (C_{20}), 170,69 (C_{18}).

Le 3-[acétyl-(4-*tert*-butylphényl)amino]-1-[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (103).



Masse moléculaire = 563,66 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{32}H_{33}N_7O_3$

Composé obtenu par la synthèse générale de biphényltétrazoles (p215).

Rendement :69 %

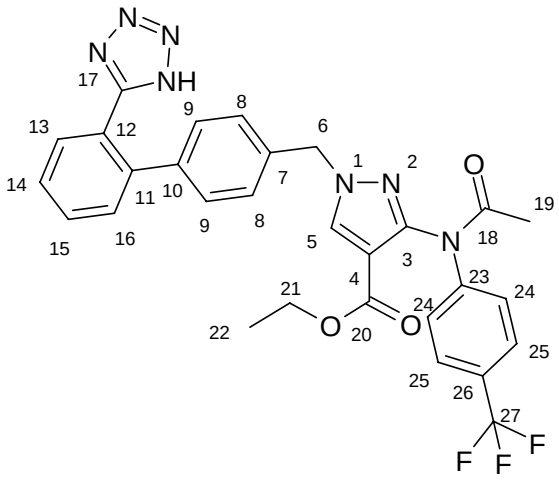
LCMS : Tr = 6,682 min, [M+H$^+$] = 564

Pf : 156-158°C

RMN^{1}H : (300 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 1,31 (H_{22-28}, s, 12H) ; 2,0 (H_{19}, d, J= 15,3Hz, 3H); 4,27 (H_{21}, q, J= 6,6 Hz, 2H); 5,28 ($H_{6\alpha}$, s, 0,8H);5.36 ($H_{6\beta}$, s, 1,2H); 7,15 (m, 2H); 7,24 (m, 3H); 7,43 (m, 3H); 7,58 (H_9, m, 2H), 7,67 (H_{13-15}, m, 2H), 8,18 ($H_{5\alpha}$, s, 0,4H), 8,32 ($H_{5\beta}$, s, 0,6H).

RMN^{13}C : (75 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 13,23 (C_{22}), 21,53 (C_{19}), 30,32 (C_{28}), 34,00 (C_{27}), 55,5 (C_6), 60,23 (C_{21}), 109,5 (C_4), 123,23 (C_{12}), 125,3-125,8 (C_{24}), 126,24 (C_{14}), 127,18 (C_{25}), 127,32 (C_8), 129,5 (C_{16}), 129,24 (C_9), 130,35 (C_{15}), 131,03 (C_{13}), 135,9 (C_7), 137,07 (C_5), 139,49 (C_{10}), 139,09 (C_{23}), 141,43 (C_{11}), 149,67 (C_{26}), 150,40 (C_3), 155,52 (C_{17}), 161 (C_{20}), 171,90 (C_{18}).

Le 3-[acétyl-(4-trifluorométhylphényl)amino]-1-[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (104).



Masse moléculaire = 575,55 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{29}H_{24}F_3N_7O_3$

Composé obtenu par la synthèse générale de biphényltétrazoles (p215). Purification par HPLC préparative.

Rendement :57 %

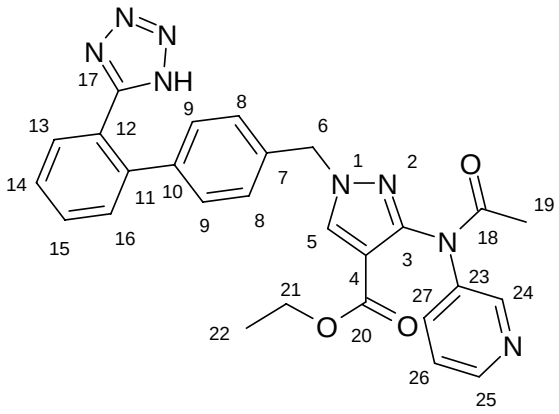
LCMS : Tr = 6,324 min, [M+H$^+$] = 576

Pf :lyophilisat

RMN^{1}H : (300 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 1,27 (H_{22}, t, J=7,2Hz, 3H) ; 2,02 (H_{19}, s, 3H); 4,25 (H_{21}, q, J= 7,2 Hz, 2H); 5,38 (H_6, s, 1H); 7,15 (H_8, d, J= 8,1Hz, 2H); 7,28 (H_9, d, J= 8.1Hz, 2H); 7,5-7,7 ($H_{13\text{-}14\text{-}15\text{-}16\text{-}24\text{-}25}$, m, 8H); 8,36 ($H_5$, s, 1H).

RMN^{13}C : (75 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 13,17 (C_{22}), 22,99 (C_{19}), 55,76 (C_6), 60,26 (C_{21}), 109 (C_4), 123,08 (C_{12}), 125,59 (C_{24}), 127,78 (C_{14}), 128,00 (C_{25}), 129,26 (C_8), 130,27 (C_{16}), 130,43 (C_9), 131,11 (C_{15}), 131,42 (C_{13}), 135,20 (C_5), 135,77 (C_7), 137(C_{23}), 139,53 (C_{10}), 141,45 (C_{11}), 141,89 (C_{26}), 150,64 (C_3), 155,38 (C_{17}), 167,23 (C_{20}), 171,78 (C_{18}).

Le 3-(acétylpyridin-3-yl-amino)-1-[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (105).



Masse moléculaire = 508,54 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{27}H_{24}N_8O_3$

Composé obtenu par la synthèse générale de biphényltétrazoles (p215).

Rendement :77 %

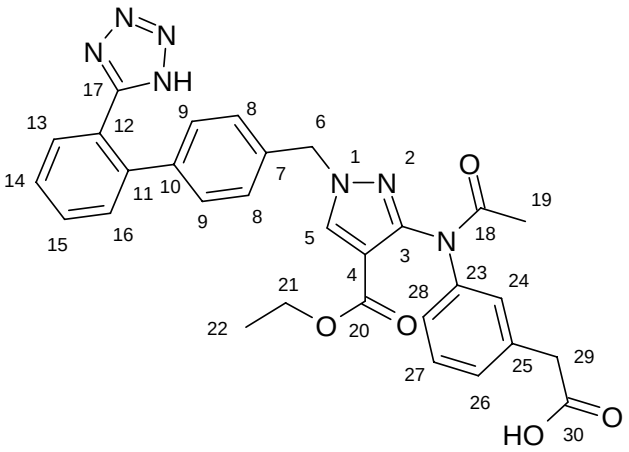
LCMS : Tr = 4,549 min, [M+H$^+$] = 509

Pf : 234-235°C

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d$_6$, ppm): δ= 1,20 (H_{22}, t, J = 6,9 Hz, 3H) ; 1,90 (H_{19}, s, 3H); 4,18 (H_{21}, q, J= 6,9 Hz, 2H); 5,40 (H_6, s, 2H); 7,08 (H_8, d, J=8,4Hz, 2H); 7,20 (H_9, d, J=8,4Hz, 2H); 7,41 (H_{26}, sl, 1H); 7,5-7,75 ($H_{13\text{-}14\text{-}15\text{-}16\text{-}27}$, m, 5H), 8,40 ($H_5$, s, 1H); 8,52 ($H_{25}$, sl, 1H); 8,67 ($H_{24}$, sl, 1H).

RMN^{13}C : (75 MHz, DMSO-d$_6$, ppm): δ= 14,58 (C_{22}), 22,91 (C_{19}), 55,61 (C_6), 60,53 (C_{21}), 109,46 (C_4), 124,12 (C_{12}), 124,23 (C_{24}), 127,89 (C_{14}), 128,00 (C_{25}), 128,34 (C_8), 129,60 ($C_{9\text{-}16}$), 131,07 (C_{15}), 131,48 (C_{13}), 133,46 (C_5), 135,82 (C_7), 137,3 (C_{26}), 138 (C_{23}), 139,49 (C_{10}), 141,35 (C_{11}), 147,2 ($C_{25\text{-}27}$), 149,70 (C_3), 155,62 (C_{17}), 161,37 (C_{20}), 170,24 (C_{18}).

Le 3-[acétyl-(3-carboxyméthylphényl)amino]-1-[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (106).



Masse moléculaire = 565,59 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{27}H_{24}N_8O_3$

Composé obtenu par la synthèse générale de biphényltétrazoles (p215). Purification par HPLC préparative.

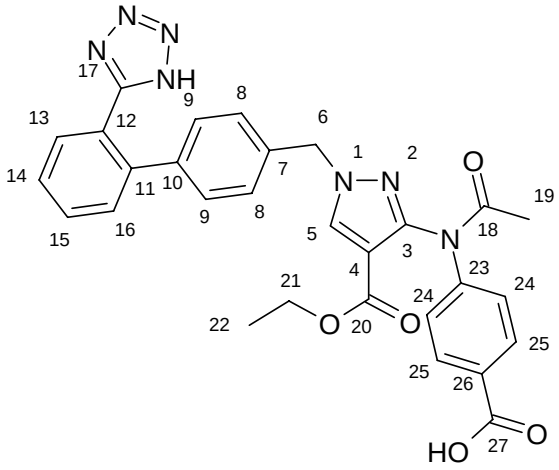
Rendement :53 %

LCMS : Tr = 4,890 min, [M+K$^+$] = 606

Pf : lyophilisat

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d$_6$, ppm): δ= 1,20 (H$_{22}$, t, J = 6,9 Hz, 3H) ; 1,86 (H$_{19}$, s, 3H); 4,17 (H$_{21}$, q, J= 6,9 Hz, 2H); 5,05 (H$_{29}$, s, 2H); 5,37 (H$_6$, s, 2H); 7,07 (H$_8$, d, J=8,4Hz, 2H); 7,17 (H$_9$, d, J=8,4Hz, 2H); 7,2-7,5 (H$_{24\text{-}26\text{-}27\text{-}28}$, m, 4H); 7,5-7,75 (H$_{13\text{-}14\text{-}15\text{-}16}$, m, 4H); 8,57(H$_5$, s, 1H).

Le 3-[acétyl-(4-carboxyphényl)amino]-1-[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (107).



Masse moléculaire = 551,57 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{29}H_{25}N_7O_3$

Composé obtenu par la synthèse générale de biphényltétrazoles (p215). Purification par HPLC préparative.

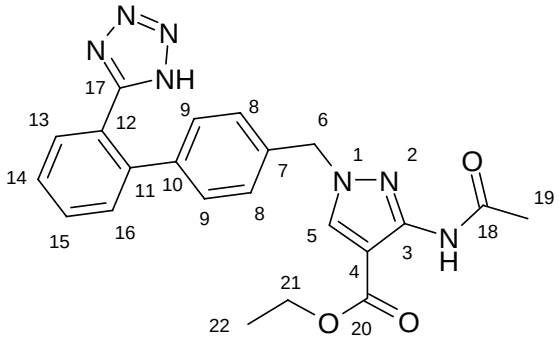
Rendement :53 %

LCMS : Tr = 5,192 min, [M+H$^+$] = 552

Pf : lyophilisat

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d$_6$, ppm): δ= 1,20 (H$_{22}$, t, J = 6,9 Hz, 3H) ; 1,86 (H$_{19}$, s, 3H); 4,17 (H$_{21}$, q, J= 6,9 Hz, 2H); 5,05 (H$_{29}$, s, 2H); 5,37 (H$_6$, s, 2H); 7,07 (H$_8$, d, J=8,4Hz, 2H); 7,17 (H$_9$, d, J=8,4Hz, 2H); 7,2-7,5 (H$_{24\text{-}26\text{-}27\text{-}28}$, m, 4H); 7,5-7,75 (H$_{13\text{-}14\text{-}15\text{-}16}$, m, 4H); 8,57(H$_5$, s, 1H).

Le 3-acétylamino-1-[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (108).



Masse moléculaire = 431,46 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{22}H_{21}N_7O_3$

Composé obtenu par la synthèse générale de biphényltétrazoles (p215).

Rendement :47 %

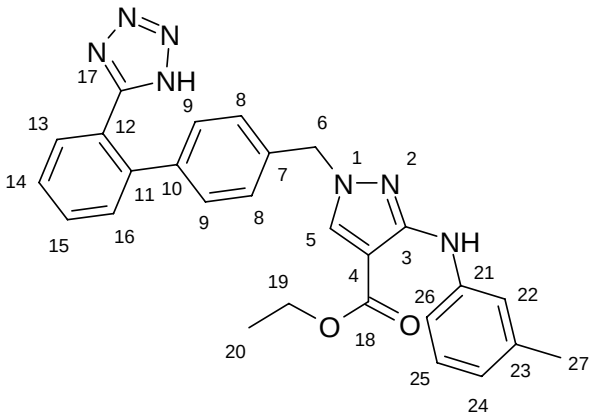
LCMS : Tr = 4,599 min, [M+H$^+$] = 432

Pf : 167-169°C

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d$_6$, ppm): δ= 1,22 (H_{22}, t, J = 7,2 Hz, 3H) ; 1,97 (H_{19}, s, 3H); 4,13 (H_{21}, q, J= 7,2 Hz, 2H); 5,27 (H_6, s, 2H); 7,06 (H_8, d, J=8,4Hz, 2H); 7,21 (H_9, d, J=8,4Hz, 2H); 7,5-7,75 ($H_{13\text{-}14\text{-}15\text{-}16}$, m, 4H); 8,4 ($H_5$, s, 1H), 9,67 (NH, sl, 1H).

RMN^{13}C : (75 MHz, DMSO-d$_6$, ppm): δ= 14,65 (C_{22}), 23,32 (C_{19}), 55,18 (C_6), 59,99 (C_{21}), 109 (C_4), 124,08 (C_{12}), 128,20 (C_{14}), 128,32 (C_8), 129,51 (C_9), 131,08 (C_{16}), 131,15 (C_{15}), 131,48 (C_{13}), 135,16 (C_5), 136,09 (C_7),139,41 (C_{10}), 141,39 (C_{11}), 146,71 (C_3), 155,65 (C_{17}), 162,41 (C_{20}), 168,8 (C_{18}).

Le 1-[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-3-(3-méthylphényl)amino-1*H*-pyrazole-4- carboxylate d'éthyle (109).



Masse moléculaire = 479,55 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{27}H_{25}N_7O_2$

Le produit acétylé de départ (20 mg, 38 µmol) est placé dans un réacteur. Puis une solution de chlorure d'acétyle à 20 % dans l'éthanol est ajoutée. Le milieu est porté au reflux pednat 60 heures puis le milieu est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'eau et lyophilisé.

Rendement : 90 %

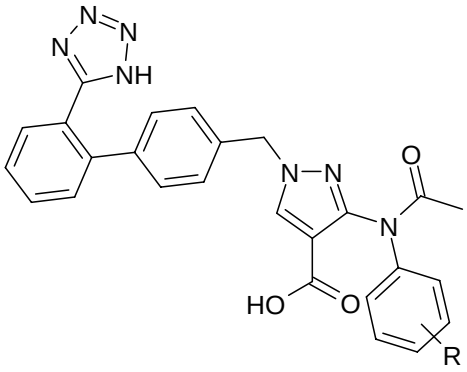
LCMS : Tr = 7,194 min, [M+H$^+$] = 480

Pf : lyophilisat

RMN^{1}H : (300 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 1,36 (H_{20}, t, J=7,2 Hz, 3H) ; 2,31 (H_{27}, s, 3H); 4,30 (H_{19}, q, J= 7,2 Hz, 2H); 5,24 (H_6, s, 02H); 6,69 (H_{24}, d, J=7,2 Hz, 1H); 7,13 ($H_{8\text{-}25}$, m, 2H); 7,31 ($H_{9\text{-}22\text{-}26}$, m, 4H); 7,56 ($H_{14\text{-}16}$, m, 2H), 7,67 ($H_{13\text{-}15}$, m, 2H), 8,00 ($H_5$, s, 1H).

RMN^{13}C : (75 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 14,74 (C_{20}), 21,72 (C_{27}), 56,38 (C_6), 61,10 (C_{19}), 101,50 (C_4), 114,91 (C_{26}), 118,28 (C_{22}), 122,25 (C_{24}), 124,82 (C_{12}), 128,99 (C_{14}), 129,10 (C_9), 129,8 (C_{25}), 130,5 (C_8), 131,68 (C_{16}), 131,88 (C_{13}), 132,36 (C_{15}), 133,99 (C_5), 137,29 (C_7), 139,72 (C_{10}), 140,62 (C_{23}), 142,5(C_{11}), 142,96(C_{21}), 152,5 (C_3),154,75 (C_{17}), 166,08 (C_{18}).

Saponification des composés ortho biphényle tétrazole.

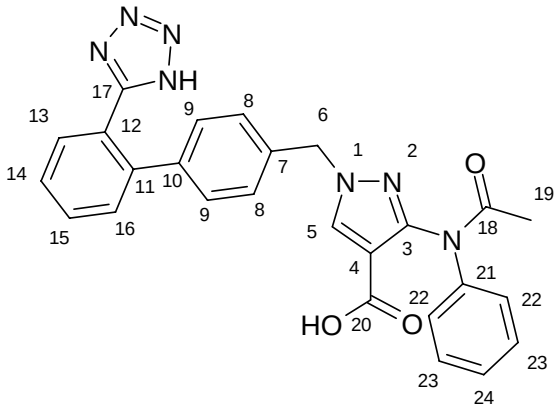


Les composés sont placés en solution dans du méthanol. Puis la soude (3 éq) est ajoutée. Le milieu est porté au reflux. La formation de l'ester méthylique est observée puis de l'acide.

Attention : la désacétylation de la fonction diphénylaniline est possible et même parfois prioritaire à la la réaction de saponification.

Les milieux sont ensuite acidifiés puis concentrés sous pression réduite. Puis les produit sont extrait par de l'acétate d'éthyle. Les milieux sont purifiés HPLC préparative.

L'acide 3-(acétylphénylamino)-1-[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-1*H*-pyrazole-4-carboxylique (110).



Masse moléculaire = 479,50 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{26}H_{21}N_7O_3$

Composé obtenu par saponification des composés ortho biphényle tétrazole (p228). Purification par HPLC préparative.

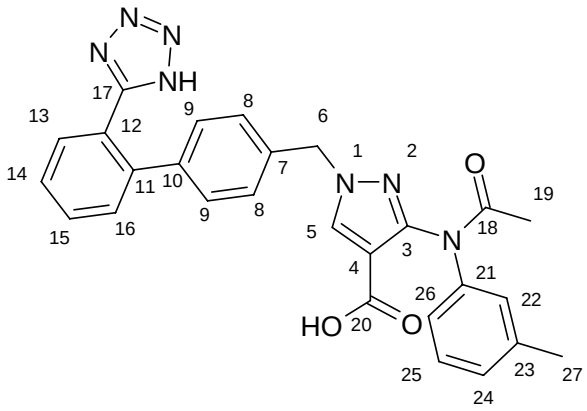
Rendement : 52 %

LCMS : Tr = 4,64 min, [M+H$^+$] = 480

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d$_6$, ppm): δ= 1,87 (s, 3H, H_{19}); 5,26-5,37 (m, 2H, $H_{6\alpha\text{-}6\beta,}$); 7,08 (d, J=8,1Hz, 2H, H_8), 7,20 (d, J=8,1Hz, 2H, H_9), 7,23-7,42 ($H_{22\text{-}23\text{-}24}$, m, 5H); 7,45-7,65 ($H_{13\text{-}14\text{-}15\text{-}16}$, m, 4H), 8,37 ($H_{5\alpha}$, s, 0,15H), 8,50 ($H_{5\beta}$, s, 0,85H).

RMN^{13}C : (75 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ= 23,06 (C_{19}), 55,47 (C_6), 110,41 (C_4), 124,07 (C_{12}), 126,56 (C_{22}), 127,79 (C_{14}), 128,00 (C_{24}),128,34 (C_{16}), 128,34 (C_8), 128,96 (C_{23}), 129,58 (C_9), 131,09 (C_{15}), 131,51 (C_{13}), 135,99 (C_7), 137,08 (C_5), 139,39 (C_{10}), 141,35 (C_{11}), 141,63(C_{21}), 150,73 (C_3), 155,58 (C_{17}), 163,07 (C_{20}), 169,90 (C_{18}).

