

UNIVERSITE DE NANTES  
UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

**SYNTHESE ET EVALUATION PHARMACOLOGIQUE DE  
PEPTIDOMIMETIQUES  
A STRUCTURE INDOLIQUES ANTAGONISTES  
POTENTIELS DE LA LHRH**

**THESE DE DOCTORAT**

Ecole Doctorale : Chimie Biologie  
Discipline : Sciences de la Vie et de la Santé  
Spécialité : Chimie Thérapeutique

présentée et soutenue par

**Alain PUGET**

le 12 juin 2003, devant le jury ci-dessous

*Président*     **M. LE BAUT** Guillaume, Professeur, UFR des sciences pharmaceutiques de Nantes

*Rapporteurs*     **M. LARONZE** Jean-Yves, Professeur, UFR des sciences pharmaceutiques de Reims  
                         **M. RAULT** Sylvain, Professeur, UFR des Sciences Pharmaceutiques de Caen

*Examineurs*     **M. Czech** Michael, Zentaris, francfort  
                         **Mme MATHE ALLAINMAT** Monique, Chargé de Recherche CNRS, UFR des Sciences et  
                         des Techniques de Nantes  
                         **M. MARCHAND** Pascal, Maître de conférence, UFR des sciences pharmaceutiques de Nantes

Je tiens à remercier :

**M. Le Professeur G. LE BAUT,**

qui m'a accueilli dans son Laboratoire,  
qui m'a proposé le sujet de cette thèse,  
qui a assuré efficacement la direction de ce travail,  
qu'il trouve ici, l'expression de toute ma reconnaissance.

**M. Le Professeur J-Y.LARONZE,**

qui me fait le plaisir de juger ce travail en tant que rapporteur,  
qu'il trouve ici l'expression de mes sincères remerciements et ma chaleureuse gratitude.

**M. Le Professeur S. RAULT,**

qui me fait l'honneur de juger ce travail, et d'en être rapporteur,  
qu'il trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

**Mme M. MATHE ALLAINMAT, Chargé de Recherche CNRS,**

qui me fait l'honneur de juger ce travail,  
qu'elle accepte mes remerciements les plus vifs.

**M. M. CZECH, Zentaris,**

qui me fait l'honneur de juger cette thèse,  
qu'il trouve ici l'expression de ma respectueuse gratitude.

**M. P. MARCHAND, Maître de Conférence,**

qui a assuré efficacement le co-encadrement de cette thèse,  
pour sa grande disponibilité et ses précieux conseils depuis déjà quelques années,  
qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

Je tiens à remercier les pharmacologues de chez **Zentaris**, qui ont réalisé l'expérimentation et l'interprétation pharmacologique de nos composés, ainsi que messieurs **E. GUNTHER** et **P. EMIG** pour la confiance qu'ils m'ont témoignée lors de nos différentes rencontres.

A l'ensemble des chercheurs, du personnel du Laboratoire de Chimie Thérapeutique, ainsi qu'à mes camarades doctorants pour leur aide et leur sympathie et notamment mes voisins de couloir qui m'auront supporté (dans tous les sens du terme) pendant presque trois ans.

A Muriel DUFLOS, pour son aide précieuse en RMN et sa sympathie.

A Marie-Renée NOURRISSON, pour son aide, sa disponibilité, les nombreux dépannages en matériel, et sa sympathie.

A Chantal DENAIN, pour toute l'aide qu'elle m'aura apportée dans mes démarches administratives, et pour sa sympathie.

A ma famille et mes amis.

A Maud...

# TABLE DES MATIERES

## INTRODUCTION

<b>A – La LHRH et ses analogues</b>	<b>2</b>
<i>I - La LHRH</i>	<b>2</b>
<i>II - Le récepteur</i>	<b>6</b>
<i>III - Les Analogues de la LHRH</i>	<b>9</b>
1 - Les agonistes de la LHRH	9
2 - Les antagonistes de la LHRH	13
2 - Les antagonistes de la LHRH	13
<b>B – Schéma synoptique de la pharmacomodulation envisagée</b>	<b>23</b>

## SERIE A

### PARTIE THEORIQUE

<b>A – Aperçu bibliographique</b>	<b>26</b>
<i>I – Synthèse indolique de Fischer</i>	<b>27</b>
<i>II – Synthèse indolique par cyclisation de 2-aryléthynylaniline</i>	<b>29</b>
1 – Couplage	29
2 – Cyclisation	31
<b>B – Travaux réalisés</b>	<b>32</b>
<i>I – Synthèse par cyclisation de Fischer</i>	<b>32</b>
1 – Obtention de l'hydrazine	32
2 – Obtention de l'hydrazone et cyclisation	32
3 – Benzylation et bromation	34
4 – Introduction de l'amine	35
5 – Déprotection et benzylation	36
<i>II – Synthèse par cyclisation de 2-aryléthynylanilines</i>	<b>37</b>
1 – Schéma rétrosynthétique	37
2 – Synthèse des <i>ortho</i> -iodoanilines	37
3 – Couplage de Sonogashira	38
4 – Cyclisation	39
5 – Transestérification	40
6 – Réaction de Mannich	41
7 – Benzylation	41

## PARTIE EXPERIMENTALE

<b>A - GENERALITES</b>	<b>43</b>
<b>B - TABLEAU RECAPITULATIF DES MODES OPERATOIRES</b>	<b>44</b>
<b>C – SYNTHESSES DE LA SERIE A</b>	<b>47</b>
<b><i>I – Synthèse par cyclisation de Fischer</i></b>	<b>47</b>
1 – Obtention de l'hydrazine	47
2 – Obtention de l'hydrazone et cyclisation	48
3 – Tosylation	49
4 – Bromation	50
5 – Introduction de l'amine	51
6 – Détosylation	52
7 – Benzylation	53
<b><i>II – Synthèse par la voie des 2-aryléthynylanilines</i></b>	<b>55</b>
1 – Synthèse des ortho-iodoanilines	55
2 – Couplage de Sonogashira	57
3 – Cyclisation	66
4 – Transestérification	71
5 – Réaction de Mannich	73
6 – Benzylation	78
7 - Réduction catalytique	82
8 – Amidification	84

SERIE B
---------

## PARTIE THEORIQUE

<b>A – Accès au noyau 2-(3,5-diméthylphényl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoléine</b>	<b>86</b>
<b><i>I – Aperçu bibliographique</i></b>	<b>87</b>
1 – Synthèse de Fischer	87
2 – Cyclisation de 8-aryléthynyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléines	89
3 – Synthèse de Larock	89
4 – Synthèse à partir de dérivés indoliques	93
<b><i>II – Travaux réalisés</i></b>	<b>95</b>
1 – Cyclisation de Fischer :	95
pyrroloquinoléines substituées en position 1 et 2	95
2 - Cyclisation de 8-aryléthynyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléines :	
pyrroloquinoléines substituées en position 2 et 8	98
3 – Synthèse de Larock :	

pyrroloquinoléines substituées en position 1,2 et 8	103
4 – Synthèse à partir du noyau indolique : pyrroloquinoléines substituées en position 2 et 8	105
<b>B – Fonctionnalisation</b>	<b>106</b>
<b><i>I – Objectifs et stratégies envisagées</i></b>	<b>106</b>
1 – Introduction de la chaîne en position 1	107
2 – Obtention de la fonction ester ou amide en position 8	107
<b><i>II - Travaux réalisés</i></b>	<b>109</b>
1 – Synthèse à partir de la 8-bromo-2-(3,5-diméthylphényl)-pyrroloquinoléine	109
2 – Synthèse à partir de la 8-éthoxycarbonyl-2-(3,5-diméthylphényl)-pyrroloquinoléine	111

## PARTIE EXPERIMENTALE

### A - TABLEAU RECAPITULATIF DES MODES OPERATOIRES

**115**

### B – SYNTHÈSE DE LA SÉRIE B

**118**

<b><i>I – Accès au noyau 2-(3,5-diméthylphényl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoléine</i></b>	<b>118</b>
1 – Cyclisation de Fischer	118
2 - Cyclisation de 8-aryléthynyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléines	123
3 – Synthèse de Larock	137
4 – Synthèse à partir du noyau indolique	139
<b><i>II – Fonctionnalisation</i></b>	<b>140</b>
1 – Formation du glyoxamide	140
2 – Réduction du glyoxamide	142
3 – Hydrolyse alcaline	145
4 – Amidification	146
5 – Libération de la fonction phénol	147

## SÉRIE C

## PARTIE THEORIQUE

<b>A – Accès au noyau 6-chloro-2-(3,5-diméthylphényl)-5-nitroindole</b>	<b>148</b>
<b><i>I – Stratégies envisagées</i></b>	<b>148</b>

1 – Cyclisation de 2-aryléthynylanilines	149
2 – Synthèse de Larock	150
<b>II – Travaux réalisés</b>	<b>152</b>
1 – Synthèse de la 5-chloro-2-iodo-4-nitroaniline	152
2 – Synthèse par cyclisation de 2-aryléthynylanilines	156
3 – Synthèse par condensation de Larock	157
<b>B – Fonctionnalisation en position du 3 du noyau indolique</b>	<b>160</b>
<b>I – Synthèse de composés oxygénés en position 3</b>	<b>160</b>
1 – Introduction d'un groupement hydroxyméthyle en position 3	160
2 – Synthèse d'éthers en position 3	160
<b>II – Synthèse de composés azotés en position 3</b>	<b>163</b>
1 – Formation d'une imine en position 3	163
2 – Essais de réduction de l'imine	163

## PARTIE EXPERIMENTALE

<b>A - TABLEAU RECAPITULATIF DES MODES OPERATOIRES</b>	<b>164</b>
<b>B – SYNTHÈSE DE LA SÉRIE C</b>	<b>166</b>
<b>I – Accès au noyau 6-chloro-2-(3,5-diméthylphényl)-5-nitroindole</b>	<b>166</b>
1 – Synthèse de la 5-chloro-2-iodo-4-nitroaniline	166
2 – Synthèse par cyclisation de 2-aryléthynylanilines	169
3 – Condensation de Larock	172
<b>II – Fonctionnalisation en position 3 du noyau indolique</b>	<b>173</b>
1 – Synthèse de composés oxygénés en position 3	173
2 – Synthèse de composés azotés en position 3	177

## ETUDE PHARMACOLOGIQUE

<b>A – Méthodes d'évaluation des composés</b>	<b>178</b>
<b>I – Mesure du potentiel antagoniste par un test fonctionnel</b>	<b>178</b>
<b>II – Test de liaison au récepteur à la LHRH par déplacement de la [125I] Triptoréline</b>	<b>179</b>
<b>B – Protocoles expérimentaux</b>	<b>180</b>
<b>I – Test fonctionnel</b>	<b>180</b>
<b>II – Test de binding</b>	<b>181</b>
<b>C – Résultats</b>	<b>182</b>
<b>D – Discussion</b>	<b>183</b>

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES DE RECHERCHE

**184**

## BIBLIOGRAPHIE

**187**

# LISTE DES ABBRÉVIATIONS UTILISÉES

LHRH : luteinizing hormone releasing hormone  
GnRH : gonadotropin releasing hormone  
FSH : follicule stimulating hormone  
LH : luteinizing hormone

Cat. : catalytique  
CCM : chromatographie sur couche mince  
CI<sub>50</sub> : concentration inhibitrice 50  
CE<sub>50</sub> : concentration efficace 50  
éq. : équivalent  
F °C : point de fusion  
M<sub>r</sub> : masse réduite ou masse molaire  
TA : température ambiante

AIBN : 2,2'-azobis(*isobutyronitrile*)  
BOC : *t*-butyloxycarbonyle  
BOC<sub>2</sub>O : dicarbonate de di-*t*-butyle  
DEAD : azodicarboxylate de diéthyle  
DMAP : *N,N*-diméthylaminopyridine  
DME : diméthoxyéthane  
DMF : diméthylformamide  
DMSO : diméthylsulfoxyde  
Et<sub>3</sub>N : triéthylamine  
IRA-400 : résine échangeuse d'ions Amberlite  
LDA : diisopropylamide de lithium  
NBS : *N*-bromosuccinimide  
NaHMDS : hexamethyldisilazane de sodium  
NMM : *N*-méthylmorpholine  
PyBOP : hexafluorophosphate de benzotriazoloxo-tris(pyrrolodino)-phosphonium  
TBAF : fluorure de tétrabutylammonium  
THF : tétrahydrofurane  
Ts : tosylo

BSA : bovine serum albumin  
DMEM : Dulbecco's modified Eagle's medium  
EDTA : éthylènediamine tétraacétate  
FCS : fetal calf serum  
HEPES : [4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethanesulfonic acid  
SBTI : soybean trypsin inhibitor



# INTRODUCTION

## A – La LHRH et ses analogues

La mise en évidence de l'existence de l'axe hypothalamo-hypophysaire a été réalisée par Harris<sup>1</sup> en 1948 ; il a démontré l'existence d'une neuro-hormone sécrétée par l'hypothalamus et agissant au niveau hypophysaire : la LHRH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone). Il a fallu attendre 1971 pour que Schally *et al.*<sup>2</sup> ainsi que Guillemin *et al.*<sup>3</sup> isolent et caractérisent cette hormone chez le porc et le mouton respectivement. Cette découverte a marqué une étape importante dans la connaissance de la physiologie de la reproduction et dans le traitement de ses perturbations car la LHRH est à l'origine de la sécrétion par l'hypophyse des deux hormones gonadotropes : la LH (Luteinizing Hormone) et la FSH (Follicule Stimulating Hormone).

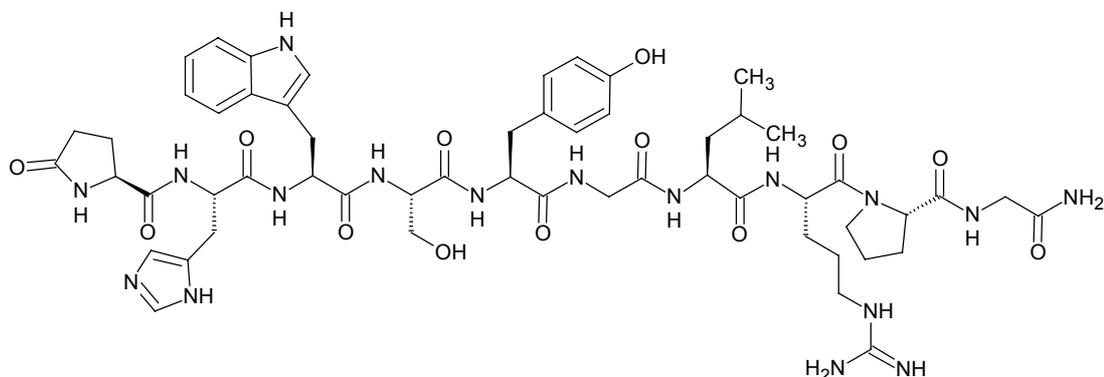
### I - La LHRH

Outre le terme LHRH, diverses autres dénominations sont utilisées pour cette hormone : GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone), gonadoréline, gonadolibérine ou bien encore lulibérine. Depuis sa découverte en 1971<sup>2,3</sup>, il a été établi qu'il existait non pas un mais au moins deux types de LHRH chez l'homme et de nombreuses autres espèces<sup>4</sup>. Des études ont montré que bien que le type I, le premier découvert, possède une structure propre à chaque espèce, le type II lui s'est avéré être constant sur plusieurs millions d'années d'évolution<sup>5</sup>.

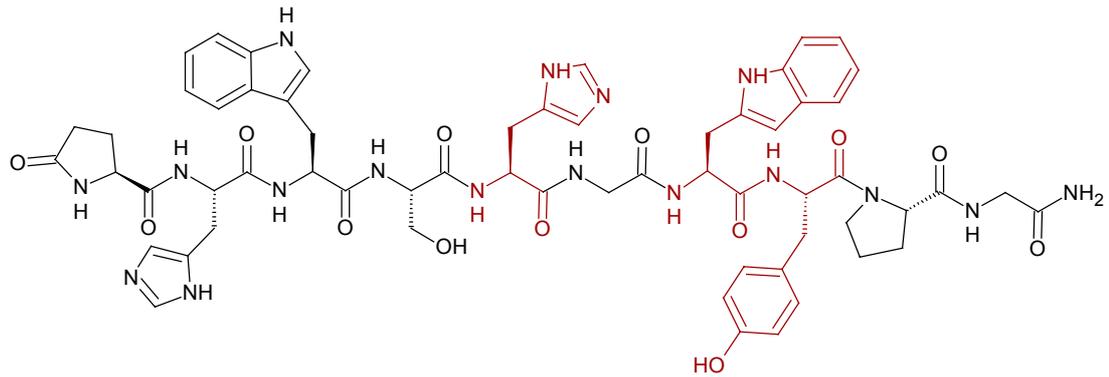
La LHRH de type I, le facteur neuro-endocrine classique de la reproduction, est un décapeptide synthétisé par différents noyaux de l'hypothalamus et libéré dans la circulation portale hypophysaire. En plus de sa localisation centrale, l'expression des deux types de LHRH a également été mise en évidence dans d'autres tissus incluant l'utérus<sup>6</sup>, les ovaires<sup>7</sup>, la prostate<sup>4</sup>, et dans diverses lignées cellulaires de cancers hormonodépendants<sup>8</sup>. Cette large distribution dans l'organisme semble indiquer la possibilité de rôles aussi bien autocrines que paracrines pour les deux formes.

Les structures des deux décapeptides formés de L-aminoacides qui constituent les 2 formes de LHRH sont les suivantes :

**LHRH-I**      pyro-Glu<sup>1</sup> – His<sup>2</sup> – Trp<sup>3</sup> – Ser<sup>4</sup> – Tyr<sup>5</sup> – Gly<sup>6</sup> – Leu<sup>7</sup> – Arg<sup>8</sup> – Pro<sup>9</sup> – Gly<sup>10</sup>-NH<sub>2</sub>

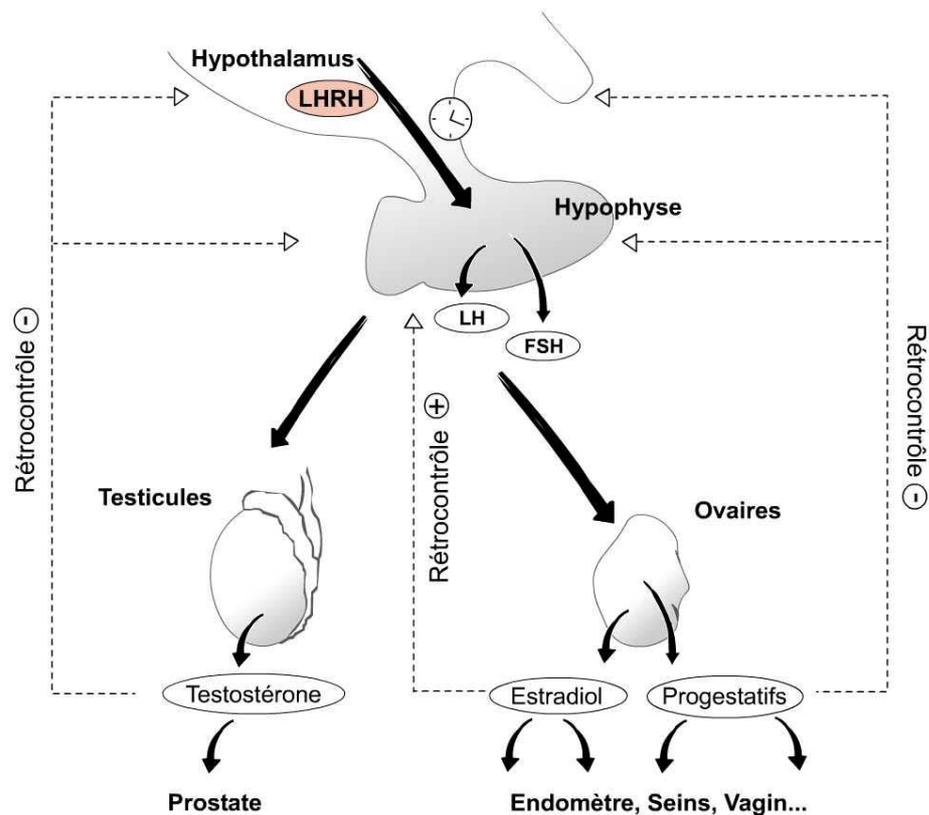


**LHRH-II**      pyro-Glu<sup>1</sup> – His<sup>2</sup> – Trp<sup>3</sup> – Ser<sup>4</sup> – **His<sup>5</sup>** – Gly<sup>6</sup> – **Trp<sup>7</sup>** – **Tyr<sup>8</sup>** – Pro<sup>9</sup> – Gly<sup>10</sup>-NH<sub>2</sub>



La LHRH-I est synthétisée sous forme d'un précurseur de 92 acides aminés dans le corps cellulaire des noyaux hypothalamiques. Un processus de maturation biochimique le long de l'axone conduit à la formation de LHRH et de GAP (Gonadotropin Associated Peptide de 56 acides aminés). L'hormone hypothalamique est ensuite libérée de manière **pulsatile** dans le système porte hypothalamo-hypophysaire (voir **figure1**).

**Figure 1 - Activité biologique de la LHRH<sup>9</sup>**



L'activation des récepteurs hypophysaires à la LHRH entraîne la sécrétion, dans la circulation générale, de LH et de FSH qui vont à leur tour se fixer sur des récepteurs spécifiques stimulant ainsi les gonades :

- cellules de Leydig chez l'homme et thèque interne chez la femme pour la LH,
- cellules de Sertoli chez l'homme et granulosa chez la femme pour la FSH.

Chez l'homme :

- la FSH active la spermatogenèse,
- la LH stimule la production de testostérone.

Chez la femme :

- la FSH augmente le nombre de récepteurs à LH sur les cellules lutéales, augmente la synthèse d'estrogènes ovariens et stimule le développement folliculaire,
- la LH joue un rôle important dans l'ovulation, la lutéinisation et la synthèse de progestérone et des estrogènes.

Parallèlement à la régulation des hormones gonadotropes, selon des études effectuées *in vitro* ou chez différents animaux, les deux types de LHRH pourraient également être dotées de nombreuses autres activités dans diverses localisations de l'organisme. Elles interviennent aussi bien dans la régulation autocrine de la sécrétion d'hormones gonadiques au niveau de l'ovaire<sup>10</sup>, que dans la prolifération cellulaire de diverses lignées cancéreuses<sup>8</sup> ; elles exerceraient même un rôle de neurotransmetteur dans le système nerveux central<sup>11</sup>.

Il existe un certain nombre de mécanismes naturels de régulation de la sécrétion de LHRH et notamment le rétrocontrôle négatif par la testostérone ou la progestérone ainsi que le rétrocontrôle positif par l'estradiol (**figure 1**, p. 3). La sécrétion de LHRH est également modulée par certains neuromédiateurs du système nerveux central (noradrénaline, endorphines).

## II - Le récepteur

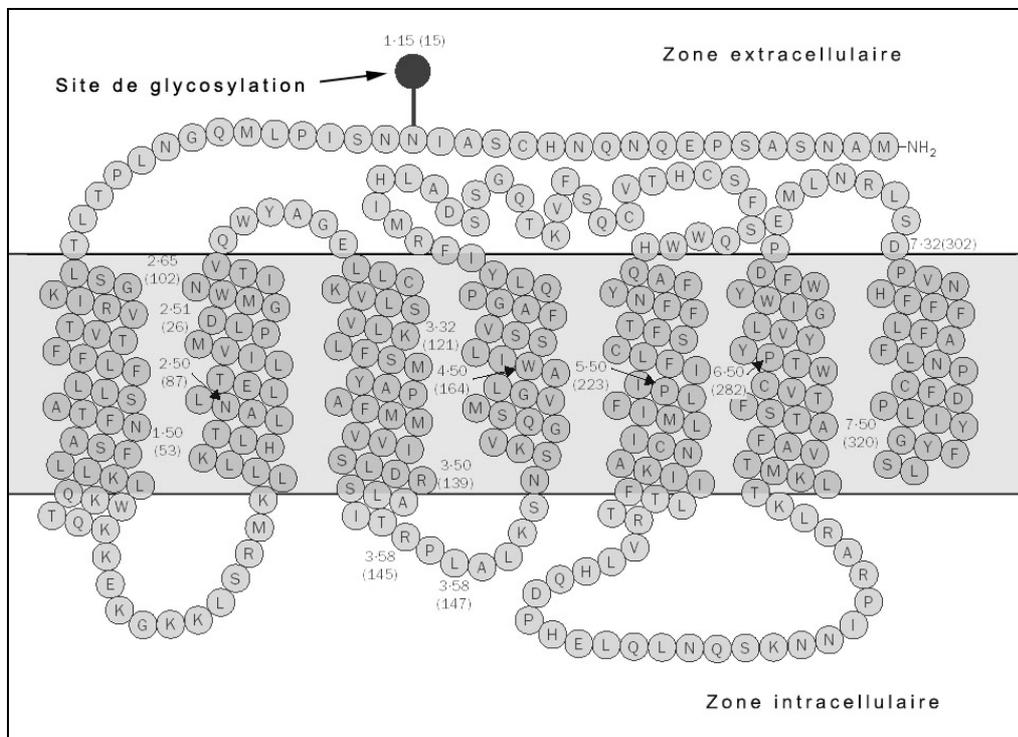
Le premier clonage du récepteur à la LHRH de la souris<sup>12</sup> a révélé qu'il appartenait à la grande famille des récepteurs couplés à une protéine G caractérisés par sept hélices transmembranaires connectées par des domaines extra et intracellulaires. Ceci a facilité le clonage de récepteurs à LHRH d'autres espèces dont l'homme<sup>13</sup>. Depuis la découverte d'un second type de LHRH il a également été mis en évidence l'existence d'un récepteur spécifique de type II chez plusieurs espèces animales, bien que celui-ci n'ait pas encore été caractérisé chez l'homme<sup>14</sup>.

La disponibilité du récepteur de type I humain cloné a permis d'obtenir son expression stable dans diverses lignées cellulaires permettant ainsi de mettre au point des tests de screening *in vitro* pour des molécules analogues de la LHRH et d'effectuer des études de liaison ligand-récepteur<sup>15</sup>.

Tout comme la LHRH, la distribution de ces récepteurs n'est pas limitée à la seule hypophyse et la présence d'ARN messagers caractéristiques de leur expression a été détectée dans de nombreux tissus extrapituitaires<sup>6-8</sup>.

Bien que la structure primaire soit connue (**figure 2**) la conformation spatiale exacte du récepteur et son site de liaison n'ont pas encore été déterminés. Des modèles ont tout de même été générés à partir des connaissances acquises sur la structure physique des autres récepteurs couplés à une protéine G, et affinés par des expériences de mutagenèse<sup>16</sup>.

Figure 2 - Structure primaire du récepteur de la LHRH de type I<sup>17</sup>



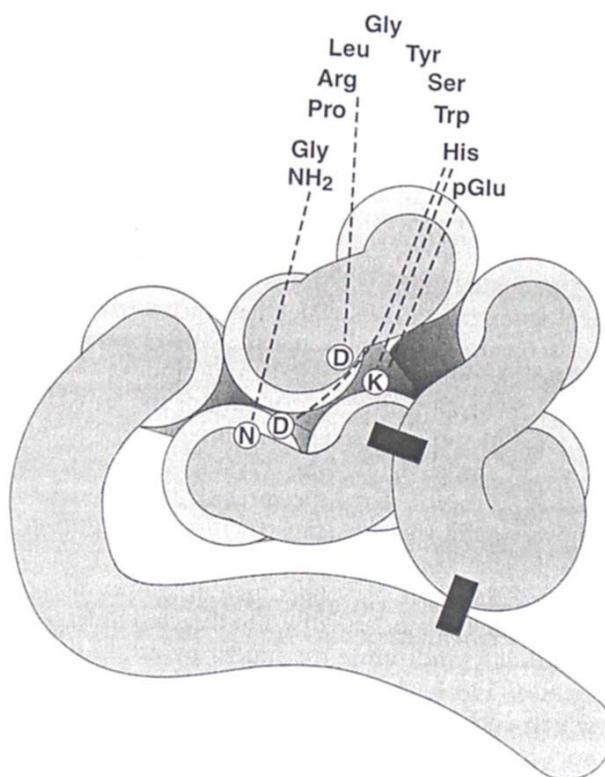
La structure du récepteur de type II reste encore entièrement à déterminer chez l'homme si sa présence est bien confirmée. Chez l'animal des différences structurales ont été mises en

évidence comme la présence d'une queue C-terminale responsable d'une désensibilisation rapide du récepteur<sup>14</sup>.

Utilisant ces modèles et la connaissance de l'impact de substitution des différents acides aminés de la LHRH sur l'affinité et la spécificité de liaison au récepteur, il a été possible de mettre en évidence les plus probables sites d'interaction entre l'hormone et son récepteur (**figure 3**).

La LHRH se lie spécifiquement aux récepteurs des cellules gonadotropes de l'hypophyse antérieure. Après activation, le couplage avec la protéine Gq<sub>11</sub> conduit à la formation de messagers secondaires parmi lesquels figurent le diacylglycérol (DAG) et l'inositol-triphosphate (IP<sub>3</sub>). Le premier conduit à l'activation d'une protéine kinase C, le second à la production d'AMPc et au relargage des stocks intracellulaires d'ions Ca<sup>2+</sup>. Ces deux événements conduisent à la libération des deux hormones LH et FSH dans la circulation<sup>18</sup>.

**Figure 3 - Représentation schématique de l'interaction de la LHRH avec son récepteur<sup>19</sup>**



Le récepteur est vu par le dessus et les boucles visibles représentent les domaines extracellulaires reliés par les hélices transmembranaires, les cylindres s'enfonçant dans le plan de la page. La LHRH est représentée dans sa conformation repliée interagissant via pGlu/His avec Lys<sup>121</sup> (K), His avec Asp<sup>98</sup> (D), Arg avec Asp<sup>302</sup> (D) et Gly.NH<sub>2</sub> avec Asn<sup>102</sup> (N) du récepteur.

La LHRH naturelle est produite par l'hypothalamus de façon cyclique (toutes les 1-4 heures) ce qui assure une sécrétion de LH et de FSH. En effet une stimulation continue des récepteurs par un agoniste conduit à une période d'hypersécrétion transitoire suivie d'une désensibilisation et d'un arrêt durable de la sécrétion des hormones gonadotropes. Cette désensibilisation se traduit notamment par une diminution du nombre de récepteurs des cellules gonadotropes (down regulation).

L'activité périphérique antiproliférative des analogues de la LHRH reposerait sur un tout autre mécanisme de transduction qui conduirait à une perturbation de la production des facteurs de croissance et du métabolisme des MAP kinases qui interviennent dans la régulation de la prolifération cellulaire. Cette différence pourrait également être due à l'existence du récepteur de type II chez l'homme dont il a été déterminé chez l'animal qu'il avait un mécanisme de transduction différent<sup>8, 14</sup>.

### III - Les Analogues de la LHRH

Depuis sa découverte, plusieurs milliers d'analogues, aussi bien agonistes qu'antagonistes, de la LHRH ont été synthétisés. De part leurs propriétés d'activation ou bien d'inhibition de la sécrétion des hormones gonadotropes, les analogues de la LHRH possèdent un vaste champ d'applications thérapeutiques : endométrioses, contraception, induction de l'ovulation, fibromes utérins, cancers hormonodépendants...

#### 1 - Les agonistes de la LHRH

Les agonistes ont été les premiers analogues de la LHRH à être synthétisés et utilisés en thérapeutique.

##### 1.1 – Structures actives

La LHRH naturelle est dotée d'une demi-vie relativement courte (environ 4 minutes) du fait de son attaque par les enzymes protéolytiques. Les chimistes ont donc travaillé sur un certain nombre de modifications de la molécule naturelle dans le triple but d'augmenter :

- sa durée de vie,
- son affinité pour le récepteur et
- son pouvoir de diffusion dans les tissus par adjonction de radicaux lipophiles.

Dans la molécule native, la formation d'une liaison hydrogène entre les chaînes latérales des acides aminés Tyr<sup>5</sup> et Arg<sup>8</sup> rapproche les deux extrémités de la molécule. Ceci constituerait une conformation favorable pour l'interaction avec le récepteur par la création d'un repliement de type  $\beta$ -II<sup>16</sup>.

Des modifications chimiques au sein de cette structure et plus particulièrement au niveau des acides aminés 6 et 10 ont permis la synthèse d'analogues hyperactifs ou 'superagonistes' de la LHRH.

**Tableau 1 – Structure des principaux agonistes de la LHRH** (Substitutions des aminoacides en position 6 et 10 de la LHRH native)

Aminoacides substitués		DCI	Spécialités
position 6	position 10		
DSer(tBu)	NEt	Buséreline <sup>20</sup>	Supréfact® (acétate) 1986* (Hoechst)
DSer(tBu)	$\alpha$ -AzaGly	Goséreline <sup>21</sup>	Bigonist® (acétate) 1993 (Cassenne)
DTrp	NM	Triptoréline <sup>22</sup>	Zoladex® (acétate) 1988 (Zeneca)
DLeu	NEt	Leuproréline,	Décapeptyl® 1986 (Ipsen / Biotech)
		Leuprolide <sup>23</sup>	Enantone® 1988 (Takeda)
D2Nal	NM	Nafaréline <sup>24</sup>	Lucrin® 1986 (Abbott)
			Synarel® 1990 (Syntex)

NEt : éthylamide, NM : non modifiée par rapport à la LHRH native, D2Nal : D-2-naphthylalanine,

$\alpha$  -AzaGly : NH-NH-CO, \* date de mise sur le marché en France.

Chaque peptide contient au niveau de sa structure des sites qui sont les points d'attaque des enzymes protéolytiques de dégradation. L'introduction à ces emplacements d'acides aminés dextrogyres avec une chaîne latérale plus longue ou plus volumineuse diminue l'action protéolytique des enzymes et prolonge ainsi la durée d'action. La glycine en position 6 a donc

été remplacée par divers acides aminés dextrogyres : D-tryptophane, D-leucine, D-alanine modifiée, D-sérine. De telles substitutions et notamment la configuration de l'acide aminé en position 6 stabilise la structure en feuillet  $\beta$  favorable à l'activité. Par ailleurs des modifications de la partie C-terminale de la molécule, comme l'introduction d'un groupement éthylamide par exemple, augmente considérablement l'affinité du peptide pour le récepteur hypophysaire. L'ensemble de ces modifications a permis d'élaborer des composés de 15 à 200 fois plus puissants que la LHRH naturelle<sup>25-27</sup>.

## 1.2 - Activités biologiques et indications

Les effets biologiques d'un agoniste de la LHRH sont dépendants de son mode d'administration<sup>25</sup>. L'administration discontinue, indispensable à l'action de la LHRH, mime le schéma de sécrétion naturelle et produit une sécrétion soutenue des gonadotrophines (LH et FSH). Par contre lors d'une administration continue on observe un effet biphasique. Les premiers jours s'accompagnent d'une augmentation des taux plasmatiques de LH et des stéroïdes sexuels et dans un deuxième temps il y a un effondrement de la sécrétion de LH et de FSH et secondairement des taux plasmatiques de testostérone et d'estradiol : c'est la phase de désensibilisation. Cette deuxième phase s'installe au bout de deux à trois semaines de traitement et persiste ensuite pendant toute la durée de l'administration de l'agoniste.

L'activité stimulante des agonistes peut être utilisée dans diverses situations : exploration de la fonction hypophysaire, retard de puberté, infertilité (par stimulation de l'hormonogénèse et de la gamétogénèse).

Cependant l'effet recherché est bien plus souvent la castration chimique obtenue par administration continue. De nombreuses pathologies répondent en effet favorablement à la diminution des taux plasmatiques des stéroïdes sexuels et ce type de traitement a remplacé la castration chirurgicale, beaucoup plus traumatisante et surtout irréversible. Parmi ces pathologies on peut citer : l'endométriose, l'hirsutisme, la puberté précoce, le fibrome utérin, l'hypertrophie bénigne de la prostate, le cancer de la prostate, le cancer du sein...

Depuis la découverte en 1941 par Huggins et Hodges<sup>28</sup> de l'hormonodépendance de la plupart des cancers prostatiques, il a été prouvé que de nombreuses autres pathologies malignes pouvaient également bénéficier d'une privation d'hormones sexuelles (androgènes ou estrogènes). Mais l'action antiproliférative des agonistes de la LHRH ne s'arrête probablement pas à ce seul mécanisme. En effet chez l'homme la castration chimique induite par une stimulation hypophysaire continue induit dans un premier temps une chute de la testostérone qui est un facteur stimulant de la croissance des tumeurs prostatiques. Mais les testicules ne sont pas les seuls organes producteurs de la testostérone ; les surrénales peuvent induire des échappements à ce traitement car elles permettent d'atteindre des taux plasmatiques équivalents à 40% de ceux observés chez un homme non castré<sup>29</sup>. Malgré ce fait, l'efficacité des agonistes de la LHRH sur les tumeurs prostatiques a largement été prouvée. Cette observation, associée aux études de plus en plus nombreuses sur l'activité antiproliférative directe *in vitro* des analogues de la LHRH, confirme l'existence d'un autre mécanisme d'action<sup>8</sup>. Bien que la plupart des hypothèses soient en faveur d'une perturbation de l'expression des facteurs de croissance et de régulation de la mitose, le mécanisme exact ainsi que l'implication éventuelle des différents isotopes de récepteurs reste encore à déterminer.

La dernière grande indication des agonistes de la LHRH est représentée par son utilisation dans la reproduction médicalement assistée. En effet, permettant de réaliser une hypophysectomie

médicale physiologique et réversible, les analogues de la LHRH sont utilisés dans la préparation de l'induction de l'ovulation ; ils suppriment ainsi les risques de pics prématurés de LH qui obligent à annuler la tentative.

**Tableau 2 – Formes commerciales et indications des agonistes de la LHRH <sup>9</sup>**

<b>Nom déposé (DCI)</b>	<b>Forme galénique Voie d'administration</b>	<b>Dosage</b>	<b>Indications</b>
<b>SUPREFACT<sup>®</sup></b> (buséreléline)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solution injectable voie sous-cutanée</li> <li>• Solution nasale</li> </ul>	1 mg/ml 100 µg/dose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer de la prostate avec métastases</li> <li>• Préparation de l'ovulation pour la fécondation <i>in vitro</i></li> </ul>
<b>BIGONIST<sup>®</sup></b> (buséreléline)	Implant injectable pour voie sous-cutanée	6,6 mg (acétate)	Cancer de la prostate avec métastases
<b>ZOLADEX<sup>®</sup></b> (goséreléline)	Implant injectable pour voie sous-cutanée	3,6 mg (acétate)	Cancer du sein et de la prostate avec métastases
<b>ENANTONE LP<sup>®</sup></b> (leuproréline)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solution injectable à libération prolongée</li> <li>Voie sous-cutanée et intramusculaire</li> </ul>	3,75 mg/2 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer de la prostate avec métastases</li> <li>• Endométriose</li> </ul>
<b>LUCRIN<sup>®</sup></b> (leuproréline)	Solution injectable voie sous-cutanée	5 mg/ml	Cancer de la prostate avec métastases
<b>SYNAREL<sup>®</sup></b> (nafaréline)	Solution nasale	200 µg/dose	Endométriose
<b>DECAPEPTYL<sup>®</sup></b> (triptoréline)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solution injectable voie sous-cutanée</li> <li>• Solution injectable à libération prolongée</li> <li>Voie intramusculaire</li> </ul>	0,1 mg/ml 3,75 mg/2 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer de la prostate avec métastases</li> <li>• Préparation de l'ovulation pour la fécondation <i>in vitro</i></li> <li>• Endométriose</li> </ul>

La nature peptidique des agonistes de la LHRH et leur sensibilité aux enzymes protéolytiques interdisent toute administration orale. Ils sont disponibles sous formes d'injection retard, sous - cutanée ou intramusculaire avec une périodicité de un mois (Zoladex<sup>®</sup>, Enantone<sup>®</sup>, Decapeptyl<sup>®</sup>) ou de deux mois (Bigonist<sup>®</sup>) ou sous forme de spray nasal en pulvérisation journalière (Supréfact). Les formes retard, qui permettent d'améliorer l'observance, sont constituées soit de microcapsules (leuproréline, triptoréline) soit d'implant (goséreléline, buséreléline).

### 1.3 - Tolérance

Le principal inconvénient des agonistes de la LHRH est l'induction lors des deux à trois premières semaines de traitement d'une période d'hyperstimulation hypophysaire et donc d'une importante augmentation des taux plasmatiques des hormones sexuelles, un effet tout à fait contraire à celui recherché. Cette période dite de 'flare-up' par les Anglo-Saxons, observée chez environ 20% des patients, est caractérisée par une exacerbation transitoire des symptômes de la maladie comme par exemple une aggravation des troubles urinaires dans un cancer de la prostate. Cet inconvénient peut être évité par l'administration d'antagonistes spécifiques des hormones sexuelles sur leurs cibles périphériques mais il reste un handicap majeur dans l'utilisation des agonistes de la LHRH.

Les autres effets secondaires de ces molécules sont similaires à ceux de la castration chirurgicale : bouffées de chaleur, baisse de libido, impuissance et sécheresse vaginale, gynécomastie, ostéoporose...

## 2 - Les antagonistes de la LHRH

Le second groupe d'analogues de la LHRH est constitué par les antagonistes. Tout comme pour les agonistes, une partie de ces composés est de nature peptidique et dérive de la structure naturelle de la LHRH mais il existe une deuxième classe plus récente d'antagonistes non peptidiques qui constitue actuellement le sujet de nombreuses recherches.

Si les antagonistes de la LHRH font l'objet d'un si grand intérêt c'est qu'ils présentent **deux avantages majeurs** sur l'utilisation des agonistes :

- la diminution de la sécrétion de LH et de FSH est **immédiate**,
- la période de castration chimique obtenue n'est pas précédée d'une période d'hypersécrétion, permettant ainsi d'**éliminer le problème de 'flare-up'** rencontré avec les agonistes.

De nombreux efforts sont donc consacrés par l'industrie pharmaceutique à la mise au point de nouveaux **antagonistes** surtout **non peptidiques** car ces derniers présentent l'avantage d'être **utilisables par voie orale**.

### 2.1 – Structures actives

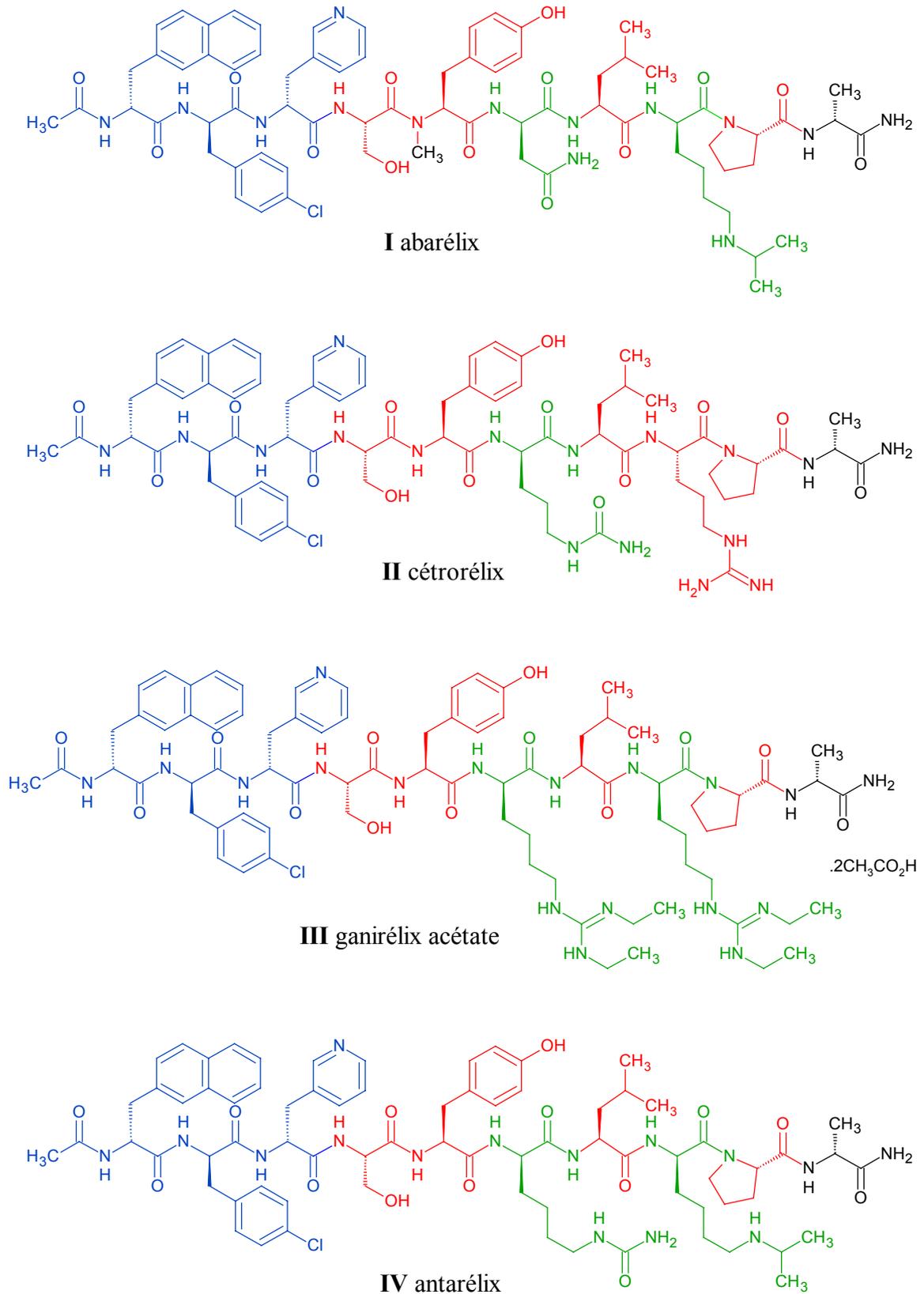
#### *a) Antagonistes peptidiques*

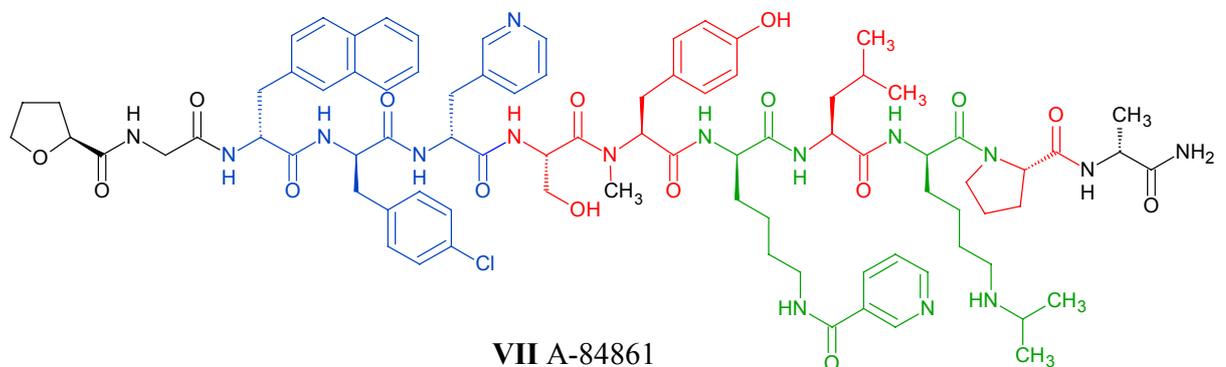
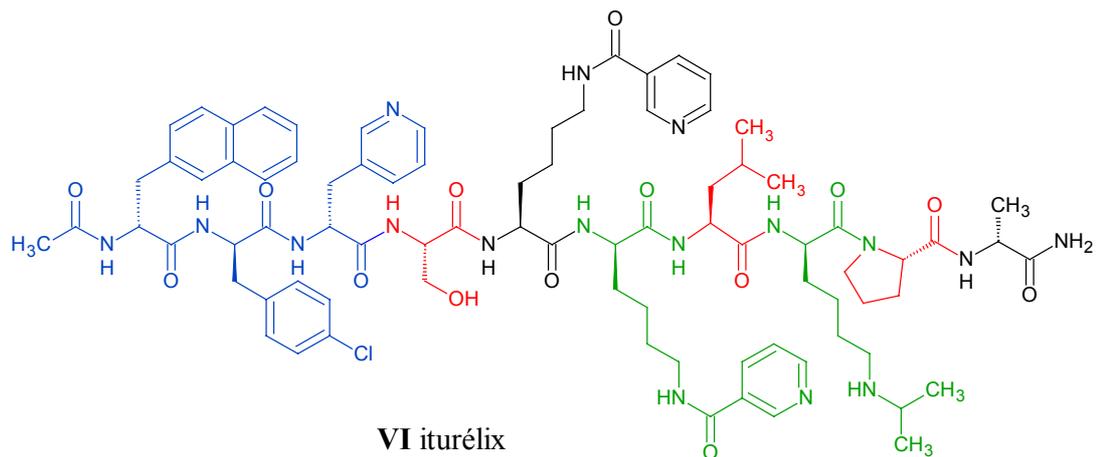
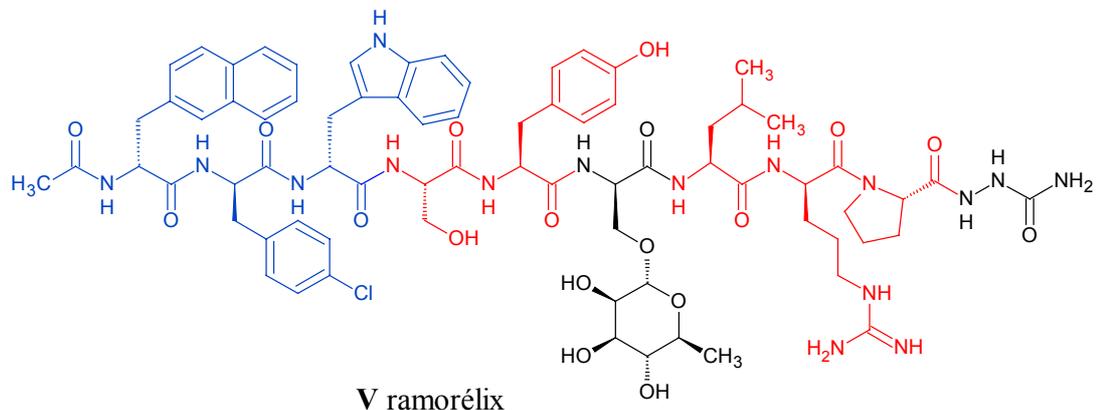
Le groupe des antagonistes de la LHRH a nécessité beaucoup plus de modifications structurales par rapport à la molécule naturelle pour obtenir des résultats satisfaisants. La plupart des composés à activité antagoniste présentent des modifications sur les acides aminés occupant les position 1, 2, 3, 6 (et/ou 8), et 10<sup>25, 26, 27</sup>.