L'acide 3-[Acétyl-(3-méthylphényl)amino]-1-[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-1*H*-pyrazole-4-carboxylique (111).



Masse moléculaire = 493,53 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{27}H_{23}N_7O_3$

Composé obtenu par saponification des composés ortho biphényle tétrazole (p228).

Rendement : 95 %

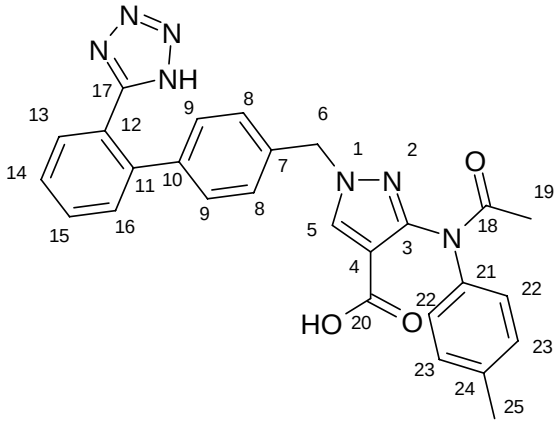
LCMS : Tr = 4,906 min, [M+H$^+$] = 494

RMN^{1}H : (300 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 2,01 (H_{19}, s, 3H); 2,29-2,36 ($H_{29\alpha\text{-}\beta}$, d, 3H); 5,26 ($H_{6\alpha}$, s, 0,8H);5,33 ($H_{6\beta}$, s, 1,2H); 7,00-7,25 ($H_{8\text{-}9\text{-}22\text{-}24\text{-}25\text{-}26}$, m, 8H); 7,45-7,65 ($H_{13\text{-}14\text{-}15\text{-}16}$, m, 4H), 8,13 ($H_{5\alpha}$, s, 0,3H), 8,21 ($H_{5\beta}$, s, 0,7H).

RMN^{13}C : (75 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 21,39 (C_{27}), 23,28 (C_{19}), 55,51 (C_6), 110,39 ($C_{4\text{-}12}$), 123,78 (C_{22}), 127,20 (C_{26}), 127,40 (C_{14}), 127,92 (C_8), 128,82 (C_{25}), 130,07 ($C_{9\text{-}16}$), 130,85(C_{15}), 131,05(C_{13}); 132,78 (C_5), 135,46 (C_7), 140,43 (C_{10}), 140,95 (C_{11}), 141,68(C_{23}), 150,77 (C_3), 155,49 (C_{17}), 163,12 (C_{20}), 170,02 (C_{18}).

RMN^{13}C : (75 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 20,46 (C_{25}), 54,96 (C_6), 99,39 (C_4), 113,51 (C_{23}), 116,09 (C_{20}), 120,84 (C_{22}), 123,12 (C_{12}), 127,5(C_{14}), 127,62 (C_9), 128,48 (C_{24}), 129,2 (C_8), 130,29 (C_{16}), 130,55 (C_{13}), 131,03 (C_{15}), 132,98 (C_5), 135,95 (C_7),138,34 (C_{23}), 139,05 (C_{10}), 141,14(C_{11}), 141,42(C_{19}), 153,48 (C_3),155, 68 (C_{17}), 166,61 (C_{18}).

L'acide 3-[acétyl-(4-méthylphényl)amino]-1-[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-1*H*-pyrazole-4-carboxylique (112).



Masse moléculaire = 493,53 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{27}H_{23}N_7O_3$

Composé obtenu par saponification des composés ortho biphényle tétrazole (p228). Purification par HPLC préparative obtenu avec le composé 116.

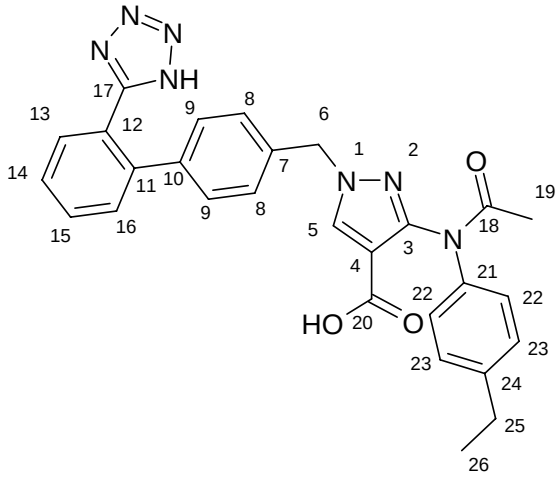
Rendement :40 %

LCMS : Tr = 4,92 min, [M+H$^+$] = 494

RMN^{1}H : (300 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 2,00 (H_{19}, s, 3H); 2,31 ($H_{25\alpha}$, s, 1,2H);2,36 ($H_{25\beta}$, s, 0,8H); 5,28 ($H_{6\alpha}$, s, 0,6H);5,35 ($H_{6\beta}$, s, 1,4H); 7,06-7,29 ($H_{8\text{-}9\text{-}22\text{-}23}$, m, 7H); 7,39 ($H_{23'}$,m , 1H), 7,54 ($H_{14\text{-}16}$, m, 2H), 7,65 ($H_{13\text{-}15}$, m, 2H), 8,16 ($H_{5\alpha}$, s, 0,4H), 8,26 ($H_{5\beta}$, s, 0,6H).

RMN^{13}C : (75 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 19,6 (C_{25}), 21,15 (C_{19}), 55,3 (C_6), 110,2 (C_4), 124,47 (C_{12}), 126,36 (C_{22}), 127,55 (C_{14}), 128,87 (C_{23}), 129,27 (C_8), 129,77 ($C_{9\text{-}16}$), 130,33 (C_{15}), 130,62 (C_{13}), 134,96 (C_7), 135,2 (C_5), 137,6 (C_{26}), 136,76 (C_{24}), 139,85 (C_{10}), 141,43 (C_{11}), 153,37 (C_3), 158,24 (C_{17}), 166,5 (C_{20}), 172,00 (C_{18}).

L'acide 3-[acétyl-(4-éthylphényl)amino]-1-[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-1*H*-pyrazole-4-carboxylique (113).



Masse moléculaire = 507,56 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{28}H_{25}N_7O_3$

Composé obtenu par saponification des composés ortho biphényle tétrazole (p228). Purification par HPLC préparative.

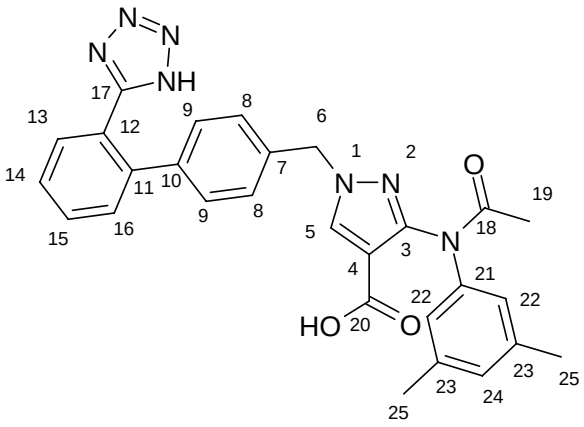
Rendement : 97%

LCMS : Tr = 5,243 min, [M+H$^+$] = 508

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d$_6$, ppm): δ= 1,22 (H_{28}, m, 3H) ; 2,01 (H_{19}, s, 3H); 2,60 (H_{27}, m, 3H); 5,25 ($H_{6\alpha}$, s, 0,5H);5,32 ($H_{6\beta}$, s, 1,5H) ; 7,06-7,3 ($H_{8\text{-}9\text{-}24\text{-}25}$, m, 8H); 7,40-7,65 ($H_{13\text{-}14\text{-}15\text{-}16}$, m, 4H), 8,12 ($H_{5\alpha}$, s, 0,25H), 8,21 ($H_{5\beta}$, s, 0,75H).

RMN^{13}C : (75 MHz, DMSO-d$_6$, ppm): δ= 14,63 (C_{26}), 21,4 (C_{19}), 28,02 (C_{25}), 55,67 (C_6), 109,98 (C_4), 124,23 (C_{12}), 126,50 (C_{22}), 127,21 (C_{14}), 127,73 (C_{23}), 128,61(C_8), 129,34(C_{16}), 129,56(C_9), 130,09 (C_{15}), 130,38 (C_{13}), 134,47 (C_7), 135,4 (d,C_5), 138,57 (C_{21}), 140,65 (C_{10}), 141,30 (C_{11}), 142,99 (C_{24}), 150,58 (C_3), 159,16 (C_{17}), 163,6 (C_{20}), 172,19 (C_{18}).

L'acide 3-[acétyl-(3,5-diméthylphényl)amino]-1-[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-1*H*-pyrazole-4-carboxylique (114).



Masse moléculaire = 507,56 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{28}H_{25}N_7O_3$

Composé obtenu par saponification des composés ortho biphényle tétrazole (p228). Purification par HPLC préparative.

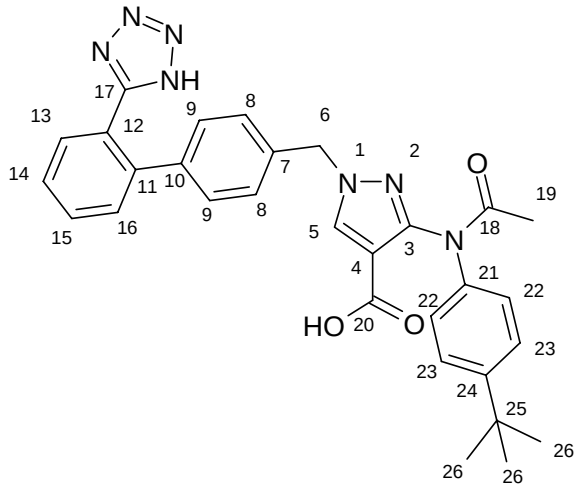
Rendement :68 %

LCMS : Tr = 5,162 min, [M+H$^+$] = 508

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d$_6$, ppm): δ= 1,87 (H_{19}, s, 3H); 2,18 (H_{25}, s, 6H); 5,16 ($H_{6\alpha}$, s, 0,2H); 5,24 ($H_{6\beta}$, s, 1,8H); 6,76 (H_{24}, s, 1H); 6,92 (H_{22}, m, 2H); 7,02 ($H_{8\text{-}9\text{-}14}$, m, 5H); 7,32 (H_{16}, m, 1H); 7,39 (H_{15}, m, 1H); 7,55 (H_{13}, m, 1H); 8,05 (H_5, s, 1H).

RMN^{13}C : (75 MHz, DMSO-d$_6$, ppm): δ= 21,33 (C_{25}), 23,32 (C_{19}), 55,25 (C_6), 101,08 (C_4), 117,09 (C_4), 124,62 (C_{22}), 126,84 (C_8), 127,41 (C_{14}), 127,54 (C_{24}), 128,19 (C_{15}), 129,62 (C_9), 130,55 (C_{16}), 130,82 (C_{13}), 132,26 (C_{12}),135,16 (C_5), 135,37 (C_7), 137,58 (C_{23}), 140,49 (C_{11}), 141,59 (C_{10}),142,48 (C_{21}), 150,19 (C_3), 160,89 (C_{17}), 166,00 (C_{20}), 170,42 (C_{18}).

L'acide 3-[acétyl-(4-*tert*-butylphényl)amino]-1-[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-1*H*-pyrazole-4-carboxylique (115).



Masse moléculaire = 535,61 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{30}H_{29}N_7O_3$

Composé obtenu par saponification des composés ortho biphényle tétrazole (p228). Purification par HPLC préparative.

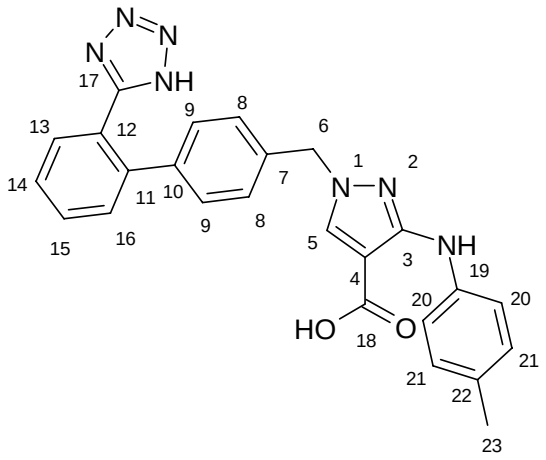
Rendement : 93 %

LCMS : Tr = 5,765 min, [M+H$^+$] = 536

RMN^{1}H : (300 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 1,31 (H_{26}, s, 9H) ; 2,0 (H_{19}, s, 3H); 5,27 ($H_{6\alpha}$, s, 0,8H); 5,35 ($H_{6\beta}$, s, 1,2H); 7,12 ($H_{22,}$ m, 2H); 7,23 ($H_{23,}$ m, 2H); 7,30 ($H_{8,}$ m, 2H); 7,38 (H_9, m, 2H), 7,45 (H_{16}, m,1H), 7,56 (H_{14}, m, 1H), 7,64 ($H_{13\text{-}15}$, m, 2H), 8,15 ($H_{5\alpha}$, s, 0,4H), 8,26 ($H_{5\beta}$, s, 0,6H).

RMN^{13}C : (75 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 21,54 (C_{19}), 30,32 (C_{28}), 34,14 (C_{27}), 55,5 (C_6), 110,2 (C_4), 124 (C_{12}), 125,3(C_{23}), 126,19 (C_{14}), 127,18 (C_{22}), 127,57 (C_8), 129,3 (C_{16}), 130,33-130,57 (C_9-C_{13}-C_{15}), 135 (C_7), 135,87-135,37 (C_5), 138,33 (C_{10}), 139,88 (C_{23}), 141,34 (C_{11}), 149,67 (C_{24}), 150,74 (C_3), 156,70 (C_{17}), 163,19 (C_{20}), 172,11 (C_{18}).

L'acide 1-[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-3-(4-méthylphényl)amino-1*H*-pyrazole-4-carboxylique (116).



Masse moléculaire = 451,49 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{25}H_{21}N_7O_2$

Composé obtenu par saponification des composés ortho biphényle tétrazole (p228). Purification par HPLC préparative obtenue avec le composé 112/

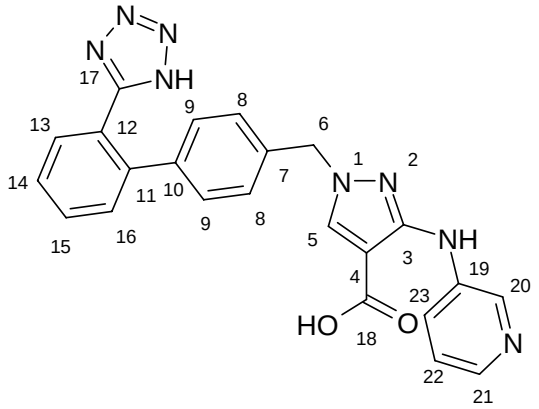
Rendement :32 %

LCMS : Tr = 5,98 min, [M+H$^+$] = 452

RMN^{1}H : (300 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 2,27 (H_{23}, s, 3H); 5,20 (H_6, s, 2H); 7,05 (H_8, d, J=8,4Hz, 2H); 7,13 (H_{20}, d, J=8,1Hz, 2H); 7,23 (H_{21}, d, J=8,1Hz, 2H); 7,38 (H_9, d, J=8,4Hz, 2H); 7,50 ($H_{14\text{-}16}$, m, 2H), 7,57 (H_{15}, m, 1H), 7,60 (H_{13}, d, J=7,8Hz, 1H), 7,94 (H_5, s, 1H).

RMN^{13}C : (75 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 21,00 (C_{23}), 54,94 (C_6), 99,11 (C_4), 116,32 (C_{21}), 124,5 (C_{12}), 127,35 (C_9), 127,45 (C_{14}), 128,92 (C_8), 129,13 (C_{20}), 130,31 ($C_{13\text{-}15\text{-}16}$), 132,86 ($C_5$), 135,69 ($C_7$), 136,5 ($C_{22}$), 138,83 ($C_{10}$), 138,83 ($C_{19}$), 139,64($C_{11}$), 141,51($C_{22}$), 152,5 ($C_3$), 154,75 ($C_{17}$), 166,60 ($C_{18}$).

L'acide 3-(pyridin-3-ylamino)-1-[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-1*H*-pyrazole-4-carboxylique (117).



Masse moléculaire = 438,45 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{23}H_{18}N_8O_2$

Composé obtenu par saponification des composés ortho biphényle tétrazole (p228). Poudre blanche obtenue par extraction à l'acétate d'éthyle.

Rendement : 96 %

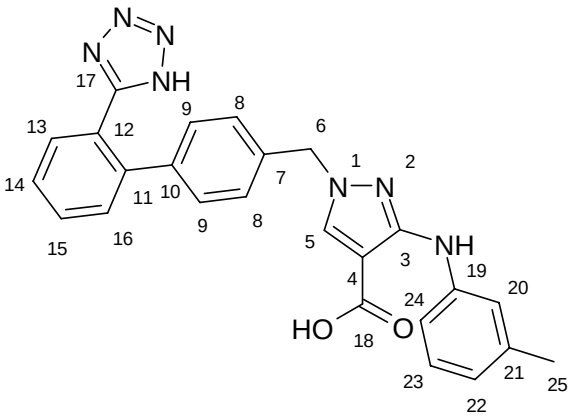
LCMS : Tr = 3,646 min, [M+H$^+$] = 439

Pf : 147-148°C

RMN^{1}H : (300 MHz, DMSO-d$_6$, ppm): δ= 5,31 (H_6, s, 2H); 7,09 (H_8, d, J=7,8Hz, 2H); 7,26 (H_9, d, J=7,8Hz, 2H); 7,56 ($H_{14\text{-}16\text{-}22}$, m, 2H); 7,66 ($H_{13\text{-}15}$, m, 2H), 8,33 ($H_{23}$, sl, 1H); 8,37 ($H_5$, s, 1H); 8,7 ($H_{20}$, s, 1H); 8,94 ($H_{21}$, sl, 1H).

RMN^{13}C : (75 MHz, DMSO-d$_6$, ppm): δ= 55,61 (C_6), 100,48 (C_4),124,71 (C_{12}) 127,12 (C_{23}), 125,87 (C_{14}), 127,98 (C_8), 128,34 (C_{16}),129,55 (C_{19}), 131,12 (C_{15}), 131,58 (C_{13}), 134,58 (C_5),134,94 (C_{22}) 135,76 (C_{21}), 136,32 (C_7), 138,28 (C_{20}), 139,25 (C_{10}), 141,47 (C_{11}), 147,2 (C_{19}), 151,89 (C_3), 155,4 (C_{17}), 165,45 (C_{18}).

L'acide 1-[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-3-(3-méthylphényl)amino-1*H*-pyrazole-4-carboxylique (118).



Masse moléculaire = 451,49 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{25}H_{21}N_7O_2$

Le composé ester et acétylé est palcé dans une solution d'éthanol avec 5 équivalents de soude. Le milieu est porté au reflux pendant 24 heures. Puis la solution est acidifié et extraite 3 fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées et concentrées sous pression réduite. Un solide blanc est obtenu.

Rendement :91 %

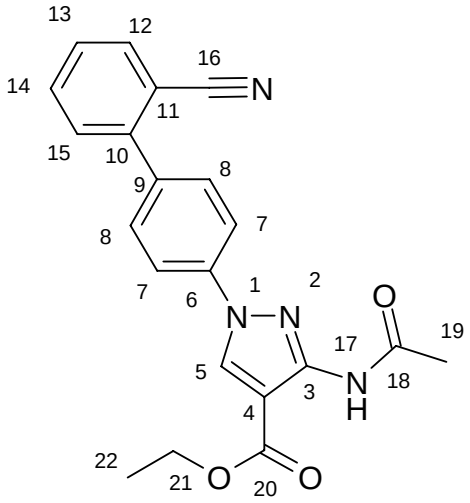
LCMS : Tr = 6,035 min, [M+H$^+$] = 452

Pf : 154-156°C

RMN^{1}H : (300 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 2,27 (H_{27}, s, 3H); 5,15 (H_6, s, 2H); 6,67 (H_{22}, d, J=7,2 Hz, 1H); 7,07 (H_7, d, J= 7,8Hz, 2H), 7,12 (H_{24}, m, 2H); 7,31 ($H_{9\text{-}22\text{-}26}$, m, 4H); 7,56 ($H_{14\text{-}16}$, m, 2H), 7,67 ($H_{13\text{-}15}$, m, 2H), 8,00 ($H_5$, s, 1H).

RMN^{13}C : (75 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 20,46 (C_{25}), 54,96 (C_6), 99,39 (C_4), 113,51 (C_{23}), 116,09 (C_{20}), 120,84 (C_{22}), 123,12 (C_{12}), 127,5(C_{14}), 127,62 (C_9), 128,48 (C_{24}), 129,2 (C_8), 130,29 (C_{16}), 130,55 (C_{13}), 131,03 (C_{15}), 132,98 (C_5), 135,95 (C_7),138,34 (C_{23}), 139,05 (C_{10}), 141,14(C_{11}), 141,42(C_{19}), 153,48 (C_3),155, 68 (C_{17}), 166,61 (C_{18}).

Le 3-acétylamino-1-(2'-cyanobiphényl-4-yl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (119).



Masse moléculaire = 374,40 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{21}H_{18}N_4O_3$

Le iodure de pyrazole 86 (1 éq), le $PdCl_2(P(C_6H_5)_3)_2$ (2%) et le K_3PO_4 sont ajoutés à l'ester d'acide boronique (122) en solution dans le toluène. Le milieu est chaufffé de 1 à 2 heures. Le milieu est cocnetrée sous pression réduite et le reésidu est solubilisé dans l'acéte d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution d'acide chlorhydrique 1N puis séchée et concentrée.Le résidu obtenue est purifié sur colonne de flash silicagel avec un mélange cyclohexane acétate d'éthyle (70/30). Un solide jaune est obtenu (410 mg, 83%)

Rendement : 83%

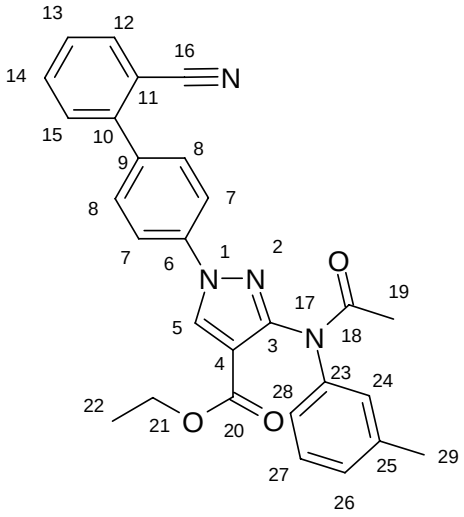
LCMS : Tr = 5,347 min, [M+H$^+$] = 389

Pf: 169-170°C

RMN^{1}H : (300 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 1,29 (H_{22}, t, *J= 6,9 Hz*, 3H); 2,10 (H_{19}, s, 3H); 4,23 (H_{21}, q, *J* = 6,9 Hz, 2H); 7,61 (H_{13}, td, J_1 = 7,8 Hz, J_2 = 1,2 Hz, 1H); 7,69 (H_{15}, dd, J_1 = 7,8 Hz, J_2 = 0,9 Hz, 1H); 7,75 (H_8, d, *J*= 8,7 Hz, 2H); 7,82 (H_{14}, td, J_1 = 7,8 Hz, J_2 = 1,2 Hz, 1H); 7,82 (H_{12}, dd, J_1 = 7,8 Hz, J_2 = 0,9 Hz, 1H); 7,82 (H_7, d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 9,13 (H_5, s, 1H) ; 9,95 (H_{17}, sl, 1H).

RMN^{13}C : (75 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= δ (ppm) :15,03 (C_{22}), 23,88 (C_{19}), 60,79 (C_{21}), 110,20 (C_4), 110,96 (C_{11}), 119,34 (C_{16}), 119,51 (C_7), 129,29 (C_{13}), 130,19 (C_8+C_{15}), 132,74 (C_5), 134,46 (C_{14}), 134,76 (C_{12}), 137,11 (C_9), 139,66 (C_6), 144,24 (C_{10}), 148,36 (C_3), 162,72 (C20), 169,62 (C_{18}).

Le 3-[acétyl-(3-méthylphényl)amino]-1-(2'-cyanobiphényl-4-yl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (120).



Masse moléculaire = 464,53 $g.mol^{-1}$

Formule brute = $C_{28}H_{24}N_4O_3$

Le dérivé pyrazole 119, l'iodure d'aryle (1,1 éq), le K_3PO_4 (2 éq) et le iodure de cuivre (0,1 éq) sont placés dans schlenk. Le milieu est mis sous vide puis mis sous pression d'argon. Cette opération est renouvelée 2 fois. Puis le milieu est mis en solution dans le dioxane. Puis le ligand diaminé est ajouté (0,2 éq). Après un chauffage au reflux du dioxane de 24 à 48 heures le milieu est dilué dans l'ammoniaque concentrée puis extrait 2 fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont regroupés, séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de flash silicagel avec un mélange cyclohexane acétate d'éthyle (70/30). Un solide blanc est obtenu (161 mg, 73%)

Rendement : 73%

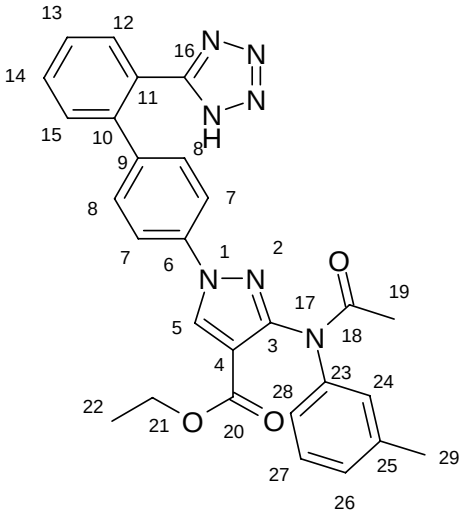
LCMS : Tr = 7,178 min, $[M+H^+]$ = 465

Pf : 139-141°C

RMN^{1}H : (300 MHz, $CHCl_3$-d, ppm, 320K): δ= 1,39 (H_{22}, t, J= 4,5 Hz, 3H); 2,10 (H_{19}, s, 3H); 2,37 (H_{29}, s, 3H), 4,28 (H_{21}, q, J = 4,5 Hz, 2H); 7,01 (H_{26}, sd, 1H), 7,28 (H_{27}, t, J =2,4 Hz), 7,38 (H_{28}-H_{24}, sd, 2H), 7,45 (H_{13}, t, J = 5,4 Hz, 1H); 7,55(H_{15}, d, J = 5,4 Hz, 1H); 7,67 (H_8-H_{14}, m, 3H); 7,79 (H_{12}, d, J = 5,4 Hz, 1H); 7,83 (H_7, sd, 2H); 8,50 (H_5, s, 1H).

RMN^{13}C : (75 MHz, $CHCl_3$-d, ppm, 320K): δ= δ (ppm) : 14,31 (C_{22}); 21,27 (C_{29}); 22,75 (C_{19}); 60,57 (C_{21}); 111,39 (C_{11}); 112,32 (C_4); 118,29 (C_{14}); 124,7 (C_{24}); 128,04 (C_{13}); 128,84 ($C_{26\text{-}27\text{-}28}$); 129,90 ($C_{15}$); 130,5 ($C_8$); 131,76 ($C_5$); 132,93 ($C_{16}$); 133,79 ($C_{12}$); 137,52 ($C_9$); 139,2 ($C_{6\text{-}25}$); 144,02 ($C_{10}$); 151,74 ($C_3$); 161,38 ($C_{20}$); 169,7 ($C_{18}$)

Le 3-[acétyl-(3-méthylphényl)amino]-1-[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (121).



Masse moléculaire = 507,56 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{28}H_{25}N_7O_3$

Composé obtenu par la synthèse générale de biphényltétrazoles (p215). Purification par HPLC préparative.

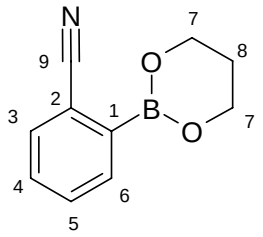
Rendement : 70 %

LCMS : Tr = 6,133 min, [M+H$^+$] = 508

RMN^{1}H : (300 MHz, CH_3OH-d_4, ppm, 320K): δ= 1,36 (t, J=7,2Hz, 3H, H_{22}); 2,09 (s, 3H, H_{19}); 2,35 (s, 3H, H_{29}); 4,34 (q, J = 6,9 Hz, 2H, H_{21});7,14 (sl, 1H, H_{24}); 7,20-7,35 ($H_{8\text{-}26\text{-}27\text{-}28}$, m, 5H), 7,50-7,80 ($H_{7\text{-}13\text{-}14\text{-}15\text{-}16}$, m, 6H); 8,76 ($H_5$, s, 1H).

RMN^{13}C : (75 MHz, CH_3OH-d_4, ppm, 320K): δ= δ (ppm) : 13,20 (C_{22}); 19,85 (C_{29}); 21,38 (C_{19}); 60,33 (C_{21}); 111,41 (C_4); 118,7 (C_7) 121,75 (C_{14}); 125,23 (C_{11}); 127,67 ($C_{13\text{-}27}$); 128,01 ($C_{24\text{-}27\text{-}28}$); 128,63 ($C_{26\text{-}28}$); 130,02 ($C_8$), 130,18 ($C_{15}$); 130,27 ($C_{12\text{-}14}$); 132,63 ($C_5$); 138,16 ($C_9$); 138,2 ($C_{25}$), 139,76 ($C_6$); 140,83 ($C_{10}$); 151,74 ($C_3$); 157 ($C_{16}$); 161,6 ($C_{20}$); 172,3 ($C_{18}$)

Le 2-[1,3,2]dioxaborinan-2-yl-benzonitrile (122)



Masse moléculaire = 187,01 $g.mol^{-1}$

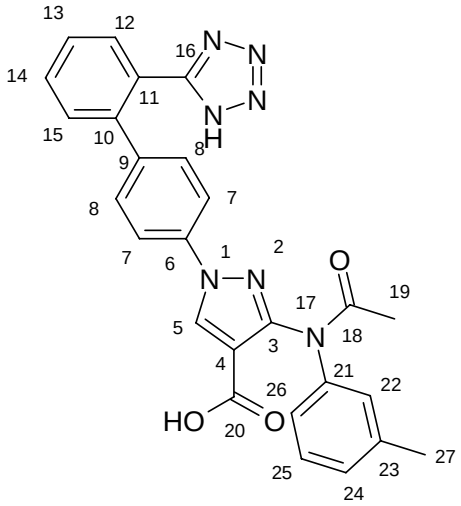
Formule brute = $C_{10}H_{10}BNO_2$

L'acide boronique est solubilisé dans du toluène anhydre puis le 1,3 propanediol est ajouté. Le milieu est porté au reflux et séché à l'aide d'un appareil de Dean et Stark. Après 24 h de chauffage, le milieu est concentré sous pression réduite. Une huile incolore est obtenue. Puis le produit est obtenu par filtration sur gel de silice en éluant avec du dichlorométhane (huile incolor, 50mg).

Rendement : 20%

RMN^{1}H : (300 MHz, $CHCl_3$-d, ppm): δ= 2,08 (H_8, t, J= 5,4 Hz, 2H); 4,21 (H_7, q, J=5,4Hz, 4H); 5,31 (H_{13}, sl, 2H); 7,45 (H_5, td, J_1= 7,5Hz, J_2= 1,5Hz, 1H), 7,53 (H_4, td, J_1= 7,5Hz, J_2= 1,5Hz, 1H), 7,65 (H_6, d, J= 7,5Hz, 1H); 7,85 (H_3, d, J= 7,5Hz, 1H).

L'acide 3-[acétyl-(3-méthylphényl)amino]-1-[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]-1*H*-pyrazole-4-carboxylique (123).



Masse moléculaire = 479,50 g.mol^{-1}

Formule brute = $C_{26}H_{21}N_7O_3$

Composé obtenu par saponification des composés ortho biphényle tétrazole (p228). Purification par HPLC préparative.

Rendement : 80 %

LCMS : Tr = 5,110 min, [M+H$^+$] = 480

Pf : lyophilisat

RMN^{1}H : (300 MHz, CH_3OH-d_4, ppm): δ= 2,09 (H_{19}, d, J=14,1Hz, 3H); 2,35 (H_{29}, d, J=14,1Hz, 3H), 7,01-7,80 ($H_{8\text{-}9\text{-}13\text{-}14\text{-}15\text{-}16\text{-}24\text{-}26\text{-}27\text{-}28}$, m, 12H), 8,70 ($H_{5\alpha}$, s, 0,4H), 8,77 ($H_{5\beta}$, s, 0,6H).

RMN^{13}C : (75 MHz, CH_3OH-d_4): δ= δ (ppm) : 19,92 (C_{27}); 21,49 (C_{19}); 109,80 (C_4); 118,3 (C_{11}); 118,89 (C_{14}); 123,77 (C_{22}), 127,38 (C_{13}); 127,75 (C_{24}); 128,23 (C_{15}); 130,05 (C_8); 130,27(C_{26}); 130,35(C_{12}), 130,55(C_{25});132,92 (C_5); 138,23 (C_9), 139,14 (C_6),139,59 (C_{23}); 140,79 (C_{10});145,71(C_{21}); 151,34 (C_3); 157,02(C_{16}); 163,14 (C_{20}); 172,2 (C_{18}).

V. Biologie

A. Conditions expérimentales du criblage de ADAM-TS5

Le criblage a été effectué comme décrit dans la littérature avec des modifications mineures.[64] En résumé, un peptide de 41 acides aminés a été utilisé comme substrat de l'ADAM-TS5. L'hydrolyse médiée par l'aggrécanase est effetuée au niveau du pont Glu/Ala. Cette coupure produit un épitope possèdant une chaîne N terminale (NH3+-AlA-Arg-Gly-Ser-Val) reconnue par un anticorps spécifique BC-3.

1) Matériels

Les peptides (QTVTWPDMELPLPRNITEGEARGSVILTVKPIFEVSPSPL(biotinylé)K et ARGSVILTVKPIFEVSPSPL (biotinylé)K) ont été synthétisés par Eric Diesis (CNRS, UMR8525, Institut de Biologie de Lille, Institut Pasteur de Lille, France). L'ADAM-TS5 humaine recombiante purifiée provient de Chemicon International (Hampshire, Royaume-Uni). L'anticorps monoclonal de souris [BC3] contre l'aggrécane ARGxx vient de Abcam (Paris, France) et les IgG antisouris, conjuguées à une péroxidase viennent de Pierce Biotechnology (Perbio, Brebières, France). Les microplates coatées à la streptavidine viennent de Nunc (Roskilde, Danmark). La TMB (3,3',5,5'-tétraméthylbenzidine) vient Bio-Rad (Marnes-la-Coquette, France).L'EDTA et les autres produits chimiques viennent de Sigma-Aldrich (Steinheim, Allemagne).

2) Test d'inhibition

Le substrat biotinylé est immobilisé sur microplates, coatées à la streptavidine, par addition de 100 µL de solution de PBS contenant 70 nM de protéines. Le milieu est incubé à température ambiante pendant 2 heures. Les plaques sont lavées avec du tampon PBS et séchées 30 minutes à 37°C. Les plaques sèches sont scellées et stockées à 4°C jusqu'à utilisation. Deux puits par plaque sont cotés avec le produit biotinylée pour être utilisés comme contrôle positif. Les tests ont été effectués par addition de 100µL d'une solution d'aggrécanase (10 ng/ml) pré-incubé 10 minutes avec 30µM de produit test ou de solvant véhicule (1% DMSO) dans 50 mM de tampon Tris, 5 mM $CaCl_2$, 150 mM NaCl, 0,05% Brij 35, pH 7,5. La réaction de catalyse est laissée pendant 3 heures à 37°C. Les réactions sont arrêtées par élimination de la

65. Miller, J. A.; Arner, E. C.; Copeland, R. A.; Davis, G. L.; Liu, R.; Pratta, M.; Tortorella, M. D., Assays and peptide substrate for determining aggrecan degrading metallo protease activity. *United States Patent 6,326,162* **1998**.

solution d'enzyme puis par lavage des puits à l'aide d'une solution de PBS et de 0,05% de Tween 20. La solution primaire d'anticorps (100µl d'anticorps BC-3 à 4,8 ng/ml dans le tampon PBS, 0,05% Tween 20, 1% BSA) a été ajoutée à chaque puits ; les plaques ont été ensuite incubées à température ambiante pendant 1 heure. La solution du milieu de chaque puits a été retirée et les puits lavés. Le second anticorps conjugué à une péroxydase (100µl de IgG anti-mouse conjugée à une peroxidase à une concentration de 96 ng/ml dans le PBS, 0,05% Tween 20, 1% BSA) a été ajouté de manière similaire à l'ajout du premier anticorps. Après plusieurs cycles de lavage, 100µl de la solution du substrat de la péroxydase ont été ajoutés dans chaque puits puis la réaction a été coupée par ajout de 100µL d'une solution de H_2SO_4 à 1N. L'absorbance est lue à une longueur d'onde de 450 nm à l'aide d'un spectromètre Victor3^{TM} V1420 Perkin Elmer.

B. Conditions expérimentales du criblage de ACE2

1) Matériels

Le substrat fluorogénique de ACE2, 7-méthoxycoumarine-Ala-Pro-Lys(2,4-dinitrophényle)-OH provient de NeoMPS (Strasbourg, France). L' ACE2 humaine recombinante provient de R&D systems (Lille, France). L'EDTA et les autres produits chimiques viennent de Sigma-Aldrich (Steinheim, Allemagne).

2) Test d'inhibition

Le test de mesure de l'activité enzymatique de ACE2 utilise le 7-méthoxycoumarine-Ala-Pro-Lys(2,4-dinitrophényle)-OH. La coupure de ce substrat au niveau de la lysine en C terminal par l'ACE2 élimine la fonction 2,4-dinitrophényle qui neutralisait la fluorescence de la 7-méthoxycoumarine.

Le test d'inhibition est effectué en plaque 96 puits (60µL) à une concentration de 11 µM de composé (1,1% DMSO), 100 pM ACE2 et 50 µM substrat dans le tampon (50 mM MES, 300 mM NaCl, 10µM $ZnCl_2$, 0,01% Brij-35, pH 6,5). Chaque composé est pré-incubé à température ambiante avec l'ACE2 pendant 10 minutes avant l'addition au substrat. Les plaques sont analysées immédiatement après 2 heures d'incubation au spectromètre Victor3^{TM} V1420 Perkin Elmer à une longueur d'onde d'excitation de 340 nm et d'émission de 410 nm.

L'IC_{50} est calculée à partir des courbes dose-réponse obtenues par regression non-linéaire avec le programme XL fit.