Les molécules représentées sur la **figure 4** (p. 13-14) sont des antagonistes de la LHRH (**acides aminés présents dans la LHRH humaine**).

La partie *N*-terminale de la molécule semble jouer un rôle important sur l'activation du récepteur à la LHRH puisque la substitution des trois premiers acides aminés (pyro-Glu<sup>1</sup>, His<sup>2</sup>, Trp<sup>3</sup>) par des D-aminoacides aromatiques hydrophobes, 2-naphtylalanine (2Nal<sup>1</sup>), 4-chlorophénylalanine (4Cpa<sup>2</sup>), 3-pyridylalanine (3Pal<sup>3</sup>), permet d'obtenir des antagonistes<sup>25</sup>. L'introduction d'un groupement acétyle en position *N*-terminale a amélioré par ailleurs le profil antagoniste des analogues de la LHRH.

**Figure 4 – Structure des principaux antagonistes peptidiques de la LHRH**





Il a été démontré que la présence de **D-aminoacides hydrophobes à la place de la Gly<sup>6</sup>** (site d'hydrolyse) augmente le potentiel antagoniste des analogues de la LHRH par une meilleure adaptation à la poche hydrophobe du récepteur.

Cette tendance a notamment été confirmée par l'introduction de la D-arginine, acide aminé basique et hydrophile, fournissant un antagoniste puissant, le Nal-Arg, avec une plus grande solubilité dans l'eau. Cependant il est apparu alors un effet secondaire commun à tous les antagonistes de cette génération : une libération plus ou moins importante d'histamine provoquant des oedèmes et même des réactions anaphylactiques.

L'augmentation de l'efficacité et de la durée d'action a encore été améliorée par la présence de la D-diéthylhomoarginine (DhArg(Et<sub>2</sub>)) plus hydrophobe. De plus, l'introduction en **position 6**

et/ou 8 d'acides aminés à chaîne latérale moins basique ou non basique diminue nettement la libération d'histamine et les effets indésirables (tableau 3).

**Tableau 3 – Données pharmacologiques sur divers antagonistes peptidiques de la LHRH<sup>30</sup>**

Composé	Affinité pour le récepteur à la LHRH <sup>a</sup>	Inhibition de la libération de LH induite par le leuprolide <sup>b</sup>	Induction de la libération d'histamine <sup>c</sup>	Suppression de l'ovulation <sup>d</sup>
ganirelix	10,8	11,4	5,3-13	0,3
iturelix	10,2	10,6	261-≥300	1,5
cetorelix	9,9	10,5	1,1	3 (DE <sub>100</sub> )
antarelix			81	
abarelix	9	11	100 mg/mL	
Nal-Arg			0,17	
Nal-Glu	10,3	11,1	1,1-1,8	

<sup>a</sup>Déplacement du [<sup>125</sup>I]-leuprolide au niveau du récepteur pituitaire de la LHRH chez le rat (valeurs du pKi). <sup>b</sup>Inhibition de la libération de LH induite par le leuprolide dans des cultures de cellules pituitaires de rat (valeurs de pA<sub>2</sub>). <sup>c</sup>Induction de la libération d'histamine des macrophages péritonéaux de rat (valeur des CE<sub>50</sub> en µg/ml). <sup>d</sup>Suppression de l'ovulation chez le rat (valeurs des DE<sub>50</sub> en mg/rat s.c.).  
 Nal-Arg : [Ac-D<sup>2</sup>Nal<sup>1</sup>, D<sup>4</sup>Fphe<sup>2</sup>, DTrp<sup>3</sup>, DArg<sup>6</sup>]GnRH,  
 Nal-Glu : [Ac-D<sup>2</sup>Nal<sup>1</sup>, D<sup>4</sup>Cpa<sup>2</sup>, D<sup>3</sup>Pal<sup>3</sup>, Arg<sup>5</sup>, DGlu(AA)<sup>6</sup>, DAla<sup>10</sup>]GnRH,  
 Glu(AA) : acide 4-(p-méthoxybenzoyl)-2-aminobutyrique.

L'activité prolongée a été expliquée par la présence d'interactions électrostatiques entre les groupes phosphates, chargés négativement, de la membrane phospholipidique et la guanidine des D-Arg<sup>6</sup> chargée positivement<sup>26</sup>.

L'élimination de la basicité à la fois en positions 6 et 8 réduit de façon drastique le potentiel antagoniste de la molécule. En effet, la présence d'un site basique en position 8, correspondant à la guanidine de l'Arg<sup>8</sup>, est indispensable dans la reconnaissance de l'Asp<sup>302</sup> du récepteur membranaire<sup>19</sup>. L'interaction hormone-récepteur est en effet initiée par l'intermédiaire du groupement carboxylique de l'Asp<sup>302</sup>.

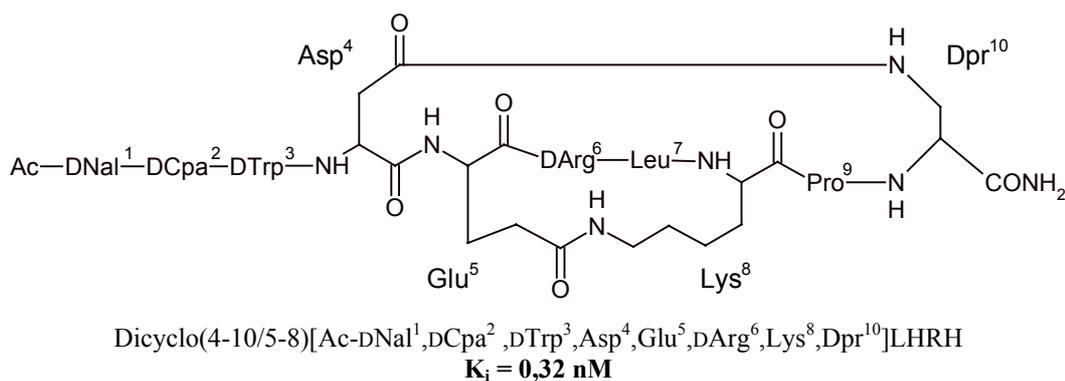
Le remplacement en position 10 de l'entité Gly-NH<sub>2</sub> par la D-Ala-NH<sub>2</sub> ou un α-azaglycinamide (NH-NH-CO-NH<sub>2</sub>) conduit aux composés les plus actifs.

Les études actuelles visent à améliorer le caractère hydrosoluble des molécules, tout en conservant l'activité antagoniste et la faible libération d'histamine, dans le but de résoudre les problèmes liés à la biodisponibilité et à la formulation du principe actif. C'est le cas pour l'antarélix, l'abarélix, le ganirélix et le ramorélix.

Des études conformationnelles ont démontré qu'une structure peptidique de LHRH à hélice β, mettant en jeu les acides aminés 5 à 8 (Tyr-Gly-Leu-Arg) était favorable à la liaison au récepteur<sup>31,32</sup>. Des peptides simplifiés antagonistes<sup>26</sup> ont également été élaborés sur la base du térapeptide constitué par les résidus Tyr<sup>5</sup>-Gly<sup>6</sup>-Leu<sup>7</sup>-Arg<sup>8</sup>.

Plusieurs études récentes<sup>33</sup> se sont attachées à déterminer l'importance de la conformation spatiale en testant les potentialités antagonistes de peptides cycliques. Il s'est avéré que certains peptides bloqués sous forme de monocycles (1-3) ou de bicycliques (1-5/4-10), (4-10/5-8), (1-3/4-10) possédaient une très bonne affinité pour le récepteur (**figure 5**). Mais l'intérêt de ces études ne s'arrête pas là car elles pourraient permettre également d'obtenir des composés plus résistants aux enzymes protéolytiques et donc virtuellement utilisables par voie orale malgré leur nature peptidique. Enfin l'élucidation de la conformation tridimensionnelle de ces peptides relativement figés pourra permettre de rationaliser et de faciliter la conception d'un modèle d'interaction ligand-récepteur.

**Figure 5 – Exemple d'antagoniste peptidique cyclisé<sup>33</sup>**

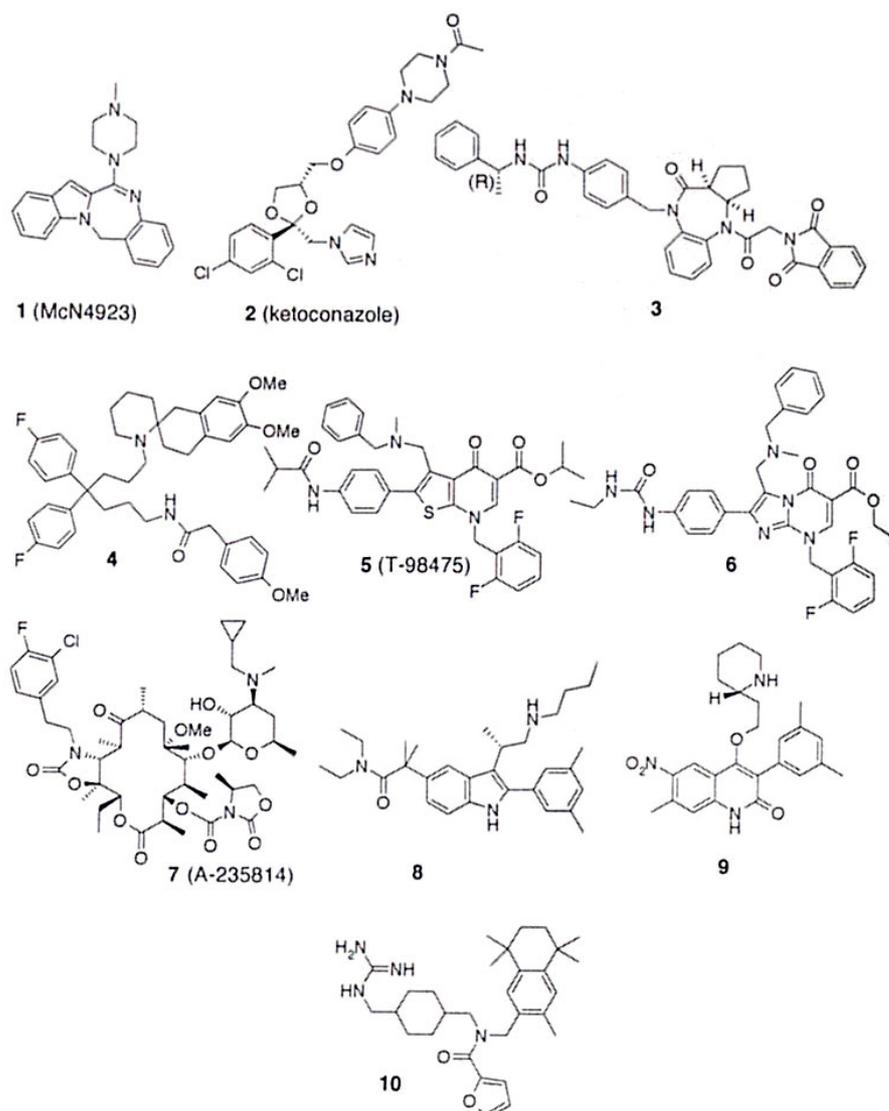


### ***b) Antagonistes non peptidiques***

A cause de leur potentiel commercial, le développement des antagonistes de la LHRH a fait l'objet de recherches intensives de la part de l'industrie pharmaceutique. Beaucoup de ces résultats ne sont pour l'instant disponibles que dans des brevets, bien que quelques publications commencent à émerger dans la littérature scientifique. Un certain nombre des différentes structures qui ont manifesté un potentiel antagoniste de la LHRH sont représentées sur la **figure 6** (p. 17).

Le premier antagoniste non peptidique semble avoir été exposé dans un brevet par Ho (McNeilab Inc.)<sup>34</sup>. Le composé McN4923 **1** est un dérivé tétracyclique à structure indolobenzodiazépine qui, administré à une dose de 0,5 mg/kg, bloque l'ovulation chez le rat.

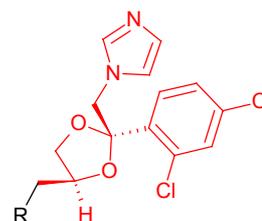
Figure 6 – Structures d’antagonistes non peptidiques de la LHRH <sup>35</sup>



De *et al.* ont montré que le kétoconazole **2** (Nizoral<sup>®</sup>)<sup>36</sup>, un antifongique imidazolé inhibiteur de la biosynthèse des stéroïdes hormonaux (inhibiteur d’enzymes à cytochromes P-450), présente une affinité de liaison faible ( $CI_{50}=2 \mu M$ ) mais compétitive pour le récepteur de la LHRH, chez le rat. Ils ont donc synthétisé quelques analogues structuraux du kétoconazole et ont testé leur affinité de liaison compétitive pour ce récepteur avec le [<sup>125</sup>I]leuprorélide comme radioligand. Les  $CI_{50}$  obtenues restent de l’ordre de 0,48 à 2,00  $\mu M$  pour les composés les plus actifs (**tableau 4**).

Tableau 4 – Analogues structuraux du kétoconazole

R	$CI_{50}$ ( $\mu M$ )
NH-LHis-LpyroGluCBz	2,00
NH-LHis-LProCO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CHPh <sub>2</sub>	0,48
NH-LHis-LPro-LTrpCO <sub>2</sub> <i>i</i> Pr	0,50



Le clonage et l'expression du récepteur humain à la LHRH ont rendu possible un screening rapide de nombreuses petites molécules aux structures variées potentiellement chefs de file de séries antagonistes<sup>13</sup>. Ainsi les laboratoires pharmaceutiques Takeda ont décrit des benzodiazépines **3**<sup>37</sup>, des spiro-amines **4**<sup>38</sup>, des thiénoypyridones **5**<sup>39</sup>, et plus récemment des imidazolo[1,2-*a*]pyrimidin-5-ones **6**<sup>40</sup>. Les laboratoires Abbott ont rapporté les études effectuées sur des dérivés de l'érythromycine A **7**<sup>41</sup>. Quant aux laboratoires Merck ils ont décrit, dans plusieurs brevets et publications, deux séries basées sur un noyau indole **8**<sup>42</sup> ou quinolone **9**<sup>43</sup>. Une autre contribution a été apportée dans ce domaine par Alanex Corp qui a développé le composé **10**<sup>44</sup>.

Contrairement aux analogues peptidiques qui ont pour la plupart des affinités pour le récepteur quelle que soit l'espèce, ces petites molécules peuvent faire preuve d'une grande sélectivité. Par exemple le composé **4** se lie au récepteur chez le rat avec une haute affinité (CI<sub>50</sub>= 9 nM) mais chez l'homme cette affinité est beaucoup plus faible (CI<sub>50</sub>= 400 nM). Inversement des composés tels que **5** sont hautement spécifiques du récepteur humain (CI<sub>50</sub>= 0,2 nM) comparé à celui du rat (CI<sub>50</sub>= 60 nM). Ces différences mettent en exergue les difficultés d'élaboration d'un modèle représentatif d'évaluation *in vivo* de ces molécules.

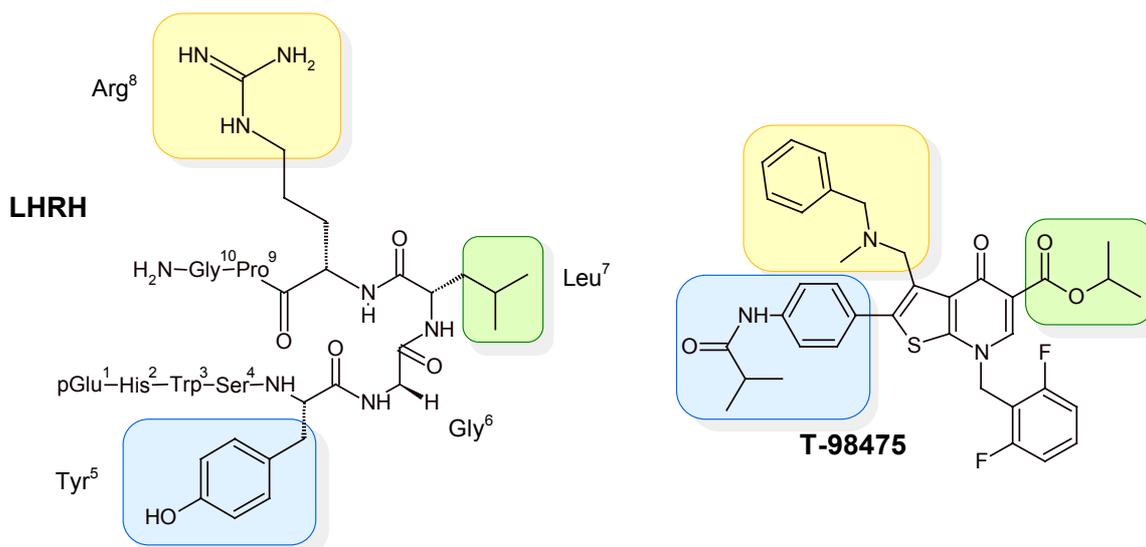
Il apparaît qu'une très grande variété de structures chimiques peut être à l'origine de molécules ayant une forte affinité pour le récepteur à la LHRH. Ceci suggère que ce n'est pas le squelette de la molécule qui revêt une importance majeure mais plutôt le **positionnement tridimensionnel d'éléments clés complémentaires du site de liaison au récepteur**.

Comme nous l'avons déjà vu, plusieurs interactions entre les acides aminés de la LHRH et de son récepteur ont été mises en évidence. Il a donc été postulé que les divers pharmacophores présents sur ces molécules non peptidiques pouvaient reproduire ces mêmes interactions en **mimant les divers résidus aminoacides impliqués**.

Toutefois il est probable qu'au moins une partie de ces antagonistes non peptidiques puisse établir de nouvelles interactions et ne recouvrir que partiellement le site de liaison naturel du récepteur à la LHRH.

Cho *et al.*<sup>39</sup> sont à l'origine d'une étude comparative entre les caractéristiques communes de ligands peptidiques et non peptidiques qui ont conduit à la découverte et à l'optimisation du composé T-98475 **5** doté d'une affinité subnanomolaire pour le récepteur humain à la LHRH. Leur hypothèse est que cette petite molécule mime les résidus compris dans le repliement β de la LHRH et que les groupements *N*-phénylisobutyramide et ester correspondraient respectivement aux chaînes latérales de la Tyrosine-5 et de la Leucine-7. L'introduction d'un centre basique potentiellement équivalent à l'arginine-8 a également conduit à une augmentation de l'affinité (**figure 7** p. 19).

**Figure 7 – Relations structurales envisagées entre la LHRH naturelle et T-98475<sup>39</sup>**



La plupart des interactions d'antagonistes non peptidiques avec des résidus spécifiques du récepteur restent encore à élucider et l'utilisation de récepteurs ayant subi des mutations spécifiques semble un outil précieux dans la compréhension des mécanismes d'interaction ligand-récepteur.

## 2.2 - Activité biologique et indications

Les antagonistes des récepteurs à la LHRH entrent en compétition avec l'hormone naturelle au niveau des récepteurs hypophysaires et inhibent **directement** la sécrétion de gonadotrophines (LH, FSH). La diminution maximale du taux sérique de testostérone est par exemple atteinte en seulement 6 à 12 heures. L'intensité du blocage est dose dépendant et complètement réversible en 24 à 72 heures. Leur utilisation permet également **d'éviter le phénomène de 'flare-up'** car ils ne conduisent pas comme les agonistes à une période transitoire d'hyperstimulation.

En ce qui concerne l'activité directe périphérique et notamment antiproliférative des antagonistes de la LHRH, il s'est avéré qu'ils pouvaient paradoxalement être aussi efficaces sur certaines lignées cellulaires que les agonistes<sup>8</sup>. Le mécanisme d'action de cette activité n'étant pas élucidé complètement, il est difficile d'apporter une explication définitive à ce sujet. Toutefois une hypothèse consiste à considérer que l'activité antiproliférative ou une partie de cette activité pourrait être attribuée aux récepteurs de type II de la LHRH. Comme chez l'animal il a été démontré que certains antagonistes des récepteurs de type I pouvaient se comporter comme des agonistes des récepteurs de type II<sup>45</sup>; il est possible que ce soit une activité agoniste sur les récepteurs de type II (non encore isolés chez l'homme) qui soit à l'origine de l'activité antiproliférative.

Les antagonistes sont utilisables a priori dans toutes les indications où les agonistes sont employés pour obtenir un état de castration chimique. Leur développement ayant pris du retard à cause des effets secondaires des premières générations de composés, liés à la libération d'histamine, ils ne sont encore employés que dans un nombre limité d'indications. Le **tableau 5** résume l'état d'avancement de l'évaluation clinique et les indications thérapeutiques approuvées des principaux antagonistes.

Il est à noter que pour l'instant aucun **antagoniste non peptidique n'a encore dépassé le stade des études précliniques**. Leur apparition en thérapeutique devrait avoir lieu dans les années à venir.

**Tableau 5 – Indications ou évaluations cliniques des principaux antagonistes de la LHRH**

<b>Composé (société)</b>	<b>Statut</b>
Abarélix (Praecis) <sup>46</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer de la prostate (USA)</li> <li>• Endométriose, essais cliniques de phase II</li> </ul>
Acyline (NICHHD) <sup>47</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Essais cliniques de phase I</li> </ul>
Antarélix (Zentaris) <sup>48</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer de la prostate, essais clinique de phase I</li> <li>• Reproduction assistée</li> </ul>
Cetrorélix <sup>48</sup> (Zentaris / Serono)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Essais cliniques de phase II pour hypertrophie bénigne de la prostate, cancer de la prostate et cancer ovarien</li> </ul>
Ganirélix (Organon) <sup>30</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reproduction assistée</li> </ul>
Iturélix (Serono) <sup>50</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reproduction assistée, essais cliniques de phase II</li> </ul>
Tévérélix (Zentaris) <sup>51</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Essais cliniques de phase I</li> </ul>

Tout comme les agonistes, les antagonistes utilisés en thérapeutique le sont sous forme d'injections parentérales retard (SC, IM) ou sous forme d'implants à libération prolongée.

Les possibilités de nombreuses indications sont explorées pour les antagonistes de la LHRH :

**Chez la femme :**

syndrome d'hyperstimulation ovarien,  
syndrome ovarien polycystique,  
endométriase,  
cancer ovarien, endométrial, du sein,  
mammographie.

**Chez l'homme :**

hypertrophie bénigne de la prostate,  
cancer de la prostate,  
contraception masculine.

**Pédiatrie :**

puberté précoce,  
retard de puberté.

**Divers :**

adénome pituitaire,  
protection gonadique lors d'irradiation ou de chimiothérapie,  
effet antiprolifératif direct,  
vectorisation de cytotoxiques.

## 2.3 - Tolérance

L'atout majeur en terme de tolérance des antagonistes sur les agonistes de la LHRH est la disparition de la période de 'flare-up'. Par ailleurs leur activité étant plus rapide à se manifester et à s'estomper, leur maniement est également plus aisé.

La dernière génération d'antagonistes de la LHRH a un potentiel de libération d'histamine assez faible, évitant ainsi les risques de réactions anaphylactiques graves. Cependant un effet secondaire assez fréquent consiste en une réaction locale inflammatoire au site d'injection qui régresse en une heure.

Les autres effets secondaires sont les mêmes que pour les agonistes et sont attribuables à l'hypoestrogénisme chez la femme et l'hypoandrogénisme chez l'homme (bouffées de chaleur, diminution de la libido, changements d'humeurs...)

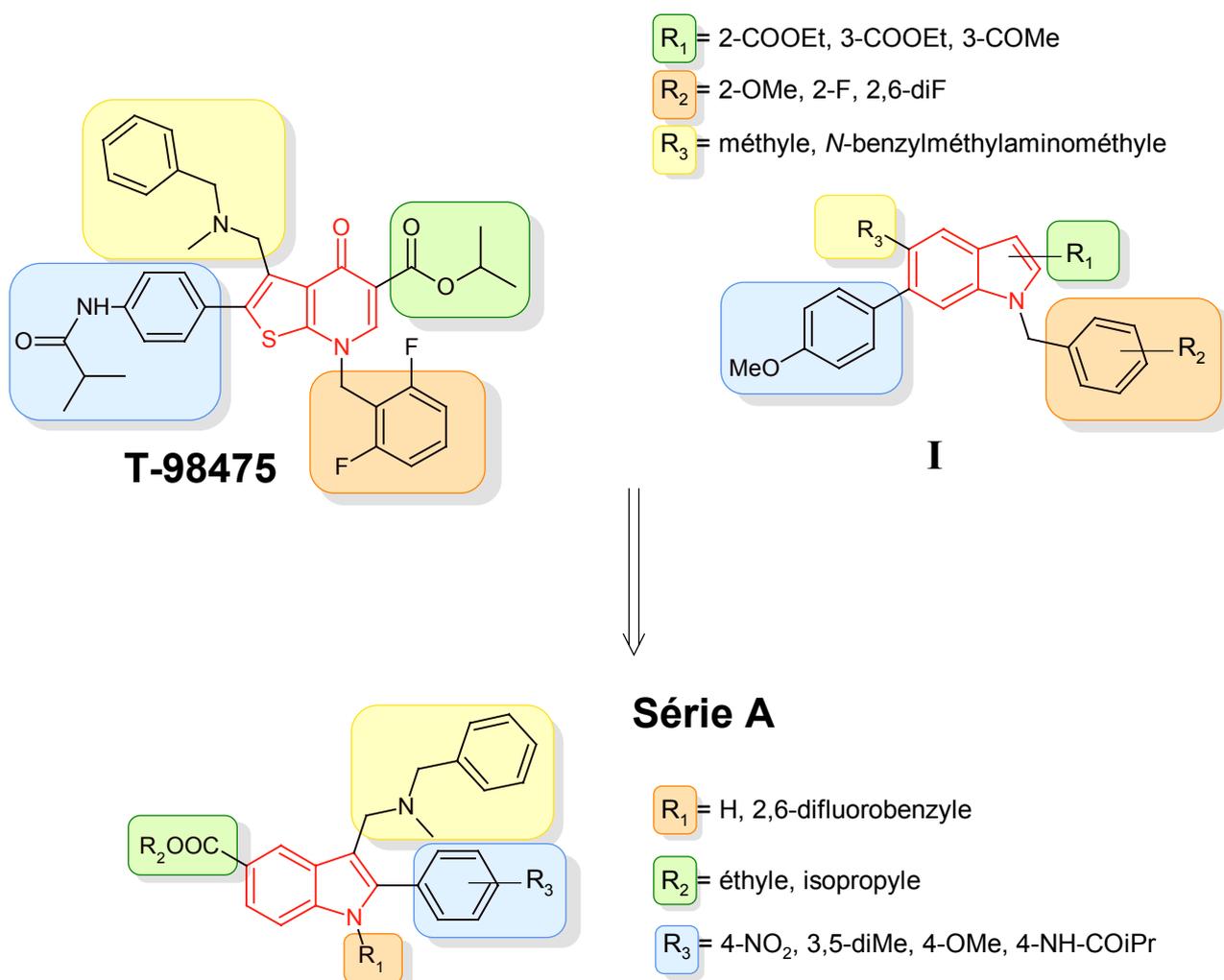
L'expérience clinique indique pour l'instant que les antagonistes de la LHRH sont des molécules plutôt bien tolérées.

## B – Schéma synoptique de la pharmacomodulation envisagée

Les chapitres suivants décrivent la synthèse de trois séries de composés indoliques ou dérivés du noyau indolique. Ces molécules ont été conçues à partir de structures qui ont déjà prouvé leur potentialité en tant qu'antagonistes de la LHRH. Ces structures ont été modifiées pour déterminer l'influence sur les résultats pharmacologiques du remplacement de certains motifs des molécules initiales.

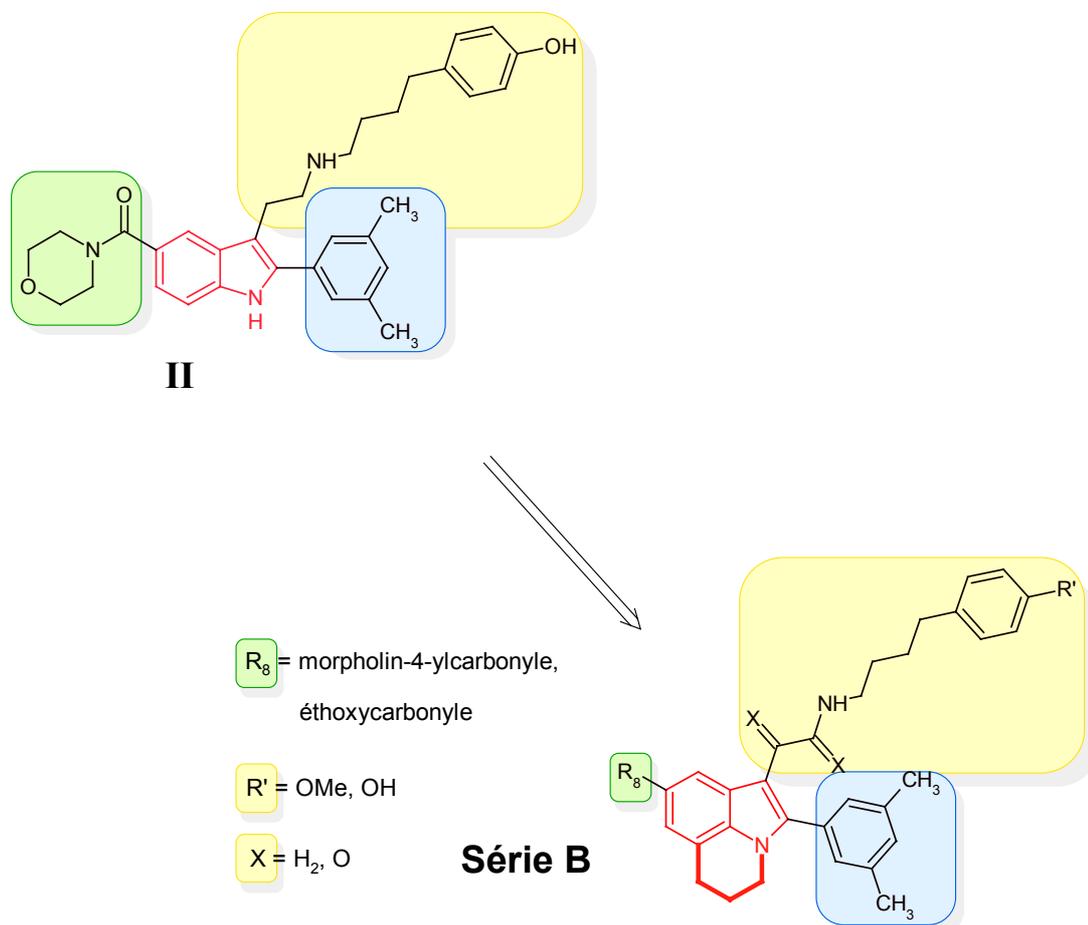
Nous basant sur les travaux des laboratoires Takeda qui avaient antérieurement abouti à la synthèse du **T-94875**, peptidomimétique antagoniste de la LHRH<sup>39</sup>, la série de composés **I** avait été élaborée en remplaçant le noyau **4-oxothiéno[2,3-*b*]pyridine** par l'**indole**<sup>52</sup>. Ces composés s'étant révélés peu actifs lors des tests pharmacologiques nous avons alors décidé d'entreprendre la synthèse des composés formant la **série A**, analogues des composés **I**, mais où **sur le noyau indolique, les positions des différents substituants sont inversées**.

Figure 8– Série A



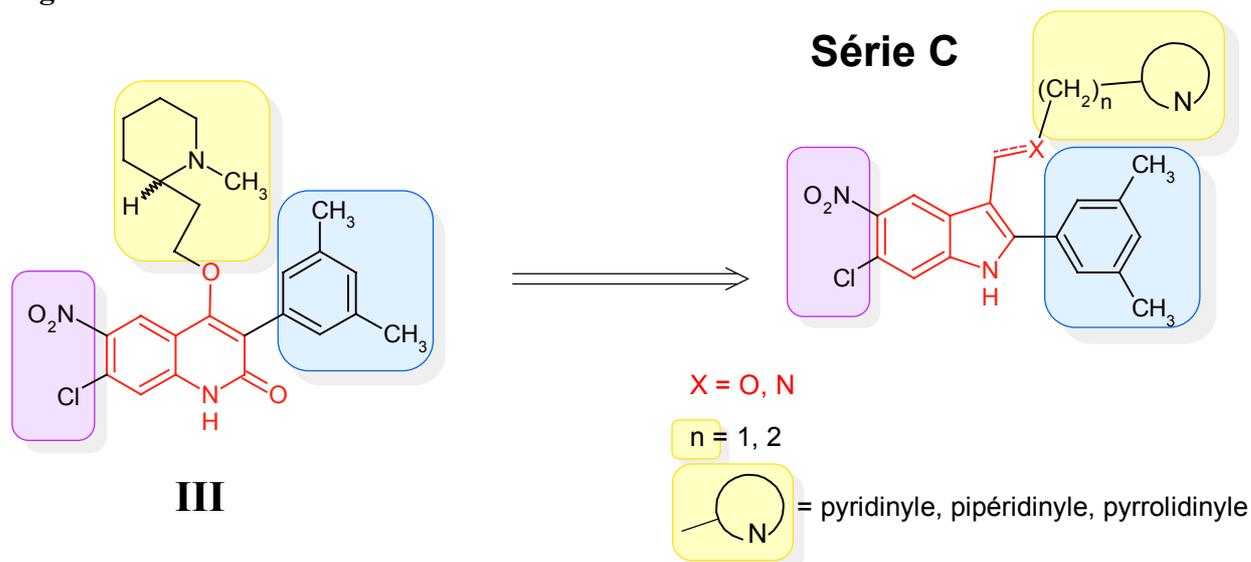
Les laboratoires Merck ayant publié de nombreux travaux sur des composés tels que la molécule **II**<sup>42e</sup>, nous avons envisagé la synthèse de la **série B**. Dans cette série le noyau **indolique** est remplacé par un noyau **5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoléine**, ce qui nous permettra de mesurer l'influence de l'introduction du pont carboné entre l'azote indolique et l'homocycle. La chaîne aminoalkyle du composé **II** sera parfois remplacée par une fonction **glyoxamide**.

**Figure 9 – Série B**



Enfin, toujours d'après des molécules issues des travaux de Merck dans le domaine des antagonistes non peptidiques de la LHRH, nous avons également décidé de synthétiser une **série C** de composés où le noyau **quinolone**<sup>43a</sup> de la molécule **III** est remplacé par un **indole**.

**Figure 10 – Série C**



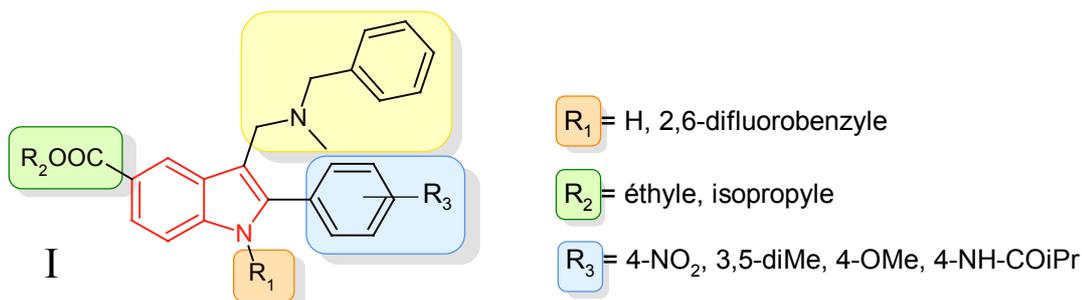
- Partie 1 -  
**Série A**

# PARTIE THEORIQUE

## A – Aperçu bibliographique

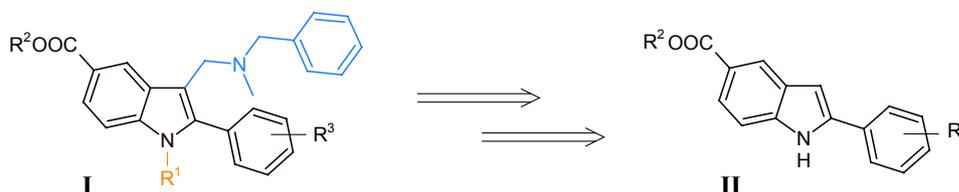
Nous décrivons dans le présent chapitre les travaux de synthèse et de pharmacomodulation mis en œuvre pour l'accès aux dérivés indoliques de structure générale **I** (**figure 1**).

**Figure 4 - Série A**



Une analyse rétrosynthétique (**figure 2**) permet d'envisager l'accès aux composés **I** par l'intermédiaire des 2-arylindoles **II**. Une réaction de **Mannich en position 3** et une **benzylation sur l'azote indolique** vont clore la séquence réactionnelle.

**Figure 2 - Rétrosynthèse**

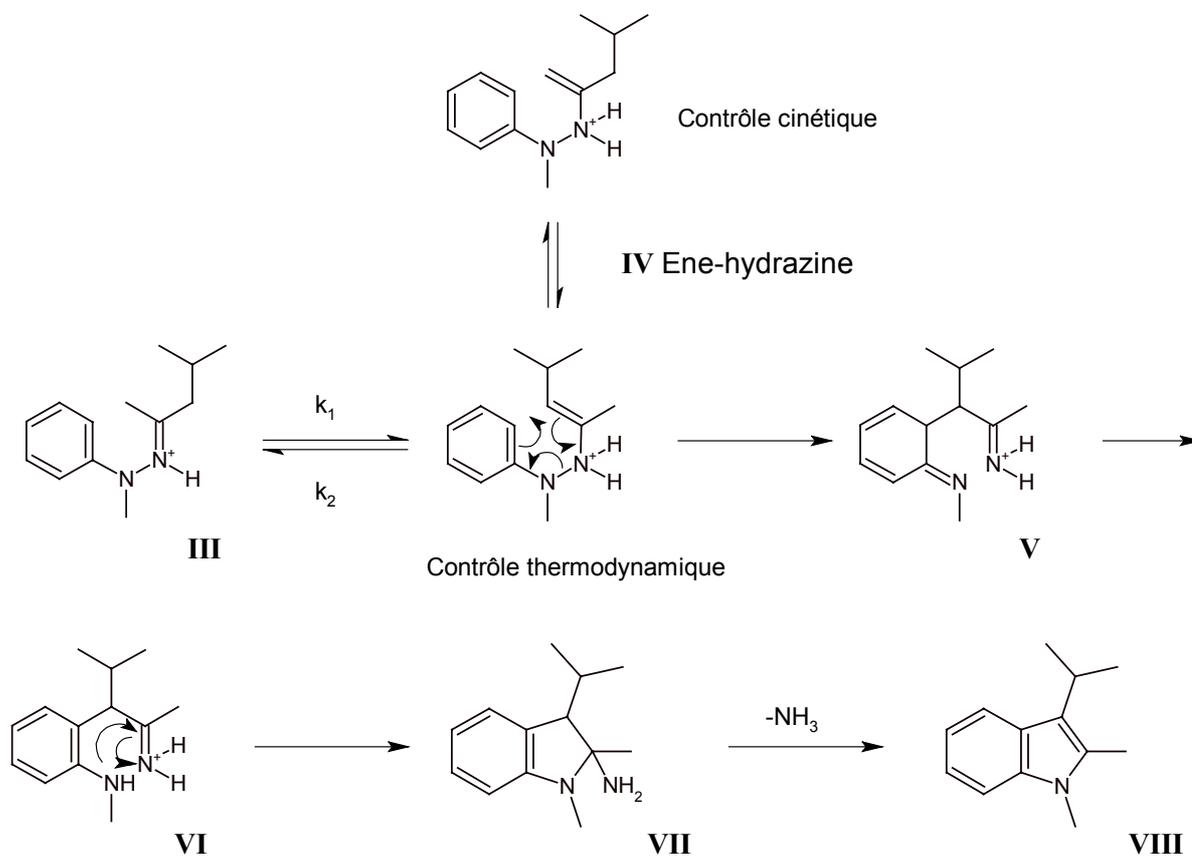


Il reste à déterminer la voie d'accès à notre intermédiaire clé de structure indolique **II**. Les voies de synthèse du noyau indolique sont très nombreuses<sup>53,54</sup>, mais notre intérêt s'est porté sur deux d'entre elles permettant d'accéder directement à des composés indoliques arylés en position 2.

## I – Synthèse indolique de Fischer

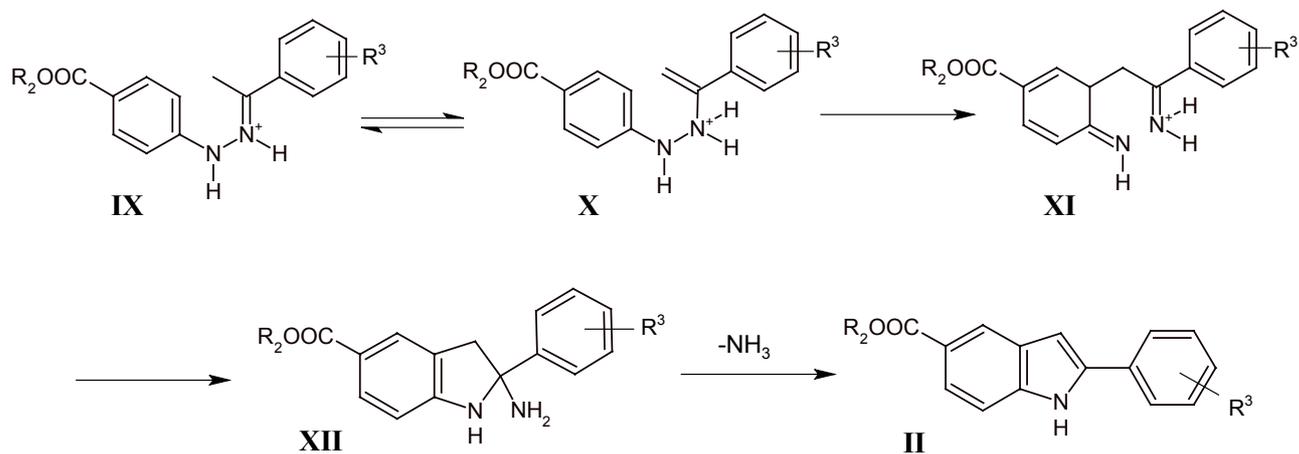
La synthèse de Fischer repose sur la condensation d'une hydrazine et d'un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone) et l'hétérocyclisation de l'hydrazone intermédiaire formée. Elle est sans doute l'une des voies de synthèse du noyau indolique les plus anciennes et les plus étudiées. Hugues et Zhao<sup>55</sup> ont mis en évidence le mécanisme de la réaction catalysée par un acide faible ou une solution diluée d'acide fort dans l'éthanol (**figure 3**) : l'indolisation comporte dans une première étape une protonation de l'azote de l'enchaînement imine de l'hydrazone **III** suivie d'une tautomérisation sous forme ène-hydrazone **IV**. Le réarrangement sigmatropique [3,3] est l'étape déterminante de la vitesse de réaction qui va favoriser l'obtention de l'isomère ènehydrazone thermodynamiquement plus stable. Une réaromatisation de **V** se produit *via* une prototropie pour former une amine qui va attaquer l'imine protonée **VI** élaborant la 2-amino-indoline **VII**. Le départ d'ammoniac permet l'aromatisation du cycle pentagonal conduisant au composé indolique **VIII**.

Figure 3 – Mécanisme général de la cyclisation de Fischer en présence d'un acide faible



Dans le cas d'une phénylhydrazone possédant un noyau benzénique substitué par un groupement électroattracteur (tel un nitro) le réarrangement sigmatropique [3,3] est défavorisé et le rendement de l'hétérocyclisation reste faible<sup>56</sup>.

Figure 4 – Obtention de l'intermédiaire II par cyclisation de Fischer

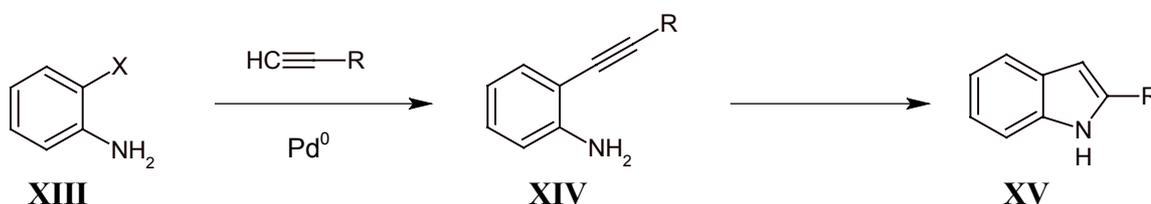


L'application de la cyclisation de Fischer à la synthèse de l'intermédiaire **II** constitue un cas relativement simplifié. En effet l'hydrazone **IX** ne peut former qu'une seule hydrazine **X** qui elle-même ne peut former qu'un seul composé **XI** étant donnée la symétrie de l'aniline. L'élimination d'une molécule d'ammoniac du composé **XII** conduit au dérivé indolique **II**.

## II – Synthèse indolique par cyclisation de 2-aryléthynylaniline

Cette stratégie de synthèse est dérivée de la synthèse indolique de Yamanaka – Sakamoto<sup>57</sup> basée sur le couplage pallado-catalysé d'un acétylénique vrai avec une *ortho*-haloaniline **XIII**.

L'*ortho*-alcynylaniline **XIV** se cyclise ensuite pour donner le noyau indolique **XV**, spontanément, ou sous l'effet d'un catalyseur palladié ou d'ions fluorure.



X = Br, I

R = alkyle, aryle, triméthylsilyle...

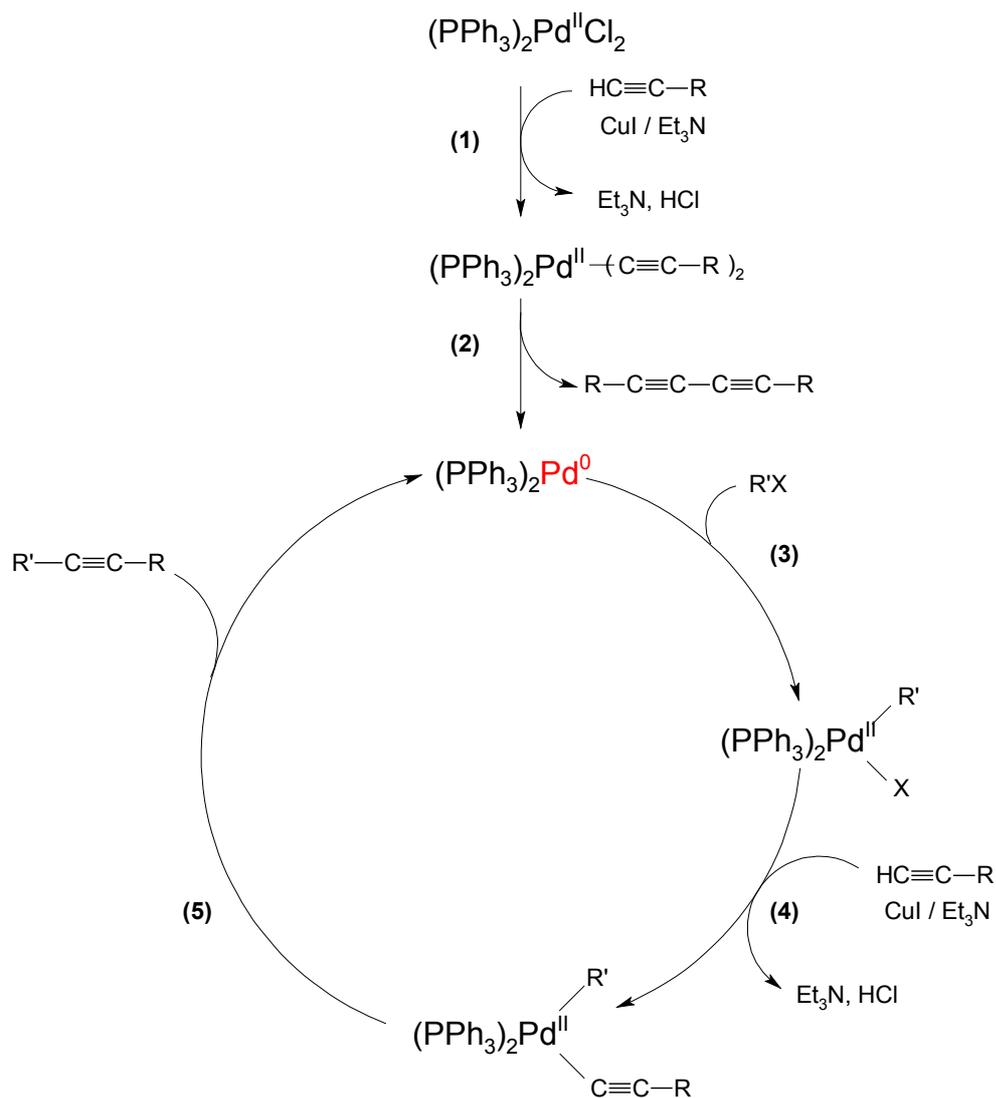
### 1 – Couplage

En 1975, Sonogashira *et al.*<sup>58</sup> ont décrit pour la première fois la synthèse d'acétyléniques bisubstitués par couplage d'acétyléniques vrais et d'halogénoaryles ou halogénoalcényles. Ce couplage, basé sur l'utilisation d'un complexe palladié au degré d'oxydation II et d'iodure de cuivre, présente l'avantage sur d'autres réactions, comme le couplage de Castro<sup>59</sup>, de fournir de très bon rendements avec des conditions réactionnelles très douces. Les applications de cette réaction ont été multiples dans la synthèse d'acétyléniques mais aussi de nombreux hétérocycles comme l'indole, le benzofurane<sup>60</sup>, etc...

Le mécanisme tel qu'il a été proposé par Sonogashira est le suivant (**figure 5**, p. 30)<sup>58</sup> : bien que le palladium au degré d'oxydation 0 soit l'espèce réactive, c'est un complexe de chlorure de palladium II qui est utilisé. Le catalyseur doit donc subir une réduction avant d'être introduit dans le cycle de catalyse. Sous l'influence de l'iodure de cuivre, et probablement par un phénomène de transmétallation, les deux atomes de chlore du complexe sont substitués par deux molécules d'acétylénique (**1**). L'acide chlorhydrique formé est capté par la triéthylamine qui sert de solvant. Une étape d'élimination réductrice libère ensuite les deux molécules d'acétyléniques, sous forme d'une molécule de structure diyne, et le palladium réduit à son degré 0 d'oxydation (**2**).

Le catalyseur réduit subit ensuite une addition oxydante du dérivé halogéné à coupler (**3**). L'halogène est substitué par une molécule d'acétylénique toujours par l'action de l'iodure de cuivre et de la triéthylamine (**4**). L'étape finale d'élimination réductrice libère le produit de couplage et le catalyseur sous sa forme réduite prête à être réengagée dans le cycle (**5**).