C. Procédé de criblage d'AT1

La procédure de criblages AT1 utilise le signal émis par la salarasine portant un atome d'iode 125. La capacité d'inhibition des produits est déterminée par le déplacement de la salarazine marquée du récepteur AT1 humain recombinant (HEK-293 cells). Les analyses ont été obtenues en utilisant le programme Hill software et validées par comparaison avec le programme SigmaPlot ® 4.0

ANNEXE

Available online at www.sciencedirect.com
ScienceDirect
Tetrahedron Letters 49 (2008) 2743–2747
Tetrahedron Letters

Original loading and Suzuki conditions for the solid-phase synthesis of biphenyltetrazoles. Application to the first solid-phase synthesis of irbesartan

Nicolas Cousaert, Nicolas Willand, Jean-Claude Gesquière, André Tartar, Benoît Déprez, Rebecca Deprez-Poulain *

INSERM U761 Biostructures and Drug Discovery, 3 rue du Pr. Languesse, 59006 Lille Cedex, France
Faculté de Pharmacie, Université Lille 2, Lille F-59006, France
Institut Pasteur de Lille, Lille F-59021, France
IFR 142, Institut Pasteur de Lille, Lille F-59021, France

Received 10 December 2007; revised 20 February 2008; accepted 27 February 2008
Available online 4 March 2008

Abstract

Biphenyltetrazoles are recognized privileged structures. Among them, the therapeutically important class of sartans displays antagonistic activity on AT1 receptors. We have developed a method for anchoring tetrazole derivatives via the heterocycle on a hydroxylated resin using zinc triflate. New Suzuki–Miyaura cross-coupling conditions are developed for the quantitative formation of the phenyl–phenyl bond. Our straightforward synthesis scheme, starting from the conserved phenyltetrazole moiety and ending with the appending of the structurally variable moiety, is well suited to the preparation of sartans and their analogues at a laboratory scale. We thus describe here the first solid phase synthesis of irbesartan, a marketed AT1 antagonist.
© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: Tetrazoles; Solid-phase; Irbesartan; Zinc triflate

1. Introduction

Tetrazole is a widely used bioisostere of the carboxylic acid function.[1,2] This heterocycle displays a pK_a similar to the corresponding carboxylic acids, has good absorption properties, and metabolizes as a non electrophilic glucuronide.[2,3] Bearing a privileged biphenyl moiety, biphenyltetrazole is therefore a pharmaceutically relevant pharmacophore. Sartan AT1 antagonists are numerically important representatives of the biphenyltetrazole family in the pharmacopeia (Fig. 1).[4,5] For their synthesis, several solution-phase strategies have been described.[2,6] However, no synthesis of a commercially available sartan has yet been described on a solid support. This work is part of our on-going efforts to develop solid-phase syntheses of compounds bearing acidic heterocycles using common hydroxybenzyl resins.[7] Here, we first describe the development of (1) a method to anchor tetrazoles on such resins (2)

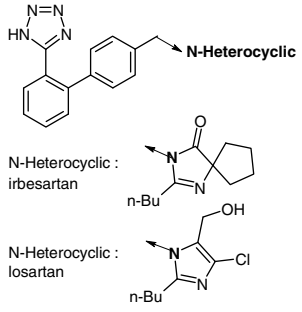


Fig. 1. Markush formula of sartans and structures of losartan and irbesartan.

* Corresponding author. Tel.: +33 320 964 948; fax: +33 320 964 709.
E-mail address: rebecca.deprez@univ-lille2.fr (R. Deprez-Poulain).

0040-4039/$ - see front matter © 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.tetlet.2008.02.147

new aqueous Suzuki conditions on the solid support. Then, we illustrate this method by the facile solid-phase synthesis of irbesartan (Fig. 1).

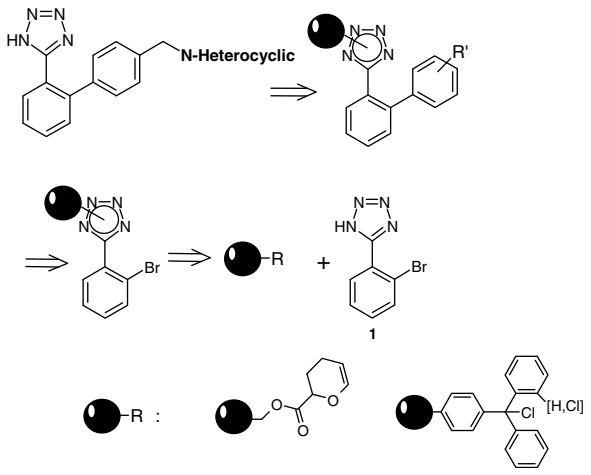
2. Choice of solid support and Lewis acid-catalyzed loading conditions for a new polymer-supported preparation of tetrazolic compounds

Because they are easily implemented at a laboratory scale, automatable, and applicable to large arrays of diverse reagents, polymer-supported syntheses of small molecules are of great interest in drug discovery. Indeed, solid-phase methods are genuine parts of the 'AMC' (automated medicinal chemistry) toolbox, and contribute to the acceleration of hit-to-lead and lead optimization stages of the drug discovery process.[8]

In that context, several polymer-supported methods have been described for the synthesis of compounds bearing a tetrazole ring. Most of them use the solid support as a protection of the tetrazole ring. Trityl chloride or 2-chlorotrityl chloride resins are often used to anchor tetrazoles in moderate to good yields (Scheme 1).[9,10] Vinyl ether resins such as THP, that are less convenient, have also been used (Scheme 1).[11] An elegant strategy that uses an isonitrile resin as a tetrazole precursor has been proposed by Chen et al.[12] Alternatively, some authors have described the terminal conversion of a nitrile function to a tetrazole on the solid support. In this case, another functional group must be found on the target molecule that serves as an anchoring group.[13]

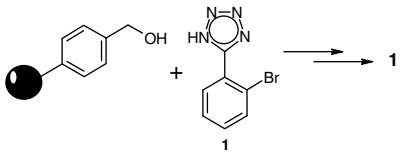
We investigated here the use of common benzylalcohol resins. N-Alkylation of the tetrazole ring by a tertiary alcohol using zinc triflate $Zn(OTf)_2$ as a catalyst has been previously reported for solution reactions.[14] We thus investigated the use of this catalyst to anchor 2-bromo-phenyl-tetrazole **1** on a Wang benzylalcohol resin (Table 1).

Various stoichiometries and concentrations of tetrazole and catalyst were compared. The best yield was obtained using condition **3**: 0.3 M tetrazole and 0.03 M of zinc triflate in refluxing dry acetonitrile.[15] However, because of the basic behavior of 1-alkyltetrazole, and the relative stability of its protonated form compared to the benzylic cation, the bond between the tetrazole and the benzylic carbon on the solid support is not easily cleaved in acidic conditions. Therefore, too harsh conditions (TFMSA/TFA) were needed to cleave the tetrazole from this resin. We thus moved to another resin: a 4-hydroxymethyl-3-methoxyphenoxybutyric acid benzhydrylamine resin (HMPB-BHA) that generates a more stable carbocation. Using this electron rich linker, we found TFA/DCM (50/50) to be a suitable cleavage mixture (Table 2). Different tetrazoles were used to validate the method. They were anchored and recovered in moderate to excellent yields (40–88%).[16,17] Interestingly, although Mitsunobu conditions are reported in the literature for N-benzylation of tetrazole, anchoring of tetrazole on benzylalcohol resins using these conditions was not successful (Table 2, entry 6).[7,18]



Scheme 1. Strategies used to synthesize biphenyltetrazoles on solid support, using tetrazole as the anchoring point.

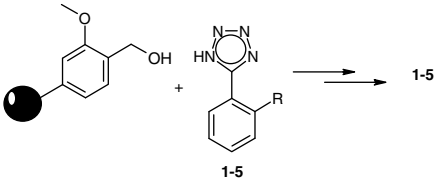
Table 1
Conditions to load 2-bromo-phenyl-tetrazole on Wang resin



	Tetrazole (M)	Catalyst (M)	Yield[a] (%)
1	0.15	0.03	35
3	0.30	0.03	58
4	0.30	0.06	43
5	0.30	0.09	46

[a] Two-step overall yield (loading-cleavage). Cleavage is performed using trifluoro-methylsulfonic acid (TFMSA) 10% in TFA 48 h.

Table 2
Loading of different tetrazoles on HMPB-BHA resin



	R-	Conditions	Yield[a] (%)
1	2-Br	$Zn(OTf)_2$[b]	63
2	3-Br	$Zn(OTf)_2$[b]	40
3	4-Br	$Zn(OTf)_2$[b]	47
4	H	$Zn(OTf)_2$[b]	40
5	4-CH_3–C_6H_4[d]	$Zn(OTf)_2$[b]	88
4	H	Mitsunobu[c]	<1

[a] Two-step overall yield (loading-cleavage). Cleavage is performed using TFA 50% in DCM during 4 h.
[b] Tetrazole 0.3 M; $Zn(OTf)_2$ 0.03 M; anhyd ACN; reflux, 24 h.
[c] Tetrazole; PPh_3; DIAD as described in Ref. 7.
[d] The synthesis of 5-(4′-methyl-biphenyl-2-yl)-1*H*-tetrazole **5** was performed as described in Ref. 17.

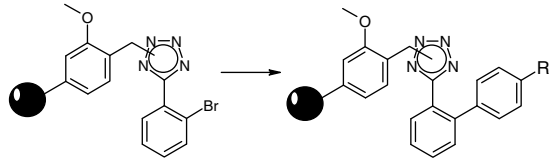
3. New Suzuki conditions

Only a few examples of Suzuki reactions between an anchored halogenated 5-phenyl-1*H*-tetrazole and an arylboronic acid have been reported.[11] Conditions tested for the Suzuki reaction between the anchored **1** are described in Table 3.

We used either anhydrous or aqueous conditions catalyzed by, respectively, $PdCl_2(P(Ph)_3)_2$ or $PdCl_2$(dppf) (Table 3). Applied to a HMPB-BHA resin, these conditions were not entirely satisfactory. Indeed either the formation rate of the desired product was low or a competitive dehalogenation of **1** occurred in significant proportion. Nevertheless, since aqueous conditions were encouraging and consistent with observations made in solution-phase synthesis,[19] we decided to use a PEG-grafted resin (Tentagel S AC) better swelled by aqueous solvents. Interestingly, in these optimized conditions, the Suzuki coupling went fast to completion (98%) and no dehalogenated product was observed (Table 3).[20]

The latter conditions were used for various boronic acids to evaluate the scope of the reaction. As can be seen in the reaction in Table 4, the conversion of the *o*-bromophenyltetrazole is quantitative. All compounds were obtained in good to excellent yield, with all substituents. The lower yield obtained for compound **10** bearing a pyridyl moiety is due to a difficult work-up owing to an amphoteric behavior and a poor solubility. Chloro compound **8** was obtained in a lower yield than its fluoro analogue because a second undesired Suzuki reaction took place at the chlorine atom.

Table 3
Different Suzuki conditions evaluated to load boronic acids[17a,b]



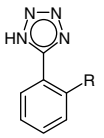
Catalyst	Base	Resin	Solvent	Relative proportions of A/B/C[c] (%)
$PdCl_2(P(Ph)_3)_2$	K_3PO_4	HMPB-BHA	Dioxane	30/70/0
$PdCl_2$(dppf)	Na_2CO_3	HMPB-BHA	DME/H_2O (2:1)	50/25/25
$PdCl_2$(dppf)	Na_2CO_3	Tentagel S AC	DME/H_2O (2:1)	98/2/0

[a] 4-Hydroxymethylphenylboronic acid R = $-CH_2OH$ (12 equiv, 0.3 M), Base (8 equiv, 0.2 M), catalyst (0.6 equiv, 0.015 M) in solvent and resin grafted with **1** (1 equiv), reflux, 24 h under argon.

[b] Cleavage is performed using TFA 50% in DCM during 4 h. Filtrate is analyzed by LCMS.

[c] % of A/B/C correspond, respectively, to expected biphenyl product/5-(2-bromophenyl)-1*H*-tetrazole/5-phenyl-1*H*-tetrazole byproduct (dehalogenated product).

Table 4
Scope of the Suzuki–Miyaura reaction



Compd	R	Conversion[a] (%)	Yield[b] (%)
6	$-C_6H_5$	100	70
5	$-C_6H_4-pCH_3$	100	78
7	$-C_6H_4-pCCH_3$	100	80
8	$-C_6H_4-m$Cl	78(12)[c]	69
9	$-C_6H_4-m$F	100	77
10	–4-Pyridyl	100	53
11	$-C_6H_4-pOCH_3$	100	62
12	$-C_6H_4-mOCH_3$	100	79
13	$-C_6H_4-oOCH_3$	100	68

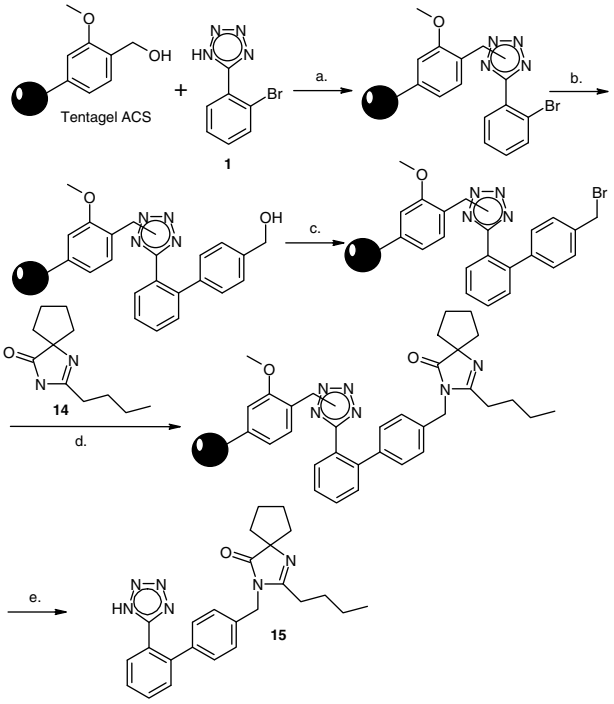
[a] 215 nm after.

[b] Cleavage and purification.

[c] % in brackets corresponds to obtention of 5-[1,1′;3′,1″]terphenyl-2″-yl-1*H*-tetrazole after cleavage.

4. Synthesis of irbesartan

To illustrate the usefulness of our method, we went on with the synthesis of irbesartan, a marketed AT1 antagonist. Irbesartan was chosen as an example, because it bears



Scheme 2. Reagents and conditions: (a) Tentagel S AC resin, **1** (0.15 M), $Zn(OTf)_2$ (1.5 mM) dry acetonitrile, under argon, reflux, 24 h; (b) resin, Boronic acid (0.3 M), Na_2CO_3 (0.2 M), $PdCl_2$(dppf) (15 mM), in DME/H_2O (2:1), under argon, reflux, 24 h; (c) resin, dry diisopropylethylamine (0.03 M), $P(C_6H_5)_3Br_2$ (0.15 M), in dry DCM, under argon, room temperature, 18 h; (d) (i) **14** (0.6 M), sodium hydride (0.8 M) in dry DMF, under argon, 40 °C, 1 h, (ii) TBAI (0.8 mM), resin, 45 °C, 20 h; (e) TFA 50% in DCM.

an imidazoline head for which a regioselective alkylation is possible (unlike for losartan, bearing an ambident imidazole ring).[6] Imidazolinone **14** was thus synthesized in three steps as previously reported.[21,22] Using our optimized conditions, the synthesis of irbesartan was performed in five steps as described in Scheme 2.[23] First, anchoring of tetrazole **1** using $Zn(OTf)_2$ was performed on a 4-hydroxymethyl-3-methoxyphenoxy Tentagel® resin. Then, the arylation of 2-bromophenyltetrazole was achieved using our aqueous Suzuki conditions, and dehydrohalogenation of the benzylalcohol was performed with $P(C_6H_5)_3Br_2$.[24] Noteworthy, dichloromethane was carefully dried, to avoid the cleavage of the product from the resin. Finally, bromide was displaced by **14** in the presence of tetrabutylammonium iodide, and irbesartan **15** was released from the resin using TFA 50% in dichloromethane. Irbesartan was obtained in excellent purity and an overall yield of 64% after five reaction steps, corresponding to an average yield of 91% per synthesis step, including the arylation step.

We have developed an efficient anchoring of tetrazoles on 4-hydroxymethyl-3-methoxyphenoxy resins. The use of a water-compatible resin allowed maximizing the yield of the Suzuki arylation step. The method was then successfully applied to the synthesis of irbesartan. Thanks to the use of a polymer-supported technology, this linear scheme is nonetheless very efficient and readily applicable to parallel synthesis of biaryltetrazoles. Our method could thus be extended to other bioactive series.

Acknowledgment

We are grateful to the institutions that support our laboratory (Inserm, Université de Lille2 and Institut Pasteur de Lille). This project was supported by the European Commission—ERDF funds, Grant No. OBJ2—2006/364.1 No. 302. The authors would also like to thank ARH Nord Pas de Calais for the financial support of N. Cousaert. Data management was performed using Pipeline Pilot™ from Scitegic. We thank also the following institutions or companies: CAMPLP and VARIAN.Inc.

Supplementary data

Experimental details and characterization biphenyltetrazoles **6–13**, heterocycle **14** and irbesartan **15** are available. Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.tetlet.2008.02.147.

References and notes

1. Wermuth, C. G. In *The Practice of Medicinal Chemistry*, 2nd ed.; Wermuth, C. G., Ed.; Academic Press: London, 2003; pp 189–214.
2. For case histories and a review of solution-phase synthesis of tetrazoles see: Herr, R. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3379–3393.
3. Huskey, S. W.; Doss, G. A.; Miller, R. R.; Schoen, W. R.; Chiu, S. H. *Drug Metab. Dispos.* **1994**, *22*, 651–658.
4. Johnston, C. I. *Lancet* **1995**, *346*, 1403–1407.
5. Berellini, G.; Cruciani, G.; Mannhold, R. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4389–4399.
6. (a) Larsen, R. D.; King, A. O.; Chen, C. Y.; Corley, E. G.; Foster, B. S.; Roberts, F. E.; Yang, C.; Lieberman, D. R.; Reamer, R. A.; Tschaen, D. M.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J.; Lo, Y. S.; Romano, L. T.; Brookes, A. S.; Meloni, D.; Moore, J. R.; Arnett, J. F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6391; (b) Ismail, M. A.; Barker, S.; Abou el-Ella, D. A.; Abouzid, K. A.; Toubar, R. A.; Todd, M. H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1526–1535.
7. Charton, J.; Cousaert, N.; Bochu, C.; Willand, N.; Deprez, B.; Deprez-Poulain, R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1479–1483.
8. Koppitz, M.; Eis, K. *Drug Discovery Today* **2006**, *11*, 561.
9. Matthews, D. P.; Green, J. E.; Shuker, A. J. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 19–23.
10. (a) Severinsen, R.; Lau, J. F.; Bondensgaard, K.; Hansen, B. S.; Begtrup, M.; Ankersen, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 317; (b) Hamada, Y.; Igawa, N.; Ikari, H.; Ziora, Z.; Nguyen, J.-T.; Yamani, A.; Hidaka, K.; Kimura, T.; Saito, K.; Hayashi, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4354; (c) Gunn, S.; Baker, A.; Bertram, R.; Warriner, S. *Synlett* **2007**, 2643–2646.
11. (a) Yoo, S.-E.; Seo, J.-S.; Yi, K.-Y.; Gong, Y.-D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1203; (b) Yoo, S.-E.; Gong, Y.-D.; Choi, M.-Y.; Seo, J.-S.; Yang Yi, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6415.
12. Chen, J. J.; Golebiowski, A.; Klopfenstein, S. R.; West, L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4083.
13. (a) Kivrakidou, O.; Brase, S.; Hulshorst, F.; Griebenow, N. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1143–1146; (b) Alterman, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7984–7989.
14. Fortin, R.; Broch, C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9681–9684.
15. *General procedure for anchoring tetrazoles on hydroxyl resin using Zn(OTf)$_2$*: A reactor was loaded with tetrazole (10 equiv, 0.3 M) and zinc triflate (0.1 equiv, 0.003 M) in dry acetonitrile and hydroxyl resin (1 equiv). The mixture was refluxed under argon during 24 h. Resin was filtered and washed with acetonitrile (3 × 5 mL), methanol (3 × 5 mL), DMF (5 × 3 mL), DCM (5 × 3 mL), and diethyl ether (5 × 3 mL). This protocol was validated for the following quantities of resin: 75, 150 or 300 μmol, either using SynPhase Lanterns (Mimotopes, Pty, Clayton, Australia) or classical resins.
16. While the procedure described in Ref. 14 was successful for the attachment of 5-phenyltetrazoles on the HMPB-BHA resin, it was not suitable for anchoring 5-phenyl-1,2,4-oxadiazole-5-one, another classical acidic heterocycle: 7% overall yield.
17. The synthesis of 5-(4′-methyl-biphenyl-2-yl)-1*H*-tetrazole **5** was performed using conditions described in Wittenberger, S. J., Donner, B. G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4139. 4′-Methyl-biphenyl-2-carbonitrile (1 equiv, 22 mmoL; 4.28 g) and $(CH_3)_3SiN_3$ (5.45 equiv, 120 mmol, 16.8 mL) are dissolved in toluene (44 mL). $(nC_4H_9)_2SnO$ (0.18 equiv, 4 mmol, 996 mg) is then added and the reaction mixture is refluxed for 72 h. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 300 MHz δ 2.27 (s, 3H); 7.05 (d; $J = 8.1$ Hz, 2H); 7.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); 7.50–7.70 (m, 4H); mp: 148–149 °C; LCMS (EI): $m/z = 237$ [MH^+].
18. Lee, J.; Kang, S. U.; Kim, S. Y.; Kim, S. E.; Kang, M. K.; Jo, Y. J.; Kim, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 961.
19. Cousaert, N.; Toto, P.; Willand, N.; Deprez, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6529–6532.
20. *General procedure for Suzuki conditions to load 4-hydroxymethylphenylboronic acid*: A reactor was loaded with boronic acid (12 equiv, 0.3 M), Na_2CO_3 (8 equiv, 0.2 M), $PdCl_2$(dppf) (0.6 equiv, 0.015 M) in DME/H_2O (2:1), and Tentagel S AC resin grafted with 1 (1 equiv). The mixture was refluxed during 24 h under argon. Resin was filtrated and washed with DME (3 × 5 mL), methanol (3 × 5 mL), DMF (5 × 3 mL), DCM (5 × 3 mL) and diethyl ether (5 × 3 mL). This protocol was validated for the following quantities of resin 30 or 300 μmol.
21. See supporting information section: Bernhart, C. A.; Perreaut, P. M.; Ferrari, B. P.; Muneaux, Y. A.; Assens, J. L. A.; Clement, J.; Haudricourt, F.; Muneaux, C. F.; Taillades, J. E., et al. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3371–3380.