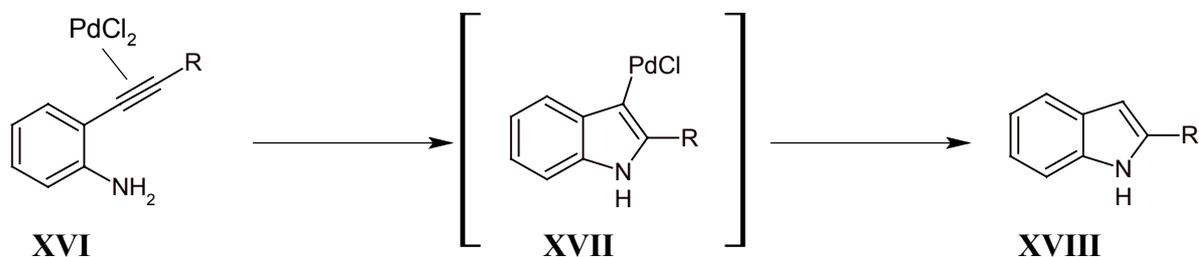
Figure 5 – Cycle catalytique de la réaction de couplage de Sonogashira<sup>58</sup>



Les réactions de couplage sont réalisées le plus souvent à température ambiante bien qu'un léger chauffage pour les dérivés bromés soit parfois nécessaire. L'élimination de l'oxygène des solvants et le maintien sous atmosphère inerte améliorent les rendements dans certains cas, mais ces précautions sont ici, la plupart du temps, inutiles et les produits de couplage sont obtenus avec de très bons rendements en seulement une à deux heures.

## 2 – Cyclisation

Bien que la cyclisation puisse être spontanée et obtenue par simple chauffage<sup>61</sup>, elle est plus souvent catalysée par le chlorure de palladium<sup>62</sup> ou des ions fluorure (fluorure de tétrabutylammonium)<sup>63</sup>. L'emploi de l'iodure de cuivre tel que décrit dans la synthèse indolique de Castro est également possible<sup>59</sup>.

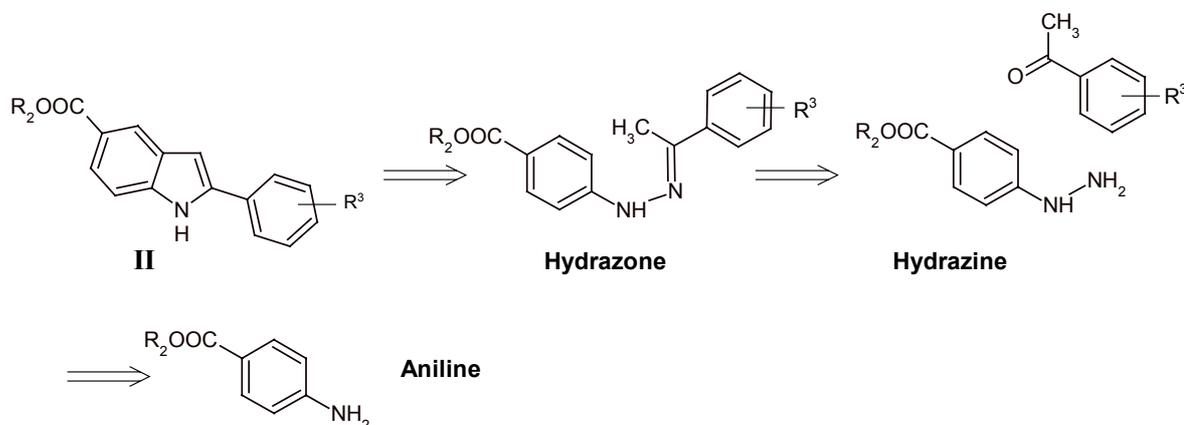


La coordination du chlorure de palladium avec la triple liaison du composé **XVI** facilite l'attaque nucléophile de l'azote et la formation de l'intermédiaire **XVII**. Ce dernier se décompose ensuite pour libérer l'indole **XVIII** et le chlorure de palladium.

## B – Travaux réalisés

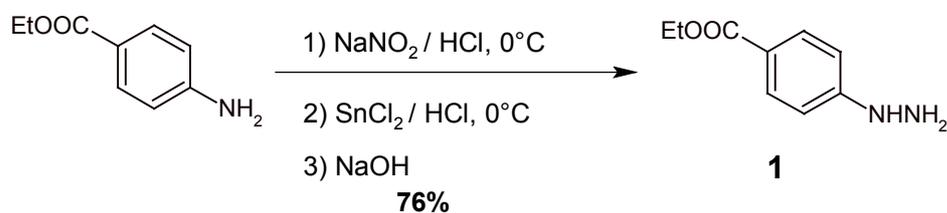
### I – Synthèse par cyclisation de Fischer

La première rétrosynthèse envisagée pour atteindre l'intermédiaire **II** est donc la suivante :



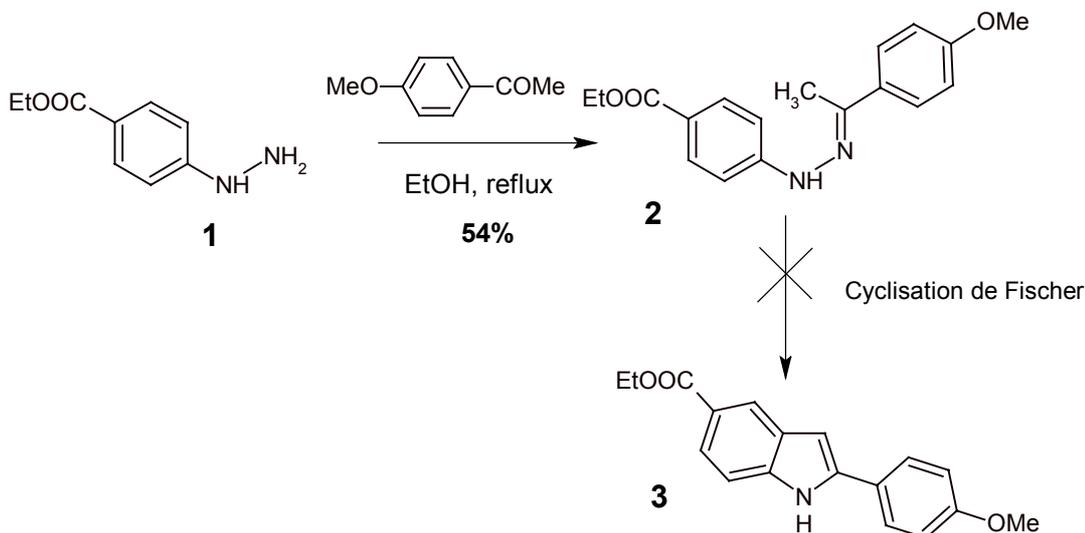
#### 1 – Obtention de l'hydrazine

La première étape de la synthèse consiste en l'obtention de l'hydrazine à partir de l'aniline correspondante. La diazotation du 4-aminobenzoate d'éthyle s'effectue par l'action du nitrite de sodium en milieu chlorhydrique, puis le sel de diazonium obtenu est réduit par le couple chlorure d'étain / acide chlorhydrique.

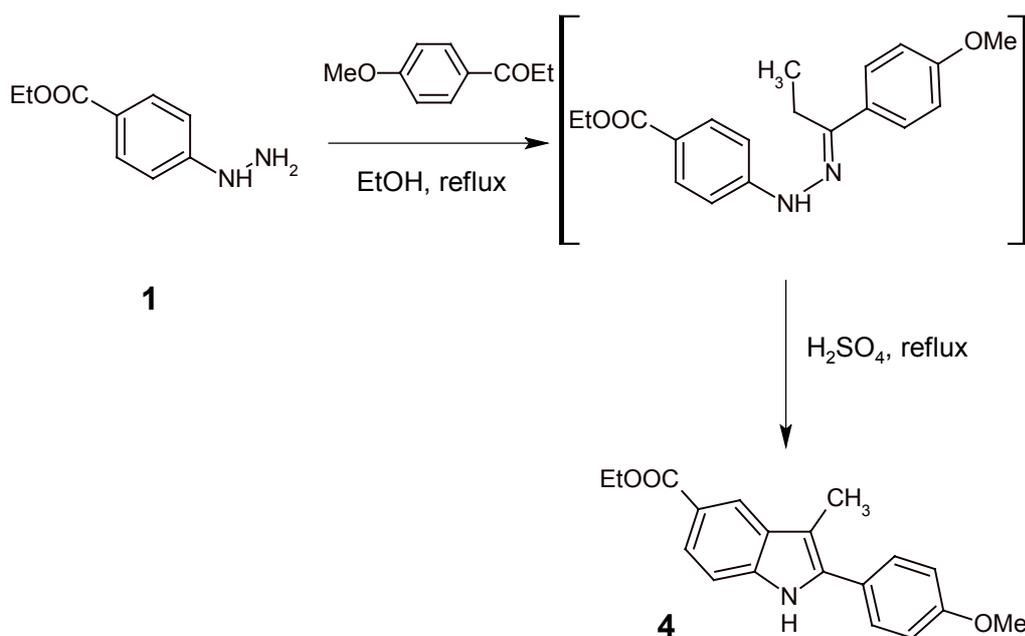


#### 2 – Obtention de l'hydrazone et cyclisation

La condensation de l'hydrazine **1** avec la 4-méthoxyacétophénone dans l'éthanol au reflux conduit à une hydrazone **2** dont les tentatives d'hétérocyclisation de Fischer dans l'éthanol au reflux en présence d'acide sulfurique, ou en présence d'acide polyphosphorique, ont échoué.



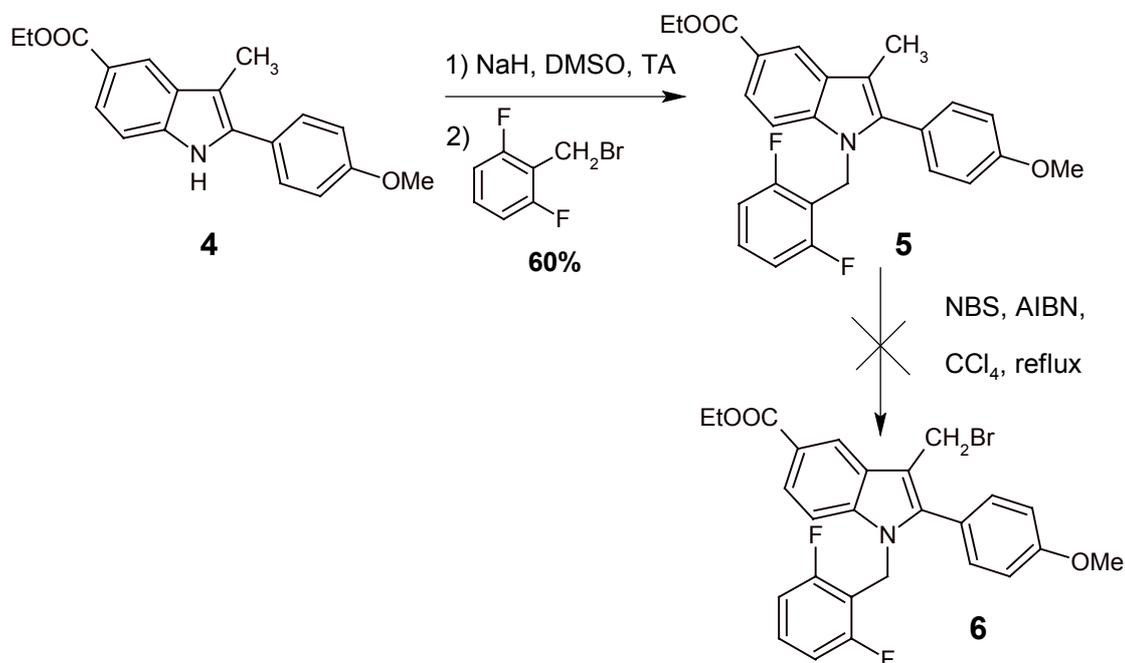
Le résultat est aussi décevant avec la 4-nitroacétophénone. Par contre en suivant le même schéma réactionnel, l'hydrazone issue de la condensation entre l'hydrazine **1** et la 4-méthoxypropiophénone permet d'accéder au composé **4** avec un rendement de 53%.



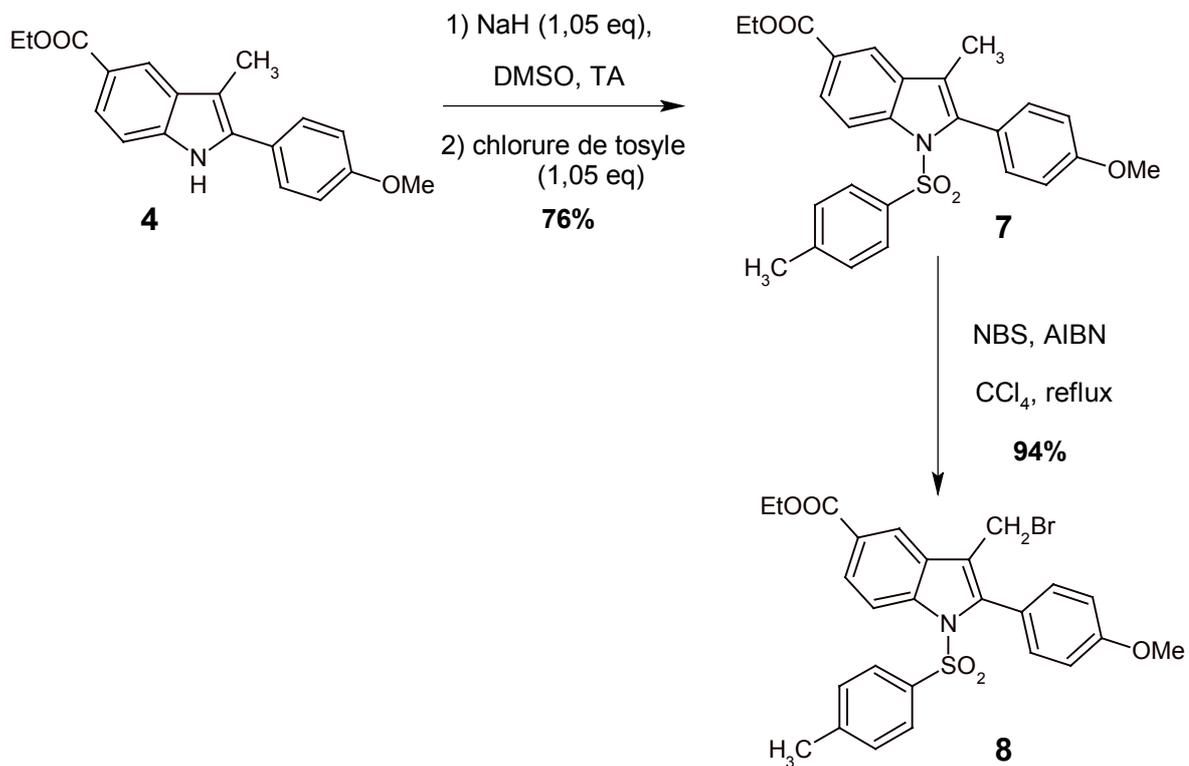
Le composé **4** synthétisé n'est pas tout à fait l'intermédiaire **II** qui avait été envisagé puisqu'il est méthylé en position 3 ; ceci nous oblige donc à modifier notre plan de synthèse : le groupement benzyle en position 1 pourra toujours être introduit sans problème, mais la fixation de l'amine devra se faire en 2 étapes (au lieu de 1 pour la réaction de Mannich) : une bromation du méthyle puis une substitution nucléophile par une amine.

### 3 – Benzylation et bromation

Comme la bromation du dérivé non benzylé **4** échoue, celui-ci est d'abord benzylé. La réaction de benzylation s'effectue en 2 temps : on forme le sel de sodium de l'indole **4** en 1, par action de l'hydrure de sodium dans le diméthylsulfoxyde anhydre, puis celui-ci réagit avec le bromure de 2,6-difluorobenzyle selon une réaction de substitution nucléophile.

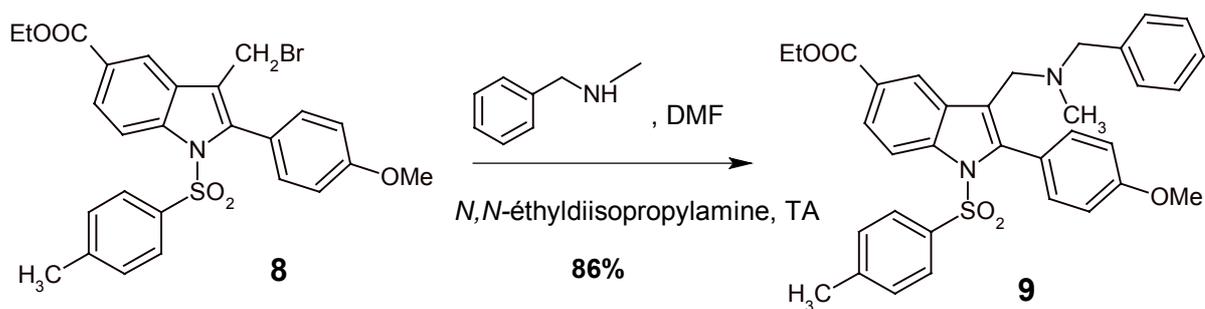


La bromation par le *N*-bromosuccinimide (NBS) en présence d'azo-*bis*-isobutyronitrile (AIBN) échoue. En fait, ce type de réaction radicalaire en position  $\alpha$  du noyau indolique nécessite pour stabiliser l'intermédiaire réactionnel que l'azote indolique soit libre ou que le substituant sur l'azote soit un groupement électro-attracteur<sup>64</sup>. Dans les mêmes conditions que pour la benzylation, on peut introduire un groupement tosyloxy en position 1 de l'indole pour activer la bromation, et réaliser une déprotection ultérieure. La protection par le groupement tosyloxy est indispensable, la réaction sur le composé non substitué sur l'azote indolique ayant échoué.



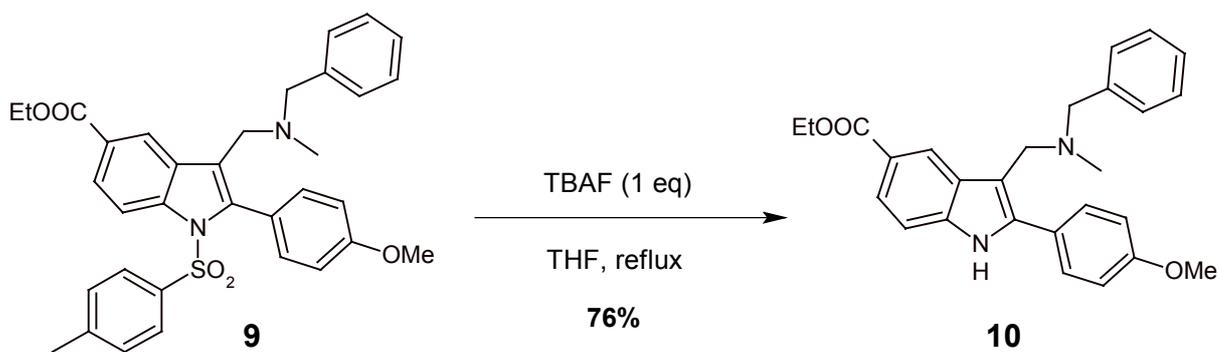
#### 4 – Introduction de l'amine

La substitution du composé **8** par la *N*-benzylméthylamine est effectuée dans le diméthylformamide anhydre en présence d'une base telle que la *N,N*-éthyl-diisopropylamine pour capter l'acide bromhydrique formé.

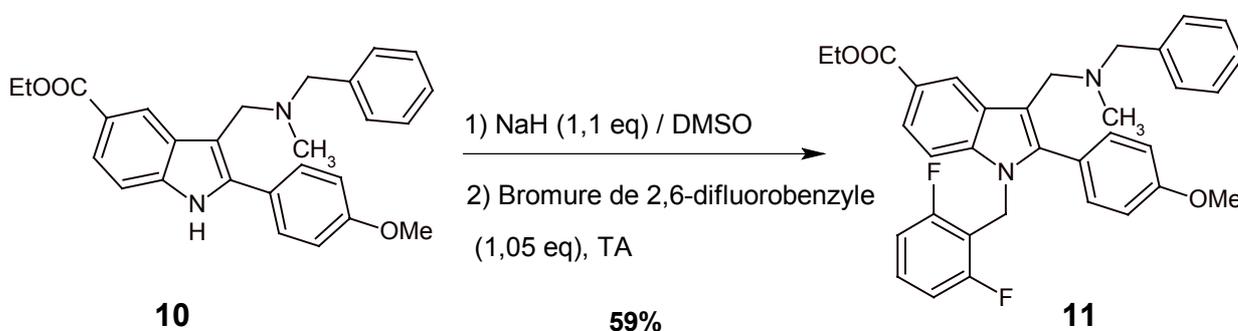


## 5 – Déprotection et benzylation

La méthode classique de déprotection du groupement tosyle consiste à mettre en présence le composé **9** et du magnésium, au degré 0 d'oxydation, dans le méthanol à température ambiante<sup>65</sup>. Cette méthode aux conditions douces qui consiste en une réaction d'oxydoréduction ne permet pas ici d'obtenir le composé déprotégé **10**. Nous avons donc envisagé l'utilisation d'une méthode plus récente basée sur l'action du fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) dans le tétrahydrofurane au reflux<sup>66</sup>.



Le composé **10** est ensuite facilement benzylé en présence d'hydruure de sodium par le bromure de 2,6-difluorobenzyle pour donner le composé **11** qui est le premier produit final obtenu.



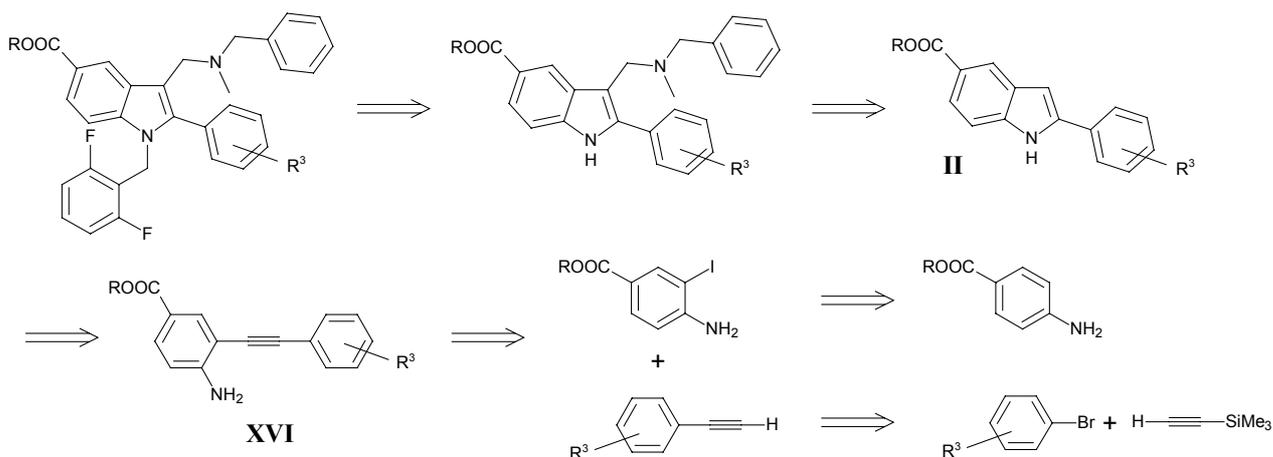
La synthèse par la cyclisation de Fischer nous a donc permis d'obtenir l'un des composés désirés. Cela étant, il s'est avéré que l'étape de cyclisation elle-même était loin d'être utilisable dans tous les cas, en fonction de l'arylcétone utilisée pour former l'hydrazone. Ainsi tous les essais avec la 4-nitroacétophénone et 4-nitropropiophénone ont échoué.

## II – Synthèse par cyclisation de 2-aryléthynylanilines

### 1 – Schéma rétrosynthétique

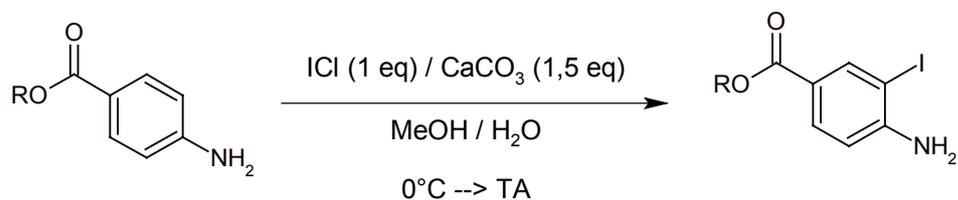
La méthode de Fischer n'étant pas vraiment satisfaisante, nous avons cherché une nouvelle voie de synthèse qui permettrait, sans problèmes majeurs et en utilisant un schéma de synthèse relativement constant, d'obtenir un grand nombre de composés différents nécessaires à des études de relation structure-activité.

Une méthode plus récente de synthèse indolique consiste à cycliser une aryléthynylaniline **XVI** préalablement obtenue par un couplage de Sonogashira. Cette méthode conduit rapidement à l'intermédiaire clé **II** et permet d'atteindre les composés finals désirés en 2 étapes supplémentaires : une réaction de Mannich et une benzylation.



### 2 – Synthèse des *ortho*-iodoanilines

Le couplage de l'aniline avec l'acétylénique nécessite préalablement l'introduction d'un iode ou d'un brome en *ortho* de la fonction amine ; l'iode meilleur groupe partant sera préféré au brome. La monoiodation sélective du 4-aminobenzoate d'alkyle est possible en maintenant la température à 0°C et en ajoutant progressivement une solution de chlorure d'iode dans le méthanol au milieu réactionnel, un mélange méthanol / eau. La réaction procède selon un mécanisme de substitution électrophile aromatique et le carbonate de calcium présent capte l'acide chlorhydrique dégagé.



**12** : R = éthyle ; Rdt = **87%**

**13** : R = isopropyle ; Rdt = **94%**

### 3 – Couplage de Sonogashira

#### 3.1 – Synthèse de l'acétylénique

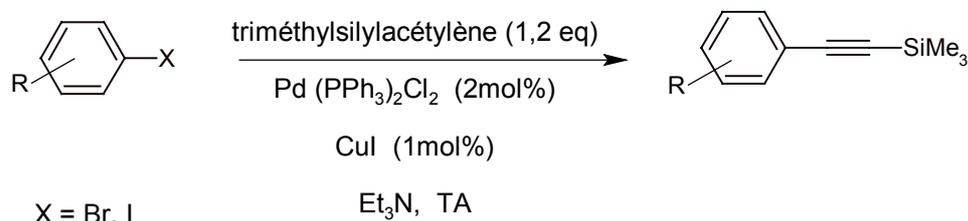
La première étape consiste en la synthèse du dérivé arylacétylénique qui va être couplé avec les 2-iodoanilines **12** et **13**.

##### a) Couplage

L'halogénure réagit avec le triméthylsilylacétylène dans la triéthylamine en présence de quantités catalytiques de chlorure de *bis*(triphénylphosphine)palladium et d'iodure de cuivre et conduit aux composés **14**, **15**, **16** avec de très bons rendements.

Dans un premier temps le catalyseur palladié est réduit pour former du palladium au degré 0 d'oxydation. Le palladium subit alors une addition oxydante du dérivé halogénoaryle.

L'acétylénique se substitue à l'halogène et l'acide formé est capté par la triéthylamine. Il se produit enfin une élimination réductrice du composé arylacétylénique régénérant ainsi le Pd<sup>0</sup>.



**14** : R = 4-OMe ; Rdt = **93%**

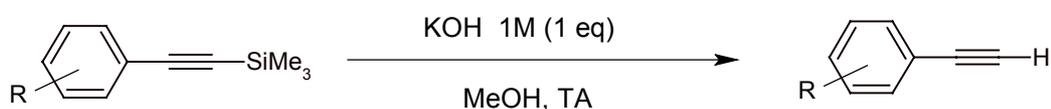
**15** : R = 4-NO<sub>2</sub> ; Rdt = Non purifié

**16** : R = 3,5-diméthyle ; Rdt = **98%**

Pour les composés **14** et **15**, c'est le précurseur bromobenzénique qui a été utilisé. Dans le cas du produit **16**, c'est le 3,5-diméthyl iodobenzène qui a permis d'obtenir le produit de couplage. Le dérivé bromé correspondant peut être utilisé mais la réaction de couplage nécessite alors un chauffage.

##### b) Déprotection

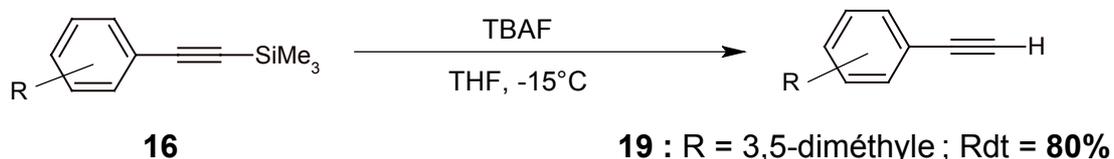
Une méthode classique de déprotection du groupement triméthylsilyle consiste en une hydrolyse alcaline<sup>67</sup>. Cependant nous avons observé par cette méthode des rendements très différents suivant le type de substituant du cycle aromatique. Ainsi il semblerait que seuls les composés dont le cycle porte des groupements électro-attracteurs comme le produit **15** soient susceptibles de résister à ces conditions. Seul le composé **18** a pu être isolé avec un bon rendement par cette méthode ; le rendement est très faible pour le composé **17** et la réaction échoue avec le composé **19**.



14  
15  
16

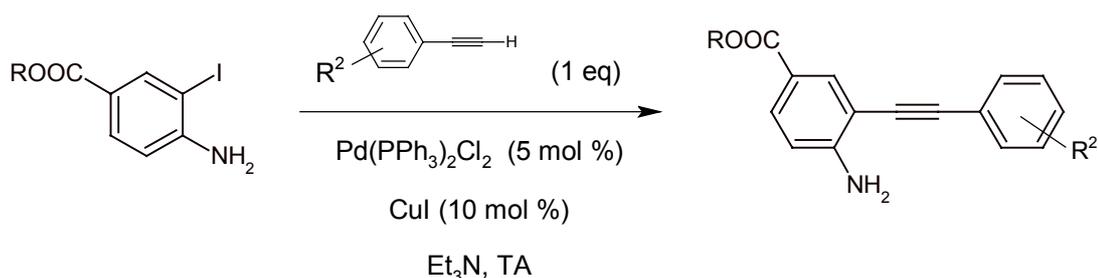
17 : R = 4-OMe ; Rdt = 10%  
18 : R = 4-NO<sub>2</sub> ; Rdt = 90%  
19 : R = 3,5-diméthyle ; Rdt = 0%

Nous avons donc envisagé la déprotection de l'acétylénique par le TBAF dans le tétrahydrofur<sup>68</sup>. Lors de cette réaction, l'ion fluorure attaque le silicium et induit la rupture de la liaison silicium-carbone.



### 3.2 – Couplage et obtention de l'aryléthynylaniline

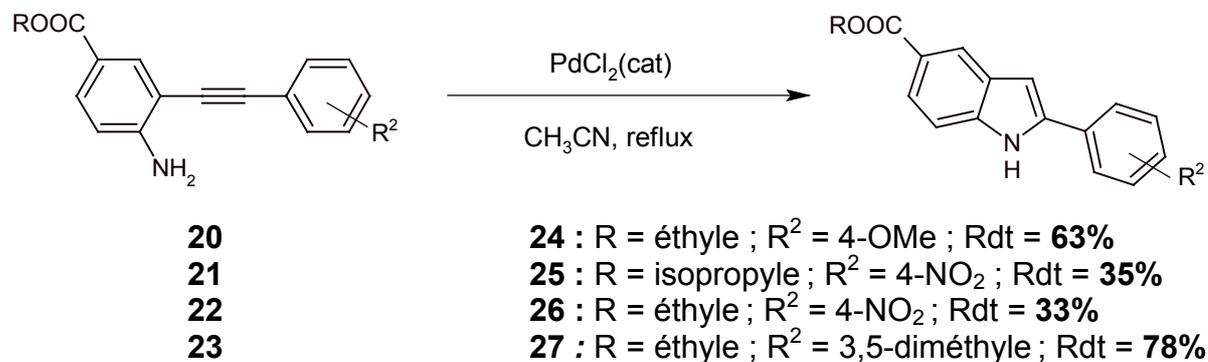
Le couplage entre la 2-iodoaniline et l'acétylénique est toujours réalisé par la réaction de Sonogashira. Celle-ci a ici lieu à température ambiante dans la triéthylamine avec des quantités supérieures de catalyseur. Le mécanisme de la réaction reste identique.



## 4 – Cyclisation

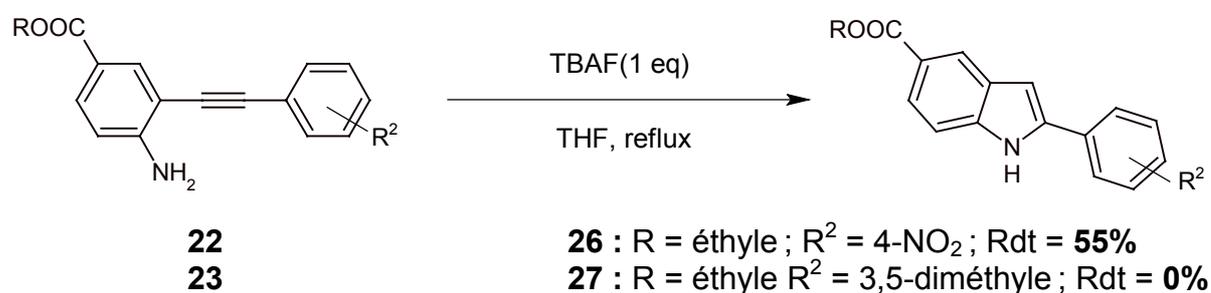
### 4.1 – Cyclisation en présence de chlorure de palladium

Les 2-aryléthynylanilines sont ensuite cyclisées en présence de chlorure de palladium dans l'acétonitrile au reflux. La triple liaison subit une attaque de l'amine facilitée par l'addition simultanée du Pd<sup>2+</sup>. Le complexe palladié se redécompose ensuite pour redonner le chlorure de palladium et le dérivé indolique.



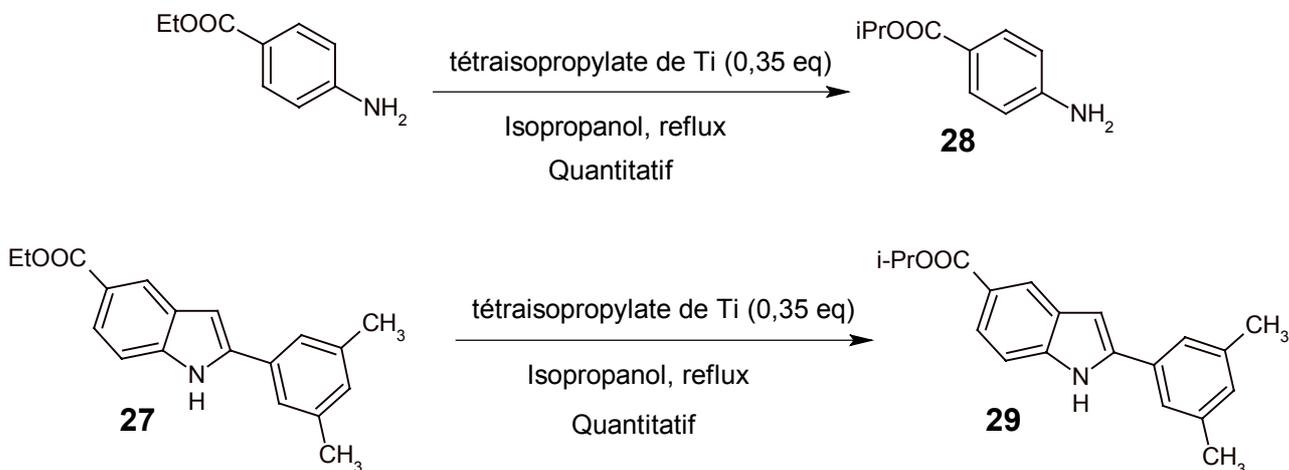
## 4.2 – Cyclisation en présence de TBAF

Le composé **26** est obtenu avec un meilleur rendement en utilisant le fluorure de tétrabutylammonium à la place du chlorure de palladium. Cette méthode n'est pas utilisable dans tous les cas, ainsi le produit **27** n'est pas cyclisé.



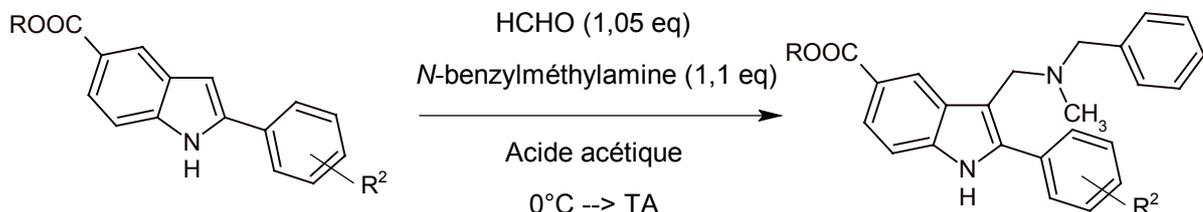
## 5 – Transestérification

Nous avons utilisé la transestérification en début de synthèse pour obtenir le 4-aminobenzoate d'isopropyle à partir du 4-aminobenzoate d'éthyle. Cette réaction a lieu au reflux de l'isopropanol en présence de tétraisopropylate de titane mais nécessite trois ou quatre jours pour être complète. La mise en œuvre de la réaction de transestérification sur les composés indoliques permet d'accéder aux esters isopropyliques correspondants sans reprendre la synthèse au début du schéma réactionnel. La réaction a bien lieu mais le temps nécessaire pour obtenir une réaction complète est considérablement allongé : deux semaines au reflux.



## 6 – Réaction de Mannich

La réaction de Mannich permet ici d'introduire en une seule étape le groupement benzyl-méthylaminométhyle en position 3 de l'indole. Le formaldéhyde réagit en milieu acide avec la benzylméthylamine pour former l'électrophile qui va se fixer en 3, position libre la plus activée de l'indole pour une réaction de substitution électrophile aromatique.

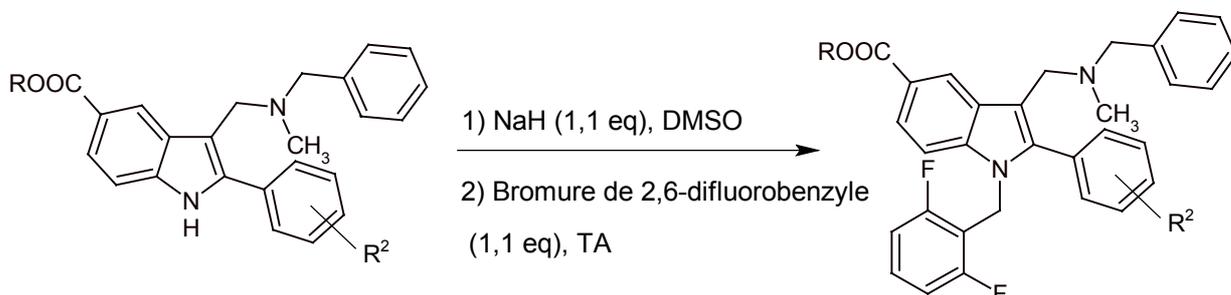


**24**  
**25**  
**26**  
**27**  
**29**

**10** : R = éthyle ; R<sup>2</sup> = 4-OMe ; Rdt = **55%**  
**30** : R = isopropyle ; R<sup>2</sup> = 4-NO<sub>2</sub> ; Rdt = **60%**  
**31** : R = éthyle ; R<sup>2</sup> = 4-NO<sub>2</sub> ; Rdt = **58%**  
**32** : R = éthyle ; R<sup>2</sup> = 3,5-diméthyle ; Rdt = **47%**  
**33** : R = isopropyle ; R<sup>2</sup> = 3,5-diméthyle ; Rdt = **36%**

## 7 – Benzylation

La dernière étape de la synthèse consiste en une benzylation de l'azote indolique par la méthode précédemment décrite : hydrure de sodium et bromure de 2,6-difluorobenzyle dans le diméthylsulfoxyde.

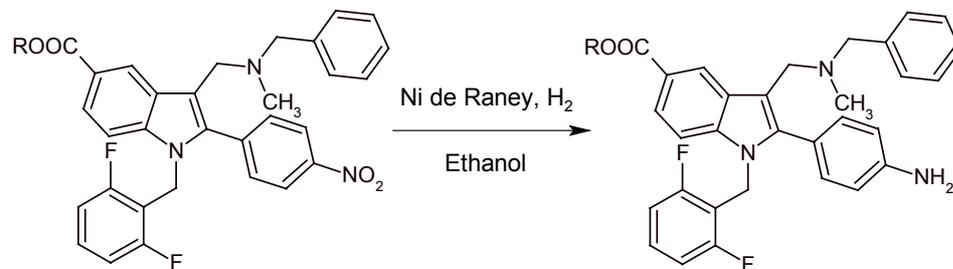


**10**  
**30**  
**31**  
**32**  
**33**

**11** : R = éthyle ; R<sup>2</sup> = 4-OMe ; Rdt = **59%**  
**34** : R = isopropyle ; R<sup>2</sup> = 4-NO<sub>2</sub> ; Rdt = **89%**  
**35** : R = éthyle ; R<sup>2</sup> = 4-NO<sub>2</sub> ; Rdt = **73%**  
**36** : R = éthyle ; R<sup>2</sup> = 3,5-diméthyle ; Rdt = **28%**  
maléate  
**37** : R = isopropyle ; R<sup>2</sup> = 3,5-diméthyle ; Rdt = **61%**  
maléate

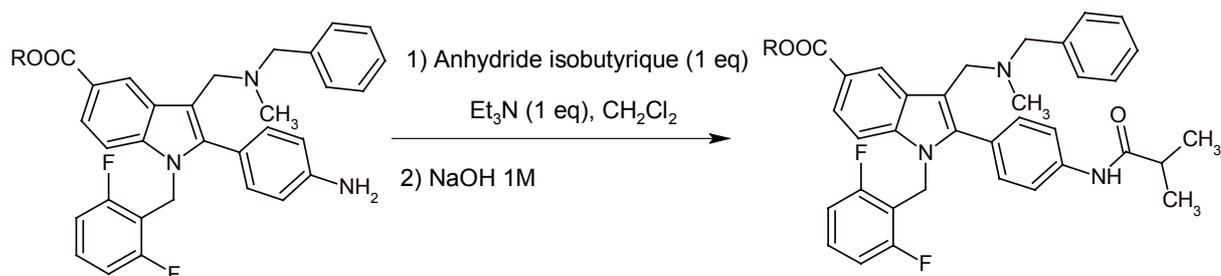
## 8 – Réduction et amidification

Les composés dont le groupement aryle en position 2 porte un nitro sont réduits en amines qui seront acylées. La réduction catalytique par l'hydrogène en présence de nickel de Raney dans l'éthanol permet d'obtenir presque quantitativement l'amine. Cette dernière réagit avec l'anhydride isobutyrique pour donner l'isobutyramide, produit final désiré.



**34**  
**35**

**38** : R = isopropyle ; Rdt = **100%**  
**39** : R = éthyle ; Rdt = **97%**



**38**  
**39**

**40** : R = isopropyle ; Rdt = **41%**  
**41** : R = éthyle ; Rdt = **59%**

Cette voie de synthèse est finalement très satisfaisante : elle permet d'obtenir une grande variété de composés indoliques avec des rendements corrects et ne souffre pas, comme la cyclisation de Fischer, de l'existence d'une étape limitante interdisant l'accès à certains types de composés.

# PARTIE EXPERIMENTALE

## A - GENERALITES

### Solvants

Le dichlorométhane, l'acétonitrile sont distillés sur chlorure de calcium et conservés sur tamis moléculaire 4 Å et sous atmosphère d'azote.

L'éther diéthylique, le tétrahydrofurane, le toluène et le benzène sont distillés sur sodium / benzophénone extemporanément.

### Chromatographies

#### *Chromatographies préparatives*

Pour les chromatographies en phase liquide sur colonne ouverte, la phase stationnaire utilisée est le gel de silice 60 (70-230 mesh ASTM) Merck ou alumine activée neutre 90 (70-230 mesh ASTM) Merck.

#### *Chromatographies analytiques*

Les réactions sont suivies par chromatographies sur couches minces (CCM) sur des plaques d'aluminium recouvertes de gel de silice 60F<sub>254</sub>.

### Méthodes spectroscopiques

#### *RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C*

Les spectres de RMN ont été réalisés sur des spectromètres Bruker AC (250 et 400 MHz). Les valeurs de déplacements chimiques sont exprimées en parties par million (ppm) avec le tétraméthylsilane comme référence interne. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz.

Les abréviations suivantes sont utilisées pour préciser la multiplicité des signaux :

s = singulet	d = doublet	t = triplet	q = quadruplet
dd = doublet de doublet	h = heptuplet	m = multiplet	qu = quintuplet

#### *Spectrographie infrarouge*

Les spectres IR ont été enregistrés au moyen de pastilles de bromure de potassium pour les solides et entre deux lames de chlorure de sodium pour les liquides et les huiles, sur un spectromètre Paragon 1000PC Perkin Elmer.

### Température de fusion

Les points de fusion sont déterminés en tube capillaire sur appareil Electrothermal IA9000.

## B - TABLEAU RECAPITULATIF DES MODES OPERATOIRES

<b>Composés</b>	<b>Type de Réaction</b>	<b>Réactifs Conditions opératoires</b>	<b>Page</b>
<b>1</b>	Diazotation et réduction	1) NaNO <sub>2</sub> , HCl, 0°C 2) SnCl / HCl, 0°C 3) NaOH, TA	46
<b>4</b>	Cyclisation de Fischer	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , EtOH, reflux	47
<b>7</b>	Tosylation de l'azote indolique	1) NaH, DMSO, TA 2) TsCl, TA	48
<b>8</b>	Bromation radicalaire	NBS, AIBN, CCl <sub>4</sub> , reflux	49
<b>9</b>	Substitution nucléophile	Amine, <i>N,N</i> -éthyl- diisopropylamine, DMF, TA	50
<b>10</b>	Clivage d'un groupement tosylo	TBAF, THF, reflux	51
<b>5</b> <b>11</b> <b>34</b> <b>35</b> <b>36</b> <b>37</b>	Benzylation sur l'azote indolique	1) NaH, DMSO, 0°C 2) bromure de difluorobenzyle, TA	52 53 77 78 79 80
<b>12</b> <b>13</b>	SEAr Iodation	ICl, CaCO <sub>3</sub> , MeOH / H <sub>2</sub> O, 0°C	54 55
<b>14</b> <b>15</b> <b>16</b> <b>20</b> <b>21</b> <b>22</b> <b>23</b>	Couplage de Sonogashira	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , CuI, Et <sub>3</sub> N, TA	56 57 57 61 62 63 64

<b>17</b> <b>18</b>	Clivage d'un groupement triméthylsilyle par hydrolyse alcaline	KOH, MeOH, TA	58 59
<b>19</b>	Clivage d'un groupement triméthylsilyle par le TBAF	TBAF, THF, -15°C	60
<b>24</b> <b>25</b> <b>26</b> <b>27</b>	Cyclisation palladocatalysée	PdCl <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> CN, reflux	65 66 67 68
<b>26</b>	Cyclisation catalysée par le TBAF	TBAF, THF, reflux	69
<b>28</b> <b>29</b>	Transestérification	Ti(OiPr) <sub>4</sub> , isopropanol, reflux	70 71
<b>10</b> <b>30</b> <b>31</b> <b>32</b> <b>33</b>	SEAr Réaction de Mannich	HCHO, amine, acide acétique, 0°C → TA	72 73 74 75 76
<b>38</b> <b>39</b>	Hydrogénation catalytique	Ni Raney, H <sub>2</sub> , EtOH, TA	81 82
<b>40</b> <b>41</b>	Amidification	1) anhydride isobutyrique, Et <sub>3</sub> N, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , TA 2) NaOH	83 84

## C – SYNTHÈSES DE LA SÉRIE A

### I – Synthèse par cyclisation de Fischer

#### 1 – Obtention de l'hydrazine

- 4-Ethoxycarbonylphénylhydrazine **1**

Dissoudre 1,00 g de 4-aminobenzoate d'éthyle (6,1 mmol) dans 10 ml d'acide chlorhydrique concentré. Refroidir à 0°C dans un bain de glace et ajouter goutte à goutte une solution de 420 mg (6,1 mmol) de nitrite de sodium dans 5 ml d'acide chlorhydrique concentré. Ajouter ensuite 3,44 g (1,8 mmol) de chlorure stanneux dissous dans 10 ml d'acide chlorhydrique concentré et laisser agiter pendant 4 heures.

Alcaliniser le milieu par ajout d'une solution d'hydroxyde de sodium 5M et extraire par l'éther diéthylique. Laver la phase organique à l'eau, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer puis évaporer le solvant.

Rendement : 76%

Poudre jaune pâle

F °C = 112 (éther diéthylique)

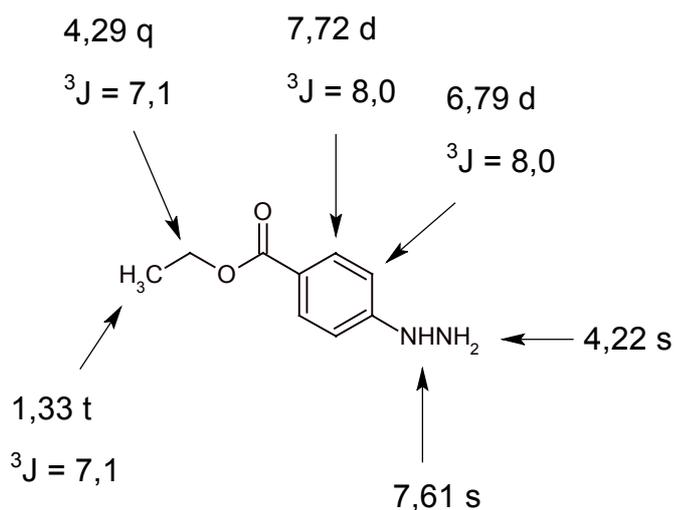
C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 180,20

**IR (KBr), ν cm<sup>-1</sup> :**

3700-3200 (ν NH) ; 2988, 2910 (ν CH) ; 1688 (ν C=O<sub>ester</sub>) ; 1602, 1512, 1405 (ν C=C<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>), δ ppm, J (Hz) :**



## 2 – Obtention de l'hydrazone et cyclisation

- [3-Méthyl-2-(4-méthoxyphényl)indol-5-yl]carboxylate d'éthyle **4**

Dissoudre 1,00 g (5,4 mmol) de 4-éthoxycarbonylphénylhydrazine **1** et 1,00 g (6,1 mmol) de 4-méthoxypropiophénone dans 30 ml d'éthanol absolu. Maintenir au reflux pendant 3 heures pour former l'hydrazone et ajouter 5 ml d'acide sulfurique concentré. Poursuivre le reflux pendant 10 heures pour obtenir la cyclisation. Laisser revenir à température ambiante (le produit précipite à froid).

Filtrer et triturer dans l'éther diisopropylique.

Rendement : 54%

Poudre blanche

F °C = 154-156 (éter diisopropylique)

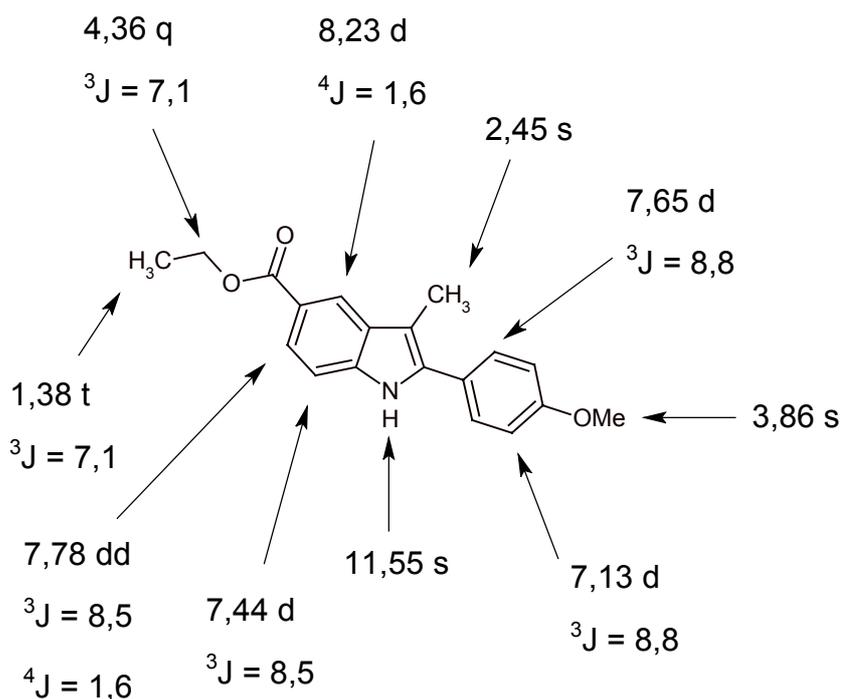
C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>

M<sub>r</sub> = 309,36

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3350 ( $\nu$  NH) ; 2927 ( $\nu$  CH) ; 1682 ( $\nu$  C=O<sub>ester</sub>) ; 1611, 1509, 1458 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



### 3 – Tosylation

- [3-Méthyl-2-(4-méthoxyphényl)-1-tosylindol-5-yl]carboxylate d'éthyle **7**

Dissoudre 1,00 g (3,2 mmol) de [3-méthyl-2-(4-méthoxyphényl)indol-5-yl]carboxylate d'éthyle **4** dans 15 ml de diméthylsulfoxyde. Ajouter 140 mg (3,4 mmol) d'hydrure de sodium et laisser agiter à température ambiante pendant 1 heure. Ajouter 650 mg (3,4 mmol) de chlorure de tosylo et agiter pendant 1 heure.

Ajouter de l'eau et extraire par le dichlorométhane. Sécher sur sulfate de sodium anhydre et filtrer. Evaporer le solvant et purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par le dichlorométhane. Triturer dans l'éther diisopropylique avec quelques gouttes d'éthanol.

Rendement : 76%

Poudre blanche

F °C = 109-110 (éter diisopropylique / éthanol)

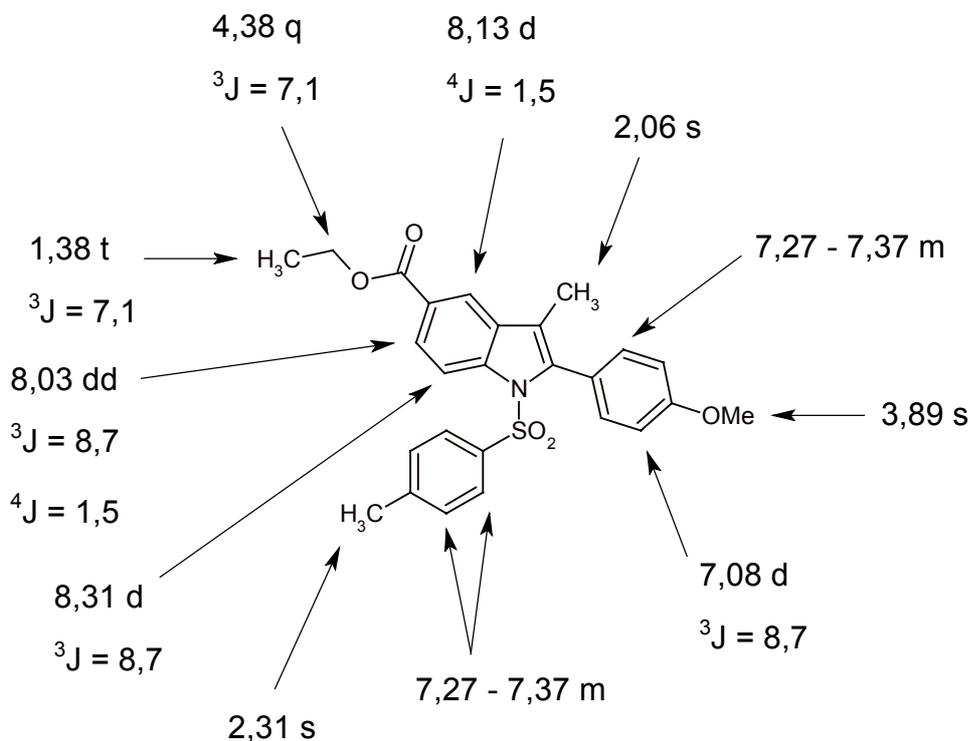
C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S

M<sub>r</sub> = 463,55

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

2978 ( $\nu$  CH) ; 1715 ( $\nu$  C=O<sub>ester</sub>) ; 1618, 1596, 1509, 1564 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>) ; 1300 ( $\nu$  S=O<sub>as</sub>) ; 1132 ( $\nu$  S=O<sub>s</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



#### 4 – Bromation

- [3-Bromométhyl-2-(4-méthoxyphényl)-1-tosylindol-5-yl]carboxylate d'éthyle **8**

Dissoudre 600 mg (1,3 mmol) de [3-méthyl-2-(4-méthoxyphényl)-1-tosylindol-5-yl]carboxylate d'éthyle **7** dans 40 ml de tétrachlorure de carbone. Ajouter 240 mg (1,4 mmol) de *N*-bromosuccinimide et une quantité catalytique d'azo-*bis*-isobutyronitrile. Porter 3 heures au reflux et laisser revenir à température ambiante.

Filtrer, reprendre au dichlorométhane puis évaporer. Isoler une huile correspondant au dérivé bromé **8** qui sera engagé dans la réaction suivante sans purification préalable.

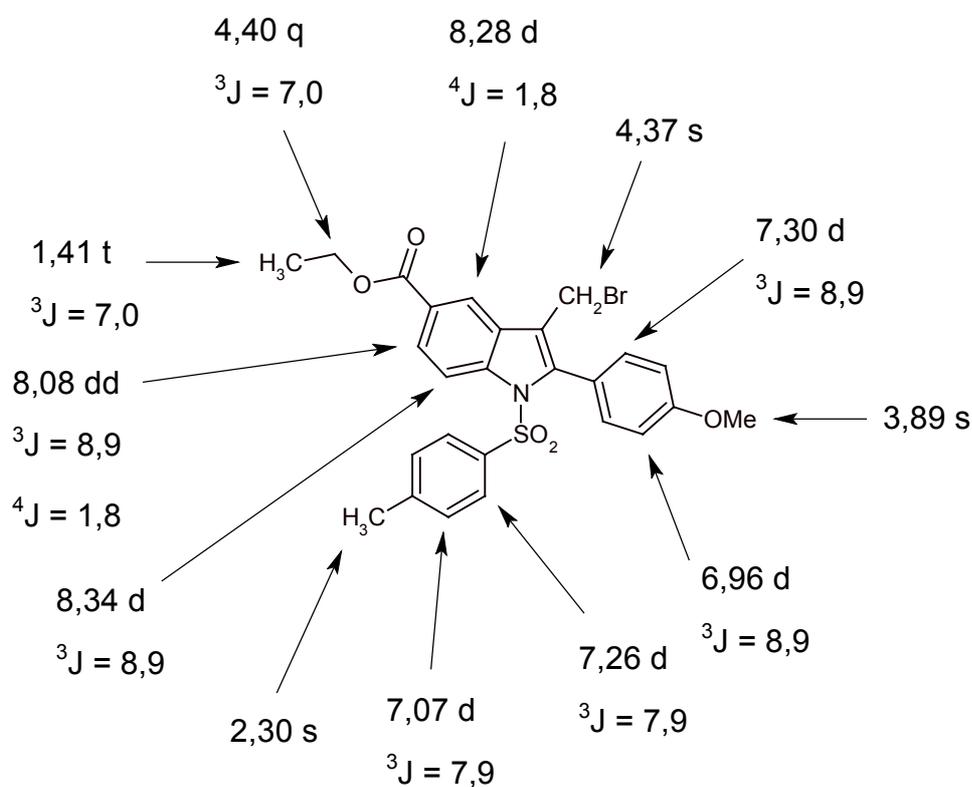
Rendement : 94% (brut non purifié)

Huile rouge

$C_{26}H_{24}BrNO_5S$

$M_r = 542,44$

RMN  $^1H$  (DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  ppm, J (Hz) :



## 5 – Introduction de l'amine

- [3-(*N*-Benzyl-*N*-méthylaminométhyl)-2-(4-méthoxyphényl)-1-tosylindol-5-yl]carboxylate d'éthyle **9**

Dissoudre 700 mg (1,3 mmol) de [3-bromométhyl-2-(4-méthoxyphényl)-1-tosylindol-5-yl]carboxylate d'éthyle **8** brut dans 30 ml de diméthylformamide, ajouter 0,17 ml (1,3 mmol) de *N*-benzylméthylamine et 0,23 ml (1,3 mmol) de *N,N*-éthyl-diisopropylamine. Agiter pendant 3 heures à température ambiante, reprendre à l'eau puis extraire au dichlorométhane.

Laver la phase organique à l'eau pour éliminer le diméthylformamide, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer puis évaporer. Purifier le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange hexane / acétate d'éthyle (15/5). Triturer dans l'éther de pétrole.

Rendement : 86%

Solide blanc

F °C = 153-155 (éther de pétrole)

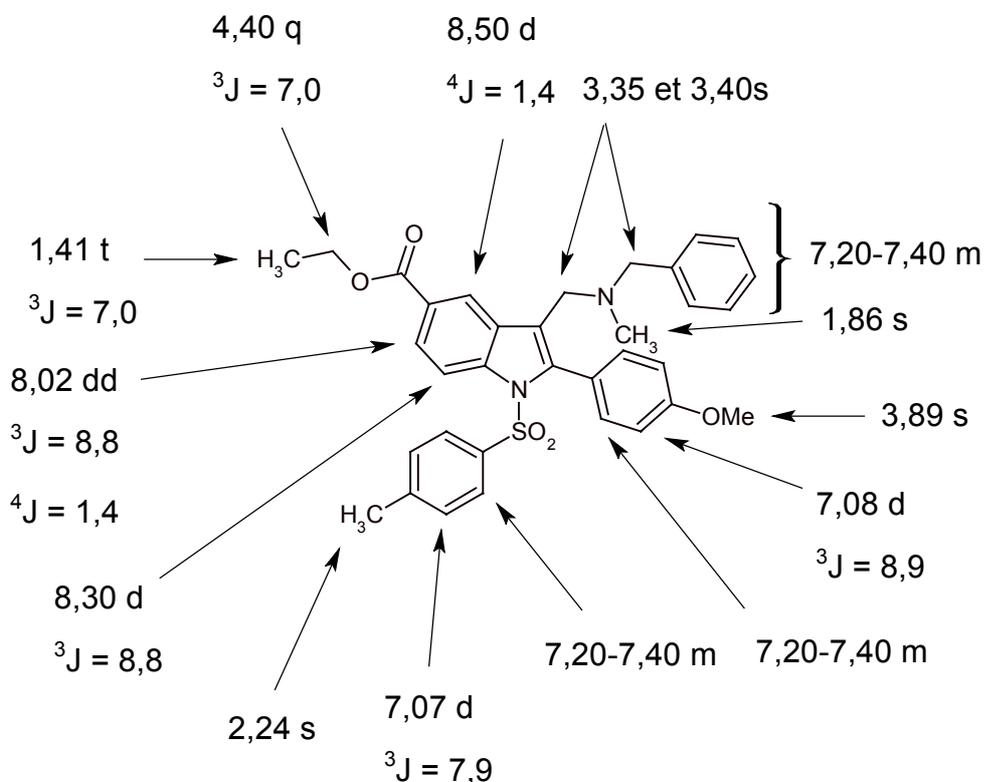
C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

M<sub>r</sub> = 582,71

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

2978, 2841, 2787 ( $\nu$  CH) ; 1690 ( $\nu$  C=O<sub>ester</sub>) ; 1618, 1596, 1509, 1564 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>) ; 1304 ( $\nu$  S=O<sub>as</sub>) ; 1128 ( $\nu$  S=O<sub>s</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



## 6 – Détosylation

- [3-(*N*-Benzyl-*N*-méthylaminométhyl)-2-(4-méthoxyphényl)indol-5-yl]carboxylate d'éthyle **10**

Dissoudre 340 mg (0,58 mmol) de [3-(*N*-benzyl-*N*-méthylaminométhyl)-2-(4-méthoxyphényl)-1-tosylindol-5-yl]carboxylate d'éthyle **9** dans 20 ml de tétrahydrofurane. Ajouter 0,58 ml (0,58 mmol) d'une solution 1M de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane et porter 3 heures au reflux.

Evaporer le solvant et purifier le résidu par chromatographie sur gel silice en éluant par le mélange hexane / acétate d'éthyle (15/5). Triturer dans l'éther de pétrole.

Rendement : 76%

Poudre blanche

F °C = 104-106 (éther de pétrole)

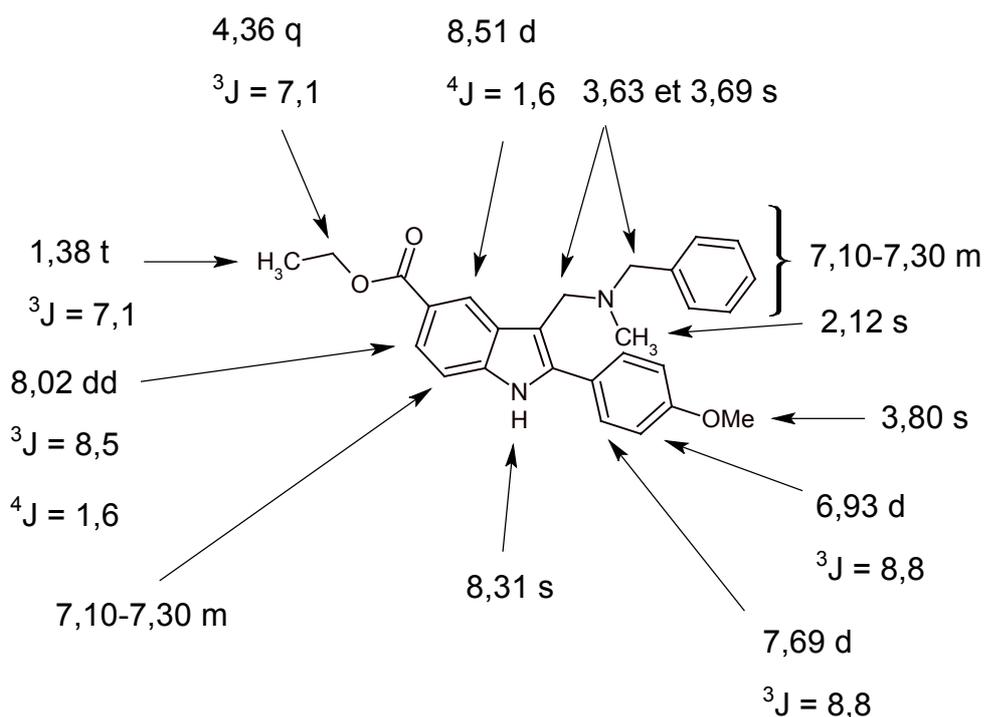
C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

M<sub>r</sub> = 428,52

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3349 ( $\nu$  NH) ; 2933, 2835, 2783 ( $\nu$  CH) ; 1684 ( $\nu$  C=O<sub>ester</sub>) ; 1615, 1507, 1456 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



## 7 – Benzylation

- [1-(2,6-Difluorobenzyl)-3-méthyl-2-(4-méthoxyphényl)indol-5-yl]carboxylate d'éthyle **5**

Dissoudre 300 mg (0,97 mmol) de [3-méthyl-2-(4-méthoxyphényl)indol-5-yl]carboxylate d'éthyle **4** dans 5 ml de diméthylsulfoxyde anhydre. Ajouter 45 mg (1,1 mmol) d'hydrure de sodium et laisser agiter à température ambiante pendant 1 heure. Ajouter 230 mg (1,1 mmol) de bromure de 2,6-difluorobenzyle et agiter pendant 1 heure.

Ajouter de l'eau et extraire au dichlorométhane. Sécher sur sulfate de sodium anhydre et filtrer. Evaporer le solvant et purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange dichlorométhane / éthanol (19/1).

Rendement : 60%

Poudre blanche

F °C = 84-86 (éther de pétrole)

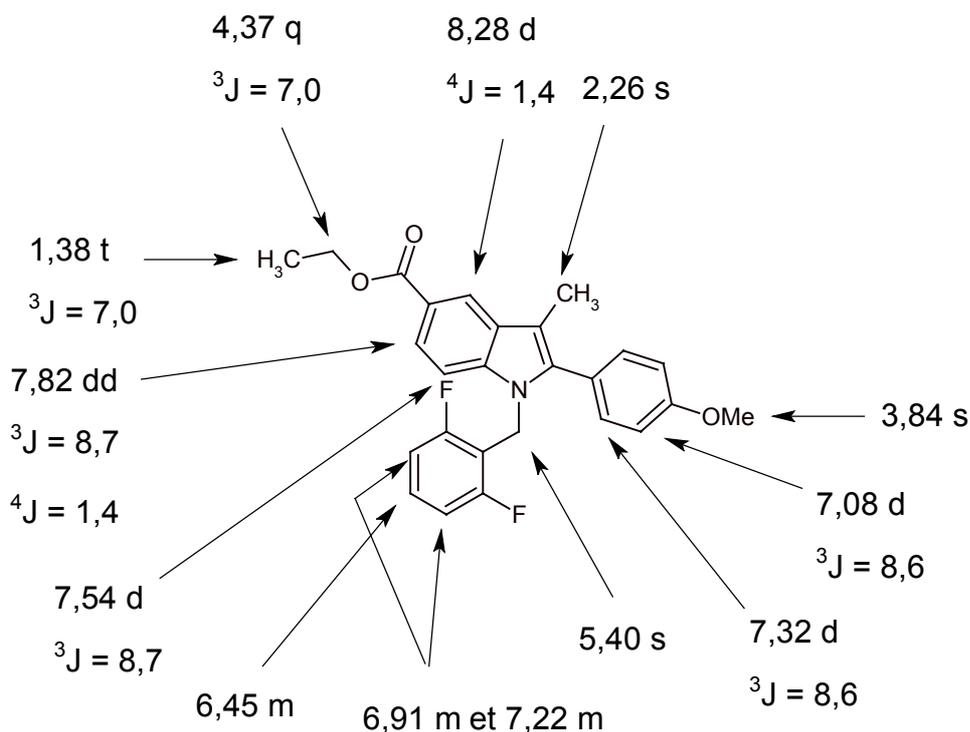
C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>

M<sub>r</sub> = 435,46

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3064, 2967, 2927 ( $\nu$  CH) ; 1707 ( $\nu$  C=O<sub>ester</sub>) ; 1610, 1506 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>) ; 1240 ( $\nu$  CF).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



- [3-(*N*-benzyl-*N*-méthylaminométhyl)-1-(2,6-Difluorobenzyl)-2-(4-méthoxyphényl) indol-5-yl]carboxylate d'éthyle **11**

Rendement : 59%

Pâte blanche

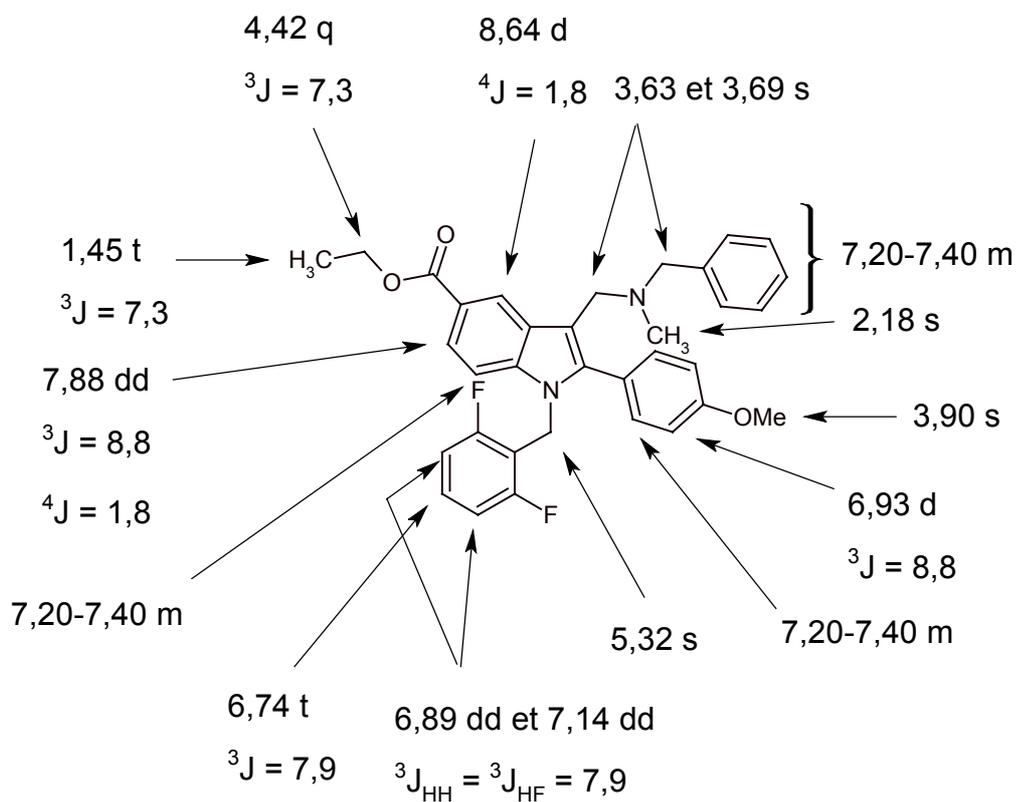
$C_{34}H_{32}F_2N_2O_3$

$M_r = 554,62$

**IR (KBr),  $\nu$   $cm^{-1}$  :**

2927, 2825, 2791 ( $\nu$  CH) ; 1706 ( $\nu$  C=O<sub>ester</sub>) ; 1615, 1507, 1470 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>) ; 1246 ( $\nu$  CF).

**RMN  $^1H$  (DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



## II – Synthèse par la voie des 2-aryléthynylanilines

### 1 – Synthèse des *ortho*-iodoanilines

- 4-Amino-3-iodobenzoate d'éthyle **12**

Dissoudre 3,00 g (18,2 mmol) de 4-aminobenzoate d'éthyle dans un mélange de 50 ml de méthanol et 20 ml d'eau. Ajouter 2,73 g (27,2 mmol) de carbonate de calcium et refroidir dans un bain de glace. Ajouter goutte à goutte 2,95 g (18,2 mmol) de chlorure d'iode dissous dans 20 ml de méthanol maintenu à 0°C. Il se forme un précipité très dense. Laisser agiter une heure en laissant revenir à température ambiante.

Extraire par le dichlorométhane et laver la phase organique par de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Sécher sur sulfate de sodium anhydre et filtrer. Evaporer le solvant et purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par le dichlorométhane. Triturer le produit dans l'éther de pétrole et filtrer.

Rendement : 87%

Poudre blanche

F °C = 80-82 (éther de pétrole)

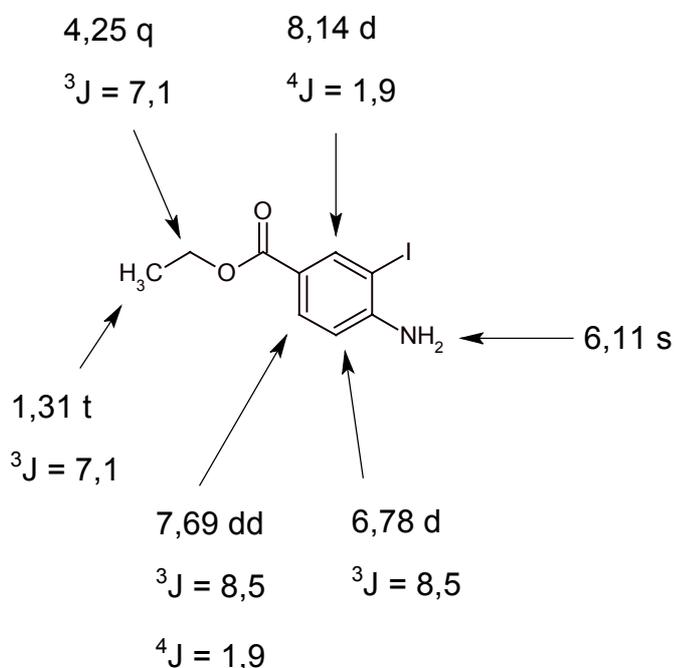
C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>INO<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 291,09

IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :

3455 ( $\nu$  NH<sub>as</sub>) ; 3363 ( $\nu$  NH<sub>s</sub>) ; 3224, 2980 ( $\nu$  CH) ; 1687 ( $\nu$  C=O<sub>ester</sub>) ; 1610 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :



- 4-Amino-3-iodobenzoate d'isopropyle **13**

Rendement : 94%

Poudre beige

F °C = 112-114 (éther de pétrole)

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>INO<sub>2</sub>

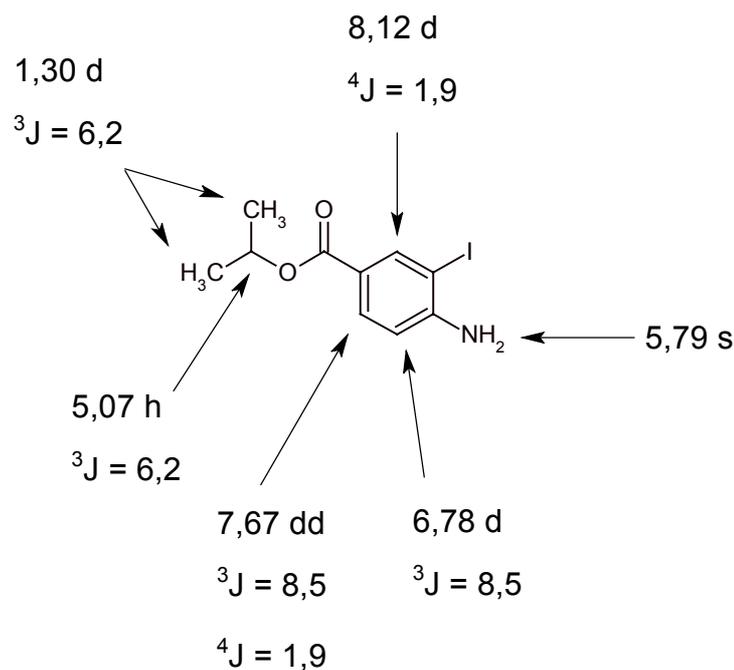
M<sub>r</sub> = 305,11

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3449 ( $\nu$  NH<sub>as</sub>) ; 3338 ( $\nu$  NH<sub>s</sub>) ; 3209, 2975, 2922 ( $\nu$  CH) ; 1692 ( $\nu$  C=O<sub>ester</sub>) ; 1630, 1587

( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



## 2 – Couplage de Sonogashira

### 2.1 – Synthèse de l'acétylénique

#### a) Couplage

- 4-(Triméthylsilyléthynyl)anisole **14**

Dissoudre 6,00 g (26,6 mmol) de 4-iodoanisole dans 30 ml de triéthylamine sous azote. Ajouter 2,64 g (26,9 mmol) de triméthylsilylacétylène, 360 mg (0,52 mmol) de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium et 49 mg (0,26 mmol) d'iodure de cuivre. Il se forme un précipité (gris-vert). Laisser agiter à température ambiante pendant 4 heures.

Evaporer le solvant et reprendre par le toluène. Filtrer et laver plusieurs fois le précipité d'iodhydrate de triéthylamine par le toluène. Evaporer le solvant et purifier le résidu par chromatographie sur alumine neutre en éluant par le mélange dichlorométhane / hexane (1/1).

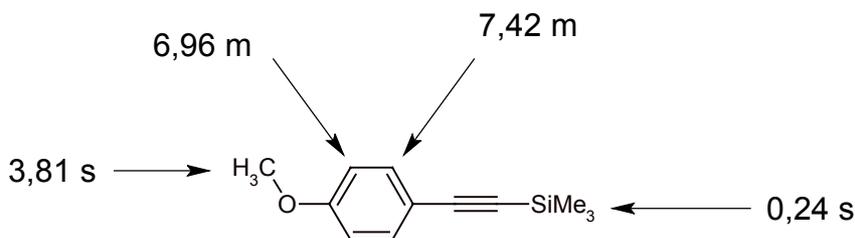
Rendement : 93%

Huile jaune

$C_{12}H_{16}OSi$

$M_r = 204,34$

RMN  $^1H$  (DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  ppm, J (Hz) :



- 4-(Triméthylsilyléthynyl)nitrobenzène **15**

Rendement : 90% (brut)

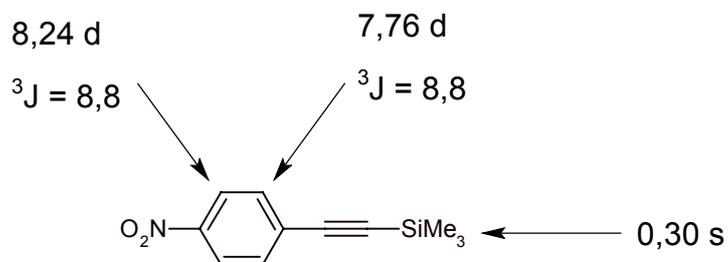
Solide brun

F °C = 96-97

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>Si

M<sub>r</sub> = 219,31

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>), δ ppm, J (Hz) :**



- 1-(Triméthylsilyléthynyl)-3,5-diméthylbenzène **16**

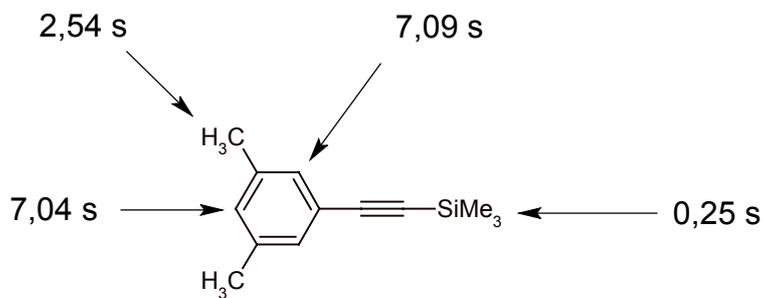
Rendement : 98%

Liquide brun

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>Si

M<sub>r</sub> = 202,37

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>), δ ppm, J (Hz) :**



## b) Déprotection par KOH

- (4-Méthoxyphényl)acétylène **17**

Dissoudre à chaud 1,26 g (5,3 mmol) de 4-(triméthylsilyléthynyl)anisole **14** dans 20 ml de méthanol. Ajouter 5,4 ml d'hydroxyde de potassium aqueux 1M et laisser agiter 1 heure à température ambiante.

Evaporer le méthanol et extraire le résidu à l'éther diéthylique. Evaporer et purifier le résidu par chromatographie sur alumine neutre en éluant par le mélange dichlorométhane / hexane (1/1).

Rendement : 10%

Huile jaune

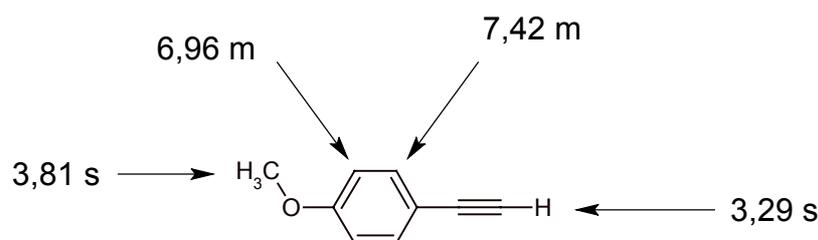
$C_9H_8O$

$M_r = 132,16$

**IR (NaCl),  $\nu$   $cm^{-1}$  :**

3245 ( $\nu$   $CH_{acétylène}$ ) ; 3105, 2995 ( $\nu$  CH) ; 2101 ( $\nu$   $C\equiv C$ ) ; 1523 ( $\nu$   $C=C_{arom}$ ).

**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



- (4-Nitrophényl)acétylène **18**

Rendement : 90%

Solide jaune pâle

F °C = 146-148 (dichlorométhane / hexane)

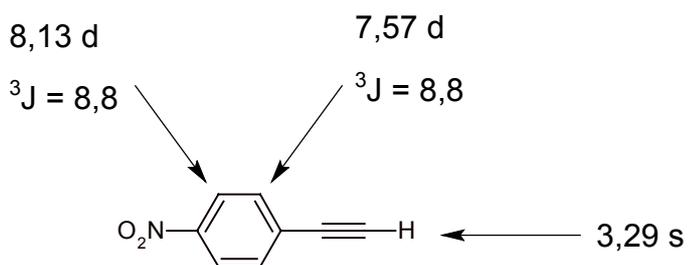
C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 147,13

**IR (KBr), ν cm<sup>-1</sup> :**

3250 (ν CH<sub>acétylène</sub>) ; 3105 (ν CH) ; 2103 (ν C≡C) ; 1593 (ν N=O<sub>as</sub>) ; 1511 (ν C=C<sub>arom</sub>) ;  
1341 (ν N=O<sub>s</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ ppm, J (Hz) :**



**c) Déprotection par le TBAF**

- (3,5-Diméthylphényl)acétylène **19**

Dissoudre 2,21 g (10,9 mmol) de 1-(triméthylsilyléthynyl)-3,5-diméthylbenzène **16** dans 50 ml de tétrahydrofurane et refroidir à  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Ajouter 12 ml (12,0 mmol) d'une solution 1M de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane et laisser agiter 30 minutes. Evaporer le solvant et purifier le résidu par chromatographie sur alumine neutre éluee par l'hexane.

Rendement : 80%

Liquide jaune pâle

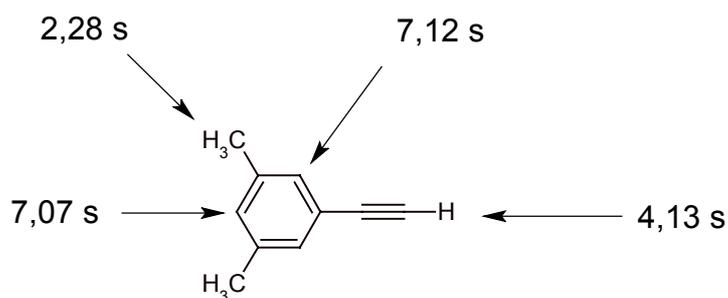
$\text{C}_{10}\text{H}_{10}$

$M_r = 130,19$

**IR (NaCl),  $\nu\text{ cm}^{-1}$  :**

3248 ( $\nu\text{ CH}_{\text{acétylène}}$ ) ; 3105, 3002 ( $\nu\text{ CH}$ ) ; 2100 ( $\nu\text{ C}\equiv\text{C}$ ) ; 1510, 1482 ( $\nu\text{ C}=\text{C}_{\text{arom}}$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ ),  $\delta\text{ ppm}$ , J (Hz) :**



## 2.2 – Couplage et obtention du 1,2-diarylacétylène

- 4-Amino-3-(4-méthoxyphényl)éthynylbenzoate d'éthyle **20**

A 370 mg (1,3 mmol) de 4-amino-3-iodobenzoate d'éthyle **12** ajouter 170 mg (1,3 mmol) de (4-méthoxyphényl)acétylène **17**, 50 mg (0,07 mmol) de chlorure de bis(triphénylphosphine) palladium et 25 mg (0,13 mmol) d'iodure de cuivre dans 5 ml de triéthylamine. Agiter pendant 4 heures.

Evaporer la triéthylamine. Purifier par chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange dichlorométhane / hexane (1/1).

Rendement : 53%

Poudre jaune pâle

F °C = 94-95 (hexane / dichlorométhane)

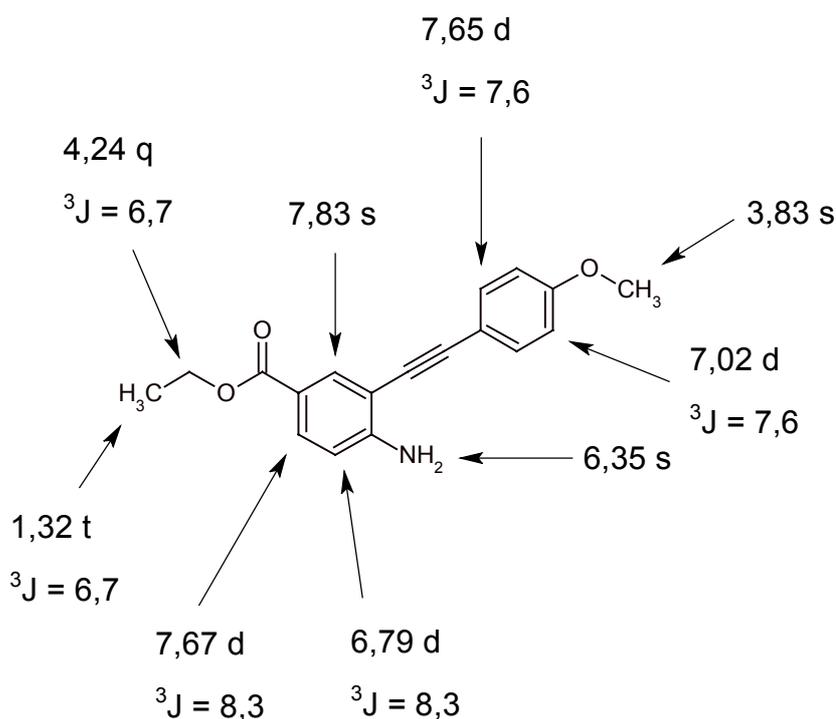
C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>

M<sub>r</sub> = 295,33

**IR (KBr), ν cm<sup>-1</sup> :**

3469 (ν NH<sub>as</sub>) ; 3348 (ν NH<sub>s</sub>) ; 2977 (ν CH) ; 2200 (ν C≡C) ; 1688 (ν C=O<sub>ester</sub>) ; 1624, 1509 (ν C=C<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>), δ ppm, J (Hz) :**



- 4-Amino-3-(4-nitrophényl)éthynylbenzoate d'isopropyle **21**

Rendement : 75%

Solide jaune

F °C = 176-178 (dichlorométhane)

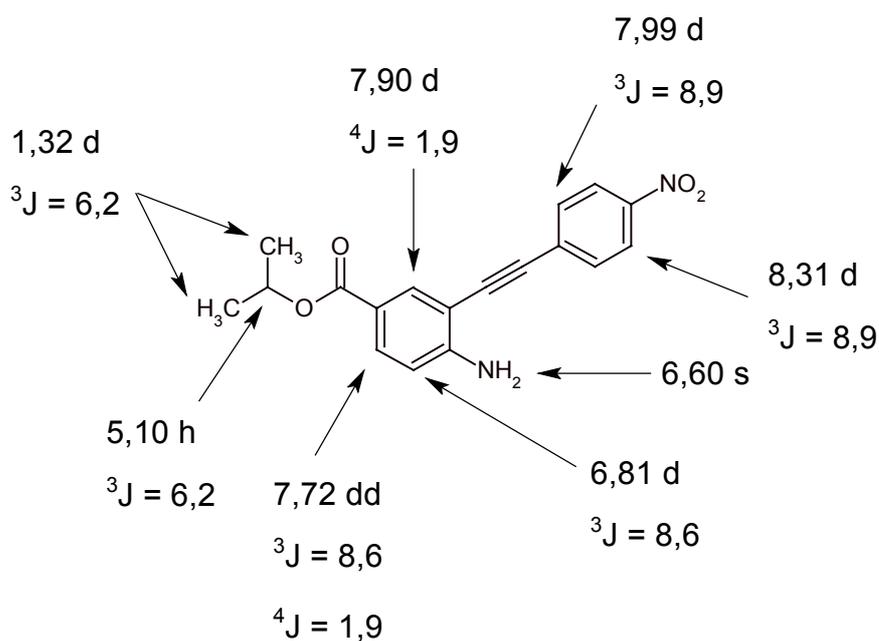
C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

M<sub>r</sub> = 324,33

**IR (KBr), ν cm<sup>-1</sup> :**

3470 (ν NH<sub>as</sub>) ; 3362 (ν NH<sub>s</sub>) ; 3210, 2980 (ν CH) ; 2205 (ν C≡C) ; 1688 (ν C=O<sub>ester</sub>) ; 1627, 1506 (ν C=C<sub>arom</sub>) ; 1590 (ν N=O<sub>as</sub>) ; 1341 (ν N=O<sub>s</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>), δ ppm, J (Hz) :**



- 4-Amino-3-(4-nitrophényl)éthynylbenzoate d'éthyle **22**

Rendement : 66%

Solide jaune

F °C = 196-198 (éther de pétrole)

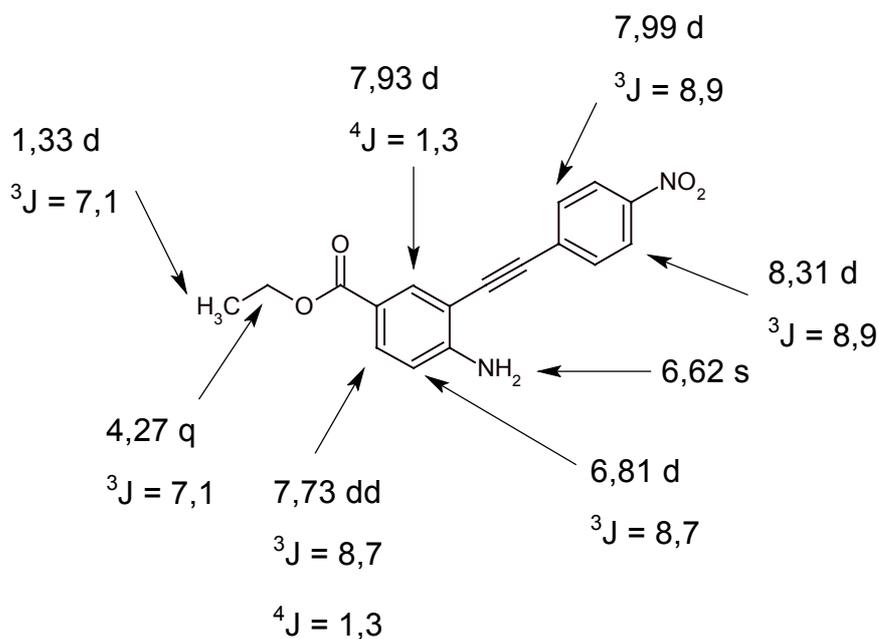
C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

M<sub>r</sub> = 310,30

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3459 ( $\nu$  NH<sub>as</sub>) ; 3358 ( $\nu$  NH<sub>s</sub>) ; 3208, 2982 ( $\nu$  CH) ; 2199 ( $\nu$  C≡C) ; 1682 ( $\nu$  C=O<sub>ester</sub>) ; 1626, 1508 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>) ; 1590 ( $\nu$  N=O<sub>as</sub>) ; 1340 ( $\nu$  N=O<sub>s</sub>).

**RMN du <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



- 4-Amino-3-(3,5-diméthylphényl)éthynylbenzoate d'éthyle **23**

Rendement : 89%

Solide blanc

F °C = 136-138 (éther de pétrole)

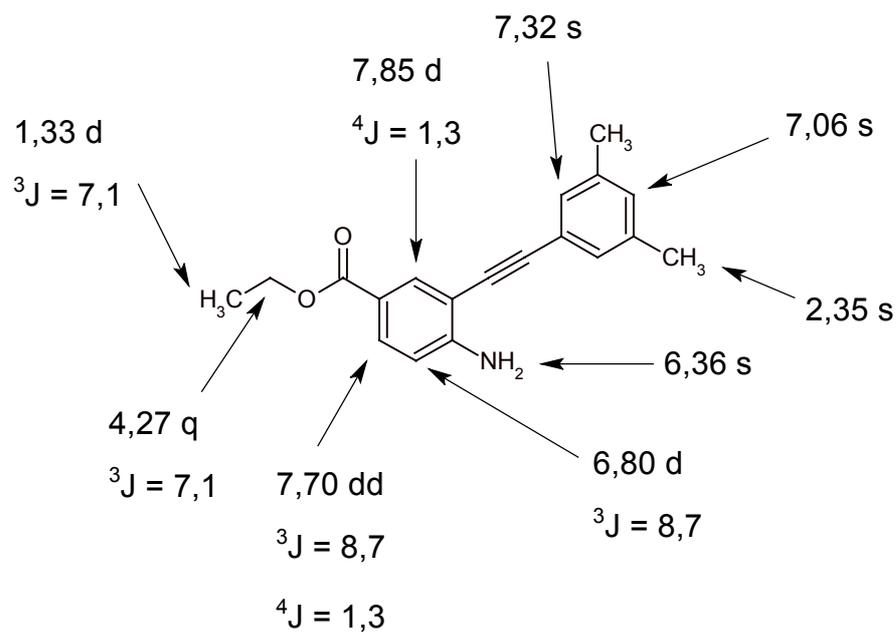
C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 293,36

**IR (KBr), ν cm<sup>-1</sup> :**

3462 (ν NH<sub>as</sub>) ; 3358 (ν NH<sub>s</sub>) ; 2983 (ν CH) ; 2195 (ν C≡C) ; 1687 (ν C=O<sub>ester</sub>) ; 1626, 1592 (ν C=C<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>), δ ppm, J (Hz) :**



### 3 – Cyclisation

#### 3.1 – Méthode au PdCl<sub>2</sub>

- [2-(4-Méthoxyphényl)indol-5-yl]carboxylate d'éthyle **24**

Dissoudre 1,00 g (3,1 mmol) de 4-amino-3-(4-nitrophényl)éthynylbenzoate d'isopropyle **20** et 50 mg (0,27 mmol) de chlorure de palladium dans 50 ml d'acétonitrile sous azote. Porter au reflux pendant 5 heures.

Evaporer le solvant et purifier par chromatographie sur gel de silice en éluant par le dichlorométhane.