22. *Butyl-1,3-diaza-spiro[4.4]non-1-en-4-one* **14**: Colorless oil (yield: 55%). ^{1}H NMR: (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): $\delta = 3.34$ (sl, 1H, CONHR); 2.28 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH_2); 1.59 (m, 10H, CH_2); 1.30 (m, 2H, CH_2); 0.88 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3); LCMS (EI): $m/z = 195$ [MH^+] (base peak).
23. *Solid-phase synthesis of irbesartan* **15** *as the TFA salt (white powder)*: overall yield 64%, purity 98% ^{1}H NMR (CH_3OH-d_4) δ ppm: 0.88 (t, 3H, $J = 3.6$ Hz), 1.34 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 2.1–1.8 (m, 8H), 3.63 (s, 2H), 4.8 (s, 2H), 7.10–7.20 (m, 4H), 7.54 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (CH_3OH-d_4) δ ppm: 13.9, 23.1, 26.9, 28.3, 38.3, 44.3, 71.4, 76.4, 124.8, 128, 129.1, 130.8, 131.6, 131.7, 132.3, 136.8, 140.7, 142.9, 155.7 (Cq Tetrazol), 166.6 (C=N), 184.3 (C=O); Lcms (EI): $m/z = 429$ [M−TFA+H^+] (base peak); mp: 161–163 °C.
24. Cramer, R. D.; Poss, M. A.; Hermsmeier, M. A.; Caulfield, T. J.; Kowala, M. C.; Valentine, M. T. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3919–3933.

Available online at www.sciencedirect.com
ScienceDirect
Tetrahedron Letters
Tetrahedron Letters 48 (2007) 1479–1483

A versatile solid-phase synthesis of 3-aryl-1,2,4-oxadiazolones and analogues

Julie Charton,[a,b,c] Nicolas Cousaert,[a,b,c] Christophe Bochu,[d] Nicolas Willand,[a,b,c] Benoît Déprez[a,b,c,*] and Rébecca Déprez-Poulain[a,b,c]

[a]*INSERM U761 Biostructures and Drug Discovery, Lille F-59006, France*
[b]*Faculté de Pharmacie, Université Lille 2, Lille F-59006, France*
[c]*Institut Pasteur de Lille, Lille F-59000, France*
[d]*LARMN, UMR CNRS 8009, Lille F-59006, France*

Received 5 November 2006; revised 8 December 2006; accepted 12 December 2006
Available online 16 January 2007

Abstract—We report here the first method to load acidic heterocyclic compounds (1,2,4-oxadiazol-5-one, 1,2,4-oxadiazol-5-thione and 1,2,3,5-oxathiadazol-2-oxide) on a polymer. Using Mitsunobu conditions, these heterocycles were anchored on a 4-hydroxymethyl-3-methoxyphenoxybutyric acid benzhydrylamine (HMPB-BHA) resin. After diversification, compounds can be recovered by a simple treatment in diluted TFA. To illustrate the utility of this procedure, iodophenyl derivatives were anchored on the same resin. A HRMAS-NMR analysis shed light on the reactivity of these heterocycles in Mitsunobu conditions. A subsequent diversification using a Sonogashira coupling produced a small array of novel (arylethynyl)-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-ones.
© 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Various acidic heterocycles are classically used by medicinal chemists as carboxylic acid bioisosters.[1] Among these heterocycles, tetrazole is a key pharmacophoric group of the sartan family (antagonists of Angiotensin receptor).[2] It has also been incorporated into numerous biologically active series such as leukotriene antagonists, growth hormone secretagogues or metallo-β-lactamase inhibitors.[3] Other examples of acidic heterocycles are 1,2,4-oxadiazol-5-one, 1,2,4-oxadiazol-5-thione and 1,2,3,5-oxathiadiazol-2-oxide rings. In particular, 1,2,4-oxadiazol-5-one is found in AT1 antagonists, COX inhibitors, PLA2 inhibitors and modulators of GluR.[4] All these heterocycles can replace carboxylic acids but display geometrically different protomers and slightly different physico-chemical properties. Indeed, as shown in Table 1 on prototypal molecules, the pK_as of these heterocycles range between 3 and 5. Compounds bearing these heterocycles have different lipophilic properties that may translate into improved bioavailability compared with their tetrazole analogues.[4] In our project aiming at synthesizing various analogues of pharmacologically active carboxylic acids, that would display different pK_as and lipophilicity, we explored the use of solid supported reactions performed on polymer-linked heterocycles. In particular, we focused on 1,2,4-oxadiazol-5-one, 1,2,4-oxadiazol-5-thione and 1,2,3,5-oxathiadiazol-2-oxide. This strategy is inspired from solid phase peptide synthesis and retains from it the advantage of both the tractability of polymer supported chemistry and a single step for protection and anchoring of the acidic group. This strategy has been previously used for tetrazoles using a trityl chloride resin.[5] Here we describe and compare the use of two electrophilic resins: a trityl chloride resin and a HMPB-BHA resin (4-hydroxymethyl-3-methoxy-phenoxybutyric acid benzhydrylamine), the latter being used under Mitsunobu conditions. Anchoring on the HMPB-BHA resin was successfully applied to the synthesis of 3-(ethynyl-phenyl)-4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-one derivatives.

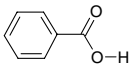
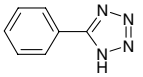
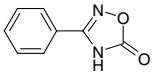
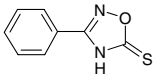
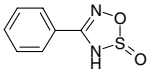
2. Preparation of prototypal heterocyclic compounds

Compounds **3**–**5** (Table 1) were synthesized using classical solution phase procedures.

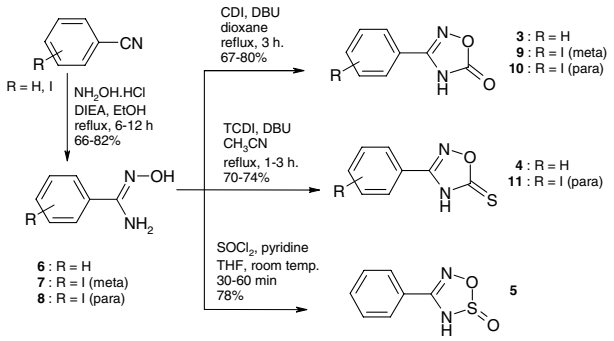
Keywords: Acidic heterocycles; Solid phase; Mitsunobu reaction; Attachment; Cleavage; Sonogashira coupling.
* Corresponding author. Address: 3 rue du Pr. Laguesse, 59006 Lille Cedex, France. Tel.: +33 320 964024; fax: +33 320 964 709; e-mail: benoit.deprez@univ-lille2.fr

0040-4039/$ - see front matter © 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.tetlet.2006.12.050

Table 1. Acidic heterocycles used as carboxylic acid bioisosters and their pK_a values

Compound			pK_a
	**1**	Benzoic acid	4.2[a]
	**2**	5-Phenyl-1*H*-tetrazole	4.5[b]
	**3**	3-Phenyl-4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-one	5.3[c]
	**4**	3-Phenyl-4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-thione	3.2[c]
	**5**	4-Phenyl-3*H*-[1,2,3,5]oxathiadiazole 2-oxide	4.8[c]

[a] From Ref. 18.
[b] From Ref. 19.
[c] pK_as were determined in H_2O–MeOH (1:1) by potentiometric titration using 0.025 M NaOH.



Scheme 1. Synthesis of prototypal heterocyclic compounds.

As described in Scheme 1, amidoximes **6**–**8** were prepared by the addition of hydroxylamine to the corresponding nitrile.[6] 1,2,4-oxadiazol-5-one **3** was obtained by treatment with 1,1′-carbonyldiimidazole (CDI) and DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene).[7] 1,2,4-oxadiazol-5-thione **4** was obtained via a similar route from **6** with 1,1′-thiocarbonyldiimidazole (TCDI) and DBU. 1,2,3,5-Oxathiadiazol-2-oxide **5** was prepared by the condensation of **6** with thionyl chloride in the presence of pyridine.[8]

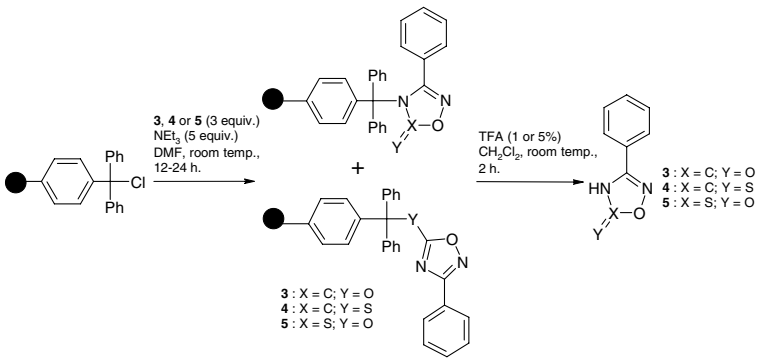
3. Development of a loading method with prototypal compounds 3–5 on a solid support

In the following section, we describe various anchoring schemes using trityl chloride or HMPB-BHA resins.

3.1. Method 1: loading on a trityl chloride resin

Reactions with the trityl chloride resin were performed using the alkylation conditions reported for the tetrazole ring.[5] (Scheme 2). In these conditions, only 3-phenyl 1,2,4-oxadiazole-5-thione (**4**) could be successfully anchored and recovered (Table 2). This result could be explained by the higher nucleophilicity of the sulfur-containing compound (**4**) compared to O- and N-nucleophiles in **3** and **4**.

Two attachment positions for heterocycles **3** and **4** may occur: via the N4 atom and via the exocyclic oxygen atom in **3** or via the exocyclic sulfur atom in **4**.



Scheme 2. Loading/cleavage of prototypal compounds **3**–**5** on trityl-chloride resin.

Table 2. Overall yields of loading/cleavage of prototypal compounds **3**–**5** on trityl-chloride resin

Compound	Cleavage: % TFA	Isolated yield (%)	Purity (%) (215 nM)
3	5	0	—
4	5	75	99
5	1[a]	0	—

[a] Compound **5** was unstable under 5% TFA conditions.

3.2. Method 2: loading on a HMPB-BHA resin

In a second attempt to anchor **3** and **5** on a solid support, we selected the HMPB-BHA resin, a primary benzylalcohol resin. In acidic media this resin generates a highly stabilized benzylic cation which is expected to ease the cleavage step.

Mitsunobu conditions have been reported for the solution phase alkylation of tetrazoles.[9] To our knowledge, only one report describes a solution phase alkylation of 1,2,4-oxadiazol-5-one with Mitsunobu conditions, although in poor yields.[10] In our experiments, triphenylphosphine (PPh_3) and diisopropyl-azodicarboxylate (DIAD) were used to anchor compounds **3**–**5** on the HMPB-BHA resin.

As reported in Table 3, these conditions proved to be efficient and allowed to recover the heterocycle in good yields and high purity. Interestingly, heterocycle **4** was loaded and recovered in a higher yield.

4. Application to the synthesis of acetylenic derivatives bearing the 1,2,4-oxadiazol-5-one ring

To demonstrate the usefulness of method 2 (iodophenyl) 1,2,4-oxadiazole-5-one **9** and **10** (Scheme 1) were loaded on a HMPB-BHA resin. Iodophenyl derivatives are versatile reagents that can be engaged in a variety of metallo-catalyzed reactions, under non-acidic conditions, to generate structural diversity through the formation of new CC bonds.[11]

Table 3. Overall yields of loading/cleavage of prototypal compounds **3**–**5** on HMPB-BHA resin

Compound	Cleavage: % TFA	Isolated yield (%)	Purity (%) (215 nM)
3	5	48	97
4	5	70	97
5	1[a]	45	96

[a] Compound **5** was unstable under 5% TFA conditions.

4.1. Loading of iodinated precursors and insight on their reactivity towards the alcohol function of the polymer under Mitsunobu conditions

Heterocycles **9** and **10** were loaded on the HMPB-BHA resin using the Mitsunobu conditions described in Scheme 3. Unreacted products were easily recycled. The loading was followed by HRMAS NMR (high resolution magic angle spinning NMR), a non-destructive technique that allows to monitor chemical reactions on a solid support.[12] ^1H HRMAS NMR spectrum of **10** bound to the resin showed that the loading was quantitative.[13] However, two distinct populations, corresponding to two attachment positions of the 1,2,4-oxadiazol-5-one heterocycle (O- or N4-alkylation) could be observed.[13,14] A HRMAS spectrum of the resin after acidic cleavage showed that only one population of **10** had been released. It was not possible to unambiguously identify which population (O- or N4-anchored) remained on the resin using solely HRMAS NMR. Compound **12** that closely mimics **10** when bound to the linker via N4 was prepared using solution phase chemistry (Fig. 1). Comparison of its NMR spectrum with the HRMAS spectrum of **10** bound to the resin showed that only the O-anchored population can be released from the resin.[15]

Conversely, a homogeneous population of 1,2,4-oxadiazol-5-thione **11** bound to the resin was observed by HRMAS. As expected, the heterocyclic ring is anchored via the exocyclic sulfur atom. This was confirmed by comparing the solution phase spectrum of **13** (Fig. 1) and the HRMAS spectrum of **11** bound to the resin.

All these observations are summarized in Scheme 4, and explain the moderate and very good yields obtained for 1,2,4-oxadiazol-5-one (**3**) and 1,2,4-oxadiazol-5-thione (**4**), respectively (Table 3).

4.2. Solid-phase Sonogashira coupling with polymer-supported 9 and 10

Supported compounds **9** and **10** were reacted with various alkynes via a Sonogashira coupling, as described in

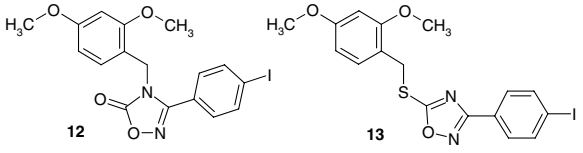
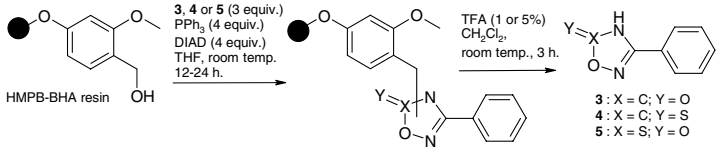
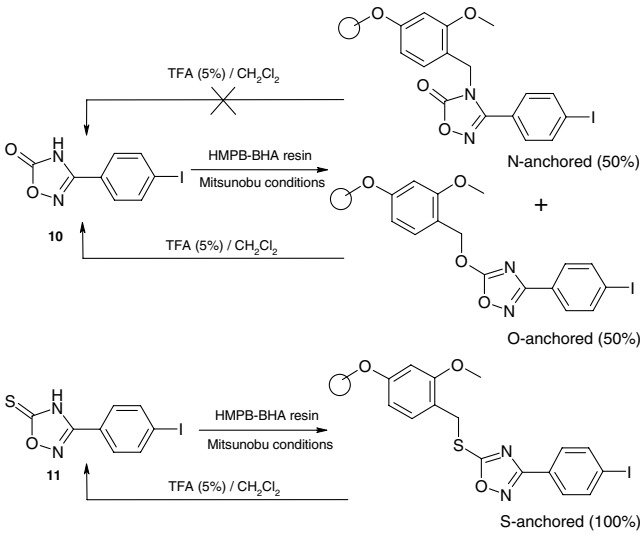


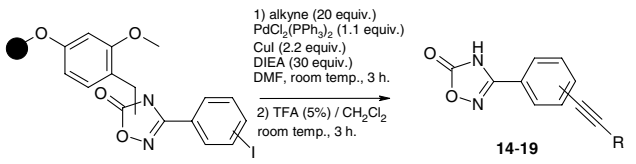
Figure 1. Structure of soluble analogues of polymer-bound **10** and **11** used for NMR assignments (detailed experimental procedure available in Supplementary data).



Scheme 3. Loading/cleavage of prototypal compounds **3**–**5** on HMPB-BHA resin.

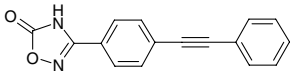
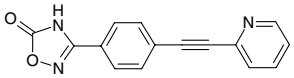
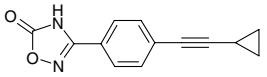
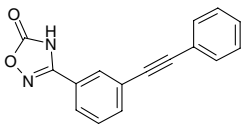
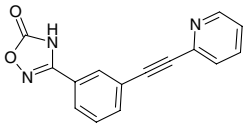
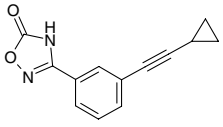


Scheme 4. Summary of the different anchoring modes of 1,2,4-oxadiazol-5-one or 1,2,4-oxadiazol-5-thione (evidenced by HRMAS NMR on para-iodo compounds **10** and **11**).



Scheme 5. Synthesis of compounds **14–19** via solid-phase Sonogashira coupling.

Table 4. Structures and yields of compounds **14–19**

	Compound	Isolated yield[a] (%)	Mp (°C)
14		35	247–249
15		30	216–218
16		32	230–231
17		35	182–185
18		37	152–154
19		35	187–188

[a] Purity >95% (LC, 215 nM).

Scheme 5.[16] Compounds **14–16** and **17–19** were obtained, respectively, from **9** and **10** after acidic cleavage and precipitation in a dichloromethane/petroleum ether mixture. Overall yields (three steps: loading, Sonogashira, cleavage) were satisfactory and purities were excellent (Table 4). No iodinated precursor (**9** or **10**) could be detected after cleavage showing that the Sonogashira coupling was quantitative.[17] No further purification was required.

5. Conclusion

We have shown that 1,2,4-oxadiazol-5-one and -thione, as well as 1,2,3,5-oxathiadiazol-2-oxide can be loaded on benzylalcohol resin using Mitsunobu conditions and retrieved from the polymer in good to excellent yields under mild acidic conditions. This anchoring has been shown to be compatible with solid-phase Sonogashira coupling conditions to produce a small array of (arylethynyl)phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-ones. This method could find applications in medicinal chemistry, for the rapid polymer-supported synthesis of carboxylic acid surrogates.