Rendement : 63%

Poudre blanche

F °C = 184-185 (dichlorométhane)

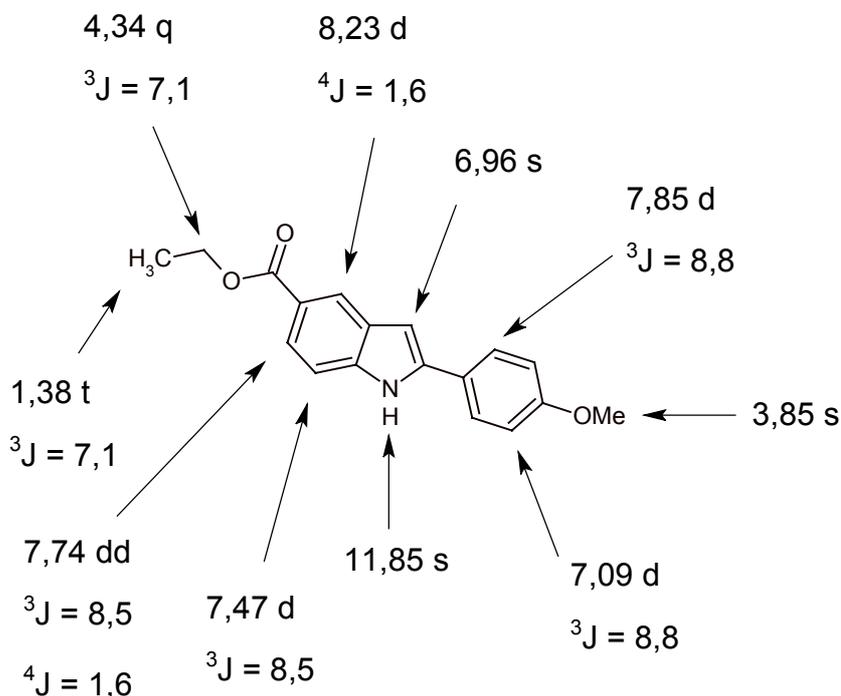
C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>

M<sub>r</sub> = 295,33

**IR (KBr), ν cm<sup>-1</sup> :**

3339 (ν NH) ; 2988, 2929 (ν CH) ; 1680 (ν C=O<sub>ester</sub>) ; 1617, 1506 (ν C=C<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>), δ ppm, J (Hz) :**



- [2-(4-Nitrophenyl)indol-5-yl]carboxylate d'isopropyle **25**

Rendement : 35%

Solide jaune

F °C = 199-201 (dichlorométhane)

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

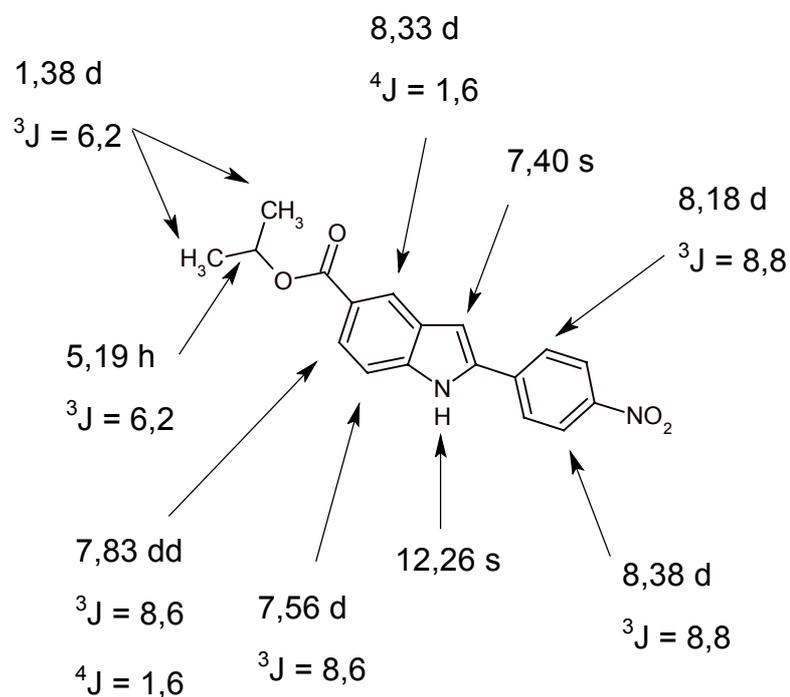
M<sub>r</sub> = 324,33

**IR (KBr), ν cm<sup>-1</sup> :**

3323 (ν NH) ; 2924, 2854 (ν CH) ; 1685 (ν C=O<sub>ester</sub>) ; 1599, 1518 (ν C=C<sub>arom</sub>) ;

1588 (ν N=O<sub>as</sub>) ; 1345 (ν N=O<sub>s</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>), δ ppm, J (Hz) :**



- [2-(4-Nitrophényl)indol-5-yl]carboxylate d'éthyle **26**

Rendement : 33%

Solide jaune

F °C = 292-294 (dichlorométhane)

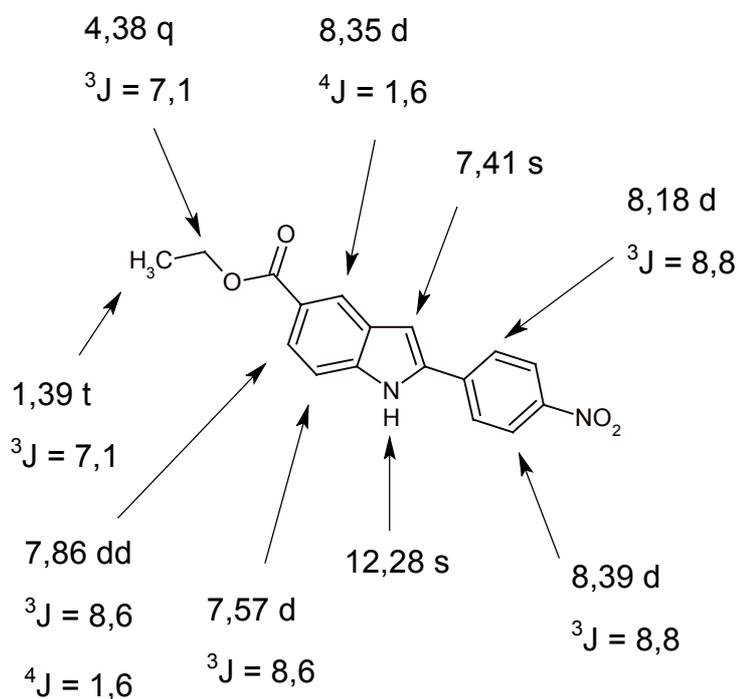
C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

M<sub>r</sub> = 310,30

**IR (KBr), ν cm<sup>-1</sup> :**

3322 (ν NH) ; 2990 (ν CH) ; 1685 (ν C=O<sub>ester</sub>) ; 1597, 1510 (ν C=C<sub>arom</sub>) ; 1589 (ν N=O<sub>as</sub>) ;  
1345 (ν N=O<sub>s</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>), δ ppm, J (Hz) :**



- [2-(3,5-Diméthylphényl)indol-5-yl]carboxylate d'éthyle **27**

Rendement : 78%

Poudre blanche

F °C = 155-157 (dichlorométhane / acétate d'éthyle)

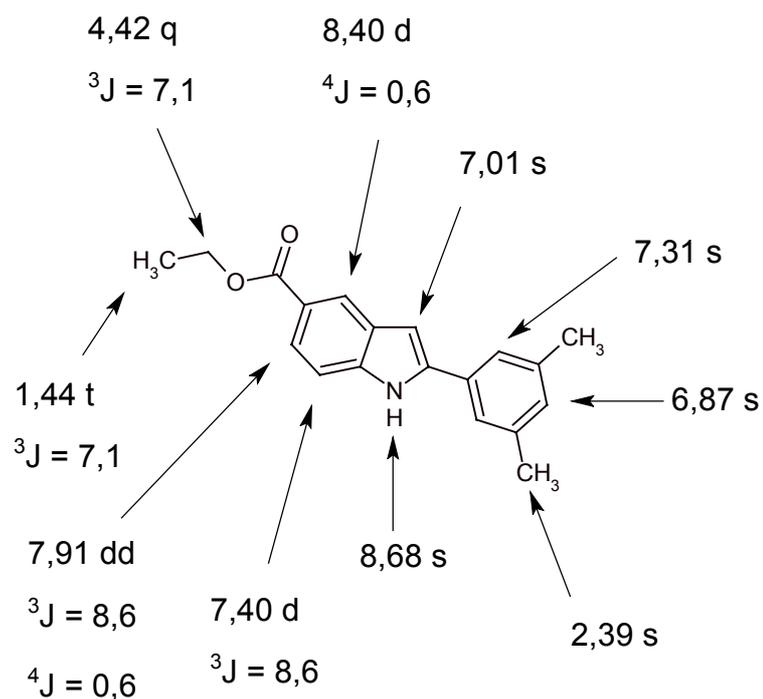
C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 293,36

**IR (KBr), ν cm<sup>-1</sup> :**

3320 (ν NH) ; 2980, 2922 (ν CH) ; 1691 (ν C=O<sub>ester</sub>) ; 1605 (ν C=C<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ ppm, J (Hz) :**



### 3.2 – Méthode au TBAF

- [2-(4-Nitrophényl)indol-5-yl]carboxylate d'éthyle **26**

Dissoudre 310 mg (1,0 mmol) de 4-amino-3-(4-nitrophényl)éthynylbenzoate d'éthyle **19** et 1 ml (1,0 mmol) d'une solution 1M de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane dans 5 ml de tétrahydrofurane. Porter au reflux pendant 36 heures.

Evaporer le solvant et purifier par chromatographie sur gel de silice en éluant par le dichlorométhane. Isoler un solide jaune.

Rendement : 55%

Solide jaune

F °C = 292-294 (dichlorométhane)

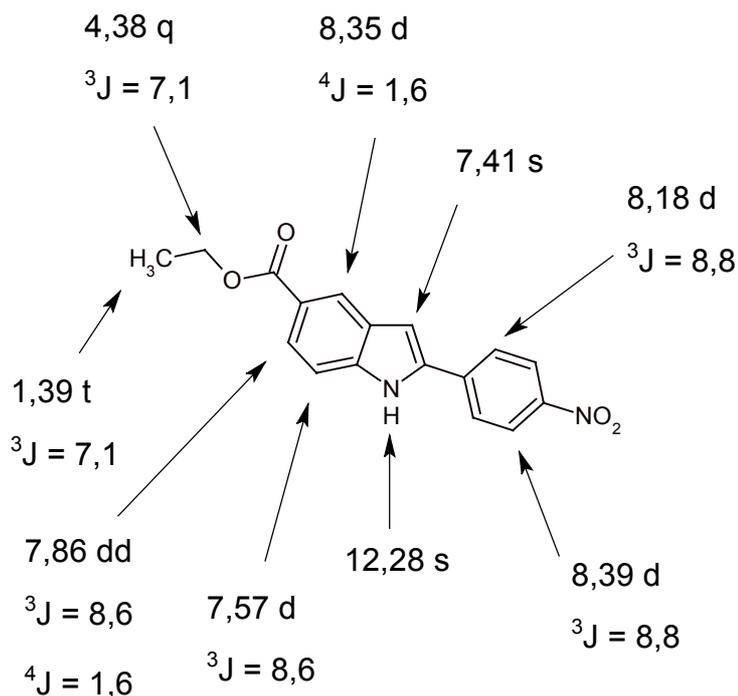
C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

M<sub>r</sub> = 310,30

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3322 ( $\nu$  NH) ; 2990 ( $\nu$  CH) ; 1685 ( $\nu$  C=O<sub>ester</sub>) ; 1597, 1510 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>) ; 1589 ( $\nu$  N=O<sub>as</sub>) ; 1345 ( $\nu$  N=O<sub>s</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



#### 4 – Transestérification

- 4-Aminobenzoate d'isopropyle **28**

Dissoudre 5,00 g (30,3 mmol) de 4-aminobenzoate d'éthyle dans 100 ml d'isopropanol. Ajouter 3,2 ml (10,6 mmol) de tétraisopropylate de titane et maintenir au reflux pendant 3 jours. Evaporer le solvant, triturer le résidu dans l'éther de pétrole et filtrer.

Rendement : 100%

Poudre blanche

F °C = 80-82 (éther de pétrole)

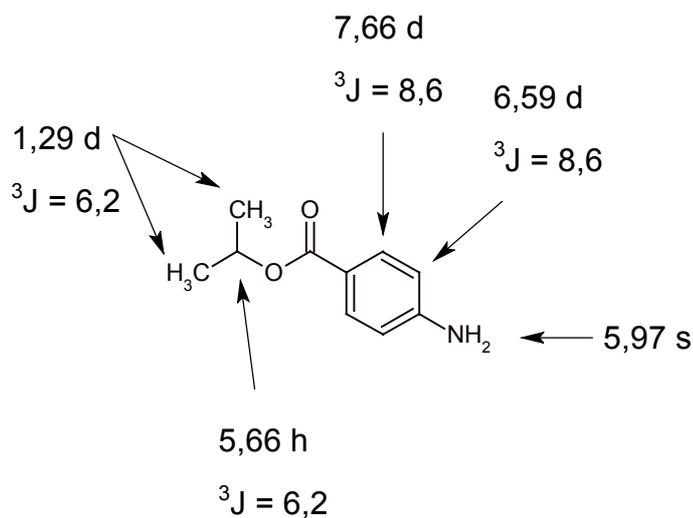
C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 179,21

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3445 ( $\nu$  NH<sub>as</sub>) ; 3351 ( $\nu$  NH<sub>s</sub>) ; 3227, 2976, 2935 ( $\nu$  CH) ; 1687 ( $\nu$  C=O<sub>ester</sub>) ; 1668, 1635, 1595 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>).

**RMN du <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



- [2-(3,5-Diméthylphényl)indol-5-yl]carboxylate d'isopropyle **29**

Rendement : 100%

Poudre blanche

F °C = 159-161 (éther de pétrole)

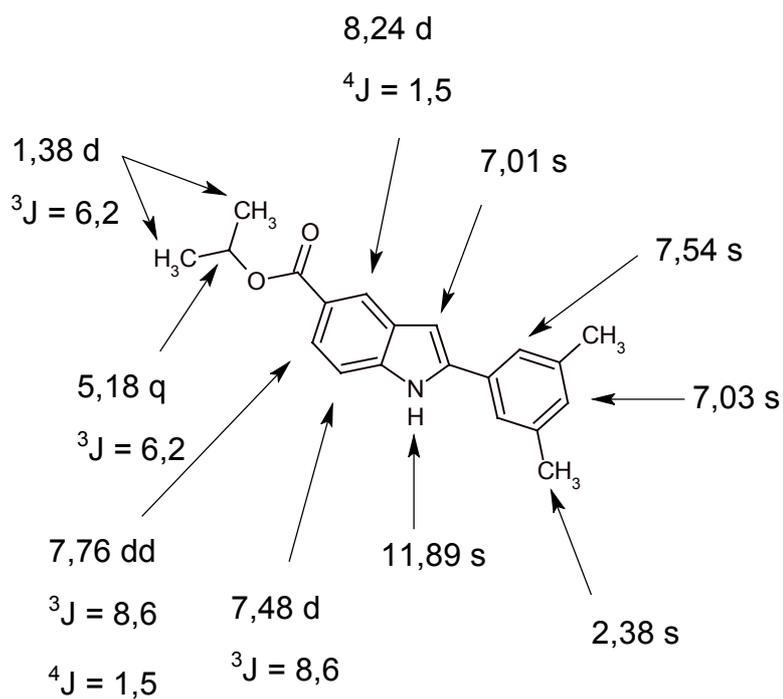
C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 307,39

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3358 ( $\nu$  NH) ; 2977 ( $\nu$  CH) ; 1678 ( $\nu$  C=O<sub>ester</sub>) ; 1603, 1467 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



## 5 – Réaction de Mannich

- [3-(*N*-Benzyl-*N*-méthylaminométhyl)-2-(4-méthoxyphényl)indol-5-yl]carboxylate d'éthyle **10**

Refroidir dans un bain de glace 100 mg (0,34 mmol) de [2-(4-méthoxyphényl)indol-5-yl]carboxylate d'éthyle **24** dans 3 ml d'acide acétique. Ajouter 0,05 ml (0,37 mmol) de *N*-benzylméthylamine et 0,03 ml (0,36 mmol) d'une solution de formol à 37% dans l'eau. Laisser revenir à température ambiante et agiter pendant une nuit.

Alcaliniser par une solution aqueuse 1M d'hydroxyde de sodium (précipité). Extraire par le dichlorométhane et laver la phase organique par une solution aqueuse saturée de hydrogénocarbonate de sodium. Sécher sur sulfate de sodium anhydre et filtrer. Evaporer le solvant et purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange dichlorométhane / éthanol (19/1). Triturer le produit dans l'éther de pétrole et filtrer.

Rendement : 55%

Poudre blanche

F °C = 104-106 (éther de pétrole)

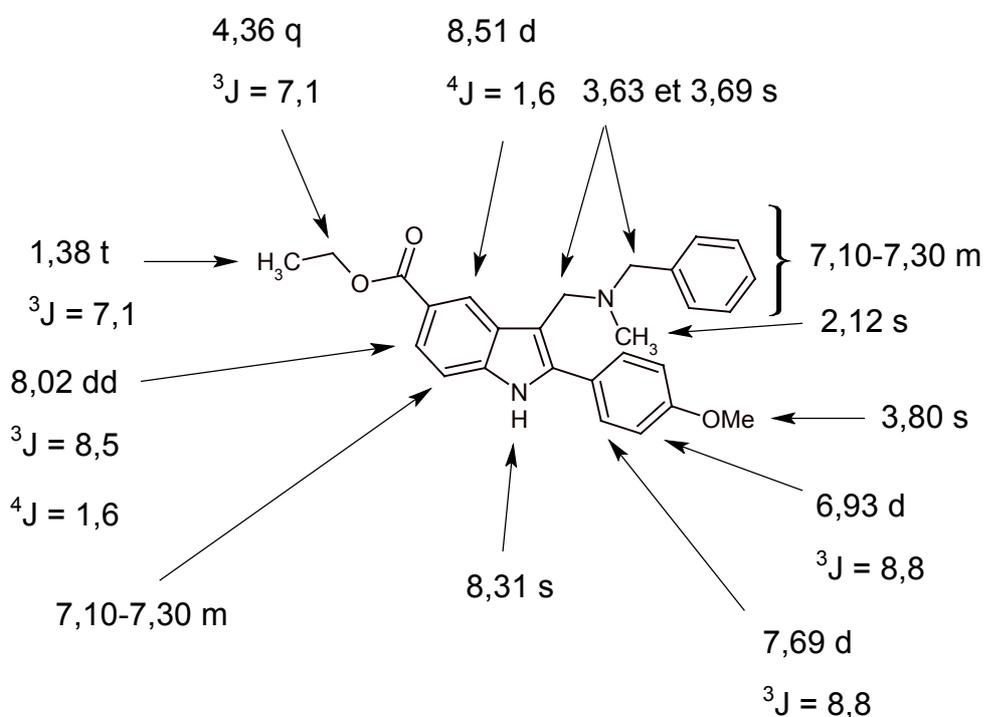
C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

M<sub>r</sub> = 428,52

IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :

3349 ( $\nu$  NH) ; 2933, 2835, 2783 ( $\nu$  CH) ; 1684 ( $\nu$  C=O<sub>ester</sub>) ; 1615, 1507, 1456 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :



- [3-(*N*-Benzyl-*N*-méthylaminométhyl)-2-(4-nitrophényl)indol-5-yl]carboxylate d'isopropyle **30**

Rendement : 60%

Solide jaune

F °C = 110-112 (éther diisopropylique)

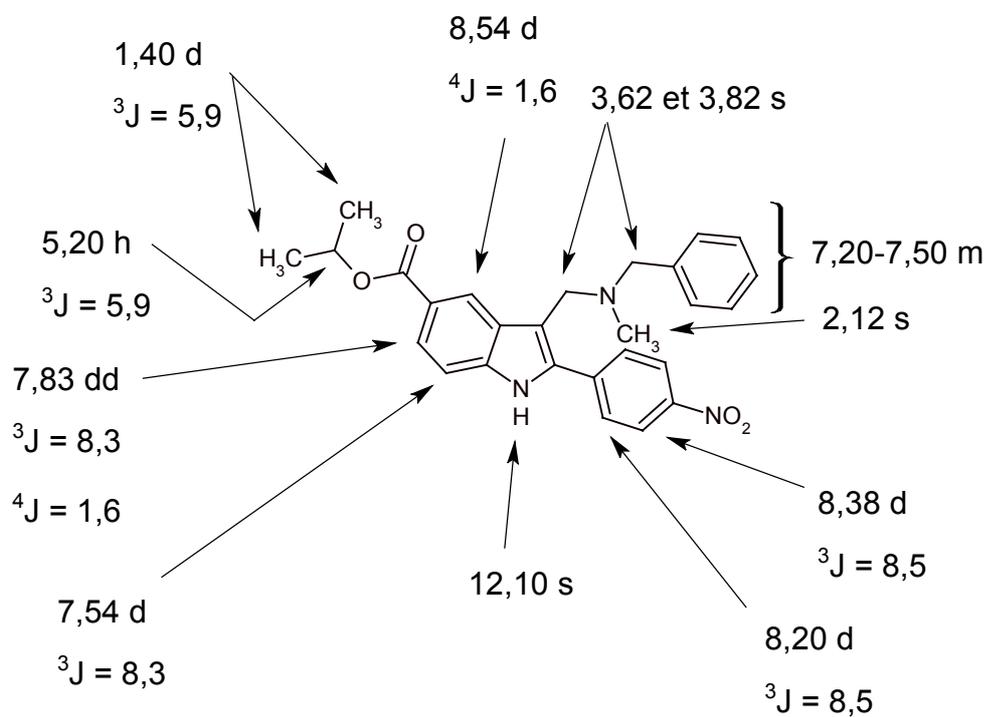
C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

M<sub>r</sub> = 457,52

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3300 ( $\nu$  NH) ; 2970, 2786 ( $\nu$  CH) ; 1681 ( $\nu$  C=O<sub>ester</sub>) ; 1681 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>) ; 1590 ( $\nu$  N=O<sub>as</sub>) ; 1341 ( $\nu$  N=O<sub>s</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



- [3-(*N*-Benzyl-*N*-méthylaminométhyl)-2-(4-nitrophényl)indol-5-yl]carboxylate d'éthyle  
**31**

Rendement : 58%

Solide jaune

F °C = 114-116 (éther diisopropylique)

C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

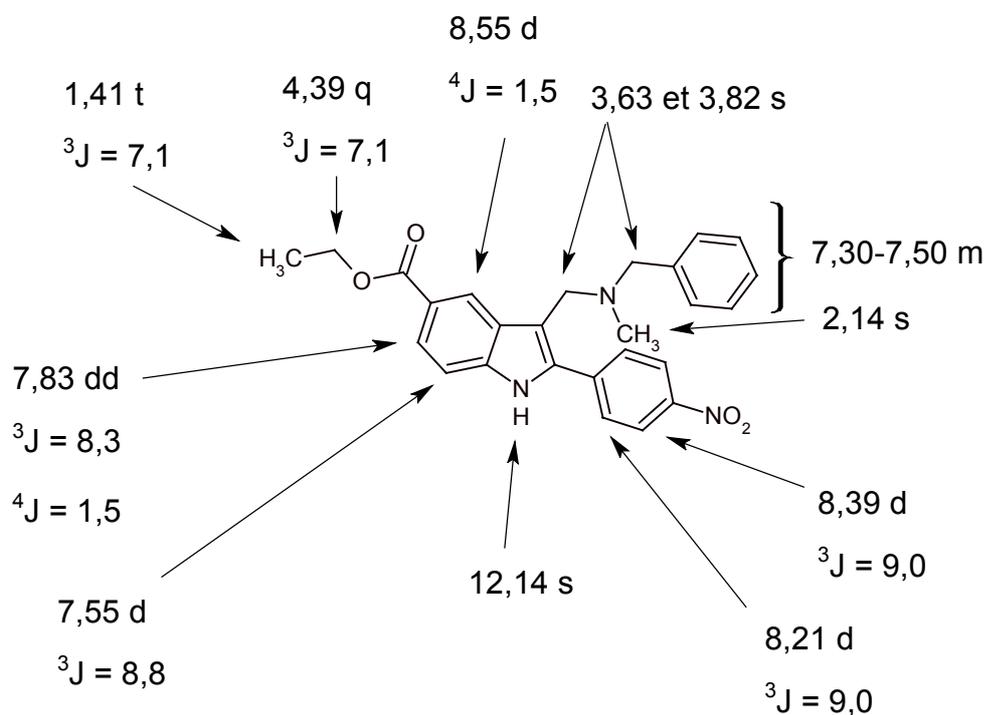
M<sub>r</sub> = 443,49

**IR (KBr), ν cm<sup>-1</sup> :**

3324 (ν NH) ; 2925, 2780 (ν CH) ; 1683 (ν C=O<sub>ester</sub>) ; 1514, 1457 (ν C=C<sub>arom</sub>) ;

1596 (ν N=O<sub>as</sub>) ; 1345 (ν N=O<sub>s</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>), δ ppm, J (Hz) :**



- [3-(*N*-Benzyl-*N*-méthylaminométhyl)-2-(3,5-diméthylphényl)indol-5-yl]carboxylate d'éthyle **32**

Rendement : 47%

Solide blanc

F °C = 134-136 (éther diisopropylique)

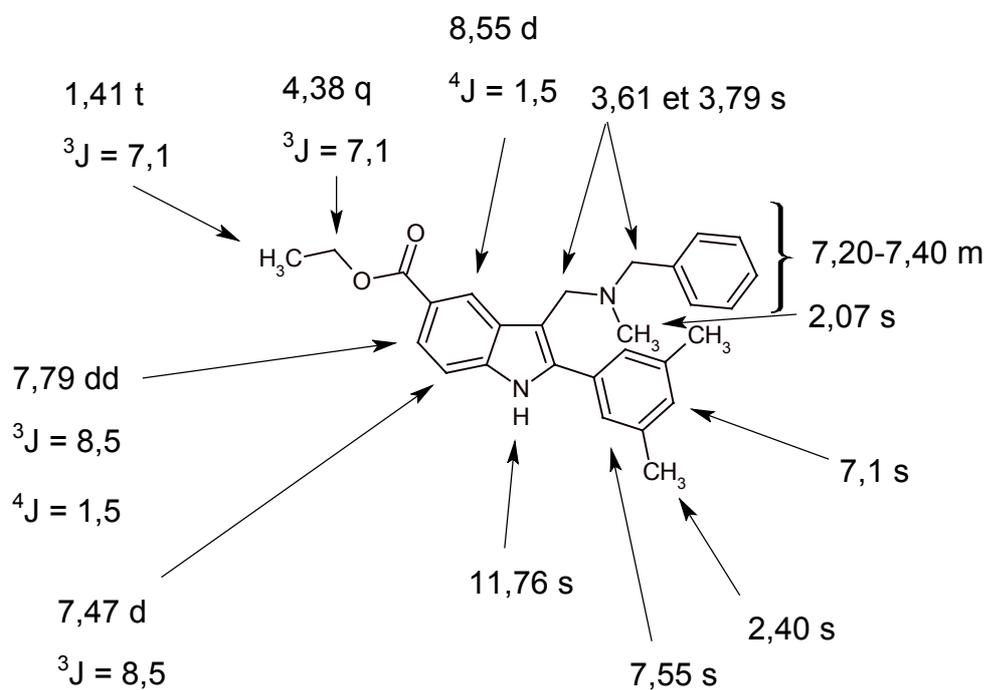
C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 426,55

**IR (KBr), ν cm<sup>-1</sup> :**

3315 (ν NH) ; 2975, 2919, 2833 (ν CH) ; 1683 (ν C=O<sub>ester</sub>) ; 1605, 1463 (ν C=C<sub>arom</sub>) ;  
1582 (ν N=O<sub>as</sub>) ; 1337 (ν N=O<sub>s</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>), δ ppm, J (Hz) :**



- [3-(*N*-Benzyl-*N*-méthylaminométhyl)-2-(3,5-diméthylphényl)indol-5-yl]carboxylate d'isopropyle **33**

Rendement : 36%

Solide blanc

F °C = 110-112 (éther diisopropylique)

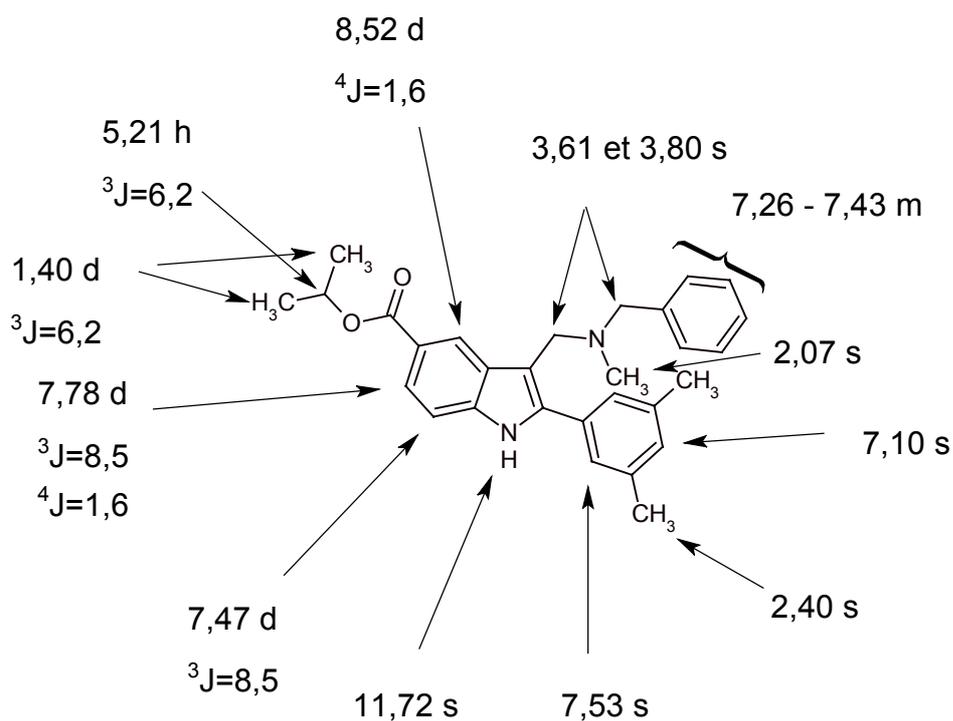
C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 440,58

**IR (KBr), ν cm<sup>-1</sup> :**

3312 (ν NH) ; 2975, 2925 (ν CH), 1684 (ν C=O<sub>ester</sub>) ; 1559, 1458 (ν C=C<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>), δ ppm, J (Hz) :**



## 6 – Benzylation

- [3-(*N*-Benzyl-*N*-méthylaminométhyl)-1-(2,6-difluorobenzyl)-2-(4-nitrophényl)indol-5-yl]carboxylate d'isopropyle **34**

Mode opératoire : voir composé **5** page 52.

Rendement : 89%

Huile jaune

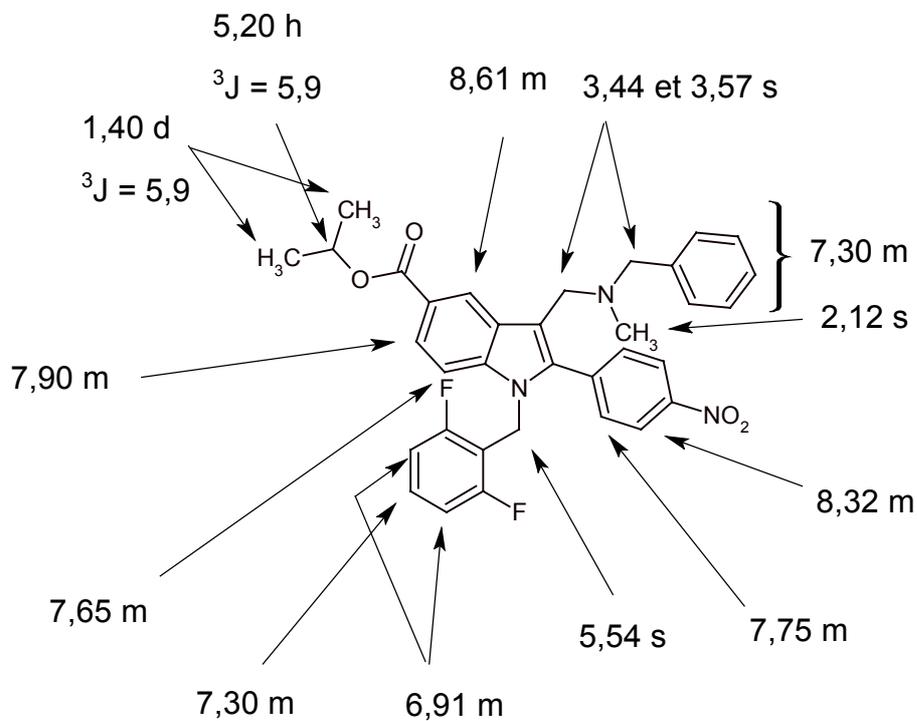
C<sub>34</sub>H<sub>31</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

M<sub>r</sub> = 583,62

**IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

2920, 2790 ( $\nu$  CH) ; 1705 ( $\nu$  C=O<sub>ester</sub>) ; 1522 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>) ; 1590 ( $\nu$  N=O<sub>as</sub>) ;  
1341 ( $\nu$  N=O<sub>s</sub>) ; 1241 ( $\nu$  CF).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz):**



- [3-(*N*-Benzyl-*N*-méthylaminométhyl)-1-(2,6-difluorobenzyl)-2-(4-nitrophényl)indol-5-yl]carboxylate d'éthyle **35**

Rendement : 73%

Poudre jaune

F °C = 135-137 (éther de pétrole)

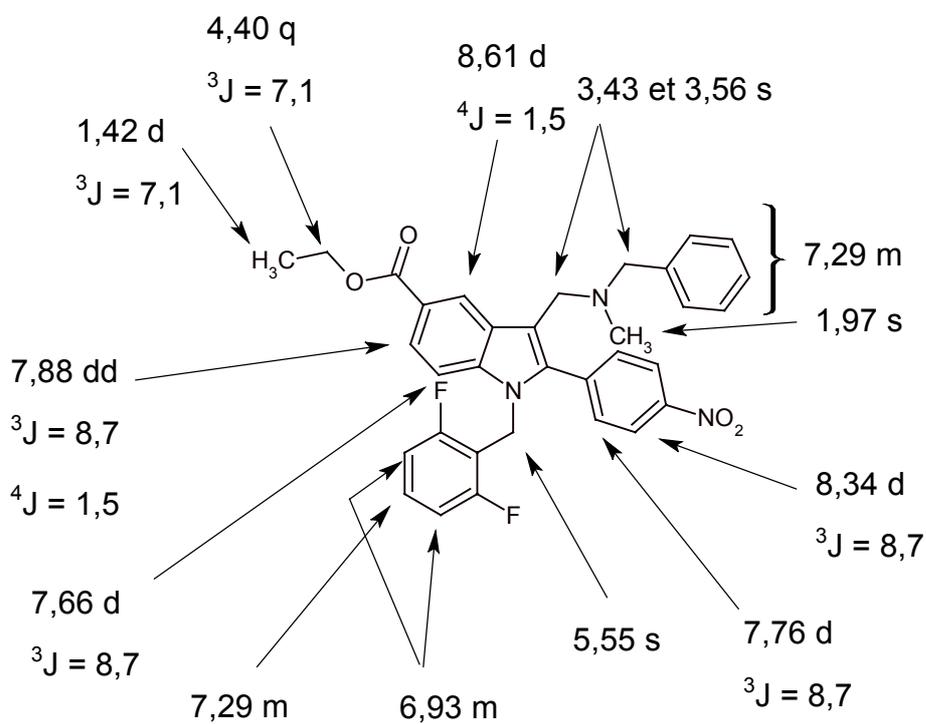
C<sub>33</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

M<sub>r</sub> = 569,60

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

2926, 2785 ( $\nu$  CH) ; 1702 ( $\nu$  C=O<sub>ester</sub>) ; 1601, 1516, 1468 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>) ; 1590 ( $\nu$  N=O<sub>as</sub>) ; 1341 ( $\nu$  N=O<sub>s</sub>) ; 1242 ( $\nu$  CF).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



- Maléate de [3-(*N*-benzyl-*N*-méthylaminométhyl)-1-(2,6-difluorobenzyl)-2-(3,5-diméthylphényl)indol-5-yl]carboxylate d'éthyle **36**

Benzylation : Cf page 52.

Salification :

Dissoudre le composé (0,3 mmol) dans 10 ml d'acétate d'éthyle et ajouter 1 équivalent d'acide maléique dissous à chaud dans 5 ml d'acétate d'éthyle. Chauffer au bain-marie à 40°C pendant 2 heures. Evaporer le solvant et triturer à froid le résidu huileux obtenu dans un minimum d'acétate d'éthyle. Filtrer la poudre blanche obtenue.

Rendement : 28%

Solide blanc

F °C = 173-175 (acétate d'éthyle)

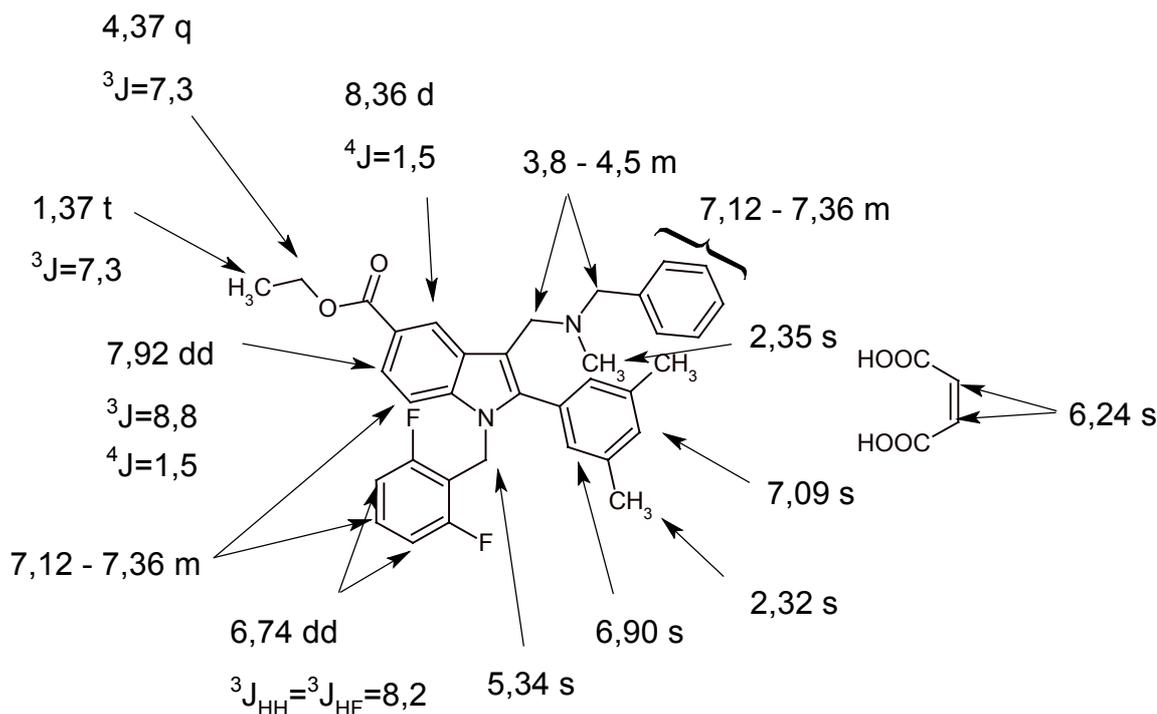
C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

M<sub>r</sub> = 668,73

**IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3040, 2973, 2926 ( $\nu$  CH) ; 1710 ( $\nu$  C=O<sub>amide</sub>) ; 1685 ( $\nu$  C=O<sub>ester</sub>) ; 1577, 1542 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz):**



- Maléate de [3-(*N*-benzyl-*N*-méthylaminométhyl)-1-(2,6-difluorobenzyl)-2-(3,5-diméthylphényl)indol-5-yl]carboxylate d'isopropyle **37**

Rendement : 61%

Solide blanc

F °C = 176-178 (acétate d'éthyle)

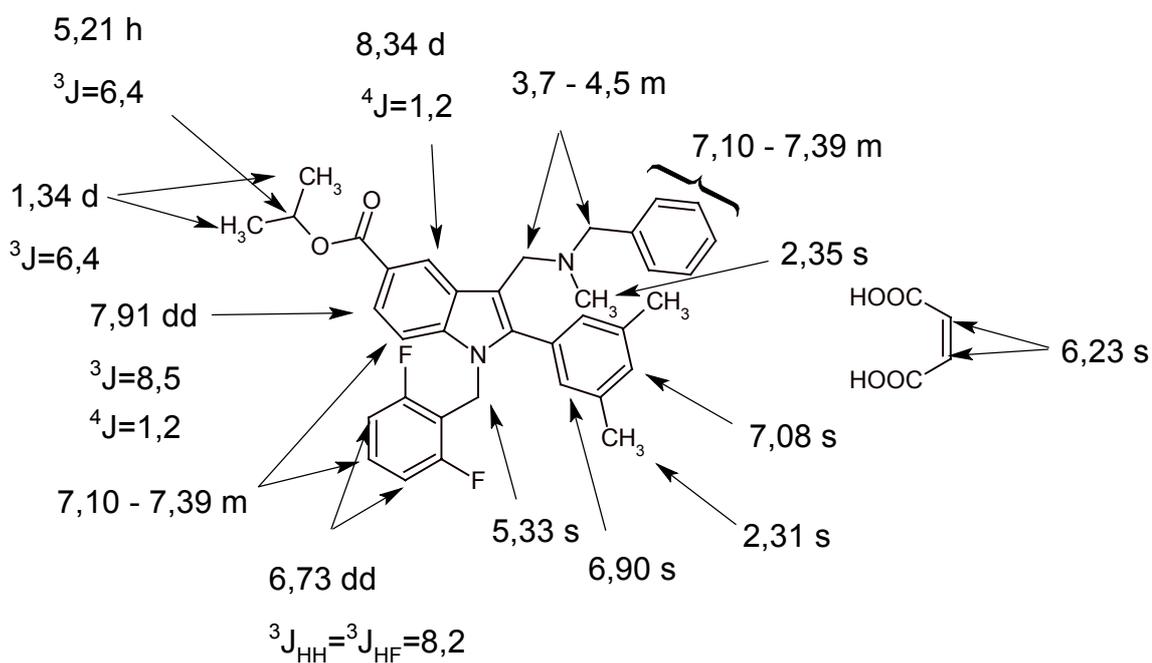
C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

M<sub>r</sub> = 682,75

**IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

2973, 2926 ( $\nu$  CH) ; 1707 ( $\nu$  C=O<sub>amide</sub>) ; 1654 ( $\nu$  C=O<sub>ester</sub>) ; 1577, 1560 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz):**



## 7 - Réduction catalytique

- [3-(*N*-Benzyl-*N*-méthylaminométhyl)-1-(2,6-difluorobenzyl)-2-(4-aminophényl)indol-5-yl]carboxylate d'isopropyle **38**

Dissoudre 260 mg (0,45 mmol) de [3-(*N*-benzyl-*N*-méthylaminométhyl)-1-(2,6-difluorobenzyl)-2-(4-nitrophényl)indol-5-yl]carboxylate d'isopropyle **34** dans 80 ml d'éthanol. Ajouter une quantité catalytique de nickel de Raney lavé préalablement à l'éthanol. Laisser agiter une heure à température ambiante sous 5 bars d'hydrogène.

Filtrer le mélange sur célite et évaporer le solvant.

Rendement : 100%

Huile jaune

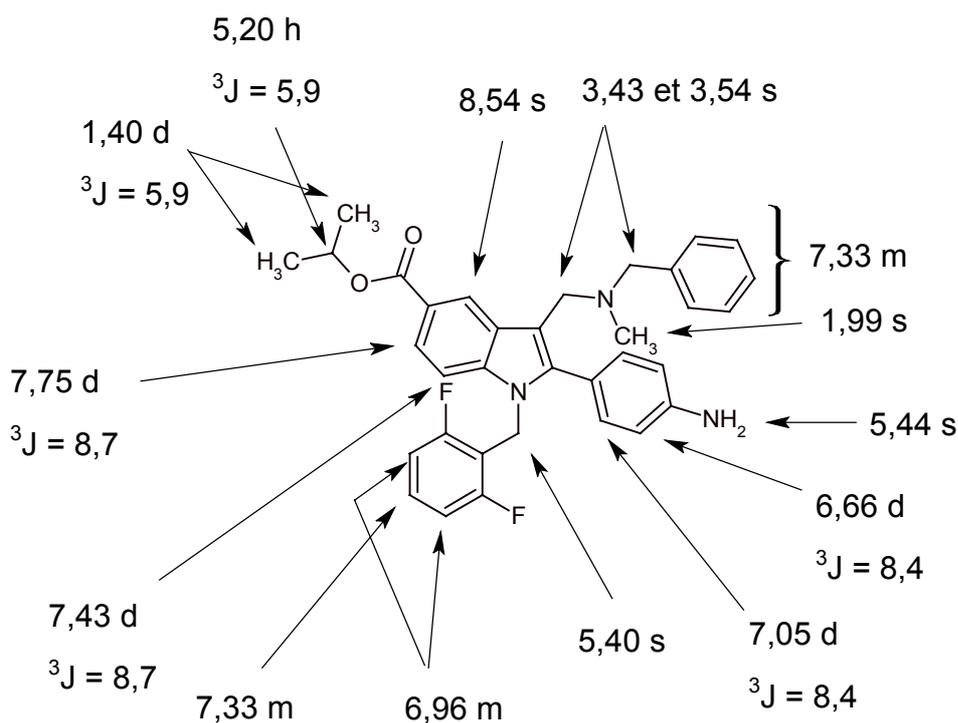
$C_{34}H_{33}F_2N_3O_2$

$M_r = 553,64$

**IR (KBr)  $\nu$   $cm^{-1}$  :**

3390 ( $\nu$   $NH_{as}$ ) ; 3367 ( $\nu$   $NH_s$ ) ; 2930 ( $\nu$  CH) ; 1700 ( $\nu$   $C=O_{ester}$ ) ; 1628, 1465 ( $\nu$   $C=C_{arom}$ ) ; 1240 ( $\nu$  CF).

**RMN  $^1H$  (DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



- [3-(*N*-Benzyl-*N*-méthylaminométhyl)-1-(2,6-difluorobenzyl)-2-(4-aminophényl)indol-5-yl]carboxylate d'éthyle **39**

Rendement : 97%

Solide orange

F°C = 90-92 (éther de pétrole)

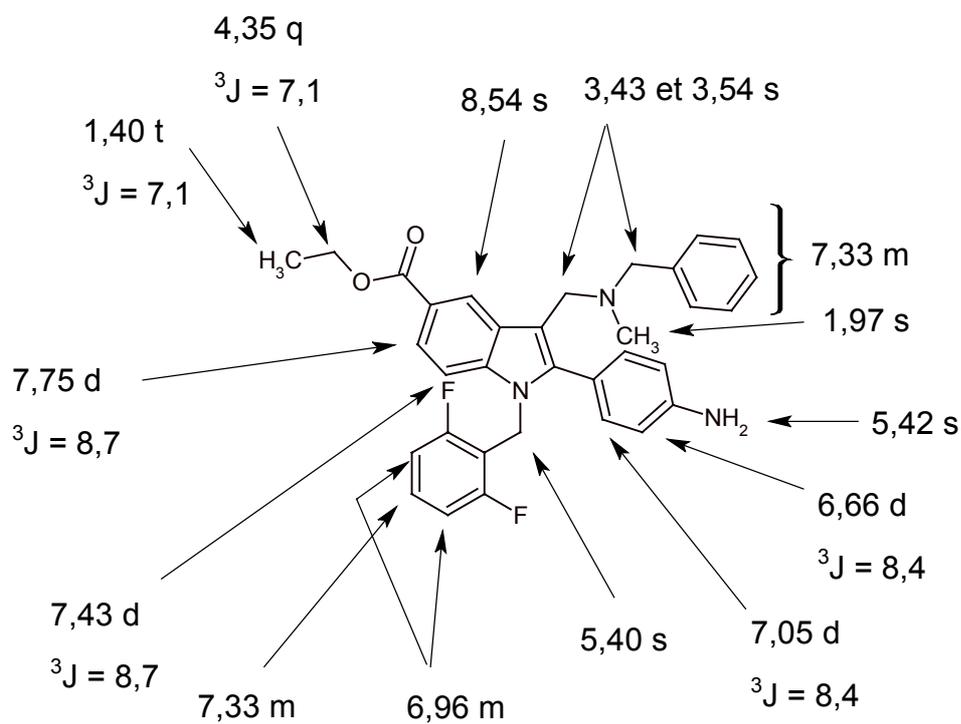
C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 539,61

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3390 ( $\nu$  NH<sub>as</sub>) ; 3370 ( $\nu$  NH<sub>s</sub>) ; 2925 ( $\nu$  CH) ; 1700 ( $\nu$  C=O<sub>ester</sub>) ; 1624, 1470 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>) ; 1242 ( $\nu$  CF).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



## 8 – Amidification

- [3-(*N*-Benzyl-*N*-méthylaminométhyl)-1-(2,6-difluorobenzyl)-2-(4-isobutyramido phényl)indol-5-yl]carboxylate d'isopropyle **40**

Dissoudre 240 mg (0,43 mmol) de [3-(*N*-benzyl-*N*-méthylaminométhyl)-1-(2,6-difluorobenzyl)-2-(4-aminophényl)indol-5-yl]carboxylate d'isopropyle **38** dans 20 ml de dichlorométhane distillé. Refroidir à 0°C et ajouter 0,06 ml (0,43 mmol) de triéthylamine et 0,07 ml (0,43 mmol) d'anhydride isobutyrique. Laisser agiter 24 heures à température ambiante.

Evaporer et purifier par chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange hexane / acétate d'éthyle (1/1). Isoler une huile jaune qui cristallise à froid dans l'éther de pétrole (isobutyrate). Dissoudre le sel dans l'acétate d'éthyle et laver par une solution d'hydroxyde de sodium 1M. Sécher sur sulfate de sodium anhydre et évaporer.

Rendement : 41%

Solide blanc

F °C = 48-50 (acétate d'éthyle)

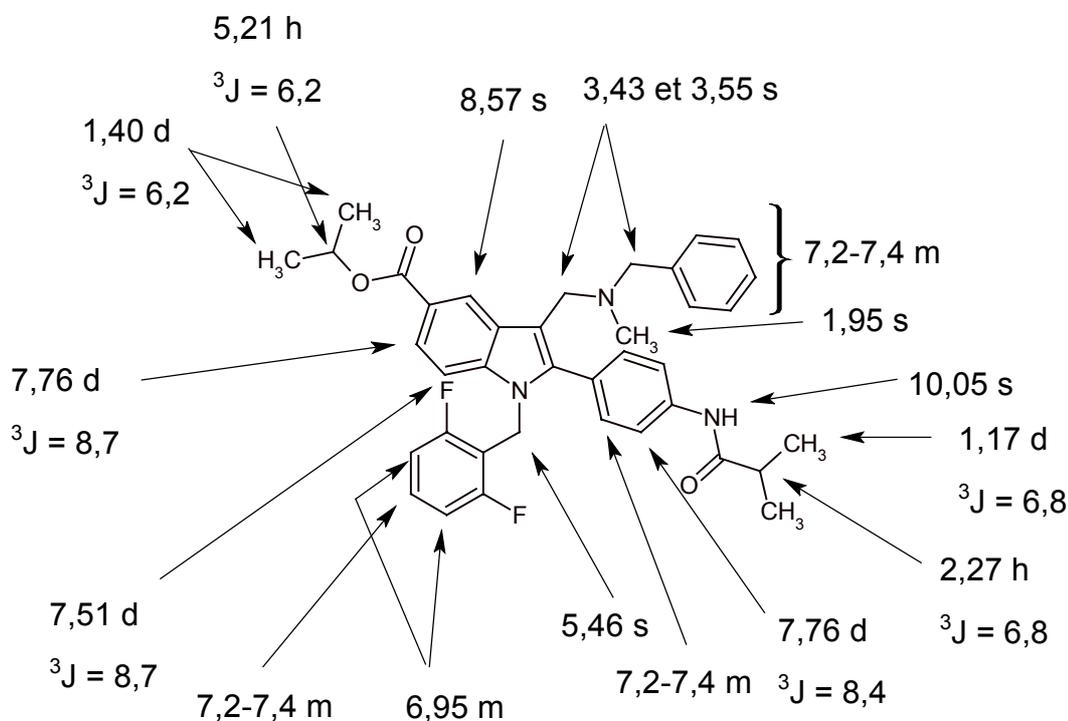
C<sub>38</sub>H<sub>39</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

M<sub>r</sub> = 623,73

**IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3322 ( $\nu$  NH) ; 3030, 2974, 2929, 2781 ( $\nu$  CH) ; 1702 ( $\nu$  C=O<sub>ester</sub>) ; 1650 ( $\nu$  C=O<sub>amide</sub>) ; 1594, 1523 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>) ; 1239 ( $\nu$  CF).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



- [3-(*N*-Benzyl-*N*-méthylaminométhyl)-1-(2,6-difluorobenzyl)-2-(4-isobutyramido phényl)indol-5-yl]carboxylate d'éthyle **41**

Rendement : 59%

Solide blanc

F °C = 78-80 (acétate d'éthyle)

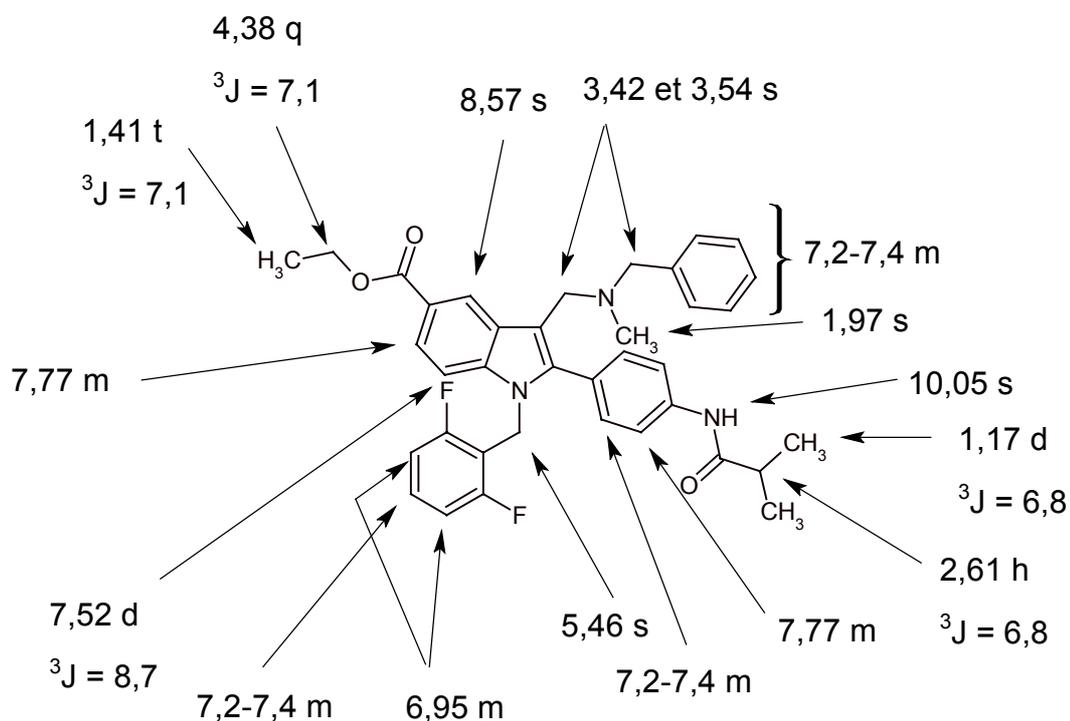
C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

M<sub>r</sub> = 609,70

**IR (KBr) ν cm<sup>-1</sup> :**

3318 (ν NH) ; 2970, 2929, 2781 (ν CH) ; 1704 (ν C=O<sub>ester</sub>) ; 1664 (ν C=O<sub>amide</sub>) ; 1594, 1524 (ν C=C<sub>arom</sub>) ; 1243 (ν CF).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>), δ ppm, J (Hz) :**



- Partie 2 -

**Série B**

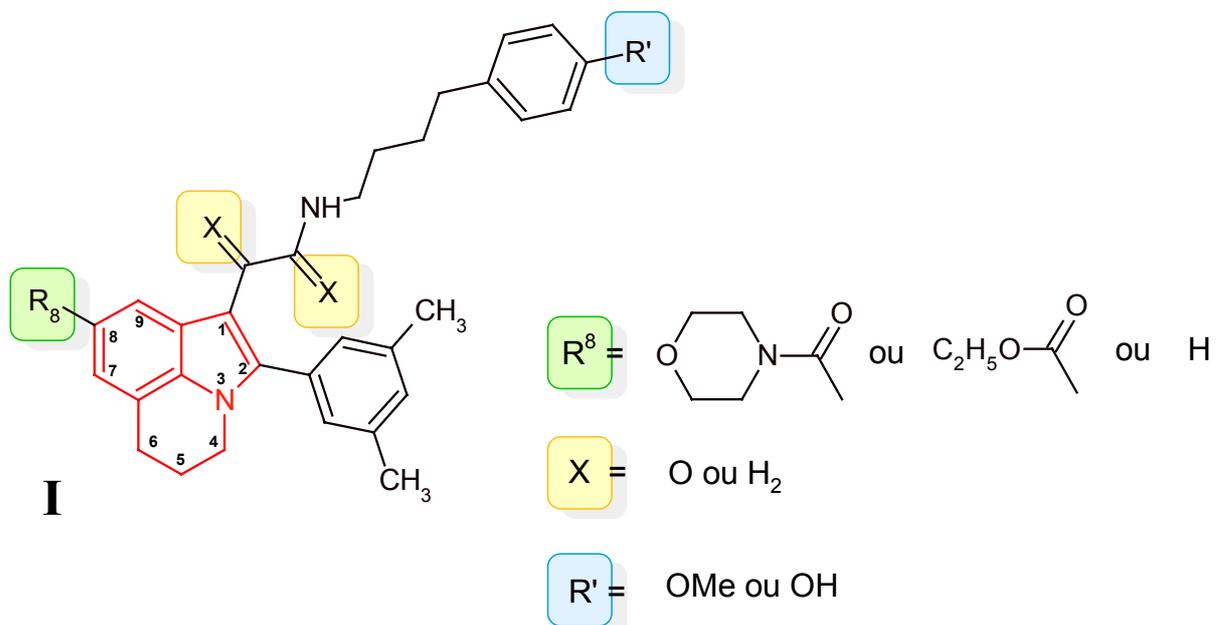
# PARTIE THEORIQUE

## A – Accès au noyau 2-(3,5-diméthylphényl)-

### 5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoléine

Nous décrivons dans le présent chapitre les travaux de synthèse et de pharmacomodulation mis en œuvre pour l'accès aux dérivés de la 5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoléine de structure générale **I** (figure 1).

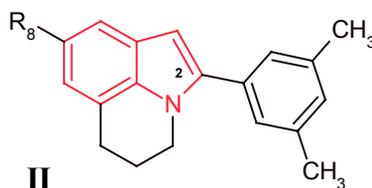
Figure 1 – Série B



Le noyau 4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoléine à ses différents stades d'hydrogénation appartient à la famille des alcaloïdes aux activités pharmacologiques diverses. Le potentiel antiasthmatique de certains composés incluant cette structure a été mis en évidence par Paris *et al.*<sup>69</sup>. Il résulterait d'une inhibition des effets de l'histamine, du PAF (Platelet Activating Factor) et de la 5-lipoxygénase. D'autres pyrroloquinoléines agonistes des récepteurs 5HT<sub>2C</sub> ont été proposées dans le traitement de l'épilepsie et de l'obésité<sup>70</sup>.

## I – Aperçu bibliographique

La première partie de la synthèse consistera en l'obtention du noyau 2-(3,5-diméthylphényl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoléine **II**. Bien qu'il soit possible d'aryler le noyau pyrroloquinoléine après sa formation, nous avons décidé de privilégier dans nos travaux les méthodes permettant d'obtenir directement les pyrroloquinoléines substituées en position 2.



Cette structure pyrroloquinoléine possède une grande similarité avec le **noyau indolique**. Ce dernier est accessible par un très grand nombre de voies de synthèse et nous avons appliqué plusieurs d'entre elles pour l'accès à nos composés.

### 1 – Synthèse de Fischer

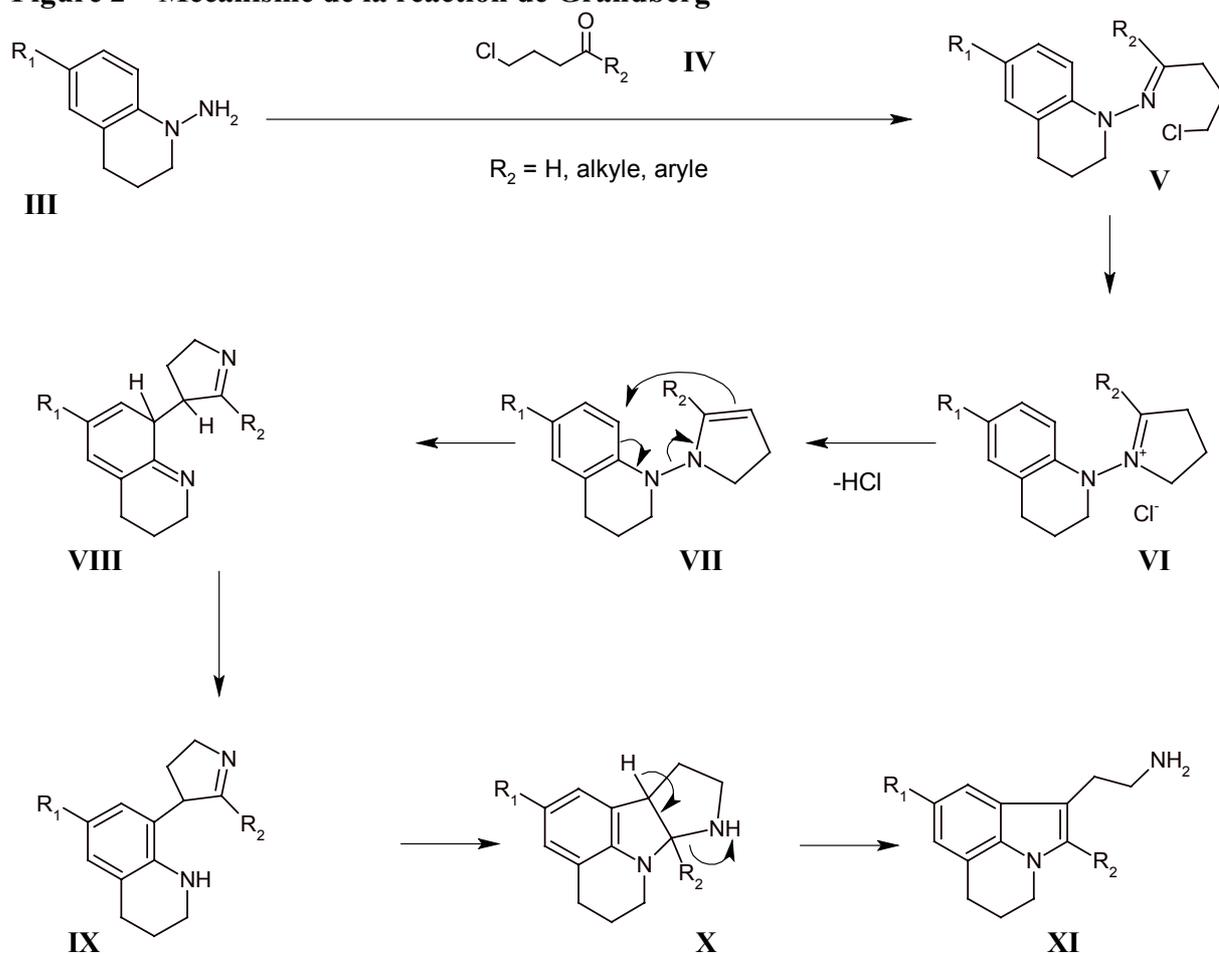
La cyclisation de Fischer, voie classique de synthèse indolique, est aussi la réaction la plus fréquemment utilisée pour accéder aux pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoléines.

Il existe une variante de la réaction de Fischer adaptée à la synthèse de composés tryptaminiques mise au point par Grandberg<sup>71</sup>. Cette réaction a également été employée dans la synthèse de pyrroloquinoléines<sup>70</sup>.

La réaction de Grandberg (**figure 2** p.88) repose sur la condensation d'une aniline, ou d'une tétrahydroquinoléine **III** dans notre cas, avec le 4-chlorobutanal ou une 3-chloropropylcétone **IV**. La chaîne chloroalkyle de l'hydrazone **V** forme alors un cycle pentagonal et une molécule d'acide chlorhydrique est éliminée. Le composé **VII** subit ensuite le réarrangement prototropique et la réaromatisation observée dans la réaction classique de Fischer. L'aniline du composé **IX** attaque le carbone de l'imine pour former un tétracycle **X**. Ce dernier ne subit pas une perte d'ammoniac comme dans la réaction de Fischer mais un réarrangement qui permet l'aromatisation du cycle pyrrole et la libération d'une chaîne aminoéthyle en position 1 de la pyrroloquinoléine formée.

L'intérêt de cette voie de synthèse est de permettre l'introduction simultanée d'une chaîne alkylamine en position 1 et d'un groupement aryle en position 2 du noyau pyrroloquinoléine.

**Figure 2 – Mécanisme de la réaction de Grandberg**



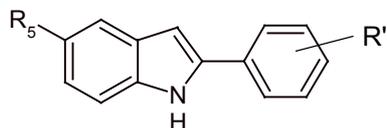
Dans notre série le groupement  $\text{R}_2$  sera un 3,5-diméthylphényle.

Dans les réactions décrites dans la littérature, le groupement  $\text{R}_1$  peut être un hydrogène ou un halogène en série pyrroloquinoléine<sup>70</sup> mais également un ester en série indolique<sup>42e</sup>.

## 2 – Cyclisation de 8-aryléthynyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléines

Comme nous l'avons vu cette même voie nous a permis d'obtenir les composés de la série A (figure 3).

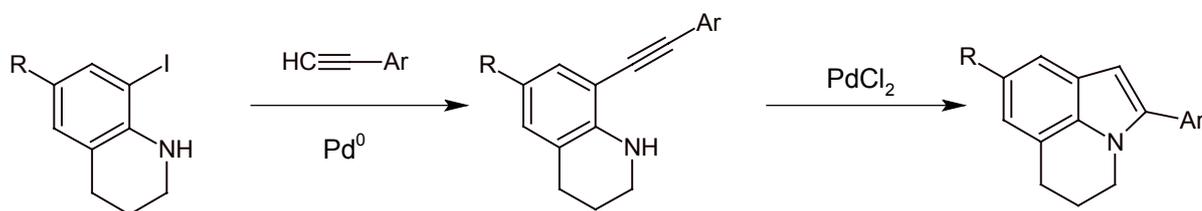
Figure 3 – Série A



R<sub>5</sub> : COOEt ; COOiPr

R' : 3,5-diméthyl ; 4-OMe ; 4-NO<sub>2</sub>

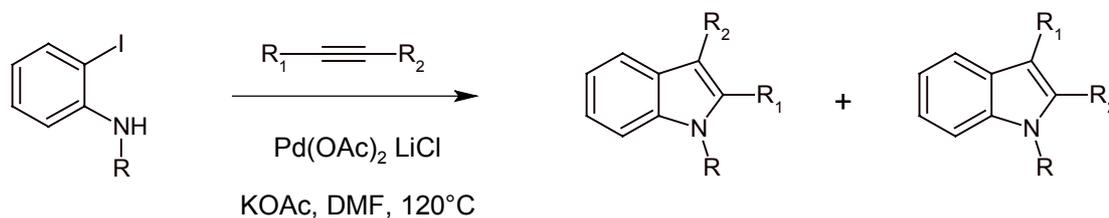
Nous avons donc décidé de transposer cette synthèse en série pyrroloquinoléine en remplaçant l'aniline ortho-halogénée par une tétrahydroquinoléine halogénée en position 8.



R = halogène, ester, cyano

## 3 – Synthèse de Larock

Parmi les très nombreuses méthodes de synthèse du noyau indolique, une autre plus récente pourrait également permettre d'accéder au noyau pyrroloquinoléine arylé en position 2. La synthèse de Larock<sup>72</sup> consiste en une condensation intermoléculaire pallado-catalysée entre une ortho-iodoaniline et un acétylénique bisubstitué pour former le noyau indolique en une seule étape.



R = H, acétyle, alkyle

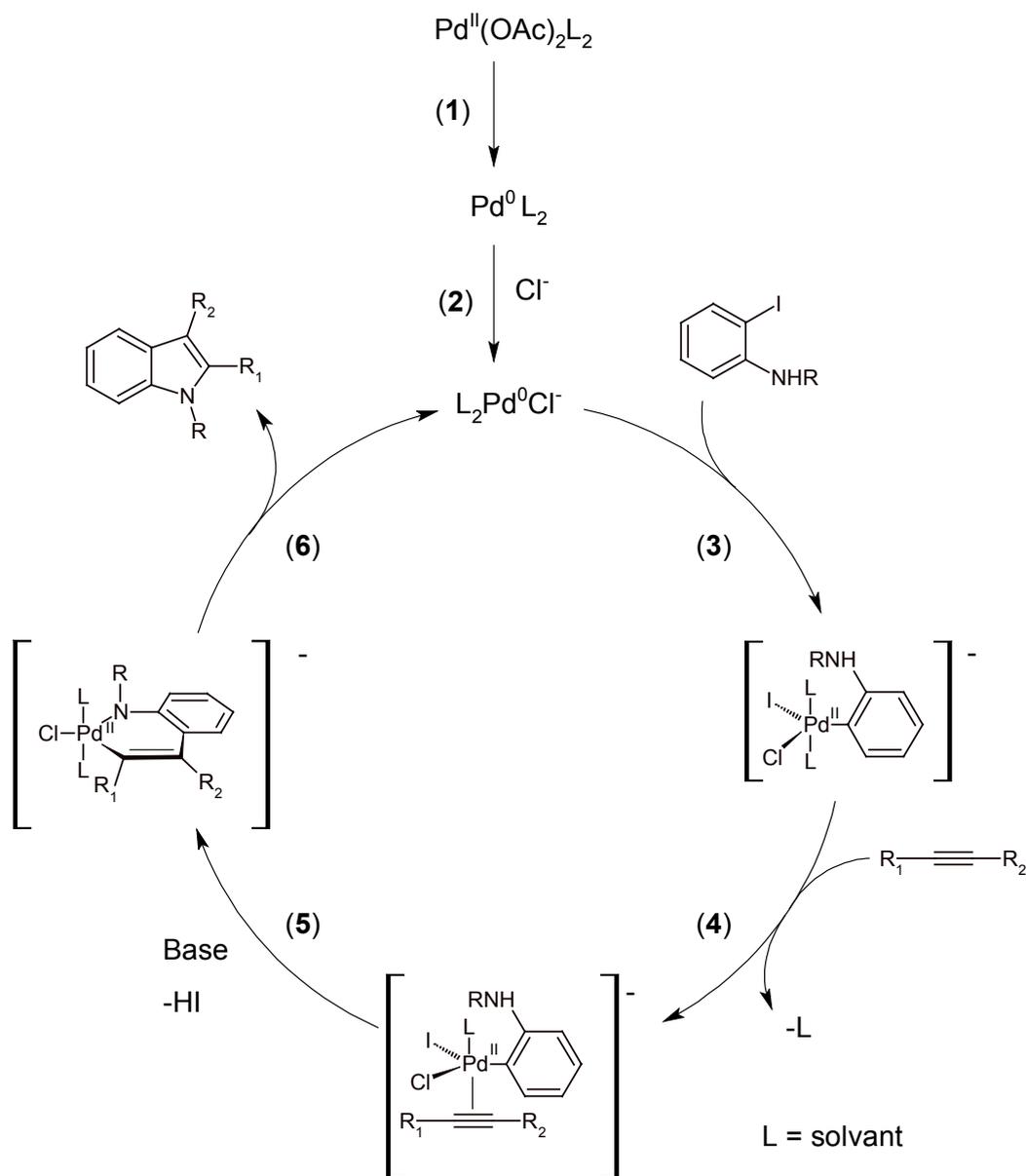
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = alkyle, aryle, triméthylsilyle,

Au vu des nombreuses possibilités offertes par cette synthèse dans le domaine de la synthèse indolique mais également de nombreux autres hétérocycles<sup>73</sup>, Larock *et al.* ont conduit une étude

sur l'ensemble des paramètres de la réaction tant pour en optimiser les résultats que pour en comprendre le mécanisme. Il en ressort que les conditions optimales de réaction pour la plupart des composés nécessitent la présence d'un équivalent de chlorure de lithium, d'une base telle que l'acétate de potassium ou le carbonate de potassium, et l'acétate de palladium dans le diméthylformamide à 120°C.

Le mécanisme proposé par Larock est le suivant (**figure 4**)<sup>72</sup> : le palladium (II) de l'acétate de palladium est réduit (1). Le mécanisme exact de la réduction reste indéterminé bien que l'usage de triphénylphosphine classiquement utilisée à cet effet ne soit pas nécessaire ici.

**Figure 4 – Mécanisme de la synthèse indolique de Larock**



Il intervient alors une coordination du palladium (0) avec l'ion chlorure du chlorure de lithium (2). La présence de cet halogénure particulier et la formation de cette entité chargée négativement semblent posséder une grande importance pour la réaction puisque le remplacement du chlorure de lithium par du bromure ou de l'iodure de lithium conduit à une

diminution drastique des rendements. L'ion chlorure aurait pour rôle la stabilisation du complexe palladié. Celui-ci subit une addition oxydante de l'iodure d'aryle (**3**), une coordination avec le dérivé acétylénique (**4**) puis une syn-insertion de ce dernier dans la liaison palladium-carbone du groupement aryle et un déplacement de l'atome d'iode par l'azote (**5**). L'élimination réductrice qui suit libère le composé indolique et le palladium (0) (**6**).

La régiosélectivité de la réaction a également été largement étudiée<sup>72</sup> et il semblerait que la syn-insertion de l'alcyne dans la liaison palladium-carbone oriente ce dernier de façon à placer le groupement R<sub>1</sub> le plus volumineux du côté du complexe palladié et le groupement R<sub>2</sub> moins volumineux du côté du noyau aryle de l'aniline. Le groupement R<sub>1</sub> se retrouve donc en position 2 du noyau indolique et le groupement R<sub>2</sub> en position 3 (**tableau 5**). Larock avance comme argument le plus grand encombrement stérique généré par le noyau aryle vis-à-vis des substituants de la triple liaison, ceci étant dû à la plus courte longueur de la liaison carbone-carbone que carbone-palladium (**figure 6**).

**Tableau 5 – Exemples de régiosélectivité de la réaction de Larock**



entrée	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rendement <sup>a</sup>
1	H	Me <sub>3</sub> Si	Me	98%
2	H	Me <sub>3</sub> Si	n-Bu	81%
3	Ts	t-Bu	Me	86%
4	Ac	Ph	Me	75%
5	Ac	CH <sub>2</sub> OH	Me	60% <sup>b</sup>

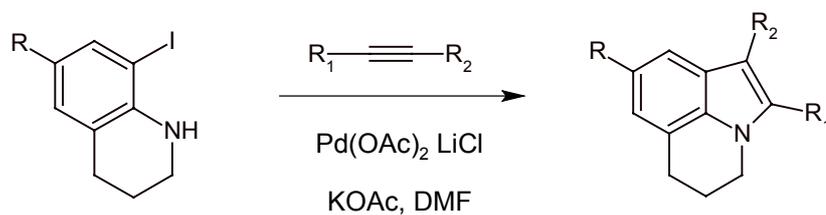
a) formation d'un seul régioisomère  
b) le produit formé est le 2-acétoxyméthyl-3-méthylindole

**Figure 6 – Orientation de la triple liaison lors de la syn-insertion**



D'autres facteurs peuvent également perturber la régiosélectivité comme la présence d'un alcool primaire sur l'un des substituants de l'acétylénique. En effet une coordination de l'oxygène avec le palladium lors de l'étape d'insertion aura tendance à orienter l'acétylénique afin de conduire à l'indole portant le groupement alcool en position 2 (**tableau 5** entrée 5).

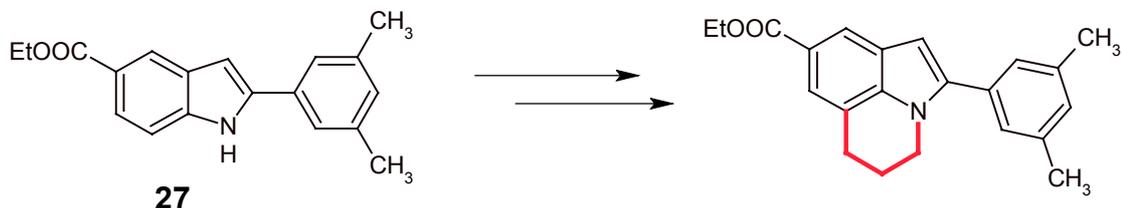
La réaction de Larock étant également applicable aux anilines *N*-substituées (méthyle, acétyle, tosylé) il semble envisageable d'adapter cette voie à la synthèse de nos composés pyrroloquinoléines, en remplaçant l'aniline de départ par une tétrahydroquinoléine iodée.



Il conviendra de déterminer si la présence du cycle supplémentaire perturbe la régiosélectivité générale de la réaction et s'il est possible d'obtenir uniquement le composé présentant un groupement R<sub>1</sub> aryle en position 2.

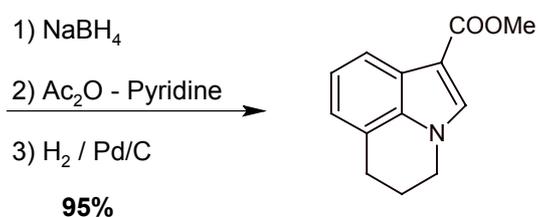
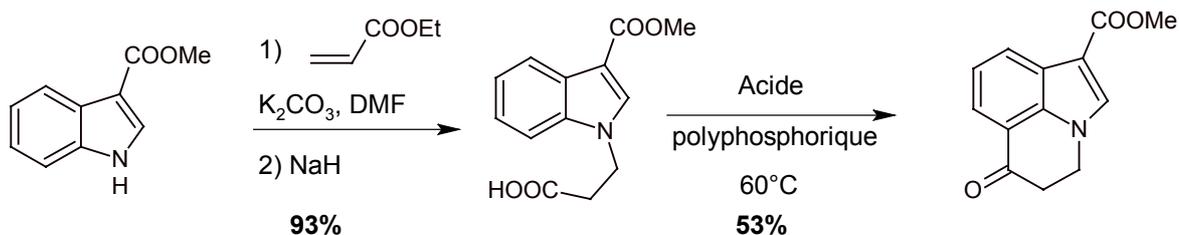
#### 4 – Synthèse à partir de dérivés indoliques

La synthèse du composé indolique **27** ayant déjà été réalisée, nous avons souhaité l'utiliser comme point de départ en créant un **pont propyle** entre l'azote indolique et le carbone 7 de l'indole.

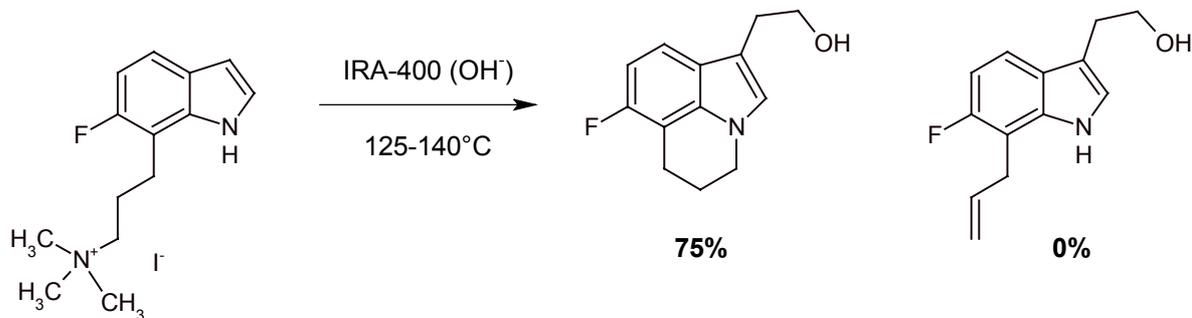


Il existe plusieurs méthodes dérivées d'exemples de ce type de synthèse trouvés dans la littérature :

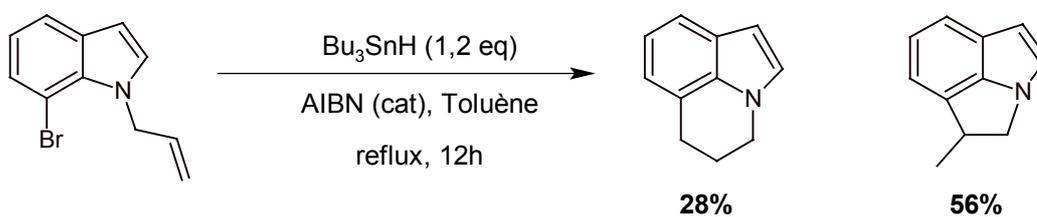
Nakatsuta *et al.*<sup>74</sup> ont décrit l'accès au noyau pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoléine par cyclisation régiospécifique de l'acide indole-1-propanoïque en position 7 du noyau indolique suivi de la réduction de la cétone tricyclique formée.



McKittrick *et al.*<sup>75</sup> ont involontairement produit une pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoléine en effectuant une tentative d'élimination d'Hofmann sur un composé indolique portant une chaîne aminopropyle en position 7. Au lieu du 7-allylindole attendu, après passage sur résine échangeuse d'anions et chauffage, c'est le composé pyrroloquinoléine qui est récupéré avec 75% de rendement.



Dobbs *et al.*<sup>76</sup> ont étudiés les réactions de cyclisation radicalaire des 7-bromoindoles. Il s'avère que la cyclisation de 7-bromo-*N*-allylindole conduit à la formation de deux produits dont un possède une structure pyrroloquinoléine.



Les possibilités de synthèse du noyau pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoléine à partir de l'indole semblent nombreuses mais leur compatibilité avec les groupements fonctionnels présents sur nos molécules reste à déterminer.

## II – Travaux réalisés

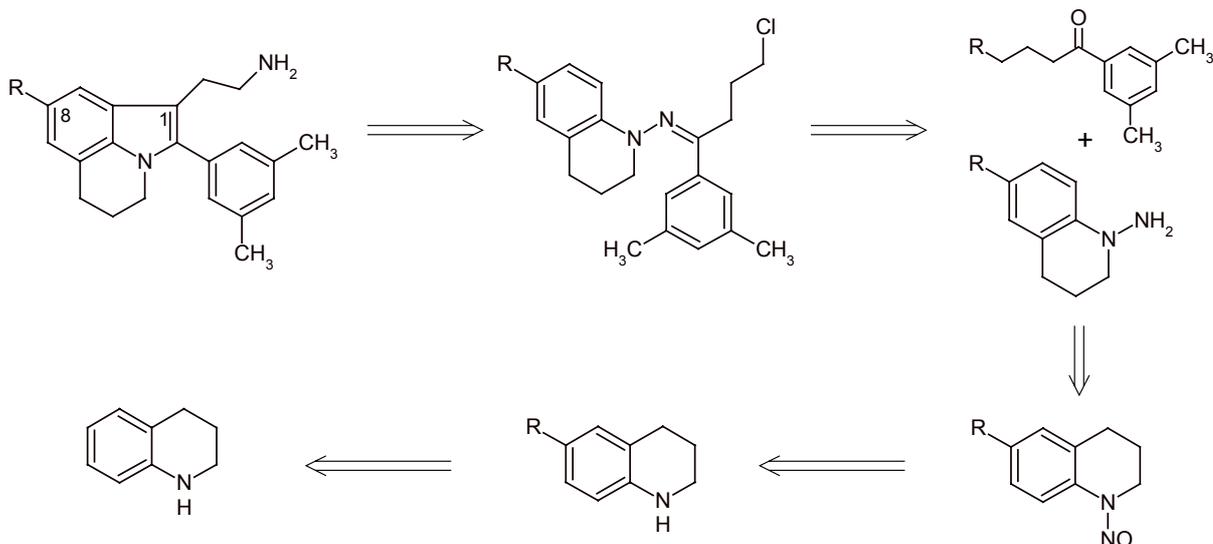
L'obtention du noyau pyrroloquinoléine a été envisagée selon trois voies de synthèse :

- la cyclisation de Fischer,
- la cyclisation de 8-aryléthynyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine et
- la formation du cycle tétrahydropyridine à partir du noyau indolique.

### 1 – Cyclisation de Fischer :

pyrroloquinoléines substituées en position 1 et 2

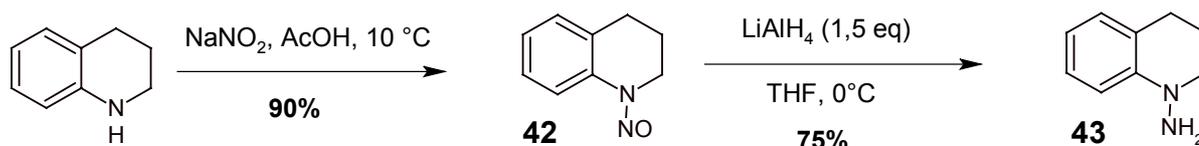
L'accès aux composés pyrroloquinoléines a été envisagé selon le schéma rétrosynthétique suivant :



L'accès aux hydrazones est obtenu par condensation d'une 1-amino-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine et d'une cétone. La cyclisation de l'hydrazone permet d'isoler un noyau pyrroloquinoléine arylé en position 2 possédant également le chaînon aminoéthyle désiré en position 1.

### 1.1 – Obtention de l'hydrazine

La première étape de cette synthèse consiste en l'obtention de l'hydrazine ou 1-amino-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine. Après nitrosation de la 1,2,3,4-tétrahydroquinoléine par le nitrite de sodium en présence d'acide chlorhydrique, le dérivé intermédiaire nitroso **42** est réduit par l'hydrure de lithium et d'aluminium.



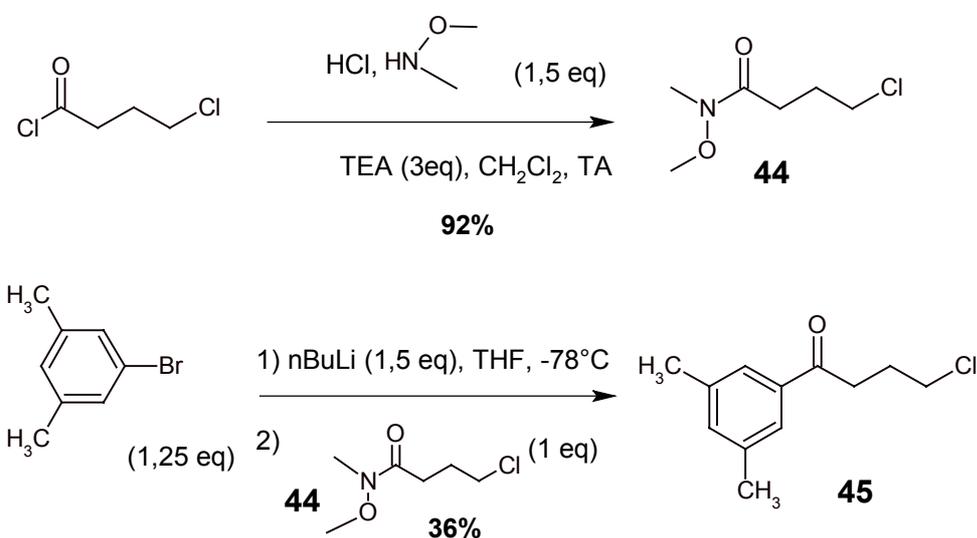
L'hydrazine **43** obtenue est un composé relativement instable qu'il convient de remettre en réaction le plus vite possible. L'inconvénient de cette méthode est que l'emploi d'un réducteur non sélectif (LiAlH<sub>4</sub>) limite les possibilités de substitution en position 6 de la

tétrahydroquinoléine (cétone, ester, amide). En effet la réduction de l'intermédiaire nitroso n'est réalisable que par l'hydrure de lithium et d'aluminium, toutes les autres méthodes de réduction aussi bien chimiques ( $\text{SnCl}_2 / \text{HCl}$  ;  $\text{Fe} / \text{HCl}$ ) que catalytiques ( $\text{H}_2 / \text{Pd/C}$  ;  $\text{H}_2 / \text{Ni}$  de Raney) conduisent au départ d'ammoniac et à la récupération de la tétrahydroquinoléine initiale. La cyclisation de Fischer étant elle-même excessivement sensible aux effets électroniques des groupements présents sur le noyau aromatique, il ne nous est pas possible d'introduire à ce stade un groupement trop électroattracteur (nitro par exemple).

Afin de tester cette voie de synthèse dans des conditions optimales pour en évaluer son intérêt, nous avons décidé d'effectuer la suite de la synthèse sur des hydrazines non substituées sur l'homocycle.

## 1.2– Obtention de la cétone

La cétone **45** est obtenue en deux étapes. Le chlorure de 4-chlorobutyryle est tout d'abord amidifié par la *N,O*-diméthylhydroxylamine pour former l'amide de Weinreb correspondant **44**.

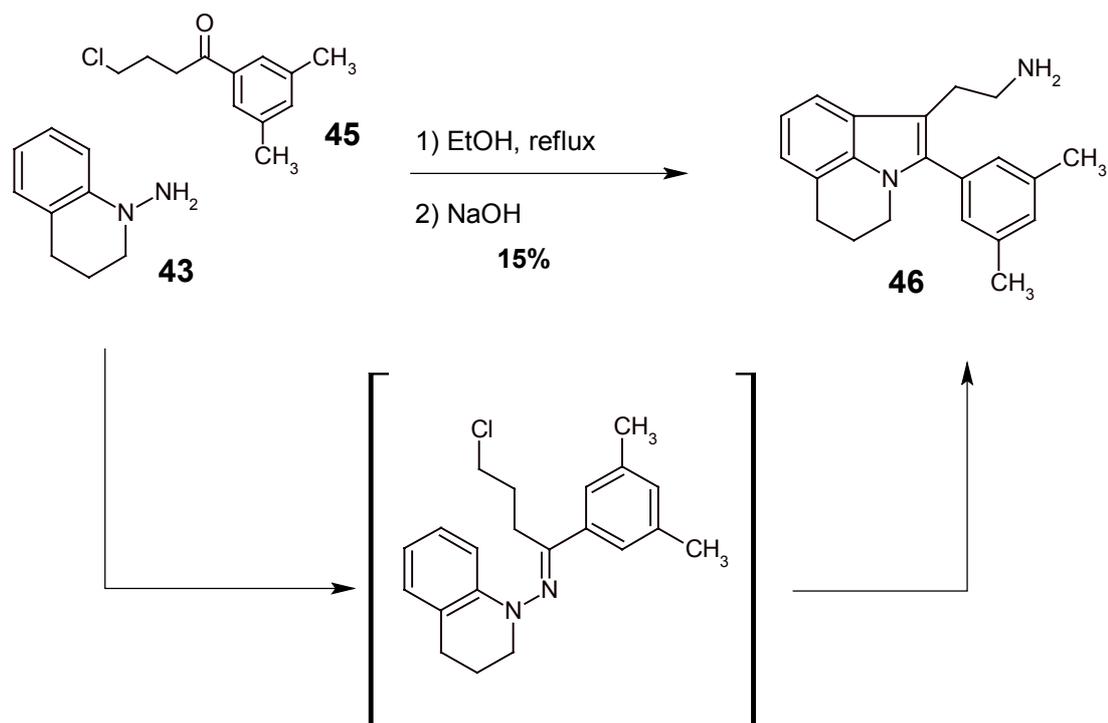


L'attaque nucléophile du lithien, généré par l'addition de *n*-butyllithium sur le bromo-3,5-diméthylbenzène, permet d'accéder à la chlorocétone **45**.

### 1.3– Cyclisation

Le noyau pyrroloquinoléine est ensuite formée par la réaction de Grandberg, variante de la cyclisation de Fischer qui permet d'obtenir simultanément des composés portant un chaînon aminoéthyle (**figure 2** p.88).

Contrairement au cas général de la cyclisation de Fischer, il ne se pose ici aucun problème lié à la formation de régioisomères. Il n'y a en effet qu'un site de réaction possible sur la tétrahydroquinoléine et l'hydrazone ne peut former qu'une seule ènehydrazine à cause de la nature de la cétone qui ne possède qu'un seul méthylène en  $\alpha$ .



Après traitement alcalin pour neutraliser l'acide chlorhydrique libéré lors de la réaction, la pyrroloquinoléine **46** est isolée avec 15% de rendement.

La cyclisation de Fischer, bien que permettant d'obtenir simultanément une substitution en position 1 et 2 du noyau pyrroloquinoléine ne s'est pas avérée être une très bonne voie d'accès pour nos composés. En premier lieu les rendements de la cyclisation elle-même sont faibles, rarement supérieurs à 15% malgré l'absence de substituants désactivants sur l'homocycle. Ces résultats sont cependant comparables à ceux observés pour des synthèses similaires en série indolique<sup>42</sup>. Le composé **46** issu de la réaction est de plus assez difficile à purifier du fait de la présence d'une fonction amine primaire. Enfin les contraintes au niveau de la nature et de la réactivité des substituants sur l'homocycle rendent difficile l'introduction d'une fonction ester ou amide en position 8 du noyau tricyclique.

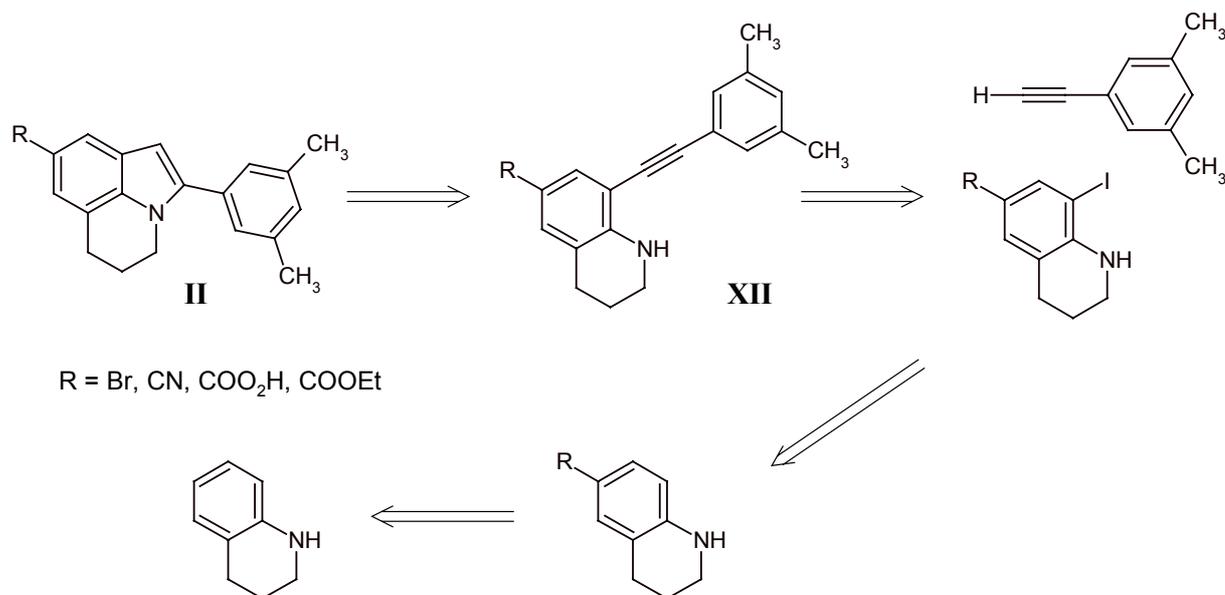
Pour toutes ces raisons, nous avons préféré rechercher une voie de synthèse alternative.

## 2 - Cyclisation de 8-aryléthynyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléines :

### pyrroloquinoléines substituées en position 2 et 8

Nous avons vu que cette synthèse permet d'obtenir des composés relativement similaires en série indolique. Nous avons donc décidé d'essayer de la transposer en série pyrroloquinoléine.

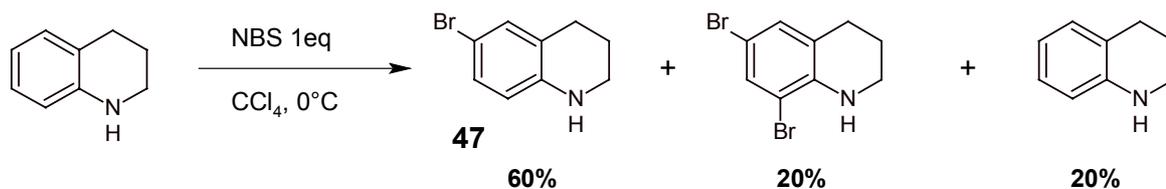
L'accès aux composés pyrroloquinoléines **II** substitués en position 8 a été envisagé selon le schéma rétrosynthétique suivant :

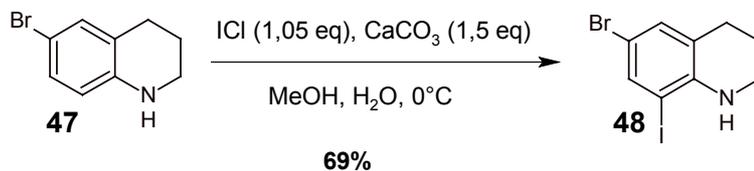


Après fonctionnalisation en position 6, la tétrahydroquinoléine est iodée en 8 puis subit un couplage de type Sonogashira avec un acétylénique vrai. Le composé **XII** se cyclise ensuite pour former le noyau pyrroloquinoléine sous l'action d'un catalyseur palladié.

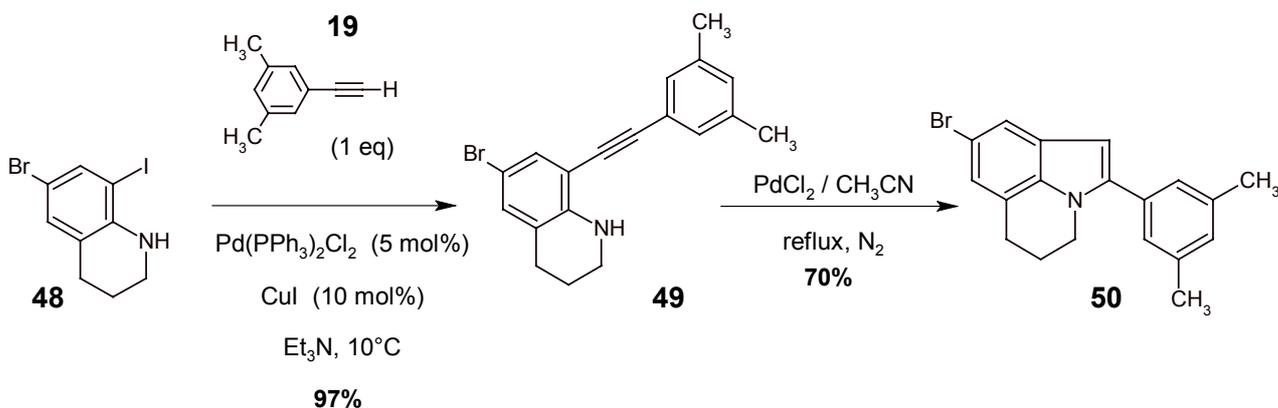
### 2.1 – Synthèse de la 8-bromo-2-(3,5-diméthylphényl)pyrroloquinoléine

La tétrahydroquinoléine est bromée par le *N*-bromosuccinimide dans le tétrachlorure de carbone. Le maintien de la température à  $0^\circ\text{C}$  et l'ajout très lent du réactif de bromation permettent de limiter le pourcentage de produit dibromé.





Le composé **47** est iodé par le chlorure d'iode dans un mélange méthanol / eau également à 0°C. Le composé **48** doit ensuite être couplé avec l'acétylénique vrai **19** dont la synthèse a été décrite précédemment (voir 1<sup>ère</sup> partie). La réactivité des halogènes vis-à-vis du couplage de Sonogashira est fonction de leur labilité et suit l'ordre : I > Br > Cl. Pour notre tétrahydroquinoléine, le maintien à 10°C de la température de réaction grâce à un bain d'eau froide et un contrôle de la stoechiométrie de l'acétylénique **19** ajouté suffisent à assurer un couplage quasi exclusif avec l'atome d'iode.

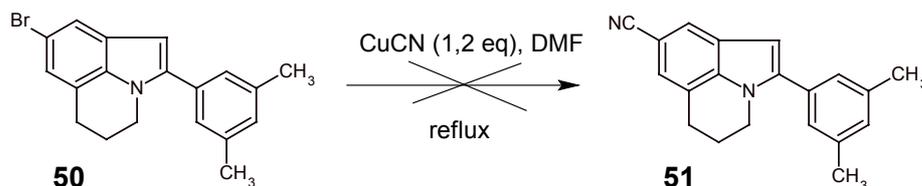


L'acétylénique biarylé **49** se cyclise ensuite au reflux de l'acétonitrile en présence de chlorure de palladium.

## 2.2 – Synthèse de la 8-cyano-2-(3,5-diméthylphényl)pyrroloquinoléine

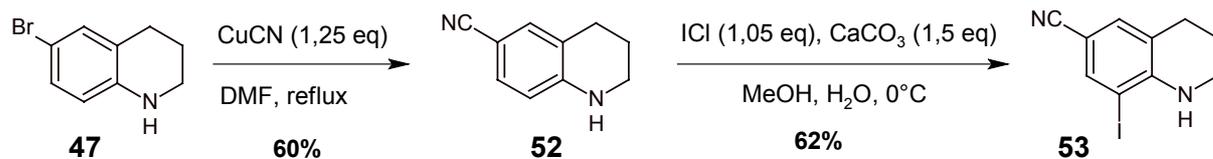
### a) A partir de la 8-bromo-2-(3,5-diméthylphényl)pyrroloquinoléine (50)

Une substitution du brome par un nitrile, en présence de cyanure cuivreux dans le diméthylformamide, échoue sur le composé **50**.

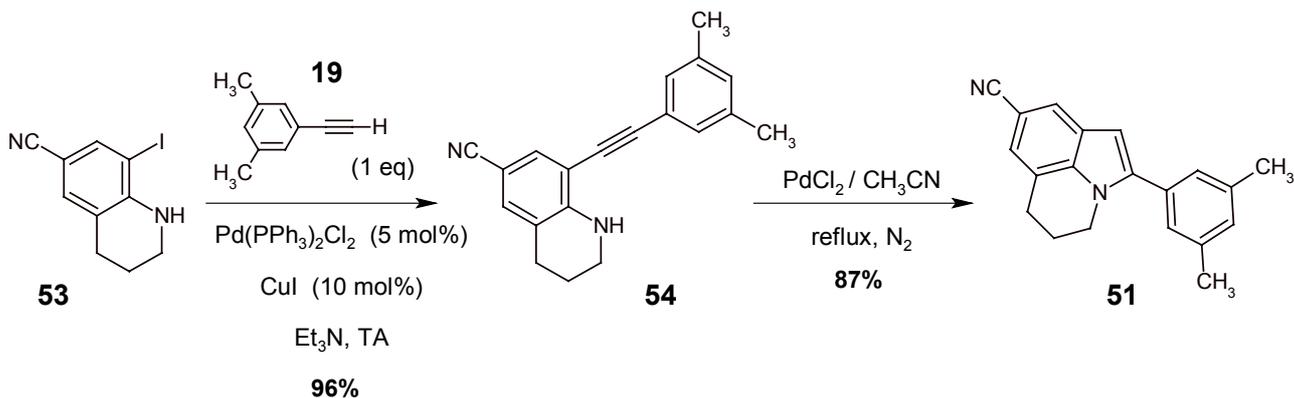


### b) A partir de la 6-bromo-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine (47)

La substitution du brome de la 6-bromotétrahydroquinoléine par un groupement cyano peut être obtenue par action du cyanure cuivreux dans le DMF au reflux.