Acknowledgements

We thank André Tartar for thoughtful comments and discussions. The authors would like to thank ARH Nord Pas de Calais for the financial support of NC. We are grateful to the institutions that support our laboratory (Inserm, Université de Lille2 and Institut Pasteur de Lille, Région Nord-Pas de Calais, EC).

Supplementary data

Full experimental details for **3–19**, as well as details for resins loading, ^{1}H HRMAS NMR data and solid-phase Sonogashira coupling. Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.tetlet.2006.12.050.

References and notes

1. Wermuth, C. G. In *The Practice of Medicinal Chemistry*; 2nd ed.; Wermuth, C. G., Ed., Academic Press: London, 2003; pp 189–214.
2. Berellini, G.; Cruciani, G.; Mannhold, R. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4389–4399.
3. (a) Sawyer, J. S.; Bach, N. J.; Baker, S. R.; Baldwin, R. F.; Borromeo, P. S.; Cockerham, S. L., et al. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4411–4432; (b) Severinsen, R.; Lau, J. F.; Bondensgaard, K.; Hansen, B. S. B.; Begtrup, M.; Ankersen, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 317–320; (c) Toney, J. H.; Fitzgerald, P. M. D.; Grover-Sharma, N.; Olson, S. H.; May, W. J.; Sundelof, J. G., et al. *Chem. Biol.* **1998**, *5*, 185–196.
4. (a) Kohara, Y.; Kubo, K.; Imamiya, E.; Wada, T.; Inada, Y.; Naka, T. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 5228–5235; (b) Boschelli, D. H.; Connor, D. T. U.S. Patent 5,114,958, May 19, 1992; (c) Dong, C. Z.; Ahamada-Himidi, A.;

Plocki, S.; Aoun, D.; Touaibia, M.; Meddad-Bel Habich, N., et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1989–2007; (d) Valgeirsson, J.; Nielsen, E.; Peters, D.; Mathiesen, C.; Kristensen, A. S.; Madsen, U. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6948–6957.
5. Matthews, D. P.; Green, J. E.; Shuker, A. J. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 19–23.
6. Poulain, R. F.; Tartar, A. L.; Deprez, B. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1495–1498.
7. Kitamura, S.; Fukushi, H.; Miyawaki, T.; Kawamura, M.; Konishi, N.; Terashita, Z. I.; Naka, T. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2438–2450.
8. Kohara, Y.; Kubo, K.; Imamiya, E.; Wada, T.; Inada, Y.; Naka, T. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 5228–5235.
9. Meanwell, N. A.; Rosenfeld, M. J.; Trehan, A. K.; Romine, J. L.; Wright, J. J. K.; Brassard, C. L., et al. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3498–3512.
10. Moormann, A. E.; Wang, J. L.; Palmquist, K. E.; Promo, M. A.; Snyder, J. S.; Scholten, J. A., et al. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10907–10914.
11. (a) Bräse, S.; Kirchhoff, J. H.; Köbberling, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 885–939; (b) Dyatin, A. B.; Rivero, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3647–3650; (c) Louërat, P.; Gros, P.; Fort, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5613–5616; (d) Kivrakidou, O.; Bräse, S.; Hulshorst, F.; Griebenow, N. *Org. Lett.* **2004**, *6, 7*, 1143–1146.
12. Pop, I.; Dhalluin, C.; Déprez, B.; Melnyk, P.; Lippens, G.; Tartar, A. *Tetrahedron* **1996**, *52, 37*, 12209–12222.
13. Same results were obtained for heterocycle **9**.
14. Mitsunobu conditions have been reported once to yield in solution phase a mixture of O- and N4-alkylated products. See Ref. 10. Only N4-alkylation is obtained using alkyl halides as electrophiles.
15. (a) Same results were obtained for heterocycle **9**; (b) Increasing percentage of TFA in DCM did not allow the release the N4-alkylated 1,2,4-oxadiazol-5-one heterocycle.
16. Tan, D. S.; Foley, M. A.; Shair, M. D.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8565–8566.
17. Moderate yields reflect that only O-anchored product can be cleaved from solid support.
18. Levitan, H.; Barker, J. *Science* **1972**, *176*, 423–425.
19. Herbst, R. M.; Wilson, K. R. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1142–1145.

Available online at www.sciencedirect.com
SCIENCE DIRECT®
Tetrahedron Letters 47 (2006) 4973–4978
Tetrahedron Letters

UFU ('Ullmann–Finkelstein–Ullmann'): a new multicomponent reaction

Patrick Toto, Jean-Claude Gesquière, Nicolas Cousaert, Benoit Deprez and Nicolas Willand*

Inserm, U761, Lille F-59006, France
Université de Lille2, Faculté de Pharmacie de Lille, 3 rue du Professeur Laguesse, Lille F-59006, France
Institut Pasteur Lille, 'Biostructures et Découverte Médicament', Lille F-59019, France

Received 24 January 2006; revised 6 April 2006; accepted 7 April 2006
Available online 26 May 2006

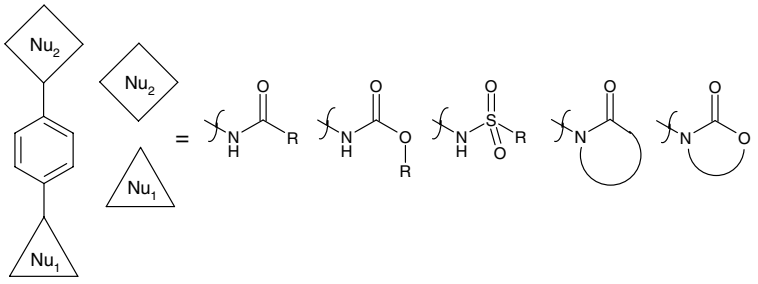
Abstract—We developed conditions to carry out the first 'one-pot' Ullmann–Finkelstein–Ullmann multicomponent reaction reported. This reaction allows the one-pot synthesis of dissymmetrical para-disubstituted benzene scaffold from 1-bromo-4-iodobenzene and two N-nucleophiles. CuI/*N*,*N*′-dimethyl-cyclohexane-1,2-diamine was used as a catalyst/ligand couple, K_3PO_4 as a base and the reaction was performed in dioxane.
© 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Nonsymmetrical para-disubstituted benzene is a common scaffold found in many biologically active compounds. In particular, acylated or sulphonylated paraphenylenediamine presented in Scheme 1 are well-represented in bioactive compounds databases.

Antiviral,[1] anticoagulant,[2] antisclerosis[3] or antineoplastic[4] activities have been reported for these structures. Some of them have even entered clinical development such as Tomeglovir an antiviral, or Rivaroxaban, (BAY 59-7939) which prevents thrombin generation in the coagulation pathway[2] (Scheme 2).

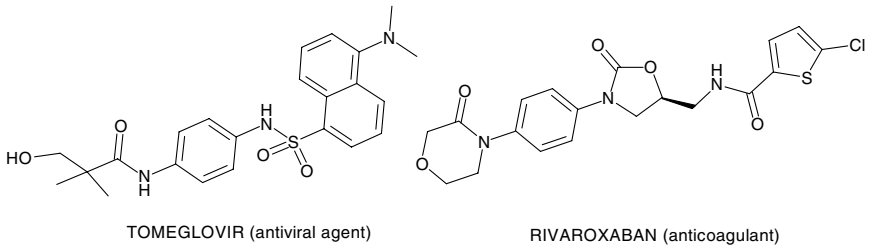
These biological data led us to design a simple synthesis of dissymmetrical acylated or sulfonylated para phenylenediamines, different from reported synthetic routes that usually involve acylations. We thus developed a copper-catalysed Ullmann–Finkelstein–Ullmann multicomponent reaction. The copper-catalysed couplings have been widely studied by Buchwald.[5] The 'Ullmann[6]' N-arylation[5] of amides and the 'Finkelstein' [7] I–Br exchange[8] have been improved using catalytic amount of



Scheme 1. General structure of para-disubstituted benzene scaffold.

* Corresponding author. Tel.: +33 320964957; fax: +33 0320964709; e-mail: nicolas.willand@univ-lille2.fr

0040-4039/$ - see front matter © 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.tetlet.2006.04.041



Scheme 2. Tomeglovir and Rivaroxaban.

CuI and an appropriate ligand. In order to introduce diversity on a simple benzene scaffold, we designed an extension of our UF tandem reaction[9] by exploring the possibility to perform a second Ullmann step in a 'one-pot' manner. Our aim was to determine the best conditions and types of nucleophiles for the synthesis of dissymmetrical products. We postulated that the reaction with one of the nucleophiles had to be faster than the other to allow a sequential course of the reactions and yield quantitatively the dissymmetrical compound. (Scheme 3).

In a first approach we determined the reaction rate of six nucleophiles (two carbamates **1** and **4**, three amides **3**, **5** and **6** and one sulfonamide **2**) in a typical Ullmann N-arylation. Each nucleophile was reacted with Iodobenzene, a catalytic amount of CuI and *N*,*N*′-dimethyl-cyclohexane-1,2-diamine, and K_3PO_4 as a base in dioxane following the conditions described by Buchwald.[5] The disappearance of iodobenzene was monitored by HPLC using a calibration curve based on UV absorbance, using 1,2,4,5-tetramethylbenzene as an internal standard. Based on these data (Fig. 1), we could identify pairs of nucleophiles displaying large differences in reactivity and postulated that they were the best candidates for a dissymmetrical UFU reaction.

In the case of oxazolidin-2-one **1** and *N*-methylbenzene-sulphonamide **2**,[10] iodobenzene is more than 70% converted after 15 min of reaction. Both reagents can be considered as fast nucleophiles. The fastest reagent **1** has been engaged in a UFU reaction in the presence of reagents **3** to **6** and sulfonamide **2**, an other fast-reacting nucleophile, was engaged with **4**, **5** and **6**. Though nucleophile **3** is less reactive (about 50% conversion after 15 min), we mixed it with the slowest reagents **5** and **6** to determine the limits of the rate difference in a pair of nucleophiles. Results are reported in Table 1. As we expected, good selectivity was obtained with pairs including nucleophiles **1** or **2** as fast nucleophiles. Six dissymmetrical products were obtained in high proportion and isolated with good yields. Only nucleophile **3** was not sufficiently reactive to allow a good selectivity.

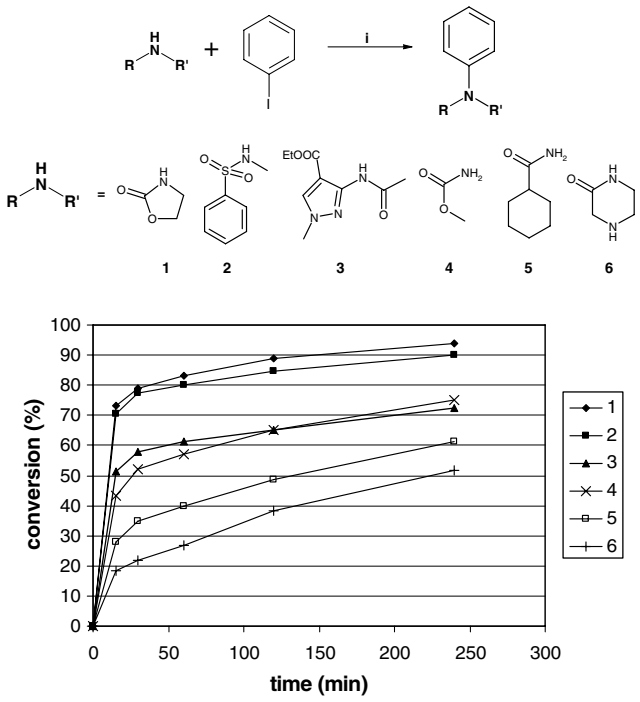
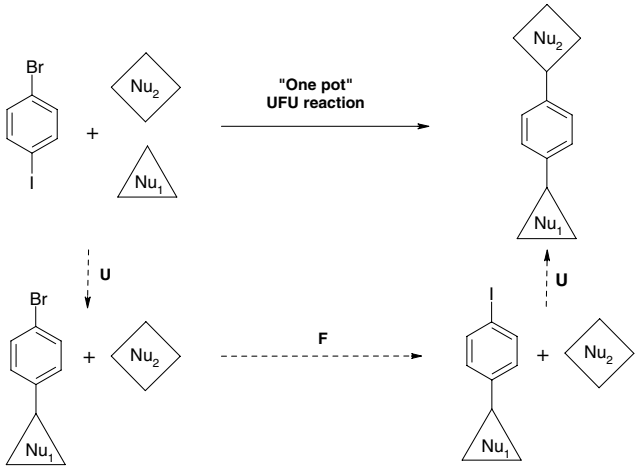


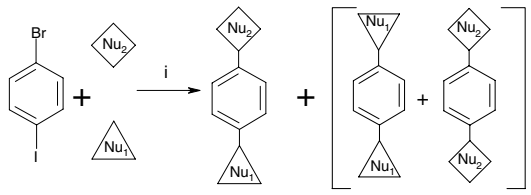
Figure 1. Iodobenzene conversion by nucleophiles **1** to **6**. Reagents and conditions: (i) 1 equiv of nucleophile, 1 equiv of iodobenzene, 0.1 equiv of CuI, 2 equiv of K_3PO_4, 0.2 equiv of *N*,*N*′-dimethyl-cyclohexane-1,2-diamine, 0.5 equiv of 1,2,4,5-tetramethylbenzene (durene), dioxane (0.5 M), 110 °C. Sampling performed under an argon overpressure. Ratio determined by UV detection at 215 nm.



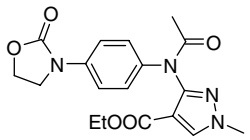
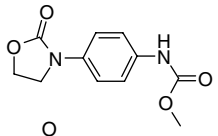
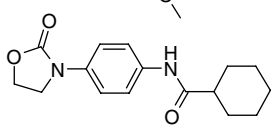
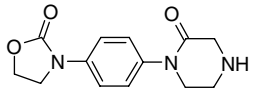
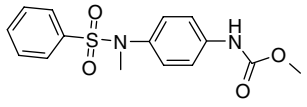
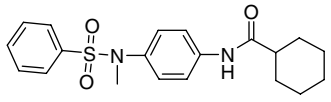
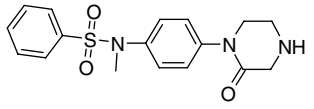
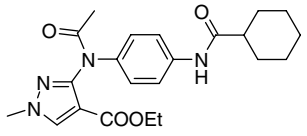
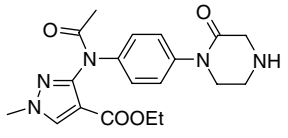
Scheme 3. Sequential course of the UFU 'one-pot' reaction **U**: Ullmann reaction, **F**: Finkelstein reaction Nu_1, Nu_2 = amide, sulphonamide, carbamate.

As presented in the introduction, we hypothesised that the UFU reaction proceeds in three successive steps:

Table 1. UFU reactions between Nu_1 (**1**, **2** and **3**) and Nu_2 (**3** to **6**)



[Nu_1,Nu_2] [Nu_1,Nu_1] [Nu_2,Nu_2]

Compound [Nu_1, Nu_2]	Structure	Ratio[a] (%)	Yield[b] (%)
[**1**,**3**]		80	53
[**1**,**4**]		82	60
[**1**,**5**]		85	64
[**1**,**6**]		95	70
[**2**,**4**]		92	83
[**2**,**5**]		92	70
[**2**,**6**]		96	81
[**3**,**5**]		57	ND
[**3**,**6**]		65	ND

Reagents and conditions: (i) 1 equiv of each nucleophile, 1 equiv of 1-bromo-4-iodobenzene, 0.2 equiv of CuI, 4 equiv of K_3PO_4, 0.4 equiv of *N*,*N*′-dimethyl-cyclohexane-1,2-diamine, dioxane (0.25 M), 110 °C, 22 h.

[a] Ratio = $[Nu_1,Nu_2]\times 100/([Nu_1, Nu_2]+[Nu_1, Nu_1]+[Nu_2,Nu_2])$ determined by UV detection at 215 nm.

[b] Isolated yield.

(1) Ullmann reaction with the most reactive nucleophile, (2) Finkelstein halogen exchange and (3) Ullmann reaction with the slowest nucleophile to yield the desired dissymmetrical compound. To confirm that assumption we performed a kinetic study with nucleophiles **1** and **6**. We monitored the formation of halogenated intermediates [**1**,**Br**] and [**1**,**I**]; the dissymmetrical compound [**1**,**6**]; and also the undesired symmetrical compounds [**1**,**1**] and [**6**,**6**] (Table 2).

After 30 min, reagent **1** was totally converted to the N-arylated derivatives [**1**,**X**]. [**1**,**Br**] was converted to [**1**,**I**]. After 18 h, the dissymmetrical product [**1**,**6**] was almost quantitatively formed. Base on this observation and the catalytic cycles already demonstrated for Ullmann and Finkelsein copper-catalysed reactions, we postulated a mechanism for the UFU reaction, using the succession of three catalytic cycles $\mathbf{U}_1$, **F** and $\mathbf{U}_2$ (Scheme 4).

2. Discussion

Through this work, we have identified two families of N-nucleophiles: cyclic carbamates and alkylated sulfonamides that can be used to perform UFU reaction in the presence of slow-reacting nucleophiles (lactams, amides and noncyclic carbamates) with a good dissymmetrical selectivity. According to the kinetic study of the Ullmann N-arylation for **1** ($pK_a = 20.8$ in DMSO[11]), **3** ($pK_a < 21$ in DMSO[12]) and **4** ($pK_a = 24.2$ in DMSO[11]), we observe that the arylation rate is (a) the highest with the most acidic nucleophiles and (b) lower for sterically hindered reagents. Both criteria (acidity and steric hindrance) shall guide the choice of the candidate pairs of reagents for a selective UFU reaction.

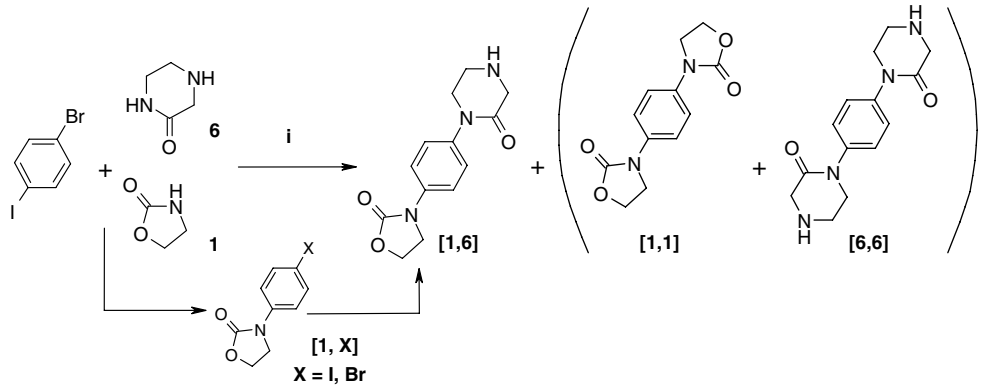
In order to extend the scope of our reaction, we mixed the nonalkylated benzenesulphonamide **7** with amide **5** using our UFU conditions (Scheme 5). Being less hindered than **1**, reagent **7** was thought to react even faster and give quantitatively the desired compound when mixed with the slow reagent **5**. Unexpectedly, the major product observed after 48 h was intermediate [**7**,**Br**], while only a trace of the expected product [**7**,**5**] could be detected.

We supposed that the N-arylsulphonamide [**7**,**Br**] intermediate could quench all further catalytic cycles. Indeed with a pK_a 2 units lower[13] than its unarylated homologue, the resulting conjugated base formed in higher proportion could trap most of the catalyst as $\mathbf{CuL_2Nu}$ copper complex and inhibit the multicomponent reaction. Moreover the high selectivity observed for the methylated analogue **2** in UFU reaction (Table 1) confirmed the key role played by the acidic NH of the sulfonamide [**7**,**Br**] in the inhibition phenomena.

3. Conclusion

This new UFU multicomponent reaction is a useful tool for the synthesis of paraphenylenediamine derivatives. It can be used to prepare large libraries for biomolecular screening. We describe three structural features that

Table 2. Conversion rate study of the UFU reaction with nucleophiles **1** and **6**



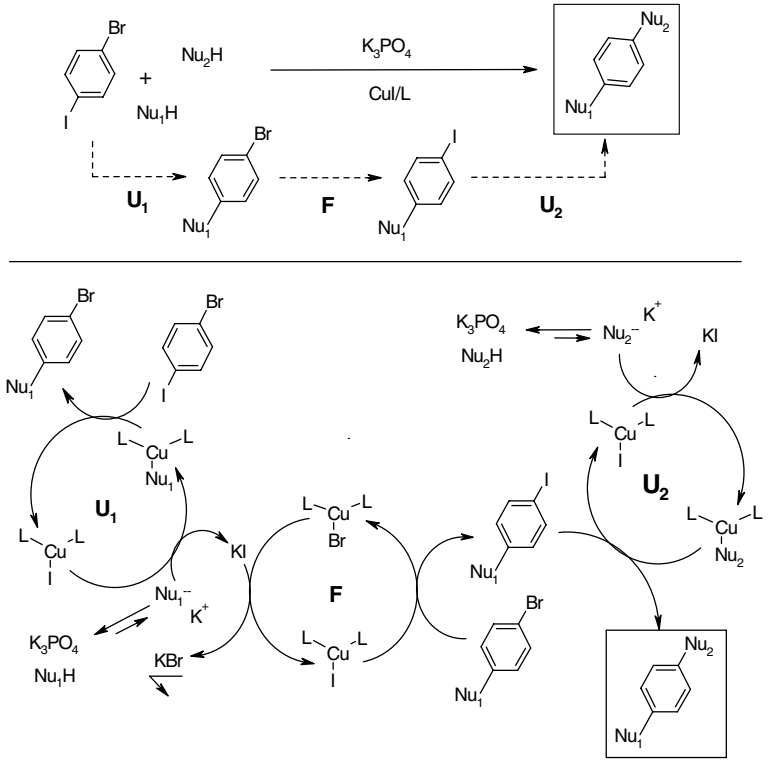
Time	Conversion of 1[a] (%)	[1,Br][a] (%)	[1,I][a] (%)	[1,6][a]	[1,1] + [6,6][a]
15 min	80	92	8	—	—
30 min	100	84	16	—	—
45 min	100	73	27	Trace[b]	—
60 min	100	66	34	Trace	—
2 h	100	54	46	Trace	—
3 h	100	36	46	18%	Trace
18 h	100	—	—	95%[c]	5%[c]

Reagents and conditions: (i) 1 equiv of **1** and **6**, 1 equiv of 1-bromo-4-iodobenzene, 0.2 equiv of CuI, 4 equiv of K_3PO_4, 0.4 equiv of N,N′-dimethylcyclohexane-1,2-diamine, dioxane (0.25 M), 110 °C.

[a] UV detection at 215 nm. Sampling performed under an argon overpressure.

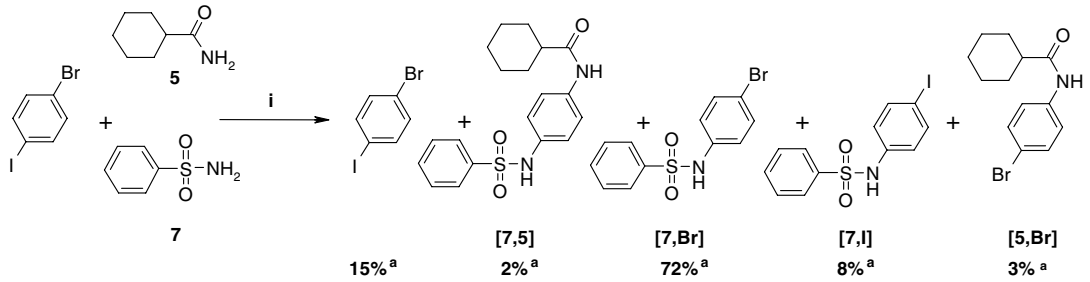
[b] Trace means detectable on MS spectrogram but irrelevant by UV detection.

[c] Relative ratio between dissymmetrical and symmetrical compounds.



Scheme 4. Supposed mechanism of the UFU reaction.

should be used to select reagent pairs and synthetic schemes. (1) Acidity, (2) steric hindrance and (3) potential ligand property of the arylated form of the fastest nucleophile.



Scheme 5. UFU reaction between **6** and **7**. Reagents and conditions: (i) 1 equiv of **6** and **7**, 1 equiv of 1-bromo-4-iodobenzene, 0.2 equiv of CuI, 4 equiv of K_3PO_4, 0.4 equiv of *N*,*N*′-dimethyl-cyclohexane-1,2-diamine, dioxane (0.25 M), 110 °C, 48 h. [a]UV detection at 215 nm.

4. Experimental

4.1. General procedure for Ullmann kinetic study

A dried Schlenck tube evacuated and backfilled with argon (×2) was charged with CuI (10 mg, 0.05 mmol), K_3PO_4 (213 mg, 1 mmol), the amide (0.5 mmol) and 1,2,4,5-tetramethylbenzene (33.5 mg, 0.25 mmol) under argon overpressure. Then dioxane (1 ml), the *N*,*N*′-dimethyl-cyclohexane-1,2-diamine (16 μl, 0.1 mmol) and iodobenzene (56 μl, 0.5 mmol) were injected in the tube. The sealed tube was stirred at 110 °C. Samplings were performed under argon overpressure at 15, 30, 60, 120, 240 min, diluted in MeOH 400 μl and filtered for LCMS analysis.

4.2. General procedure for Ullmann/Finkelsteïn/Ullmann reaction

A dried Schlenck tube evacuated and backfilled with argon (×2) was charged with CuI (20 mg, 0.1 mmol), K_3PO_4 (426 mg, 2 mmol), the 1-bromo-4-iodobenzene (145 mg, 0.5 mmol), and the two amides (0.5 mmol) under argon overpressure. Then the dioxane (2 ml) and the *N*,*N*′-dimethyl-cyclohexane-1,2-diamine (32 μl, 0.2 mmol) were injected in the tube. The sealed tube was stirred at 110 °C for 22 h. A solution of ammonia (28%, 2 ml) and water (25 ml) was sequentially added at rt to the reaction mixture. The resulting aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 25 ml). The combined organic layers were dried on $MgSO_4$, filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was triturated in an appropriate solvent or purified on silica gel.

4.3. 3-{Acetyl-[4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-phenyl]-amino}-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester [1,3]

Work-up: The residue was purified on silica gel (cyclohexane/AcOEt: 5/5) to give a yellowish solid (99 mg).

Yield: 53%, mp: 162–169 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.89$ (s, 1H, C$H_{pyrazole}$); 7.50 (m, 4H, CH_{arom}); 4.48 (t, 2H, $J_{HH} = 7.5$ Hz, N–CH_2–CH_2–O); 4.29 (q, 2H, $J_{HH} = 7.1$ Hz, CH_3–CH_2–O); 4.06 (t, 2H, $J_{HH} = 7.5$ Hz, N–CH_2–CH_2–O); 3.89 (s, 3H, N–CH_3); 2.07 (s, 3H, CH_3–C=O); 1.34 (t, 3H, $J_{HH} = 7.1$ Hz, CH_3–CH_2–O); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 135.4$ (*C*H$_{pyrazole}$); 128.9 (2 × *C*H$_{arom}$); 118.9 (2 × *C*H$_{arom}$); 61.9 (N–CH_2–*C*H_2–O); 60.6 (CH_3–*C*H_2–O); 45.2 (N–*C*H_2–CH_2–O); 40.0 (N–*C*H_3); 22.8 (*C*H_3–C=O); 14.3 (*C*H_3–CH_2–O); LCMS (EI): $m/z = 373$ (base peak).

4.4. [4-(2-Oxo-oxazolidin-3-yl)-phenyl]-carbamic acid methyl ester [1,4]

Work-up: the residue was triturated in CH_2Cl_2 (1.5 ml), the solid was then filtered and washed with CH_2Cl_2 (1.5 ml) to give a beige solid (71 mg).

Yield: 60%, mp: 218–223 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.45$ (s, 4 H, CH_{arom}); 4.41 (t, 2H, $J_{HH} = 5$ Hz, N–CH_2–CH_2–O); 4.01 (t, 2H, $J_{HH} = 5$ Hz, N–CH_2–CH_2–O); 3.65 (s, 3H, O–CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 155.4$ (*C*=O); 154.5 (*C*=O); 135.4 (*C*q$_{arom}$); 133.7 (*C*q$_{arom}$) 119.1 (2 × *C*H$_{arom}$); 119.0 (2 × *C*H$_{arom}$); 61.9 (N–CH_2–*C*H_2–O); 52.1 (O–*C*H_3); 45.4 (N–*C*H_2–CH_2–O), LCMS (EI): $m/z = 237$ (base peak).

4.5. Cyclohexanecarboxylic acid [4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-phenyl]-amide [1,5]

Work-up: The residue was purified on silica gel (cyclohexane/AcOEt: 6/4) to give a pale yellow solid (93 mg).

Yield: 64%, mp: 190–196 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.81$ (s, 1H, *H*N–C=O); 7.60 (d, 2H, $J_{HH} = 9$ Hz, CH_{arom}); 7.46 (d, 2H, $J_{HH} = 9$ Hz, CH_{arom}); 4.41 (t, 2H, $J_{HH} = 5$ Hz, N–CH_2–CH_2–O); 4.02 (t, 2H, $J_{HH} = 5$ Hz, N–CH_2–CH_2–O); 2.30 (Tt, 1H, $J_{HH} = 11.1$ Hz $J_{HH} = 3.6$ Hz, C$H_{cyclohexyl}$); 1.73 (m, 5H, C$H_{cyclohexyl}$); 1.30 (m, 5H, C$H_{cyclohexyl}$) ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 176.6$ (*C*=O); 155.4 (*C*=O); 135.8 (*C*q$_{arom}$); 134.0 (*C*q$_{arom}$); 119.9 (2 × *C*H$_{arom}$); 118.9 (2 × *C*H$_{arom}$); 61.9 (N–CH_2–*C*H_2–O); 45.4 (N–*C*H_2–CH_2–O); 45.3 (*C*H$_{cyclohexyl}$); 29.6 (2 × *C*H$_{2cyclohexyl}$); 25.9 (*C*H$_{2cyclohexyl}$); 25.7 (2 × *C*H$_{2cyclohexyl}$), LCMS (EI): $m/z = 287$ (base peak).

4.6. 1-[4-(2-Oxo-oxazolidin-3-yl)-phenyl]-piperazin-2-one [1,6]

Work-up: the aqueous phase (27 ml, ammonia + H_2O) was washed with AcOEt (2 × 5 ml) and then extracted with CH_2Cl_2 (3 × 25 ml). The CH_2Cl_2 fractions

were gathered, dried on $MgSO_4$, filtered and evaporated under reduced pressure to give a greenish solid (92 mg).

Yield: 70%; mp: 170–180 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.56$ (d, 2H, $J_{HH} = 9$ Hz, CH_{arom}); 7.32 (d, 2H, $J_{HH} = 9$ Hz, CH_{arom}); 4.44 (t, 2H, $J_{HH} = 5$ Hz, N–CH$_2$–CH_2–O); 4.06 (t, 2H, $J_{HH} = 5$ Hz, N–CH_2–CH$_2$–O); 3.57 (t, 2H, $J_{HH} = 5.1$ Hz, N–CH_2–CH$_2$–N–C=O); 3.33 (s, 2H, N–CH_2–C=O); 3.01 (t, 2H, $J_{HH} = 5.1$ Hz, N–CH$_2$–CH_2–N–C=O) ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 126.8$ (2 × CH_{arom}); 118.9 (2 × CH_{arom}); 61.9 (N–CH$_2$–*C*H$_2$–O); 51.5 (N–*C*H$_2$–CH$_2$–N–C=O); 51.0 (N–CH$_2$–*C*=O); 45.4 (N–*C*H$_2$–CH$_2$–O); 44.9 (N–CH$_2$–*C*H$_2$–N–C=O), LCMS (EI): $m/z = 262$ (base peak).

4.7. [4-(Benzenesulfonyl-methyl-amino)-phenyl]-carbamic acid methyl ester [2,4]

Work-up: The residue was purified on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH: 98/2) to give a colourless oil (133 mg).

Yield: 83%; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.57$ (m, 3H, CH_{arom}); 7.47 (m, 2H, CH_{arom}) 7.33 (d, 2H, $J_{HH} = 9$ Hz, CH_{arom}); 7.01 (d, 2H, $J_{HH} = 9$ Hz, CH_{arom}); 3.77 (s, 3H, O–CH_3); 3.16 (s, 3H, N–CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 153.9$ (*C*=O); 137.2 (*C*q); 136.5 (*C*q); 136.3 (*C*q); 132.8 (*C*H$_{arom}$); 128.8 (*C*H$_{arom}$); 127.9 (*C*H$_{arom}$); 127.5 (*C*H$_{arom}$); 118.7 (*C*H$_{arom}$); 52.5 (O–*C*H$_3$); 38.3 (N–*C*H$_3$); LCMS (EI): $m/z = 321$ (base peak).

4.8. Cyclohexanecarboxylic acid [4-(benzenesulfonyl-methyl-amino)-phenyl]-amide [2,5]

Work-up: The residue was purified on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH: 98/2) to give a white solid (131 mg).

Yield: 70%; mp: 218–223 °C; H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.52$ (m, 7H, CH_{arom}); 7.01 (d, 2H, $J_{HH} = 9$ Hz, CH_{arom}); 3.15 (s, 3H, N–CH_3); 2.26 (Tt, 1H, $J_{HH} = 11.1$ Hz $J_{HH} = 3.6$ Hz, C$H_{cyclohexyl}$); 1.87 (m, 4H, C$H_{cyclohexyl}$); 1.70 (m, 1H, C$H_{cyclohexyl}$); 1.53 (Qd, 2H, $J_{HH} = 12$ Hz $J_{HH} = 2.7$ Hz, C$H_{cyclohexyl}$); 1.27 (m, 3H, C$H_{cyclohexyl}$); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 174.8$ (*C*=O); 137.5 (*C*q); 136.8 (*C*q); 136.2 (*C*q); 132.9 (*C*H$_{arom}$); 128.9 (*C*H$_{arom}$); 127.8 (*C*H$_{arom}$); 127.3 (*C*H$_{arom}$); 119.9 (*C*H$_{arom}$); 46.4 (*C*H$_{cyclohexyl}$); 38.3 (N–*C*H$_3$); 29.6 (2 × *C*H$_{2cyclohexyl}$); 25.6 (3 × *C*H$_{2cyclohexyl}$); LCMS (EI): $m/z = 373$ (base peak).

4.9. *N*-Methyl-*N*-[4-(2-oxo-piperazin-1-yl)-phenyl]-benzenesulfonamide [2,6]

Work-up: The residue was purified on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH: 9/1) to give a yellow oil (140 mg).

Yield: 81%; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.58$ (m, 3H, CH_{arom}); 7.47 (m, 3H, CH_{arom}); 7.27 (d, 2H, $J_{HH} = 9$ Hz, CH_{arom}); 7.12 (d, 2H, $J_{HH} = 9$ Hz, CH_{arom}); 3.73 (m, 4H, N–CH_2–CH$_2$–N–C=O + N–CH_2–C=O); 3.27 (t, 2H, $J_{HH} = 5.1$ Hz, N–CH$_2$–CH_2–N–C=O); 3.15 (s, 3H, N–CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 167.7$ (*C*=O); 141.1 (*C*q); 139.7 (*C*q); 136.4 (*C*q); 132.9 (*C*H$_{arom}$); 128.9 (*C*H$_{arom}$); 127.8 (*C*H$_{arom}$); 127.4 (*C*H$_{arom}$); 126.2 (*C*H$_{arom}$); 51.3 + 50.8 (N–*C*H$_2$–CH$_2$–N–C=O + N–*C*H$_2$–C=O); 43.4 (N–CH$_2$–*C*H$_2$–N–C=O); 38.1 (N–*C*H$_3$); LCMS (EI): $m/z = 346$ (base peak).

Acknowledgements

The authors would like to thank Pr. Andre Tartar for helpful discussions. We are grateful to the institutions that support our laboratory (Inserm, Université de Lille2 and Institut Pasteur de Lille). NMR spectra were recorded in the 'Laboratoire d'Application RMN (LARMN) at U.Lille2'.

References and notes

1. Bender, W. Patent Bayer AG WO 9937609; 19990729.
2. Straub, A. Patent Bayer AG WO 0147919; 20010705.
3. Oldham, K. Patent AstraZeneca AB WO 0064866; 20001102.
4. Goldsteïn, S. Patent Servier US 2003199530; 20031023.
5. (a) Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huan, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727–7729; (b) Klapars, A.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421–7428.
6. (a) Ullmann, F. *Ber. Dtsh. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 2389–2391; (b) Ullmann, F. *Ber. Dtsh. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 853–857.
7. Finckelstein, H. *Ber.* **1910**, *43*, 1528.
8. Klapars, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14844–14845.
9. Toto, P.; Gesquière, J.-C.; Deprez, B.; Willand, N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1181–1186.
10. Vigroux, A.; Bergon, M.; Bergonzi, C.; Tisnes, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11787–11796.
11. Bordwell, F. G.; Ji, G. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8398–8401.
12. Bordwell, F. G.; Fried, H. G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4218–4223.
13. Willi, A. V. *Helv. Chim. Acta* **1956**, *39*, 46–48.

Available online at www.sciencedirect.com
SCIENCE DIRECT®
Tetrahedron Letters 46 (2005) 6529–6532
Tetrahedron Letters

Efficient, protection-free Suzuki–Miyaura synthesis of *ortho*-biphenyltetrazoles

Nicolas Cousaert,[a] Patrick Toto,[a] Nicolas Willand[a,*] and Benoît Deprez[a]

[a]*Laboratoire de Chimie Generale et de Chimie Organique, UMR 8525, Faculte des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, 3 rue du Professeur Laguesse, F 59006 Lille Cedex, France*

Received 14 April 2005; revised 12 July 2005; accepted 19 July 2005

Abstract—We describe an efficient protocol for the Suzuki–Miyaura synthesis of *ortho*-biphenyltetrazoles from non-protected 2-bromophenyltetrazole and arylboronic acids. The optimised conditions were achieved using [1,1′-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) as catalyst and Na_2CO_3 as base. A panel of structurally diverse arylboronic acids was used to demonstrate the scope of the coupling procedure.
© 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.

The palladium-catalysed Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction of aryl halides with arylboronic acids and esters has become a common and convenient synthetic method for the production of biaryl compounds.[1] This method has been introduced with success for the preparation of *ortho*-biphenyltetrazoles[2] and applied for the industrial-scale synthesis of a non-peptide angiotensin II receptor antagonist.[3]

In addition to their pivotal pharmacophoric role in the binding to the angiotensin II receptors, biphenyltetrazoles provide unique pharmacokinetics properties.[4] Biphenyltetrazoles have thus been introduced in the design of non-peptidic ligands for GHS receptor.[5]

More recently, this privileged structure has been used for the design of biphenyltetrazole derivatives showing competitive inhibition potency for the Carbapenem- and Cephamycin-resistant dinuclear zinc metallo-β-lactamase from *Bacteroides fragilis*.[6]

Xu et al. have also published potent 3-biphenyltetrazole containing inhibitors of DPP-IV, a novel therapeutic approach to the treatment of type 2 diabetes.[7]

All reported syntheses to date make use of a two steps protection–deprotection sequence. The classical protecting group employed for tetrazole is the trityl group.[8] In this paper, we describe an optimised Suzuki–Miyaura cross-coupling of non-protected and commercial 2-bromophenyltetrazole with arylboronic acids.