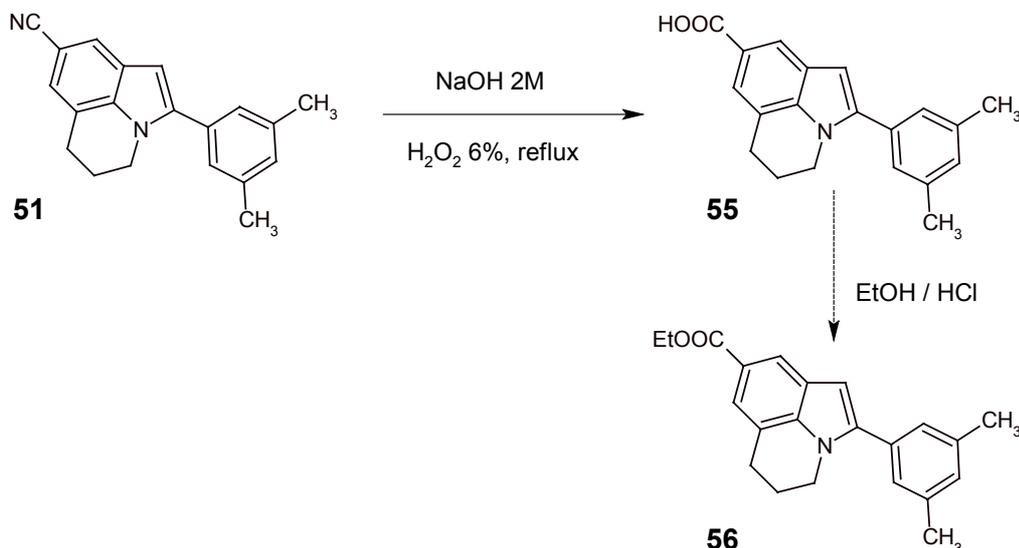
La suite de la synthèse, iodation, couplage et cyclisation, est effectuée selon les mêmes conditions que celles décrites précédemment avec de tout aussi bons rendements.



## 2.3 – Synthèse de la 8-éthoxycarbonyl-2-(3,5-diméthylphényl)pyrroloquinoléine

### a) A partir de la 8-cyano-2-(3,5-diméthylphényl)pyrroloquinoléine (51)

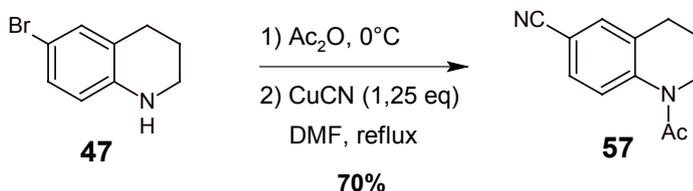
L'hydrolyse alcaline du composé **51** s'est avérée extrêmement difficile malgré des temps de réaction de plusieurs jours, sans doute pour des problèmes de solubilité. Les faibles quantités d'acide **55** formées sont de plus très difficiles à purifier.



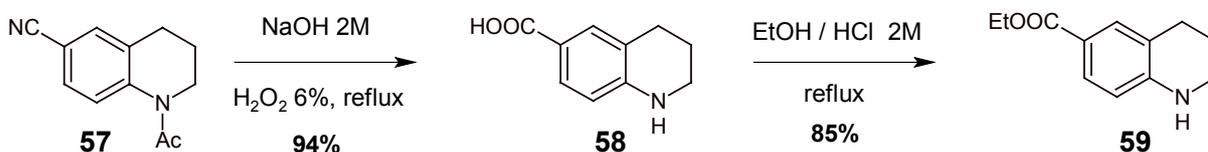
Devant la difficulté à obtenir le composé **55**, nous avons préféré opérer l'hydrolyse de la fonction cyano et l'estérification avant la formation du noyau pyrroloquinoléine.

### b) A partir de la 6-bromo-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine (47)

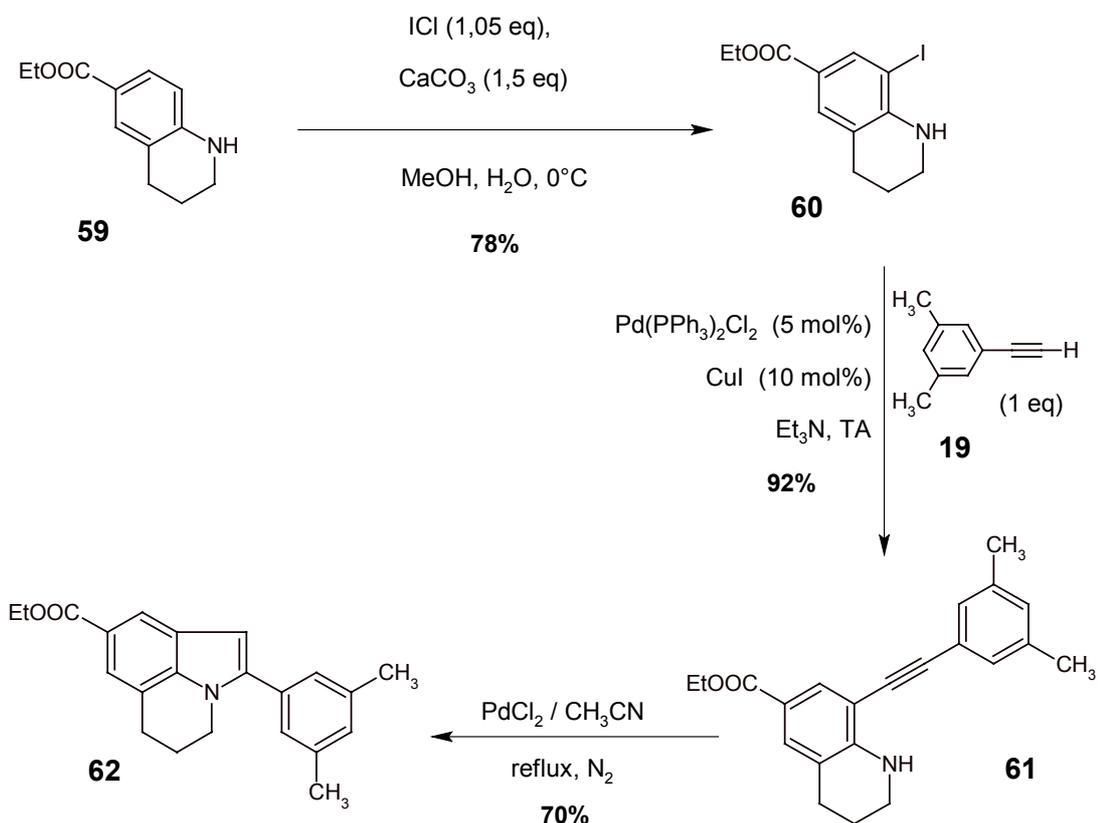
Ayant observé une perte variable de produit par dégradation lors de la purification de la 6-cyano-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine **52**, nous avons ici préalablement acétylé l'azote de la tétrahydroquinoléine avant d'opérer la substitution nucléophile aromatique. Le produit *N*-substitué ne subit pas ce type de dégradation et les rendements de la réaction ainsi que la reproductibilité s'en trouvent améliorés.



Une hydrolyse alcaline en présence de peroxyde d'hydrogène suivie d'une estérification dans une solution éthanolique d'acide chlorhydrique conduisent à l'ester **59**.



Ce dernier est transformé selon la procédure antérieurement décrite en dérivé pyrroloquinoléine **62** obtenu avec un rendement global de 17% à partir de la tétrahydroquinoléine de départ **47**.

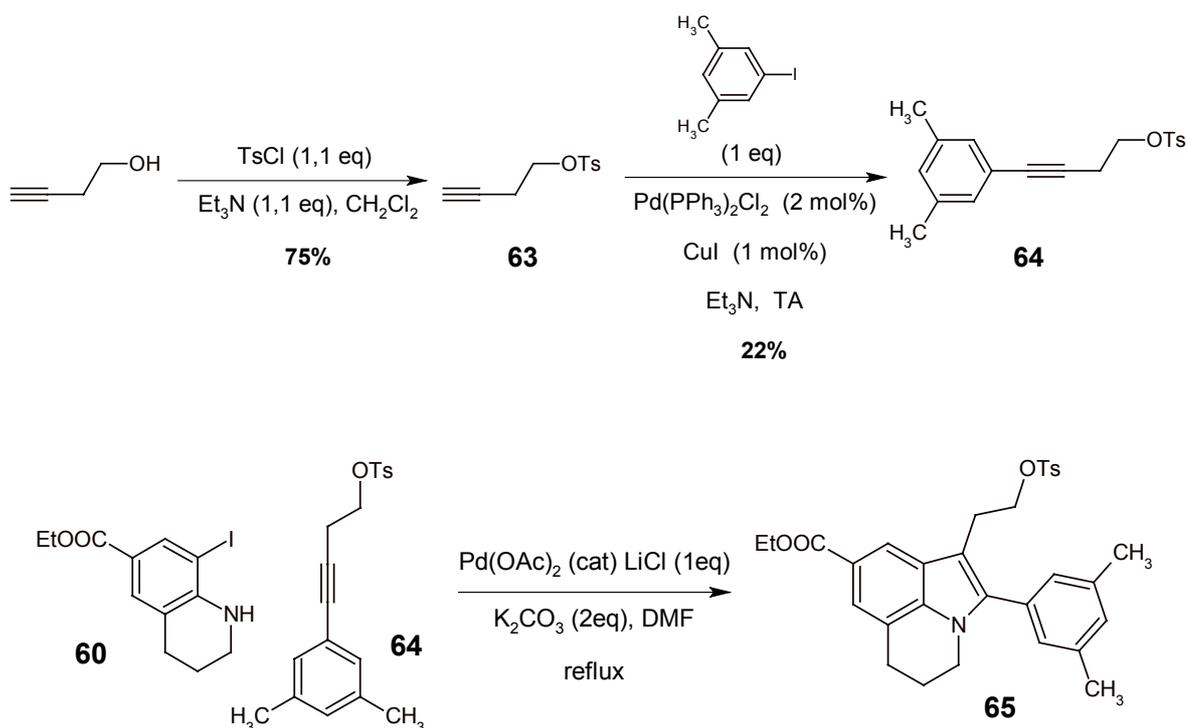


A partir de ce composé **62** il convient maintenant d'introduire la chaîne désirée en position 1 du noyau pyrroloquinoléine et de poursuivre la pharmacomodulation en 8. Certes cette voie d'accès est moins directe que la cyclisation de Fischer mais permet de synthétiser des pyrroloquinoléines substituées en 8 ce qui n'était pas possible par la méthode précédente.

### 3 – Synthèse de Larock :

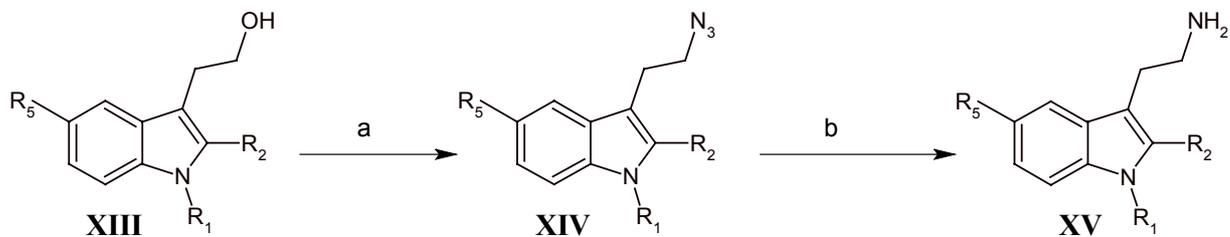
#### pyrroloquinoléines substituées en position 1,2 et 8

Nous avons effectué quelques essais de synthèse par la voie de Larock permettant d'accéder à des pyrroloquinoléines substituées en position 1, 2 et 8. Le plus probant consiste en un couplage entre la 8-iodotétrahydroquinoléine **60** et un dérivé du butyn-1-ol obtenu par un couplage de Sonogashira. La protection de l'alcool est réalisée par un groupement tosyloxy pour éviter une coordination avec le palladium et une orientation inversée lors de l'insertion de la triple liaison entre le groupement aryle et le complexe.



La présence du composé **65** a été mise en évidence par RMN du proton mais les rendements insuffisants et la complexité du mélange n'ont pas permis de l'isoler. Les paramètres à optimiser pour améliorer ce résultat sont nombreux : nature du solvant, de la base, du catalyseur, température...

En série indolique les dérivés du tryptophol ainsi obtenus peuvent être convertis en tryptamines par l'enchaînement réactionnel suivant<sup>42g</sup>:



a)  $Zn(N_3)_2 \cdot 2 \text{ Pyr}$ , DEAD,  $PPh_3$ , imidazole,  $CH_2Cl_2$ , TA, 24h

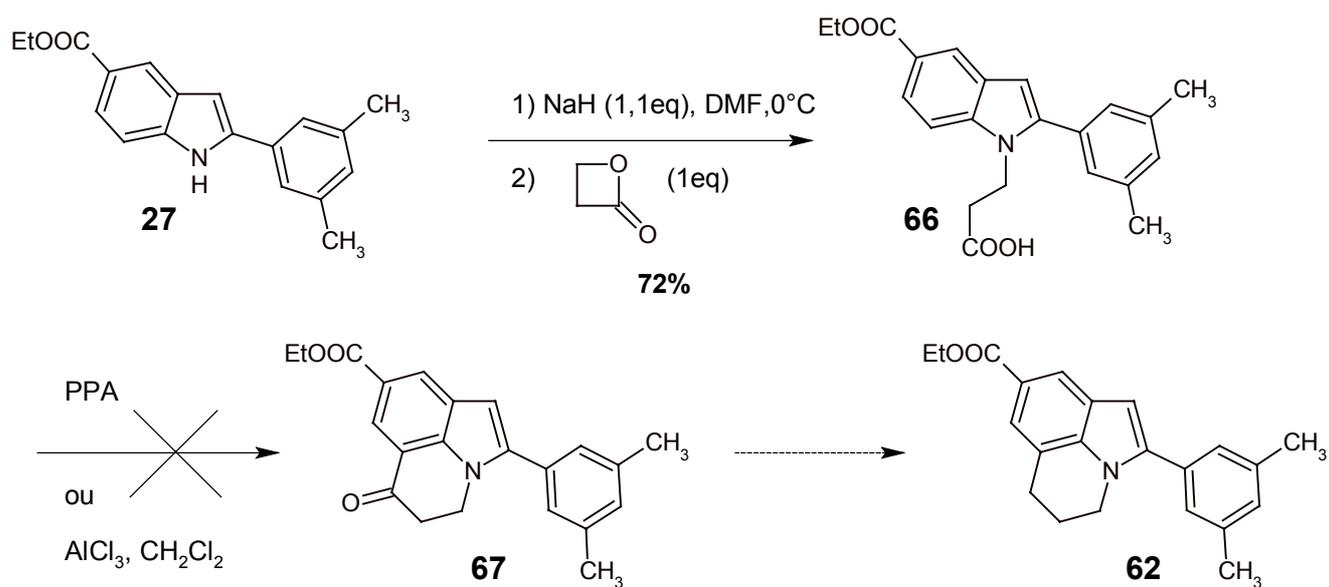
b)  $H_2$  (1 atm), 10% Pd/C, EtOH, TA, 15h

Le dérivé tryptophol **XIII** subit une réaction de Mitsunobu pour donner un azoture primaire **XIV** lui-même réduit en amine **XV**.

#### 4 – Synthèse à partir du noyau indolique :

##### pyrroloquinoléines substituées en position 2 et 8

Le composé indolique **27** réagit avec la propiolactone après déprotonation par l'hydrure de sodium, mais il ne nous a pas été possible d'effectuer la réaction de Friedel et Crafts nécessaire à la cyclisation de l'acide **66**. Les essais de cyclisation réalisés avec l'acide polyphosphorique et le chlorure d'aluminium se sont soldés par des échecs.

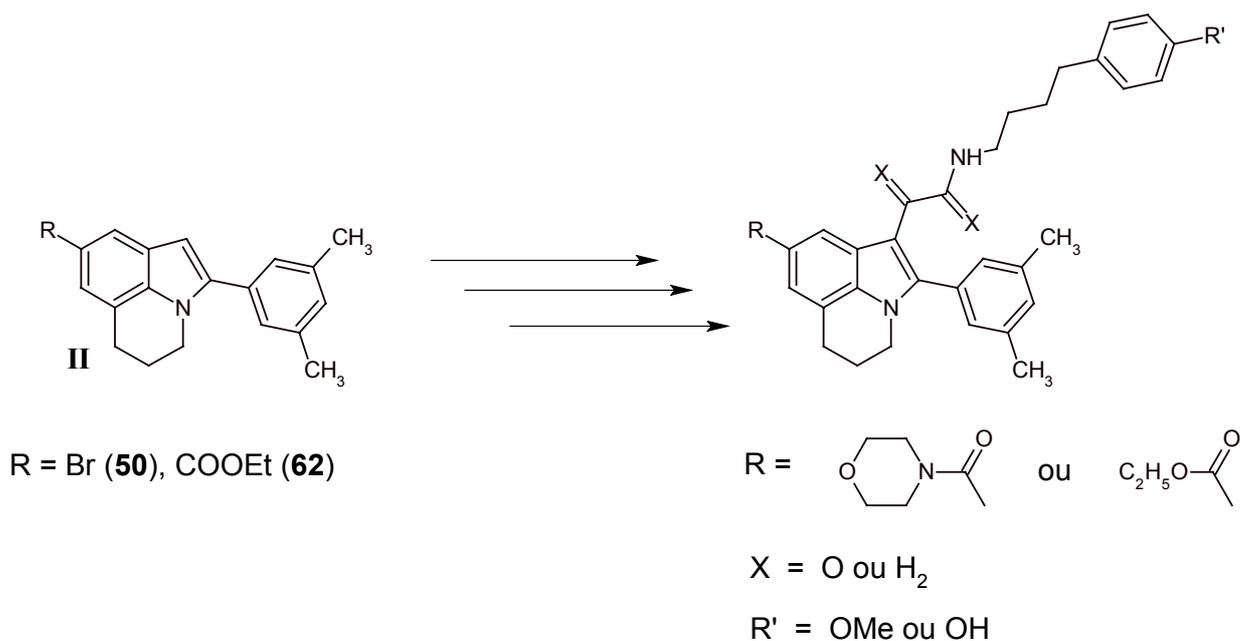


Cette voie de synthèse n'a pas été retenue.

## B – Fonctionalisation

### I – Objectifs et stratégies envisagées

Devant les résultats décevants obtenus par cyclisation de Fischer, nous avons décidé de poursuivre la synthèse en utilisant les molécules de formule générale **II** obtenues par cyclisation des 8-aryléthynyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléines.

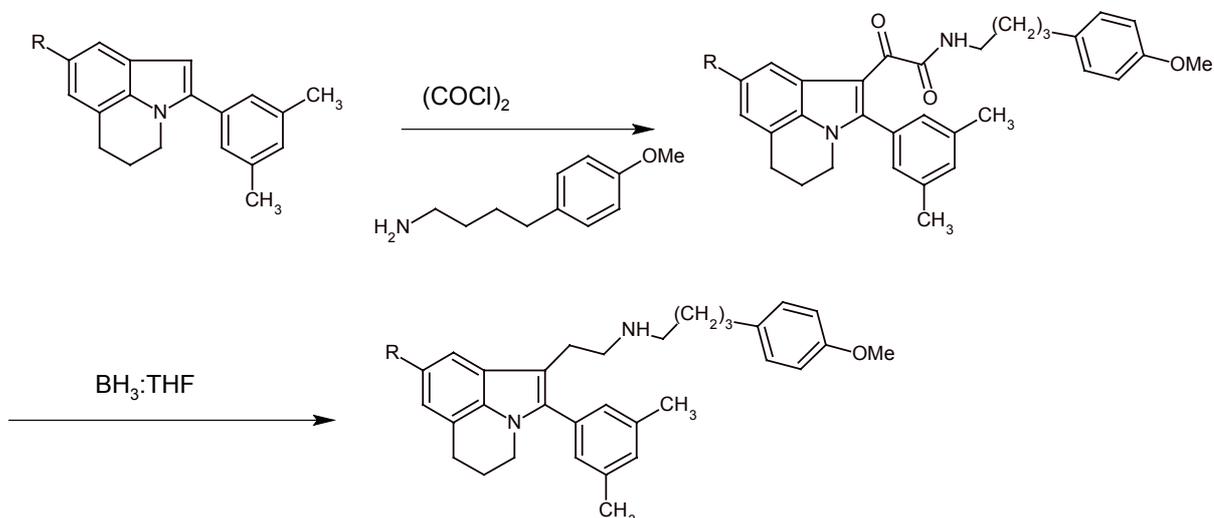


Afin d'obtenir les molécules cibles il conviendra :

- d'introduire une fonction ester ou amide en position 8
- d'introduire la chaîne glyoxamide ou alkylamine en position 1.

## 1 – Introduction de la chaîne en position 1

La chaîne glyoxamide est fixée en position 1 du noyau pyrroloquinoléine par réaction avec le chlorure d'oxalyle dans une première étape puis avec une alkylamine primaire.

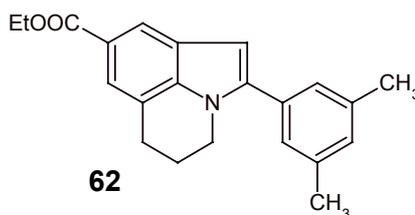


Le glyoxamide peut être réduit complètement en chaînon éthylamino par action du complexe borane-tétrahydrofurane ; d'autres réactifs tels que l'hydruure double de lithium et d'aluminium ou le borohydruure de sodium ne fournissant que des produits de réduction partielle.

Il est à noter qu'une autre fonction amide (groupement R) peut aussi être présente sur la molécule cible. La réduction du glyoxamide devra donc se faire avant son introduction. La réduction est par contre possible en présence d'une fonction ester car, bien que également réduit par le complexe borane-tétrahydrofurane, la différence des cinétiques de réaction permet de réduire sélectivement les amides ou glyoxamides sans toucher aux esters.

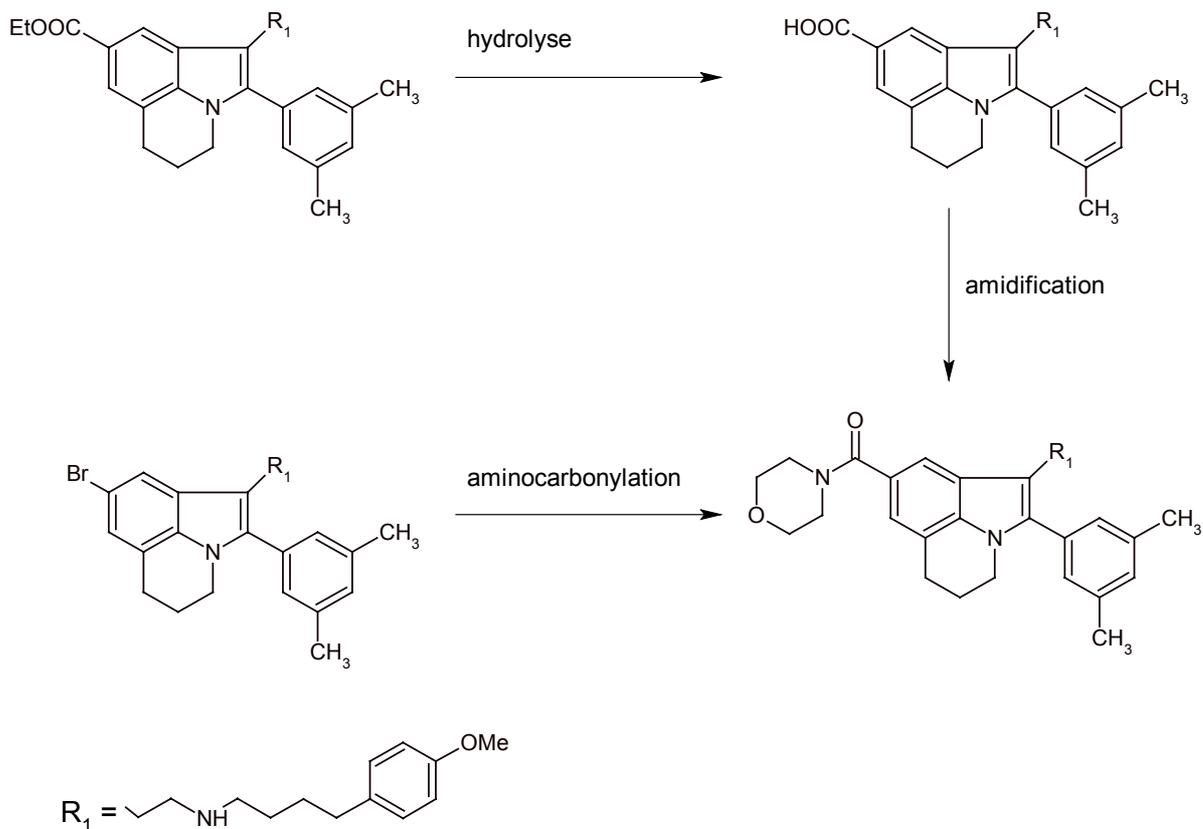
## 2 – Obtention de la fonction ester ou amide en position 8

Il est possible d'obtenir la fonction ester avant la cyclisation, par hydrolyse d'un groupement cyano et estérification, comme observé dans la synthèse du composé **62**.



L'introduction de cette fonction après la cyclisation n'a pas pu être obtenue (II-2.2-a voir p.99 et II-2.3-a voir p.100)

La fonction amide doit être introduite après la réduction du glyoxamide à partir de l'ester correspondant par hydrolyse puis amidification ou bien par aminocarbonylation directe d'un composé 8-bromo.



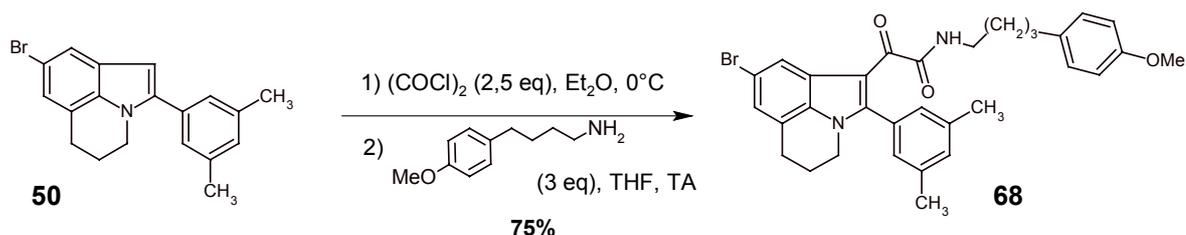
Le choix du réactif de couplage amidique est large. Divers essais avec différents réactifs d'activation ont été réalisés : dichlorophosphate de phényle, dicyclohexylcarbodiimide, iodure de 2-chloro-*N*-méthylpyridinium, PyBOP<sup>77</sup>.

L'introduction directe de la fonction carboxamide à partir d'un dérivé bromé repose sur une aminocarbonylation catalysée par le palladium en présence de monoxyde de carbone<sup>78</sup>.

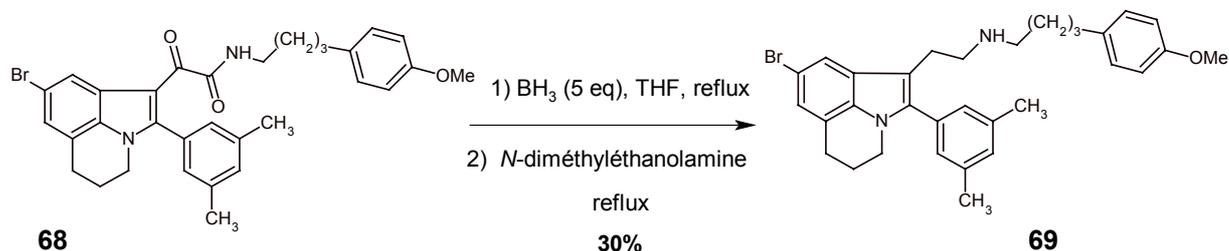
## II - Travaux réalisés

### 1 – Synthèse à partir de la 8-bromo-2-(3,5-diméthylphényl)-pyrroloquinoléine

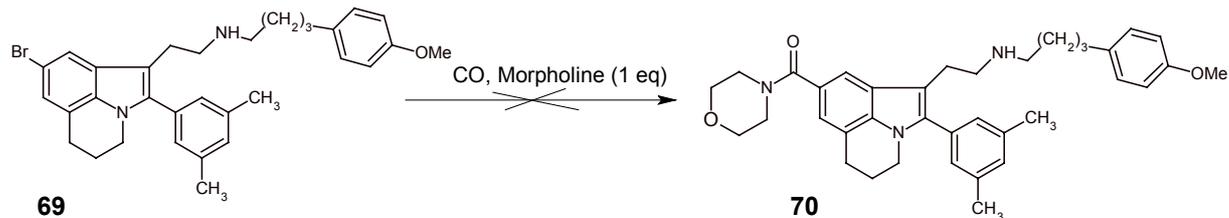
La fixation de la chaîne glyoxamide se fait en deux étapes. Dans un premier temps le composé **50** subit une réaction de substitution électrophile par le chlorure d'oxalyle pour être ensuite condensé avec la 4-(4-méthoxyphényl)butylamine. L'acide chlorhydrique formé lors des deux étapes peut être capté par un excès de butylamine ou par l'introduction d'une autre base telle que la triéthylamine, les rendements étant moindres dans le second cas.



Le glyoxamide **68** est ensuite réduit par l'action du complexe borane-tétrahydrofurane. Le produit de réduction obtenu n'est pas l'amine secondaire désirée mais un dérivé *N*-boré stable qui nécessite une deuxième étape d'aminolyse par la *N*-diméthyléthanolamine pour accéder au composé **69**.



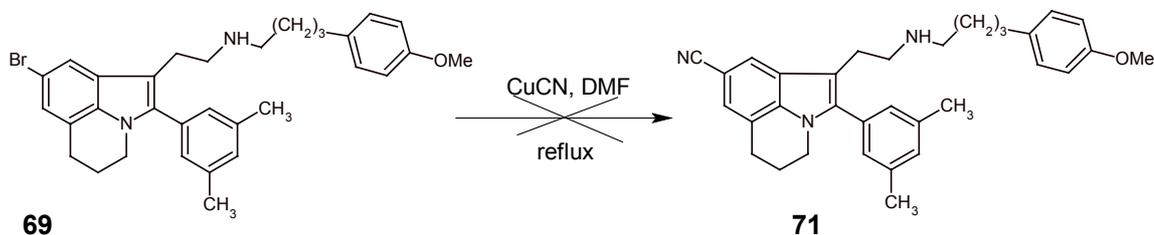
Plusieurs tentatives d'introduction directe de la fonction carboxamide ont été réalisées. Elle repose sur une réaction de couplage pallado-catalysée avec le monoxyde de carbone. L'optimisation des conditions opératoires (multiparamétriques) de ce type de réaction étant complexe, il ne nous a pas été possible de déterminer la cause de leur échec.



- 1)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0,05 eq),  $\text{Bu}_3\text{N}$ , DMA (3eq),  $120^\circ\text{C}$
- 2)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,05 eq),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3eq), DMF,  $120^\circ\text{C}$

3) Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,05 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3eq), DMF, 120°C + PPh<sub>3</sub> (0,1 eq)

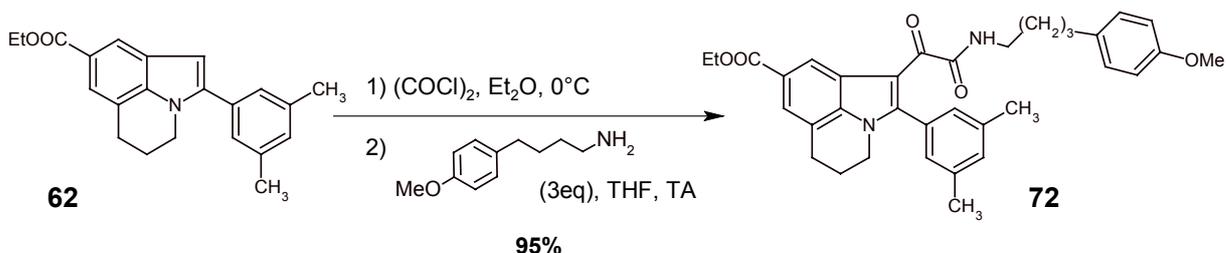
Devant l'échec de l'aminocarbonylation, nous avons également essayé d'introduire la fonction ester ou amide par substitution par le cyanure cuivreux, hydrolyse puis estérification ou amidification. Il s'est avéré que cette substitution qui fonctionne sur des molécules de structure tétrahydroquinoléine, n'a pas pu être reproduite pour les composés à noyau pyrroloquinoléine.



## 2 – Synthèse à partir de la 8-éthoxycarbonyl-2-(3,5-diméthylphényl)-pyrroloquinoléine

### 2.1 – Synthèse du glyoxamide

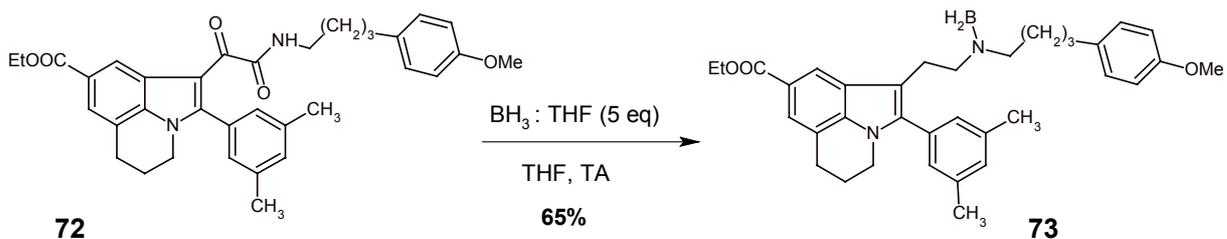
Le composé **62** subit une réaction de substitution électrophile aromatique par le chlorure d'oxalyle puis est condensé avec la 4-(4-méthoxyphényl)butylamine. Le large excès de butylamine permet de capter l'acide chlorhydrique formé.



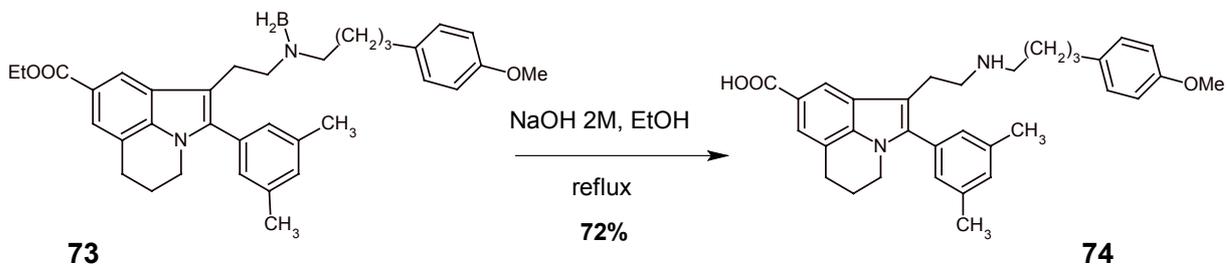
Encore une fois un excès d'amine est largement préférable à l'introduction d'une autre base telle que la triéthylamine qui a pour conséquence une diminution très nette des rendements (30% au lieu de 95%).

### 2.2 – Réduction du glyoxamide

Le glyoxamide **72** est réduit totalement par action du complexe borane-tétrahydrofurane et sélectivement vis-à-vis de la fonction ester en position en 8. Le composé isolé **73** est un dérivé boré stable que nous avons préféré isoler pour des raisons de facilité de purification, le dérivé non boré se séparant très mal par chromatographie sur gel de silice.

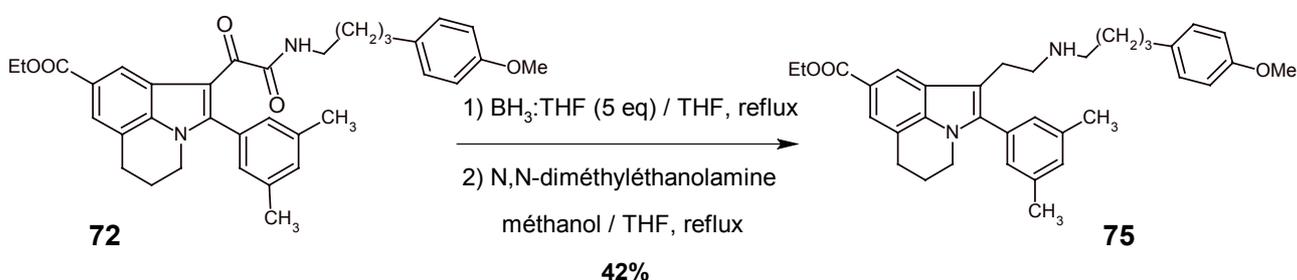


L'étape suivant la réduction de la fonction glyoxamide étant l'hydrolyse alcaline de la fonction ester en position 8, il nous a paru intéressant de la coupler avec la libération de l'amine borée plutôt que d'avoir recours à une aminolyse.



Le composé **74** est donc facilement obtenu par simple hydrolyse alcaline dans l'éthanol, libérant simultanément la fonction acide et l'amine secondaire.

Afin d'obtenir le composé **75** réduit mais possédant une fonction ester en position 8, il est toujours possible de faire suivre la réaction de réduction d'une aminolyse par la *N,N*-diméthyléthanolamine dans un mélange méthanol / tétrahydrofurane.



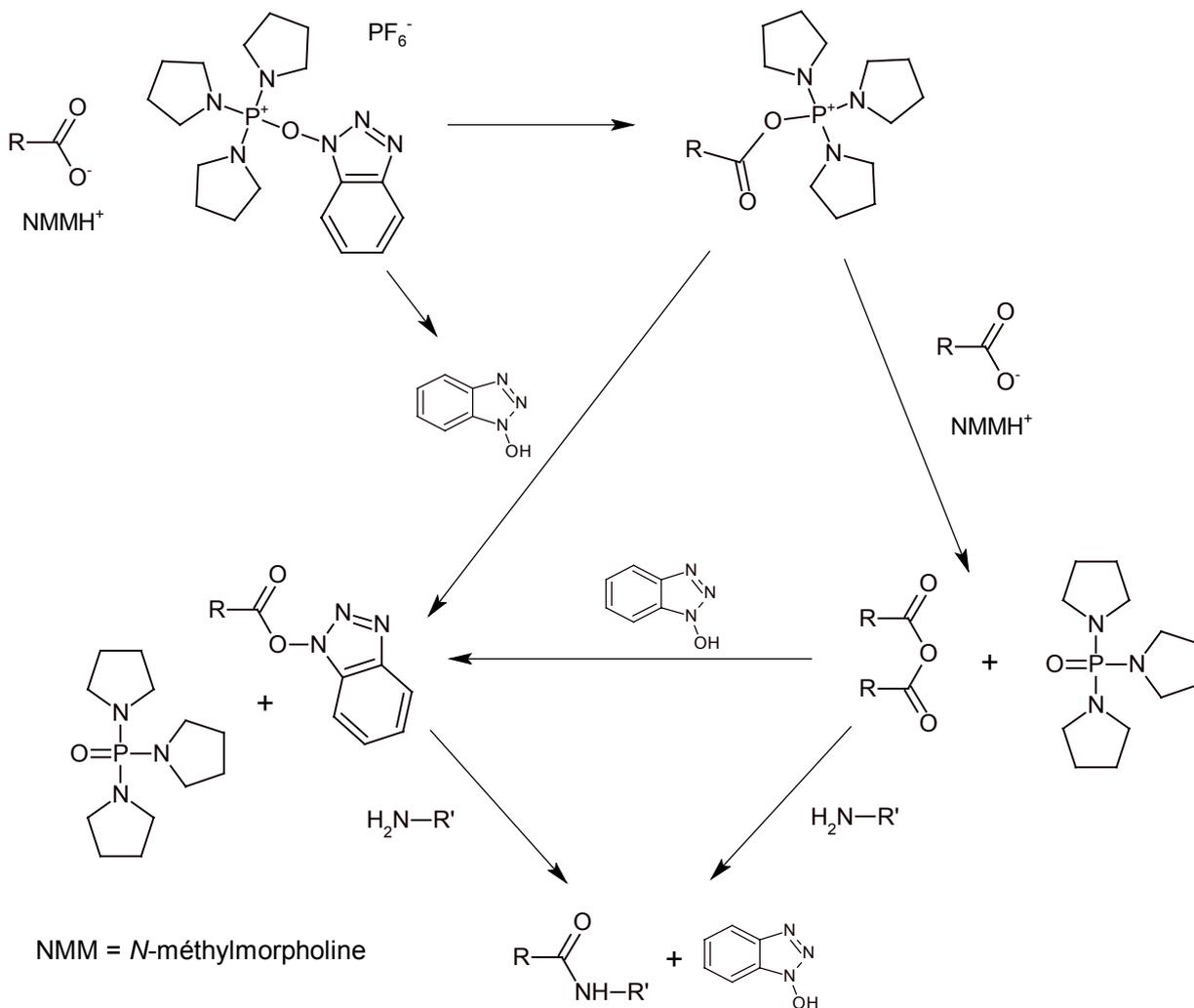
### 2.3 – Amidification

La mise au point de l'amidification de l'acide **74** a nécessité de nombreux essais afin de déterminer la méthode optimale d'activation. Le réactif de Mukayama (iodure de 2-chloro-*N*-méthylpyridinium) ou le dichlorophosphate de phényle sont inefficaces.

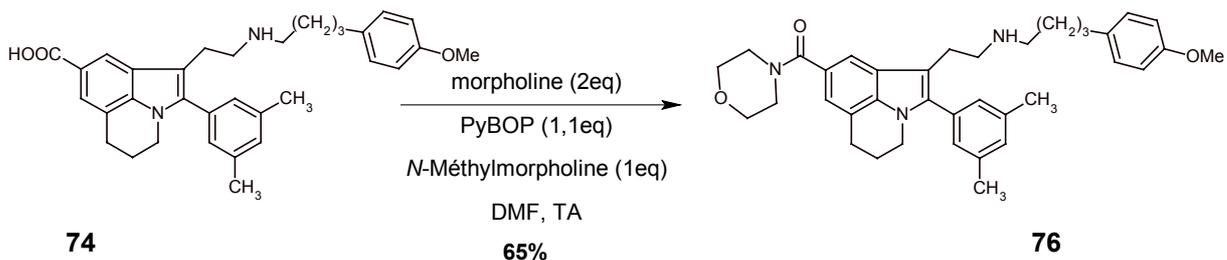
Le dicyclohexylcarbodiimide quant à lui permet d'obtenir l'amide désiré mais la présence de dicyclohexylurée consécutive à l'utilisation de ce réactif rend très difficile la purification du produit.

C'est avec le PyBOP<sup>77</sup>, l'hexafluorophosphate de benzotriazoloyloxy-tris(pyrrolodino)-phosphonium, que les meilleurs résultats ont été obtenus. L'acide forme un sel d'acyloxyphosphonium avec le réactif d'activation qui peut réagir de deux façons : soit avec l'hydroxybenzotriazole en présence d'une base adjuvante, ici la *N*-méthylmorpholine, pour conduire à un ester activé, soit avec une deuxième molécule d'acide pour former un anhydride symétrique. Ces deux formes activées sont susceptibles de réagir avec l'amine (**figure 7** p.113).

Figure 7 – Mécanisme d'action du PyBOP

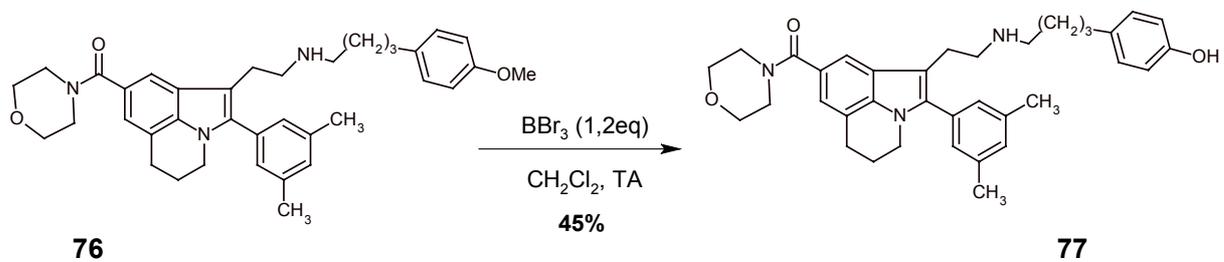


L'amide **76** est obtenu avec 65% de rendement et la purification sur gel de silice permet d'éliminer les produits secondaires de la réaction.



## 2.4 – Libération de la fonction phénol

La libération de la fonction phénol est enfin obtenue par action du tribromure de bore dans le dichlorométhane à température ambiante suivie d'un traitement en milieu aqueux.



Le nombre de groupements fonctionnels et les réactivités propres à chacun d'entre eux ont fait de la synthèse du composé **77** un exercice difficile. Mais après avoir déterminé l'ordre optimal dans lequel introduire et modifier ces différents groupements, il nous a été possible d'arriver à la molécule cible avec un rendement global de 2% au terme de 12 étapes.

# PARTIE EXPERIMENTALE

## A - TABLEAU RECAPITULATIF DES MODES OPERATOIRES

Composés	Type de Réaction	Réactifs Conditions opératoires	Page
<b>42</b>	Nitrosation	NaNO <sub>2</sub> , AcOH, 10°C	117
<b>43</b>	Réduction de la fonction nitroso	LiAlH <sub>4</sub> , THF, 0°C	118
<b>44</b>	Formation de l'amide de Weinreb	Chlorhydrate de <i>N,O</i> -diméthylhydroxylamine, Et <sub>3</sub> N, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , TA	119
<b>45</b>	SEAr	1) <i>n</i> BuLi, THF, -78°C 2) <b>44</b> , -78° -> 0°C	120
<b>46</b>	Cyclisation de Fischer	1) EtOH, HCl, reflux 2) NaOH	121
<b>47</b>	SEAr Bromation	NBS, CCl <sub>4</sub> , 0°C	122
<b>52</b>	SNAr Br → CN	CuCN, DMF, reflux	123
<b>57</b>	SNAr Br → CN	1) Ac <sub>2</sub> O, TA 2) CuCN, DMF, reflux	124
<b>58</b>	Hydrolyse alcaline d'un groupement cyano	NaOH, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , EtOH, reflux	125
<b>59</b>	Estérification	EtOH, HCl, reflux	126
<b>48</b> <b>53</b> <b>60</b>	SEAr Iodation	ICl, CaCO <sub>3</sub> , MeOH / H <sub>2</sub> O, 0°C	127 128 129

<b>49</b> <b>54</b> <b>61</b> <b>64</b>	Couplage de Sonogashira	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , CuI, Et <sub>3</sub> N, TA, 0°C	130 131 132 137
<b>50</b> <b>51</b> <b>62</b>	Cyclisation palladocatalysée	PdCl <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> CN, reflux	133 134 135
<b>63</b>	Tosylation d'un alcool	TsCl, Et <sub>3</sub> N, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , TA	136
<b>66</b>	Substitution de l'azote indolique	1) NaH, DMF, 0°C 2) β-propiolactone	138
<b>68</b> <b>72</b>	Synthèse de glyoxamides	1) (COCl) <sub>2</sub> , Et <sub>2</sub> O, 0°C 2) amine, THF, TA	139 140
<b>69</b> <b>75</b>	Réduction du glyoxamide et aminolyse	1) BH <sub>3</sub> :THF, THF, TA 2) MeOH, diméthyléthanolamine, reflux	141 142
<b>73</b>	Réduction du glyoxamide	BH <sub>3</sub> :THF, THF, TA	143
<b>74</b>	Hydrolyse alcaline d'un ester	NaOH, EtOH, reflux	144
<b>76</b>	Amidification	morpholine, PyBOP, NMM, DMF, TA	145
<b>77</b>	Libération d'une fonction phénol OMe → OH	BBr <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , TA	146

## B – SYNTHÈSE DE LA SÉRIE B

### I – Accès au noyau 2-(3,5-diméthylphényl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoléine

1 – Cyclisation de Fischer

#### 1.4– Obtention de l'hydrazine

##### a) nitrosation

- 1-Nitroso-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine **42**

Dissoudre 5,00 g (37,5 mmol) de tétrahydroquinoléine dans 30 ml d'acide acétique. Refroidir dans un bain d'eau et de glace autour de 10°C et ajouter goutte à goutte, en maintenant la température, une solution de 2,72 g (39,4 mmol) de nitrite de sodium dans 40 ml d'eau. La solution devient verte puis biphasique. Laisser revenir à température ambiante et agiter 1 heure. Extraire par l'éther diéthylique et laver avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer puis évaporer le solvant. Purifier par chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange dichlorométhane / éthanol (19/1).

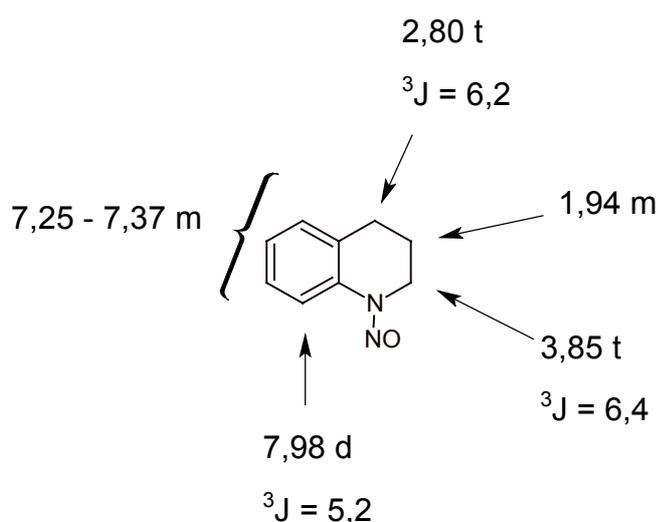
Rendement : 90%

Huile jaune

$C_9H_{10}NO_2$

$M_r = 162,19$

RMN  $^1H$  (DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  ppm, J (Hz) :



## b) réduction

- 1-Amino-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine **43**

A une suspension de 1,40 g (37,0 mmol) d'hydruure de lithium et d'aluminium dans 80 ml de tétrahydrofurane anhydre refroidi à 0°C, ajouter 4,00 g (24,7 mmol) de 1-nitroso-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine **42** dans 40 ml de tétrahydrofurane. Laisser agiter 20 heures à température ambiante. Refroidir à 0°C et neutraliser par 100 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,5M ajoutée goutte à goutte.

Eliminer le précipité par filtration, extraire à l'acétate d'éthyle et laver à l'eau et une solution saturée de chlorure de sodium. Sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer puis évaporer le solvant. Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange dichlorométhane / éthanol (19/1).