The first part of the study aims at the optimisation of reaction conditions for the Suzuki–Miyaura microwave synthesis using the coupling reaction of 2-bromophenyltetrazole (**1a**) and 3-methoxyphenylboronic acid (**2a**) as a model.

Three parameters have been investigated: (1) nature of the palladium catalyst, (2) palladium catalyst concentration and (3) nature of the base.

Firstly, based on known conditions, we examined different catalysts ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$,[9a] $Pd(PPh_3)_4$,[9b] $Pd(OAc)_2$,[9c] Pd/C,[9d] $PdCl_2(dppf)$[9e]) using Na_2CO_3 as base and a mixture of DME/H_2O as solvent, at 115 °C. Microwave irradiation conditions were used to speed up the synthesis. The results are presented in Table 1.

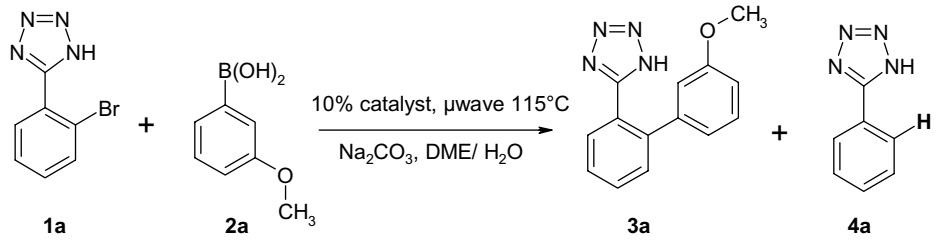
The highest conversion to **3a** (83%) was observed in the presence of 10% $PdCl_2(dppf)$ as catalyst together with the lowest occurrence of the debrominated side product **4a** (16%) (entry 5).

Next, we examined the effect of base in the cross-coupling of 2-bromophenyltetrazole (**1a**) and 3-meth-

Keywords: *ortho*-Biphenyltetrazole; Suzuki–Miyaura cross-coupling; Microwave synthesis.
* Corresponding author. Tel.: +33 3209 64261; fax: +33 3209 64709; e-mail: nwilland@pharma.univ-lille2.fr
URL: http://www.magicbullet.org.

0040-4039/$ - see front matter © 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.tetlet.2005.07.082

Table 1. Effects of palladium catalyst nature on the Suzuki–Miyaura cross-coupling of **1a** and **2a**[a]

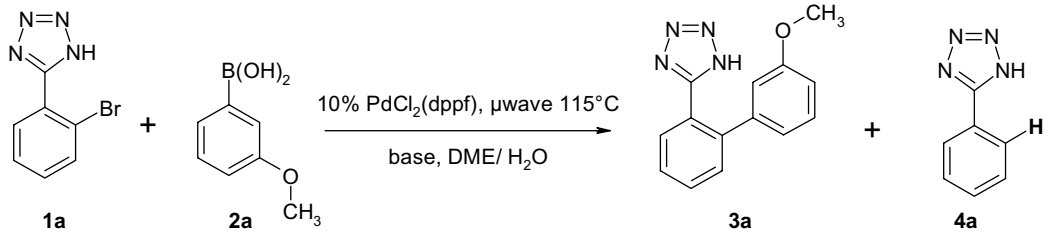


1a **2a** **3a** **4a**

Entry	Catalyst	**3a** formation (%)[b]	**4a** formation (%)[b]	Conversion (%)[b]
1	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	53	40	93
2	$Pd(PPh_3)_4$	53	25	78
3	$Pd(OAc)_2$	17	39	56
4	Pd/C	31	31	62
5	**$PdCl_2$(dppf)**	**83**	**16**	**99**

[a] All couplings were carried out with 0.3 mmol of 2-bromophenyltetrazole, 0.6 mmol of 3-methoxyphenylboronic acid, 0.45 mmol of Na_2CO_3 and 0.03 mmol of Pd catalyst in a mixture of 1.5 mL of DME and 0.6 mL of H_2O under Argon at 115 °C in microwave for 30 min.
[b] Formation is controlled with HPLC at 215 nm.

Table 2. Effect of base on the Suzuki–Miyaura cross-coupling of **1a** and **2a** with 10% $PdCl_2$(dppf)[a]



1a **2a** **3a** **4a**

Entry	Base	**3a** formation (%)[b]	**4a** formation (%)[b]	Conversion (%)[b]
1	**Na_2CO_3**	**83**	**16**	**99**
2	CsF	4	48	52
3	NaOH	8	45	53
4	$NaHCO_3$	38	34	72

[a] All couplings were carried out with 0.3 mmol of 2-bromophenyltetrazole, 0.6 mmol of 3-methoxyphenylboronic acid, 0.45 mmol of base and 0.03 mmol of $PdCl_2$(dppf) in a mixture of 1.5 mL of DME and 0.6 mL of H_2O under Argon at 115 °C in microwave for 30 min.
[b] Formation is controlled with HPLC at 215 nm.

oxyphenylboronic acid (**2a**) in the presence of 10% $PdCl_2$(dppf). The results are shown in Table 2.

The results show a dramatic effect of the nature of the base by the conversion to the desired biphenyltetrazole **3a** and on the formation of the undesired debrominated phenyltetrazole **4a**. The formation of this side product is increased when using non-carbonate bases such as CsF or NaOH. The best results were obtained using Na_2CO_3.

Finally, we investigated the minimum quantity of catalyst required to achieve a fast and complete conversion. We compared four conditions with decreasing amount of $PdCl_2$(dppf) using Na_2CO_3 as base. The results are shown in Table 3. The best results were obtained in the presence of a 10% catalyst concentration.

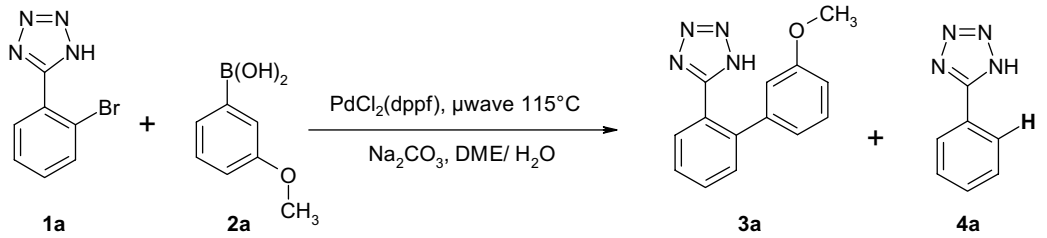
The formation of **4a** could be explained by a failure in the transmetallation step of the catalytic cycle. This bimolecular step could be compromised by a low concentration or reactivity of one of the two implied partners: (a) Ar–Pd(II)L_2–X and (b) Ar–$B(OH)_3^-$. Without transmetallation the Ar–Pd(II)L_2–X complex evolves to give Ar–H (**4a**).

Moreover the reaction was carried out with a classic heating mode (oil bath) as shown in Table 4. The formation of **3a** in such conditions is much slower than with the microwave one and the presence of by-product **4a** is also less significant.

To evaluate the scope and limitations of this procedure we examined the reaction of a variety of arylboronic acids using the following optimised conditions: 10% $PdCl_2$(dppf) catalyst, Na_2CO_3 as base in DME/H_2O, 30 min at 115 °C under microwaves. The results are presented in Table 5.

4-Pyridineboronic acid did not react quantitatively. By contrary, arylboronic acids with electron-withdrawing

Table 3. Effects of $PdCl_2$(dppf) concentrations on the Suzuki–Miyaura cross-coupling of **1a** and **2a**[a]



1a **2a** **3a** **4a**

Entry	$PdCl_2$(dppf) (equiv)	**3a** formation (%)[b]	**4a** formation (%)[b]	Conversion (%)[b]
1	**0.1**	**83**	**16**	**99**
2	0.033	55	31	86
3	0.01	30	33	63
4	0.0025	20	35	55

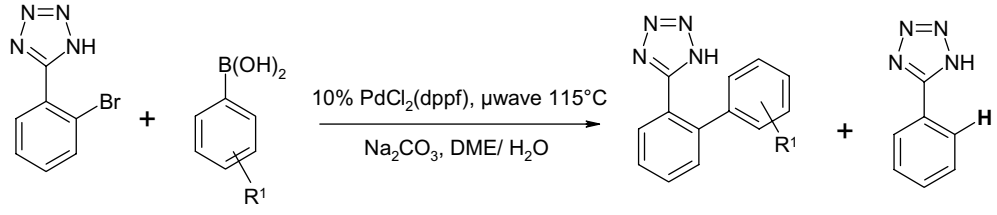
[a] All couplings were carried out with 0.3 mmol of 2-bromophenyltetrazole, 0.6 mmol of 3-methoxyphenylboronic acid, 0.45 mmol of Na_2CO_3 and *x* equiv of $PdCl_2$(dppf) in a mixture of 1.5 mL of DME and 0.6 mL of H_2O under Argon at 115 °C in microwave for 30 min.
[b] Formation is controlled with HPLC at 215 nm.

Table 4. Effects of the microwave on the kinetic of the Suzuki–Miyaura cross-coupling of **1a** and **2a**[a]

Heating mode	Reaction time	**3a** formation (%)[b]	**4a** formation (%)[b]	Conversion (%)[b]
Oil bath[c]	96 h	47	0.6	48
Microwave[d]	**0.5 h**	**83**	**16**	**99**

[a] All couplings were carried out with 0.3 mmol of 2-bromophenyltetrazole, 0.6 mmol of 3-methoxyphenylboronic acid, 0.45 mmol of Na_2CO_3 and 0.03 mmol of Pd catalyst in a mixture of 1.5 mL of DME and 0.6 mL of H_2O under Argon.
[b] Formation is controlled with HPLC at 215 nm.
[c] Temperature: 90 °C.
[d] Temperature 115 °C, pressure between 8 and 12 bar.

Table 5. $PdCl_2$(dppf) catalysed Suzuki–Miyaura cross-coupling of 2-bromophenyltetrazole **1a** and arylboronic acids[a]



1a **2** **3** **4a**

Entry	Product	R^1	**3** formation (%)[b]	**4a** formation (%)[b]	Yield (%)
1	**3a**	3-OCH_3	83	16	58
2	**3b**	4-CH_2OH	82	17	55
3	**3c**	4-CF_3	73 (23[c])	4	55
4	**3d**	4-$C(CH_3)_3$	73	5	57
5	**3e**	4-CHO	88	7	55
6	**3f**	3-F	91	6	58
7	**3g**	3-NH_2	93	5	60
8	**3h**	4-pyridine	40	10	30

[a] All couplings were carried out with 0.3 mmol of 2-bromophenyltetrazole, 0.6 mmol of 3-methoxyphenylboronic acid, 0.45 mmol of Na_2CO_3 and 0.03 mmol of $PdCl_2$(dppf) in a mixture of 1.5 mL of DME and 0.6 mL of H_2O under Argon at 115 °C in microwave for 30 min.
[b] Formation is controlled with HPLC at 215 nm.
[c] Formation of hydrolysed by-product.

substituents such as CF_3, CHO, F or electron-donating substituents such as NH_2, OCH_3 coupled readily with non-protected 2-bromophenyltetrazole with excellent yields (73–93%). Compound **3b**, with a free alcohol

group, was obtained with high yield, indicating that this group does not require a specific protection under the coupling conditions.[10]

In summary, this study shows that non-protected 2-bromophenyltetrazole can be efficiently coupled with a wide variety of arylboronic acids under $PdCl_2$(dppf) catalysed Suzuki–Miyaura cross-coupling procedure. This procedure is efficient, rapid and the compounds are recovered after a simple liquid/liquid extraction. This methodology is an efficient tool for the introduction of the 5-biphenyl-2-yl-1*H*-tetrazole core and the synthesis of biphenyltetrazoles, which are gaining increasing interest in medicinal chemistry.

Acknowledgements

The authors would like to thank Professors Jean-Claude Gesquière and André Tartar for helpful discussions, Gerard Montagne and Nathalie Azaroual from Lille 2 Biophysics laboratories for NMR experiments.

References and notes

1. Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
2. (a) Kerdesky, F. A. J. et al. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 1007–1014; (b) Yoo, S. et al. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1203–1206.
3. Larsen, R. D. et al. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6391.
4. Johnston, Colin I. *The Lancet* **1995**, *346*, 1403–1407.
5. Lin, Petre et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 3237–3242.
6. Toney, J. H. et al. *Chem. Biol.* **1998**, 185.
7. Xu, J. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2533–2536.
8. (a) Kerdesky, F. A. J.; Sowin, T. J. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 1007–1013; (b) Smith, G. B. et al. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151–8156.
9. (a) Krämer, C. S. et al. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8619–8624; (b) Alo, B. I. et al. *J. Org. Chem.* **2001**, *56*, 3763–3768; (c) Wallow, T. I. et al. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5034–5037; (d) Marck, G. et al. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3277–3280; (e) Morris, Gregory A.; Nguyen, SonBinh T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2093–2096.
10. Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction: General procedure A glass tube was loaded with 2-bromophenyltetrazole (68 mg, 0.3 mmol), the appropriate arylboronic acid (0.6 mmol), Na_2CO_3 (48 mg, 0.45 mmol), $PdCl_2$(dppf) (24.5 mg, 0.03 mmol), DME (1.5 mL) and H_2O (0.6 mL). After one vacuum/Argon cycle to remove oxygen, the reaction tube was sealed; the mixture was stirred and heated at 115 °C in microwave oven for 30 min. The mixture was diluted with $NaHCO_3$ (5%) and ethyl acetate (10 ml). The organic layer was extracted with $NaHCO_3$ (5%) (4×20 mL) and aqueous layers were combined, washed with ethyl acetate (5 mL), acidified (pH = 1) and extracted with ethyl acetate (5×30 mL). The combined organic layers were dried ($MgSO_4$). The solvent was removed in vacuo.
5-(3′-Methoxy-biphenyl-2-yl)-1H-tetrazole (**3a**): Yield: 58%, pale yellow oil, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.60$ (m, 3H, Harom); 7.43 (d, 1H, $J_{HH} = 7.5$ Hz, Harom); 7.30 (t, 1H, $J_{HH} = 7.5$ Hz, Harom); 7.18 (d, 1H, $J_{HH} = 6.3$ Hz, Harom); 6.99 (t, 1H, $J_{HH} = 7.2$ Hz, Harom); 6.86 (d, 1H, $J_{HH} = 8.4$ Hz, Harom); 3.30 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 132.1$ (*C*Harom); 131.4 (1*C*Harom); 131.3 (1*C*Harom); 130.1 (1*C*Harom); 128.2 (1*C*Harom); 121.2 (1*C*Harom); 111.5 (1*C*Harom); 55.31 (O–*C*H$_3$), LCMS (EI): $m/z = 253$ (base peak).
[2′-(1H-Tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-yl]-methanol (**3b**): Yield: 55%, colourless oil, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.69$ (m, 2H, Harom); 7.58 (m, 2H, Harom); 7.20 (t, 1H, $J_{CH} = 7.8$ Hz, Harom); 6.87 (dd, 1H, $J_{CH} = 8.1$ Hz, $J_{HH} = 1.8$ Hz, Harom); 6.63 (m, 2H, Harom); 3.67 (s, 2H, CH_2OH), ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 131.7$ (1*C*Harom); 131.2 (1*C*Harom); 130.0 (1*C*Harom); 127.6 (1*C*Harom); 121.7 (1*C*Harom); 115.0 (1*C*Harom); 113.7 (1*C*Harom); 55.6 (1*C*H$_2$OH), LCMS (EI): $m/z = 253$ (base peak), 235.
5-(4′-Trifluoromethyl-biphenyl-2-yl)-1H-tetrazole (**3c**): Yield: 55%, pale yellow oil, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.67$ (m, 6H, Harom); 7.33 (d, 2H, $J_{CH} = 7.8$ Hz, Harom); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 131.7$ (1*C*Harom); 131.4 (1*C*Harom); 130.4 (2*C*Harom); 129.2 (1*C*Harom); 125.6 (2*C*Harom); 113.5 (1*C*Harom); LCMS (EI): $m/z = 291$ (base peak).
5-(4′-tert-Butyl-biphenyl-2-yl)-1H-tetrazole (**3d**): Yield: 57%, yellow oil, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.62$ (m, 4H, Harom); 7.33 (d 2H, $J_{HH} = 8.4$ Hz, Harom); 7.02 (d, 2H, $J_{HH} = 8.4$ Hz, Harom); 1.26 (s, 9H, C(CH_3)$_3$), ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 131.7$ (1*C*Harom); 131.3 (2*C*Harom); 129.1 (2*C*Harom); 128.1 (1*C*Harom); 125.7 (2*C*Harom); 31.6 (C(*C*H$_3$)$_3$), LCMS (EI): $m/z = 279$ (base peak).
2′-(1H-Tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-carbaldehyde (**3e**): Yield: 55%, pale yellow solid mp: 162–164 °C, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 10.05$ (s, 1H, C*H*O); 7.85 (d, 2H, $J_{CH} = 7.5$ Hz, Harom); 7.62 (m, 4H, Harom); 7.33 (m, 2H, $J_{CH} = 7.5$ Hz, Harom), ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 193.4$ (1*C*HO); 135.4 (1*C*Harom); 131.8 (1*C*Harom); 131.3 (1*C*Harom); 130.3 (1*C*Harom); 130.0 (1*C*Harom); 129.25 (1*C*Harom); 128.9 (1*C*Harom); 127.6 (1*C*Harom), LCMS (EI): $m/z = 251$ (base peak).
5-(3′-Fluoro-biphenyl-2-yl)-1H-tetrazole (**3f**): Yield: 58%, pale yellow solid; mp 128–129 °C, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.7$ (m, 2H, Harom); 7.58 (m, 2H, Harom); 7.34 (q, 1H, $J_{CH} = 6.3$ Hz, Harom); 7.15 (td, 1H, $J_{CH} = 8.7$ Hz, $J_{HH} = 2.4$ Hz, Harom); 6.99 (dt, 1H, $J_{CH} = 10.2$ Hz, $J_{HH} = 2.4$ Hz, Harom); 6.86 (d, 1H, $J_{CH} = 7.5$ Hz, Harom), ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 131.8$ (1*C*Harom); 131.3 (1*C*Harom); 131.2 (1*C*Harom); 130.8 (d, 1*C*harom-F); 128.9 (1*C*Harom); 125.6 (1*C*harom-F); 116.3 (d, 1*C*harom-F); 115.0 (d, 1*C*harom-F), LCMS (EI): $m/z = 241$ (base peak).
2′-(1H-Tetrazol-5-yl)-biphenyl-3-ylamine (**3g**): Yield: 60%, white solid recovered as hydrochloride salt; mp $\geqslant$300 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.22$ (sb, 2H, NH$_2$); 7.80 (t, 1H, $J_{HH} = 4.2$ Hz, Harom); 7.70 (m, 2H, Harom); 7.60 (t, 1H, $J_{HH} = 6.3$ Hz, Harom); 7.50 (d, 1H, $J_{HH} = 7.5$ Hz, Harom); 7.43 (d, 2H, $J_{HH} = 4.8$ Hz, Harom); 7.30 (t, 1H, $J_{HH} = 7.8$ Hz, Harom); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 131.9$ (1*C*Harom); 131.7 (1*C*q); 131.3 (1*C*Harom); 131.2 (1*C*Harom); 129.3 (1*C*Harom); 129.0 (1*C*Harom); 128.8 (1*C*Harom); 125.3 (1*C*Harom); LCMS (EI): $m/z = 238$ (base peak).
4-[2-1H-Tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyridine (**3h**): Yield: 30%, white solid recovered as hydrochloride salt; mp $\geqslant$300 °C, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.84$ (m, 2H, Harom); 8.32 (m, 2H, Harom), 7.84 (m, 4H, Harom); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 142.3$ (1*C*Harom); 140.6 (1*C*Harom); 132.1 (1*C*Harom); 131.6 (1*C*Harom); 131.3 (1*C*Harom); 131.2 (1*C*Harom); 127.9 (1*C*Harom); 125.3 (1*C*Harom); LCMS (EI): $m/z = 224$ (base peak).