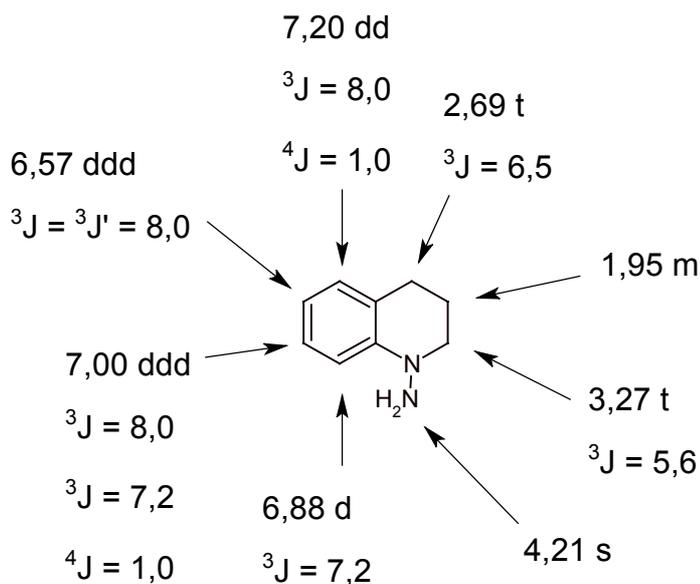
Rendement : 75%

Huile jaune

$C_9H_{12}N_2$

$M_r = 148,20$

RMN  $^1H$  (DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  ppm, J (Hz) :



## 1.5– Obtention de la cétone

### a) formation de l'amide de Weinreb

- 4-Chloro-*N*-méthoxy-*N*-méthylbutyramide **44**

A 5,00 g (35,5 mmol) de chlorure de 4-chlorobutyryle dans 100 ml de dichlorométhane anhydre, ajouter 5,19 g (53,2 mmol) de chlorhydrate de *N,O*-diméthyl-hydroxylamine. Placer sous azote et maintenir la température en dessous de 25°C en refroidissant si nécessaire pendant l'ajout de 14,8 ml (106 mmol) de triéthylamine, goutte à goutte. Laisser agiter 1h30 à température ambiante.

Evaporer le solvant, reprendre à l'éther diéthylique et laver avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer puis évaporer le solvant.

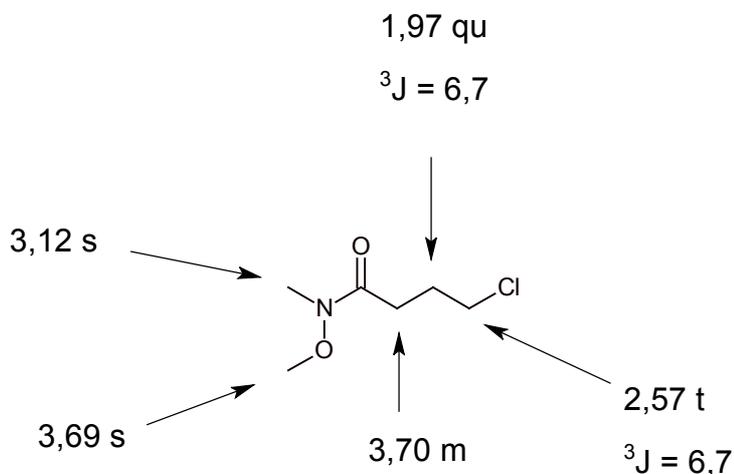
Rendement : 92%

Liquide incolore

$C_6H_{12}ClNO_2$

$M_r = 165,62$

RMN  $^1H$  (DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  ppm, J (Hz) :



## b) Substitution électrophile aromatique

- 4-Chloro-1-(3,5-diméthylphényl)butan-1-one **45**

Placer sous azote et à  $-78^{\circ}\text{C}$ , 5,54 ml (40,8 mmol) de 5-bromo-*m*-xylène dans 100 ml de tétrahydrofurane anhydre. Ajouter goutte à goutte 30,5 ml (48,9 mmol) d'une solution de *n*-butyllithium 1,6M dans l'hexane. Après 15 minutes à  $-78^{\circ}\text{C}$ , ajouter 5,40 g (32,6 mmol) de 4-chloro-*N*-méthoxy-*N*-méthylbutyramide **44** dans 15 ml de tétrahydrofurane goutte à goutte, pendant 20 minutes. Agiter le mélange à  $-78^{\circ}\text{C}$  pendant 45 minutes et revenir rapidement à température ambiante.

Neutraliser avec 20 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2M et ajouter 50 ml d'eau. Extraire par l'acétate d'éthyle et laver avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer puis évaporer le solvant. Purifier par chromatographie sur gel de silice en éluant par le dichlorométhane.

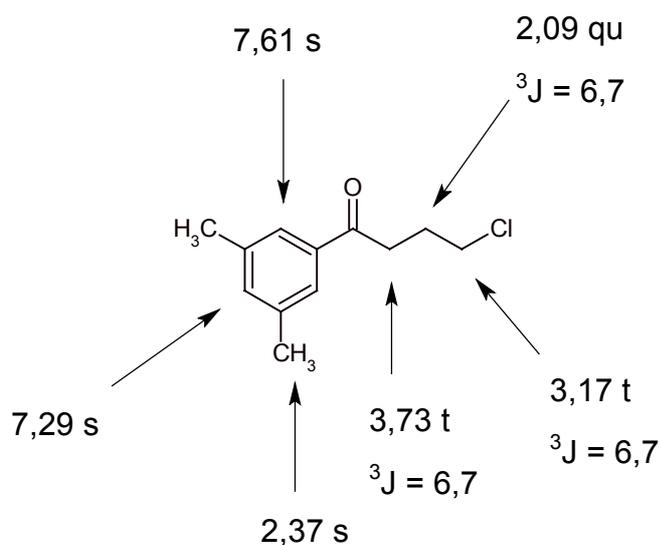
Rendement : 36%

Liquide incolore

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClO}$

$M_r = 210,70$

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  ppm, J (Hz) :



### 1.3 – Cyclisation

- [2-(3,5-Diméthylphényl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoléin-1-yl]éthylamine **46**

Dissoudre 1,00 g (6,75 mmol) de 1-amino-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine **43** et 1,42 g (6,75 mmol) de 4-chloro-1-(3,5-diméthylphényl)butan-1-one **45** dans 50 ml d'éthanol absolu et 5 ml d'une solution 2M d'acide chlorhydrique. Chauffer au reflux pendant 48 heures.

Traiter le solide brun isolé par une solution d'hydroxyde de sodium 1M et extraire à l'acétate d'éthyle. Evaporer le solvant et purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par le dichlorométhane puis l'éthanol.

Rendement : 15%

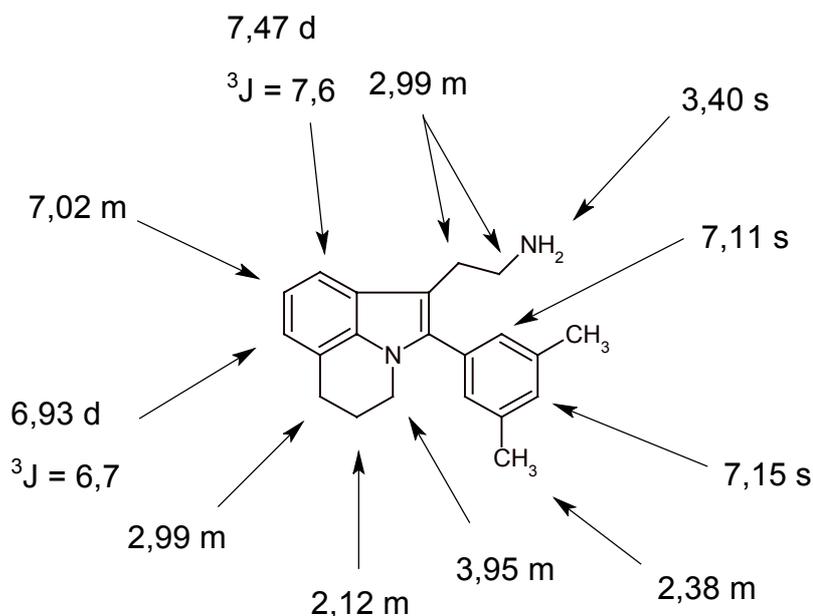
Solide crème

F°C = 104-106 (éthanol)

C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 304,43

RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>), δ ppm, J (Hz) :



## 2 - Cyclisation de 8-aryléthynyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléines

### 2.1 – Bromation

- 6-Bromo-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine **47**

Dissoudre 5,00 g (37,5 mmol) de tétrahydroquinoléine dans 100 ml de tétrachlorure de carbone et refroidir à 0°C. Ajouter par petites portions 6,68 g de *N*-bromosuccinimide (37,5 mmol) en suspension dans 30 ml de dichlorométhane et laisser agiter 3 heures à température ambiante. Filtrer le succinimide et évaporer le solvant. Purifier par chromatographie sur gel de silice en éluant par le dichlorométhane.

Rendement : 60%

Huile jaune

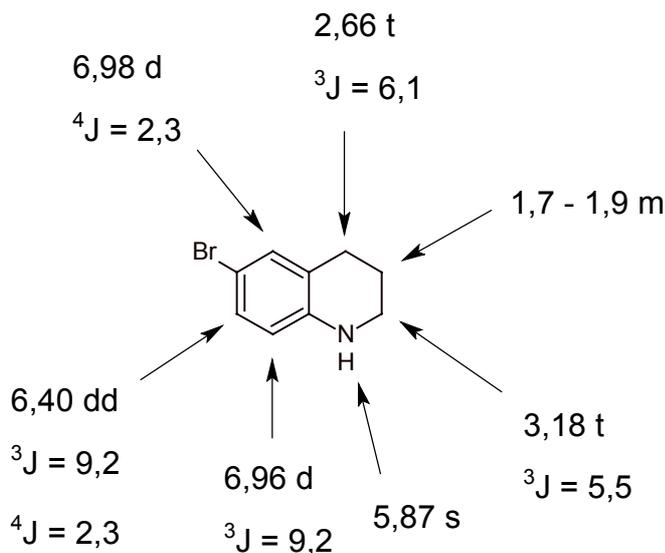
$C_9H_{10}BrN$

$M_r = 212,09$

**IR (NaCl),  $\nu$   $cm^{-1}$  :**

3415 ( $\nu$  NH) ; 3012 ( $\nu$   $CH_{arom}$ ) ; 2926, 2836 ( $\nu$  CH) ; 1598, 1495 ( $\nu$   $C=C_{arom}$ ) ; 544 ( $\nu$  CBr).

**RMN  $^1H$  (DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



## 2.2 – Introduction du groupement cyano

- 6-Cyano-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine **52**

Dissoudre 3,40 g (16,0 mmol) de 6-bromo-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine **47** dans 30 ml de diméthylformamide anhydre. Porter au reflux pendant 16 heures.

Laisser refroidir et ajouter 50 ml d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 10 %. Eliminer le précipité par filtration et extraire au dichlorométhane. Laver à de multiples reprises la phase aqueuse par une solution saturée de chlorure de sodium et de l'eau. Sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer. Purifier par chromatographie sur gel de silice en éluant au dichlorométhane.

Rendement : 60%

Solide blanc

F°C = 77-79 (dichlorométhane)

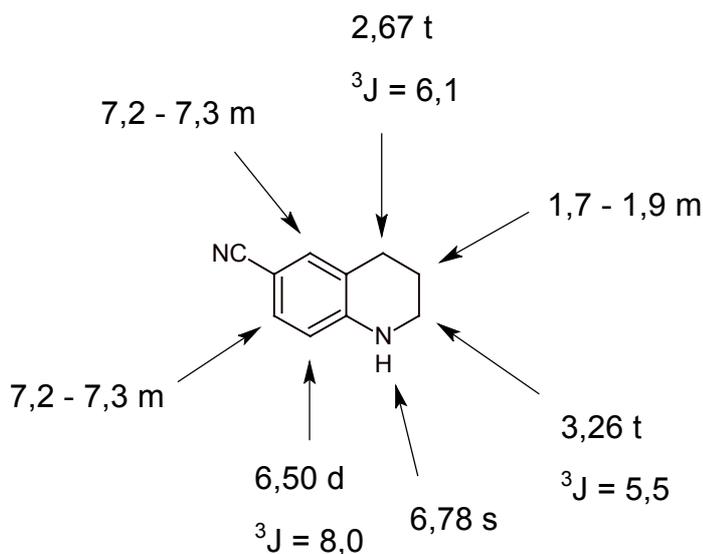
C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 158,20

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3382 ( $\nu$  NH) ; 3052 ( $\nu$  CH<sub>arom</sub>) ; 2931, 2853 ( $\nu$  CH) ; 2210 ( $\nu$  C≡N) ; 1608, 1522 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



- *N*-Acétyl-6-cyano-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine **54**

Dissoudre 16,47 g (77,7 mmol) de 6-bromo-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine **47** dans 20 ml d'anhydride acétique. Laisser agiter à température ambiante pendant 1 heure puis ajouter 100 ml d'eau et extraire au dichlorométhane. Laver la phase organique avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer.

Dissoudre le liquide jaune isolé dans 100 ml de diméthylformamide anhydre, ajouter 8,35 g (93,2 mmol) de cyanure de cuivre et porter au reflux pendant 16 heures.

Laisser refroidir et ajouter 100 ml d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 10 %. Eliminer le précipité par filtration et extraire au dichlorométhane. Laver à de multiples reprises la phase aqueuse par une solution saturée en chlorure de sodium et de l'eau. Sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer. Triturer le solide obtenu dans l'éther de pétrole et filtrer.

Rendement : 70%

Solide blanc

F°C = 71-73 (éther de pétrole)

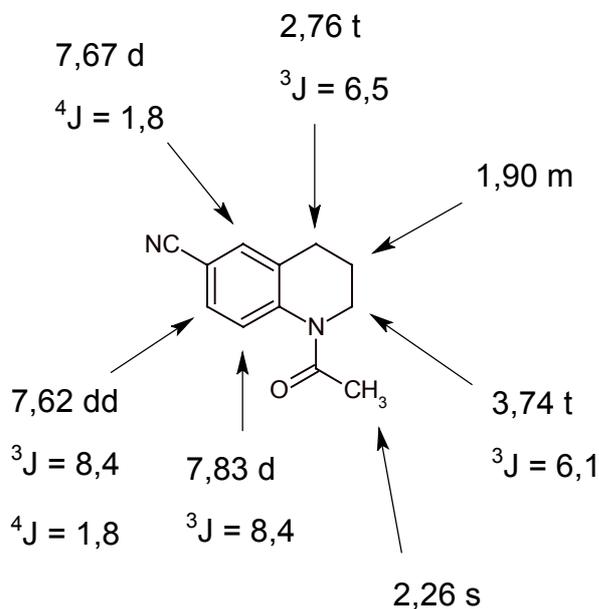
C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O

M<sub>r</sub> = 200,24

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3048 ( $\nu$  CH<sub>arom</sub>) ; 2935, 2851 ( $\nu$  CH) ; 2210 ( $\nu$  C≡N) ; 1650 ( $\nu$  C=O<sub>amide</sub>) ; 1608, 1540 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



## 2.3 – Hydrolyse alcaline

- Acide 1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-6-ylcarboxylique **58**

Dissoudre 10 g (45,4 mmol) de *N*-acétyl-6-cyano-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine **57** dans 150 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2M. Ajouter 30 ml d'une solution aqueuse à 35% de peroxyde d'hydrogène. Porter au reflux pendant 24 heures et laisser refroidir. Neutraliser par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2M et isoler le précipité par filtration.

Rendement : 95%

Solide crème

F°C = 290 (dégradation)

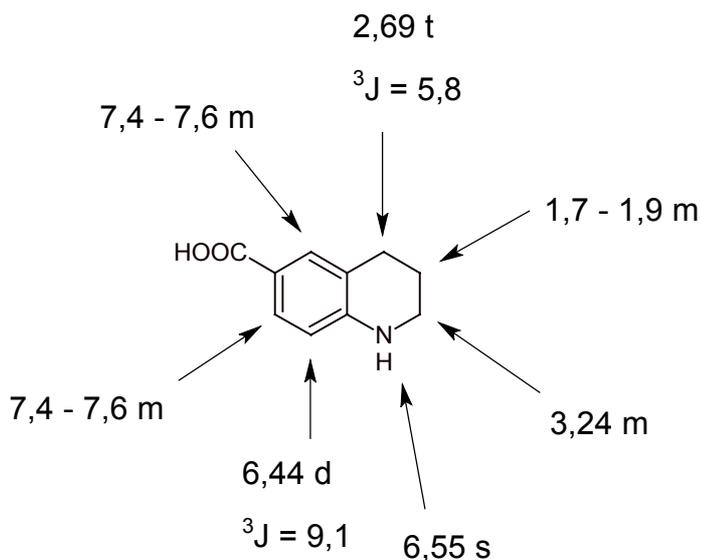
C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 177,20

**IR (KBr), ν cm<sup>-1</sup> :**

3600-2500 (ν OH<sub>acide</sub>) ; 3425 (ν NH) ; 2981,2928 (ν CH) ; 1703 (ν C=O<sub>acide</sub>) ; 1613 (ν C=C<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>), δ ppm, J (Hz) :**



## 2.4 – Estérification

- 1,2,3,4-Tétrahydroquinoléin-6-ylcarboxylate d'éthyle **59**

Dissoudre 1,00 g (5,6 mmol) d'acide 1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-6-ylcarboxylique **58** dans 50 ml d'une solution éthanolique d'acide chlorhydrique 2M. Porter au reflux pendant 3 jours et laisser refroidir. Neutraliser par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1M et isoler le précipité par filtration.

Rendement : 60%

Solide blanc

F°C = 80-81 (éthanol)

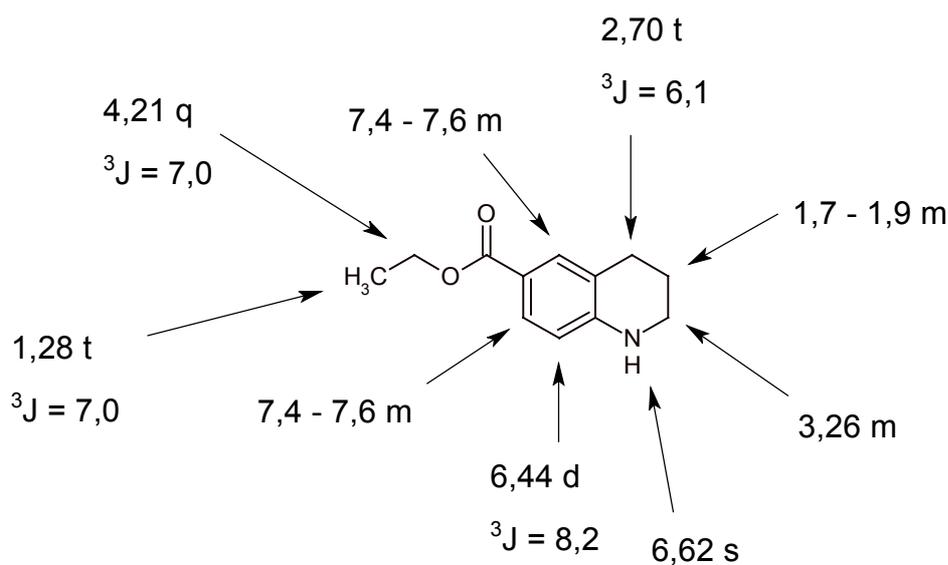
C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 205,23

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3388 ( $\nu$  NH) ; 2935 ( $\nu$  CH) ; 1677 ( $\nu$  C=O<sub>ester</sub>) ; 1608, 1525 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



## 2.5 – Iodation

- 6-Bromo-8-iodo-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine **48**

Dissoudre 8,00 g (37,7 mmol) de 6-bromo-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine **47** dans 200 ml d'un mélange méthanol / eau (4/1). Ajouter 5,70 g (56,6 mmol) de carbonate de calcium et refroidir à 0°C. Ajouter 6,43 g (39,6 mmol) de chlorure d'iode dans 50 ml de méthanol goutte à goutte.

Laisser revenir à température ambiante et agiter 2 heures.

Extraire au dichlorométhane et laver la phase organique à l'eau. Sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer le solvant. Purifier par chromatographie sur gel de silice en éluant par le dichlorométhane.

Rendement : 69%

Huile orange

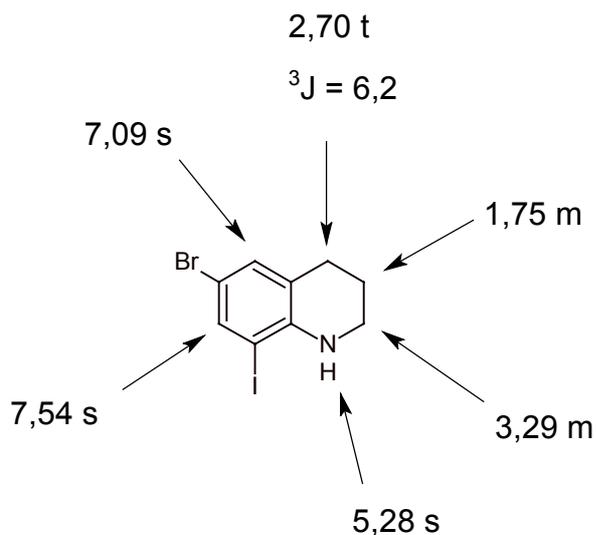
C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>BrIN

M<sub>r</sub> = 337,98

IR (NaCl),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :

3399 ( $\nu$  NH) ; 3020 ( $\nu$  CH<sub>arom</sub>) ; 2928, 2836 ( $\nu$  CH) ; 1586, 1494 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>) ; 546 ( $\nu$  CBr).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :



• 6-Cyano-8-iodo-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine **53**

Rendement : 62%

Solide crème

F°C = 124-126 (dichlorométhane)

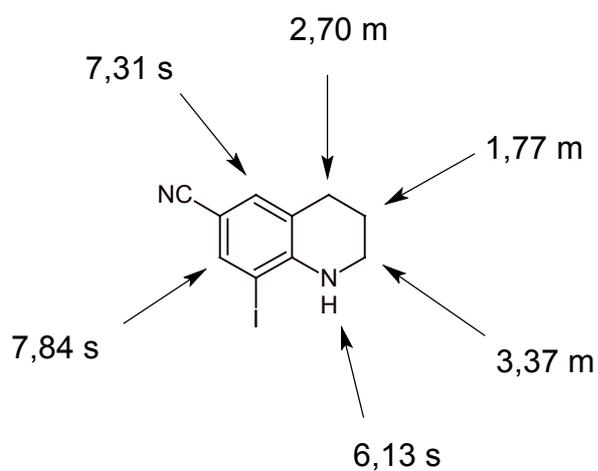
C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>IN<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 284,10

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3350 ( $\nu$  NH) ; 3015 ( $\nu$  CH<sub>arom</sub>) ; 2930, 2842 ( $\nu$  CH) ; 2212 ( $\nu$  C≡N) ; 1595, 1512 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



- (8-Iodo-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-6-yl)carboxylate d'éthyle **60**

Rendement : 60%

Huile orange

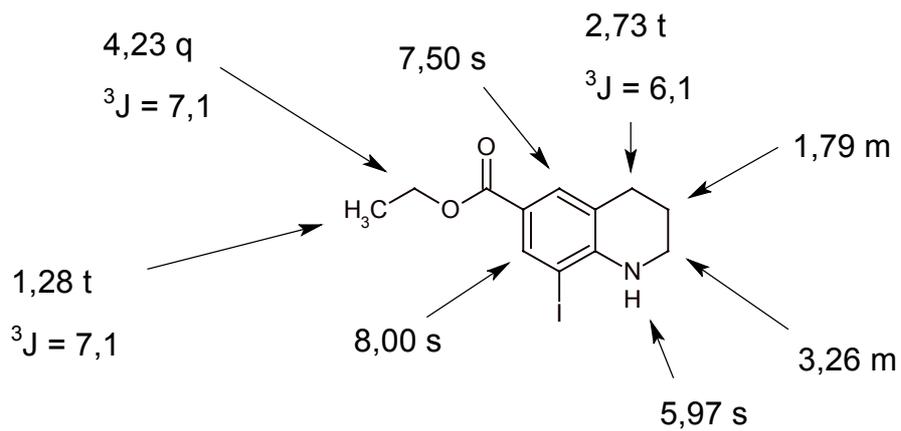
$C_{12}H_{14}INO_2$

$M_r = 331,15$

**IR (NaCl),  $\nu$   $cm^{-1}$  :**

3368 ( $\nu$  NH) ; 2929, 2843 ( $\nu$  CH) ; 1700 ( $\nu$  C=O<sub>ester</sub>) ; 1598, 1516 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>).

**RMN  $^1H$  (DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



## 2.6 – Couplage de Sonogashira

- 6-Bromo-8-(3,5-diméthylphényl)éthynyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine **49**

Dissoudre 5,57 g (16,5 mmol) de 6-bromo-8-iodo-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine **48**, 2,25 g (17,3 mmol) de 3,5-diméthylphénylacétylène **19**, 230 mg (0,38 mmol) de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium, 150 mg (0,82 mmol) d'iodure de cuivre dans 100 ml de triéthylamine refroidie à 0°C. Laisser agiter une heure à 0°C.

Filtrer et laver le précipité par la triéthylamine. Evaporer le filtrat et purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par le dichlorométhane.

Rendement : 97%

Solide crème

F°C = 145-147 (dichlorométhane)

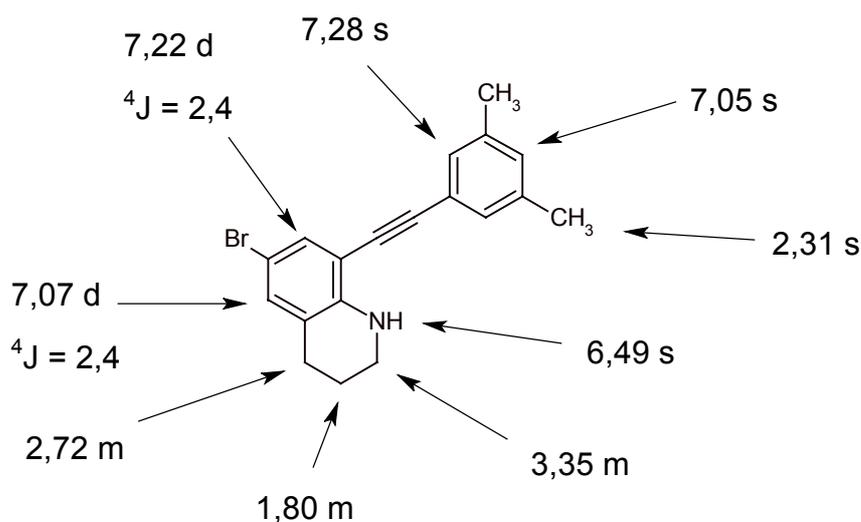
C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>BrN

M<sub>r</sub> = 340,26

IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :

3410 ( $\nu$  NH) ; 3008 ( $\nu$  CH<sub>arom</sub>) ; 2945, 2912 ( $\nu$  CH) ; 1596, 1494 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>) ; 548 ( $\nu$  CBr).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :



- 6-Cyano-8-(3,5-diméthylphényl)éthynyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine **54**

Rendement : 96%

Solide crème

F°C = 131-133 (dichlorométhane)

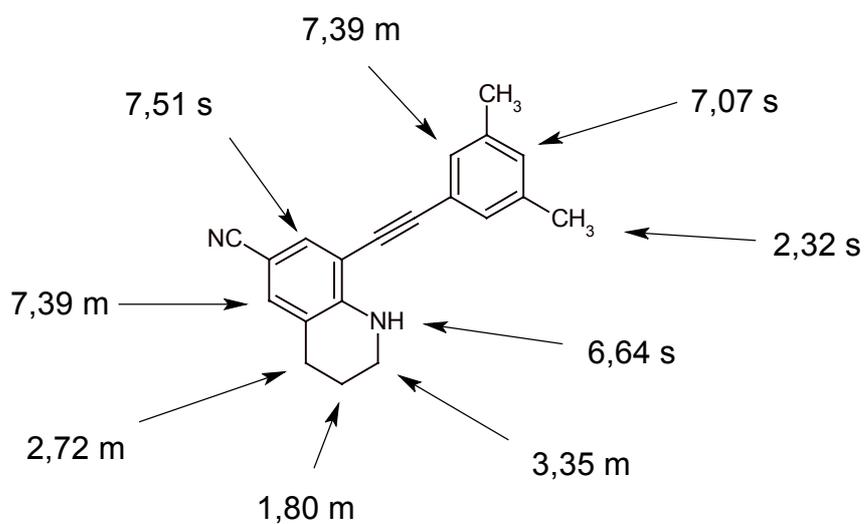
C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 286,37

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3375 ( $\nu$  NH) ; 3002 ( $\nu$  CH<sub>arom</sub>) ; 2932, 2847 ( $\nu$  CH) ; 2213 ( $\nu$  C≡N) ; 1599, 1524 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



- [8-(3,5-Diméthylphényl)éthynyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-6-yl]carboxylate d'éthyle **61**

Rendement : 92%

Solide orange

F°C = 84-86 (dichlorométhane)

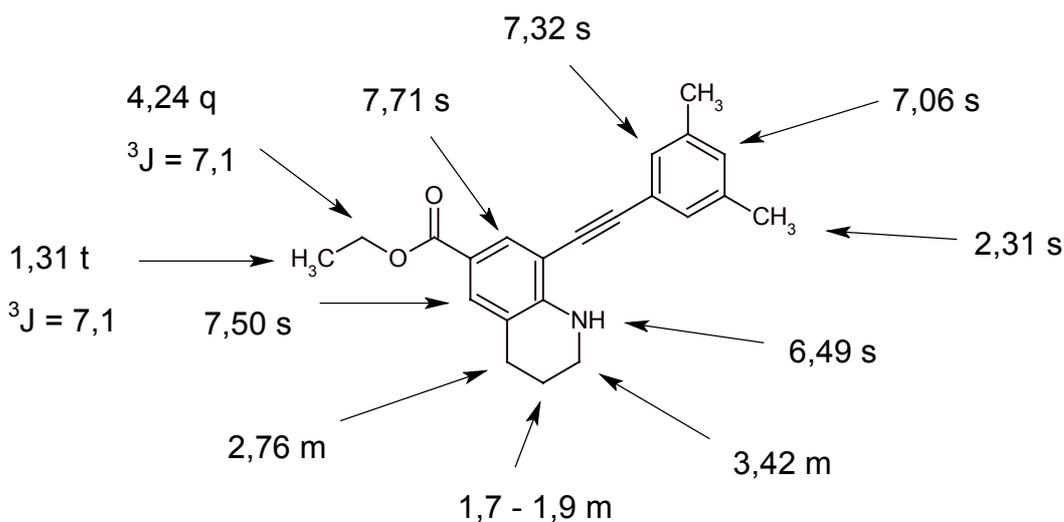
C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 333,42

**IR (KBr), ν cm<sup>-1</sup> :**

3403 (ν NH) ; 2926, 2843 (ν CH) ; 1694 (ν C=O<sub>ester</sub>) ; 1598, 1514 (ν C=C<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>), δ ppm, J (Hz) :**



## 2.7 – Cyclisation

- 8-Bromo-2-(3,5-diméthylphényl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoléine **50**

Dissoudre 1,45 g (4,3 mmol) de 6-bromo-8-(3,5-diméthylphényl)éthynyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine **49** et 80 mg (cat.) de chlorure de palladium dans 30 ml d'acétonitrile. Porter au reflux pendant une nuit.

Evaporer le solvant et purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par le dichlorométhane.

Rendement : 70%

Solide blanc

F°C = 136-138 (dichlorométhane)

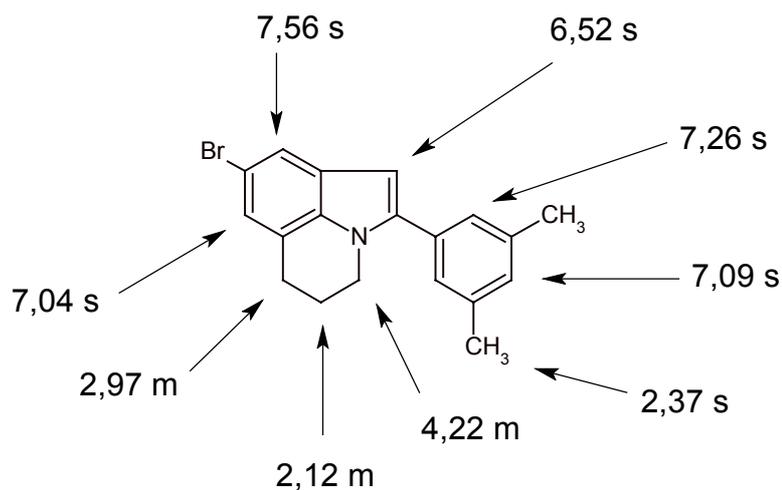
C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>BrN

M<sub>r</sub> = 340,26

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

2971 ( $\nu$  CH) ; 1582, 1464 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>) ; 545 ( $\nu$  CBr).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



- 8-Cyano-2-(3,5-diméthylphényl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoléine **51**

Rendement : 87%

Solide blanc

F°C = 124-126 (dichlorométhane)

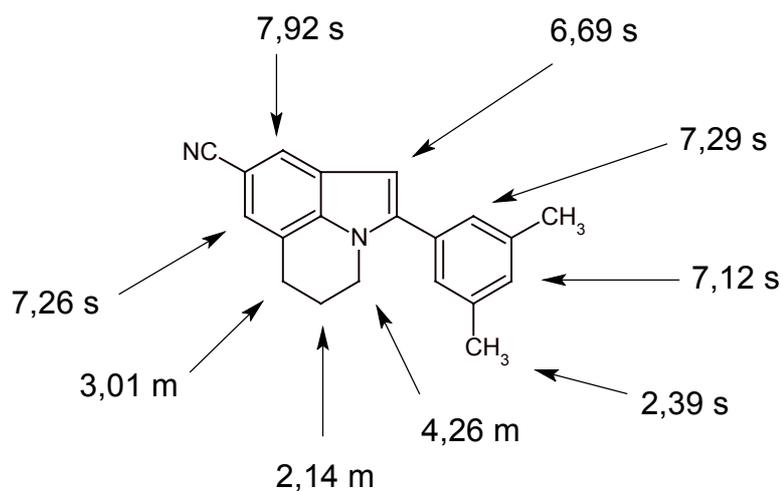
C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 286,37

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

2951 ( $\nu$  CH) ; 2211 ( $\nu$  C $\equiv$ N) ; 1596, 1486 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



- [2-(3,5-Diméthylphényl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoléin-8-yl]carboxylate d'éthyle **62**

Rendement : 70%

Solide blanc

F°C = 87-88 (dichlorométhane)

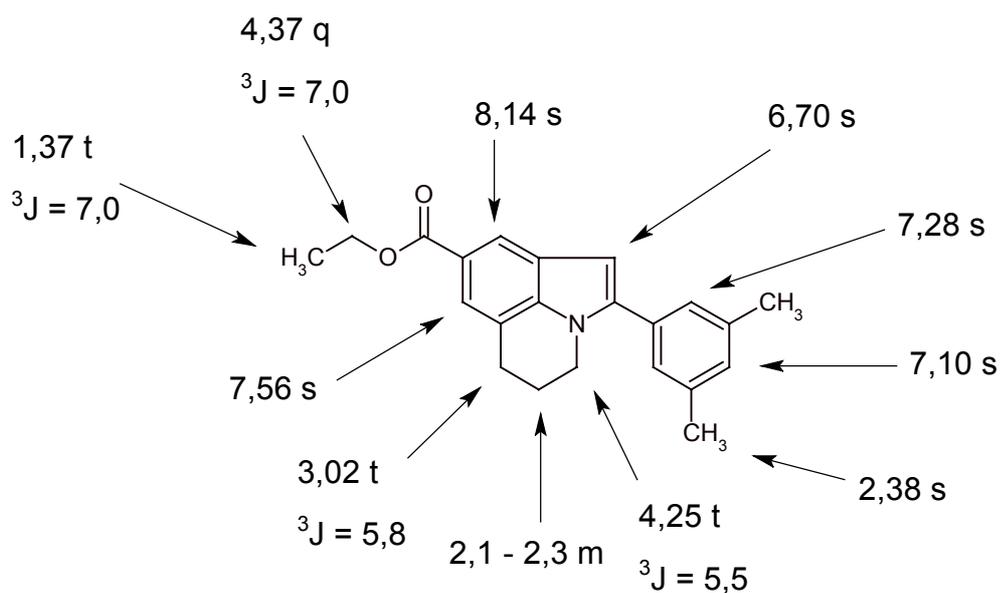
C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 333,42

**IR (KBr), ν cm<sup>-1</sup> :**

2939 (ν CH) ; 1701 (ν C=O<sub>ester</sub>) ; 1594 (ν C=C<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>), δ ppm, J (Hz) :**



### 3 – Synthèse de Larock

- 4-Méthylbenzènesulfonate de but-3-yn-1-yle **63**

Dissoudre 2,00 g (28,5 mmol) de but-3-yn-1-ol dans 50 ml de dichlorométhane anhydre. Ajouter 5,98 g (31,4 mmol) de chlorure de tosyle puis 4,4 ml (62,8 mmol) de triéthylamine. Laisser agiter 4 heures à température ambiante.

Filtrer le précipité de chlorhydrate de triéthylamine, laver à l'eau, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer puis évaporer.

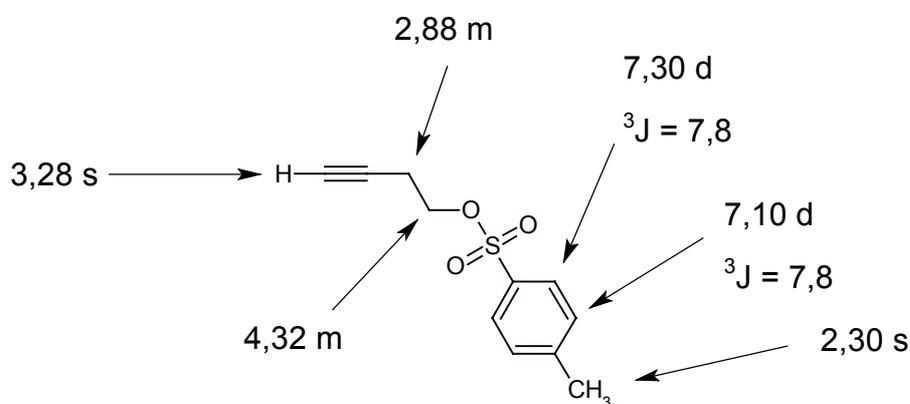
Rendement : 75%

Liquide jaune

$C_{11}H_{12}O_3S$

$M_r = 224,28$

RMN  $^1H$  (DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  ppm, J (Hz) :



- 4-Méthylbenzènesulfonate de 4-(3,5-diméthylphényl)but-3-yn-1-yle **64**

Dans 30 ml de triéthylamine, dissoudre 2,00 g (8,9 mmol) de 4-méthylbenzènesulfonate de but-3-yn-1-yle **63**, 2,07 g (8,9 mmol) de 5-iodométaxylène, 130 mg (0,18 mmol) de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium et 15 mg (0,09 mmol) d'iodure de cuivre. Laisser agiter 4 heures à température ambiante.

Evaporer le solvant et reprendre au dichlorométhane. Laver à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer. Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par le dichlorométhane.

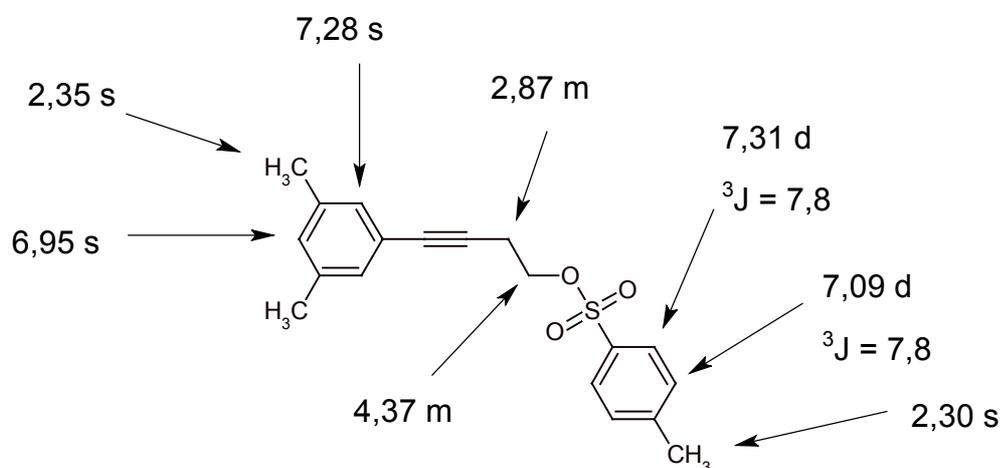
Rendement : 22%

Liquide jaune

$C_{19}H_{20}O_3S$

$M_r = 328,43$

RMN  $^1H$  (DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  ppm, J (Hz) :



#### 4 – Synthèse à partir du noyau indolique

- Acide 3-[5-éthoxycarbonyl-2-(3,5-diméthylphényl)indol-1-yl]propanoïque **66**

Dissoudre 0,50 g (1,7 mmol) de [2-(3,5-diméthylphényl)indol-5-yl]carboxylate d'éthyle **27** dans 15 ml de diméthylformamide anhydre. Ajouter 70 mg (1,7 mmol) d'hydrure de sodium préalablement lavé à l'éther diéthylique et laisser agiter une heure à température ambiante. Refroidir à 0°C et ajouter 0,11 ml (1,7 mmol) de β-propiolactone. Laisser agiter une nuit à température ambiante.

Ajouter 50 ml d'acétate d'éthyle et laver la phase organique avec de l'eau. Sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer le solvant. Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange dichlorométhane / éthanol (19/1).

Rendement : 22%

Solide blanc

F°C = 320 (dégradation)

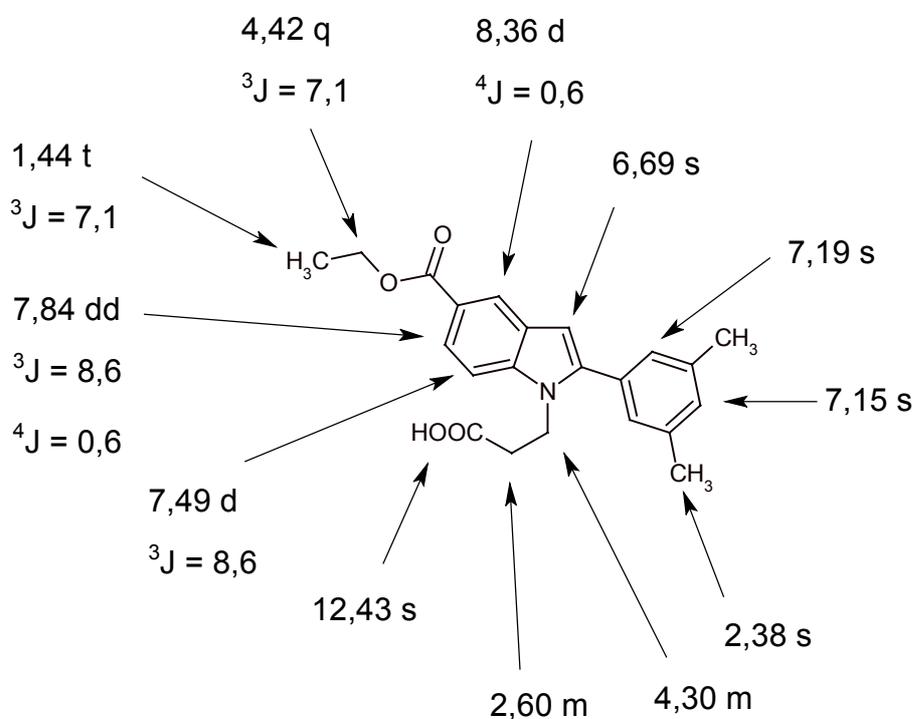
C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>

M<sub>r</sub> = 365,42

**IR (KBr), ν cm<sup>-1</sup> :**

3600-2900 (ν OH<sub>acide</sub>) ; 3320 (ν NH) ; 2980, 2922 (ν CH) ; 1710 (ν C=O<sub>acide</sub>) ; 1692 (ν C=O<sub>ester</sub>) ; 1605 (ν C=C<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>), δ ppm, J (Hz) :**



## II – Fonctionalisation

### 1 – Formation du glyoxamide

- *N*-[4-(4-Méthoxyphényl)but-1-yl]-2-[8-bromo-2-(3,5-diméthylphényl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoléin-1-yl]glyoxamide **68**

Mettre sous azote 5 ml d'éther diéthylique distillé, ajouter 0,62 ml (7,0 mmol) de chlorure d'oxalyle et refroidir à 0°C. Ajouter goutte à goutte une solution de 0,80 g (2,3 mmol) de 8-bromo-2-(3,5-diméthylphényl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoléine **50** dans 10 ml d'éther diéthylique distillé et laisser agiter une heure à température ambiante. Eliminer l'éther diéthylique par un courant d'azote et reprendre le précipité par 20 ml de tétrahydrofurane anhydre. Refroidir à 0°C et ajouter par petites portions 1,26 g (7,1 mmol) de 4-(4-méthoxyphényl)butylamine. Laisser agiter une nuit à température ambiante.

Eliminer le précipité de chlorhydrate de triéthylamine par filtration, évaporer le filtrat et purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange hexane / acétate d'éthyle (1/1).

Rendement : 75%

Solide blanc

F°C = 150-152 (hexane / acétate d'éthyle)

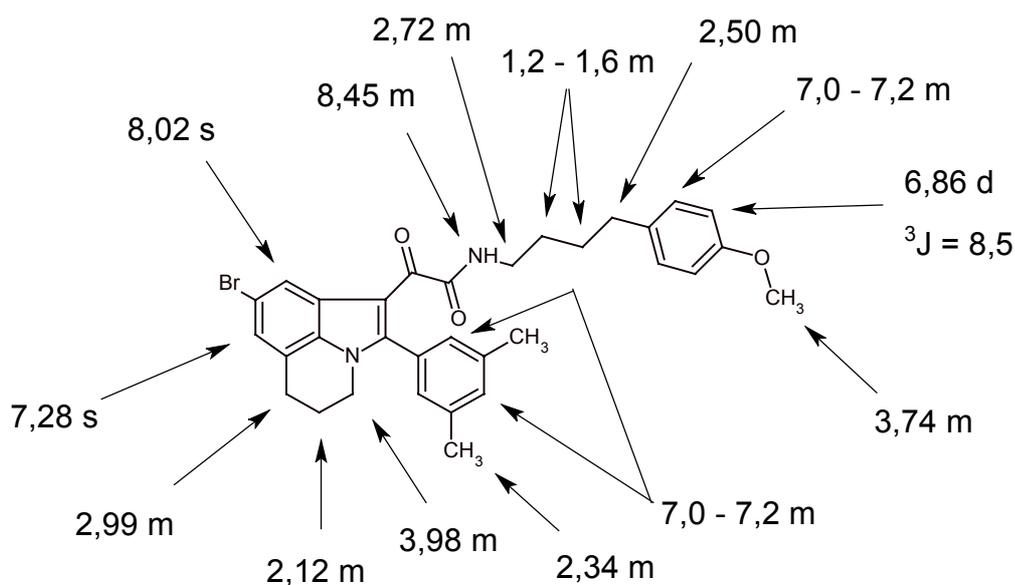
C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

M<sub>r</sub> = 573,52

IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :

3246 ( $\nu$  NH) ; 3084, 2931 ( $\nu$  CH) ; 1649, 1618 ( $\nu$  C=O<sub>glyoxamide</sub>) ; 1511 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :



- *N*-[4-(4-Méthoxyphényl)but-1-yl]-2-[8-éthoxycarbonyl-2-(3,5-diméthylphényl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoléin-1-yl]glyoxamide **72**

Rendement : 95%

Solide blanc

F°C = 128-130 (éther de pétrole)

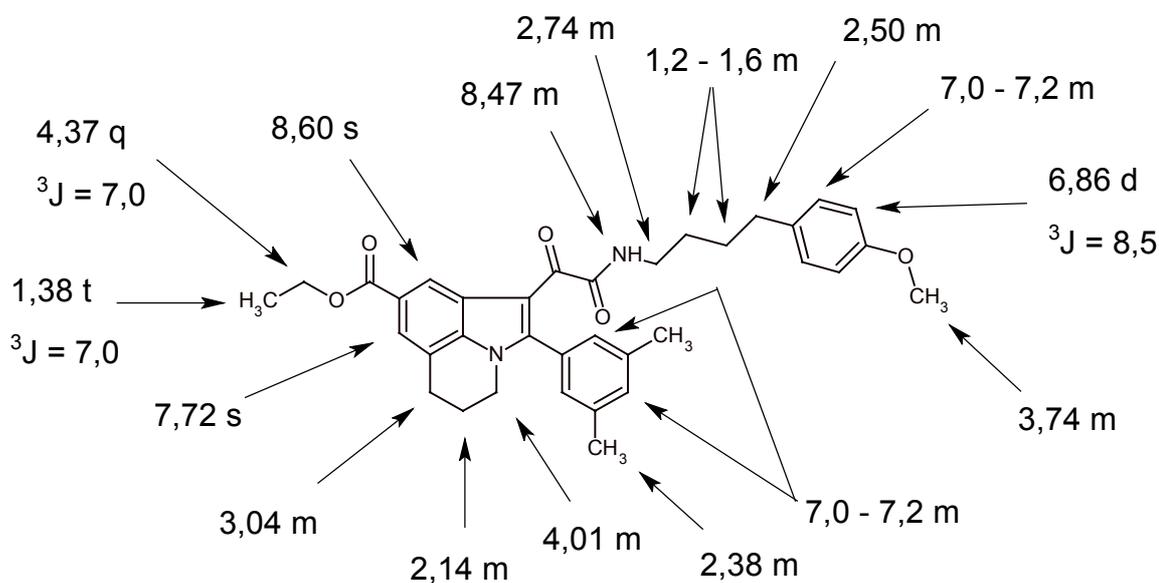
C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

M<sub>r</sub> = 566,69

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3303 ( $\nu$  NH) ; 2928, 2857 ( $\nu$  CH) ; 1705 ( $\nu$  C=O<sub>ester</sub>) ; 1651 ( $\nu$  C=O<sub>glyoxamide</sub>) ; 1511 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



## 2 – Réduction du glyoxamide

### 2.1 – Réduction et aminolyse du complexe boré

- *N*-[2-[8-Bromo-2-(3,5-diméthylphényl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoléin-1-yl]éthyl]-4-(4-méthoxyphényl)but-1-ylamine **69**

Dissoudre 0,50 g (0,87 mmol) de *N*-[4-(4-méthoxyphényl)but-1-yl]-2-[8-bromo-2-(3,5-diméthylphényl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoléin-1-yl]glyoxamide **68** dans 20 ml de tétrahydrofurane anhydre sous atmosphère d'azote. Ajouter 4,4 ml (4,4 mmol) d'une solution 1M de complexe borane : tétrahydrofurane et porter au reflux pendant 3 heures.

Evaporer le solvant et reprendre par 30 ml de méthanol. Ajouter 5 ml de *N,N*-diméthyléthanolamine et porter au reflux pendant 3 heures. Evaporer le solvant et purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange hexane / acétate d'éthyle (1/1).

Rendement : 30%

Solide blanc

F°C = 135-137 (hexane / acétate d'éthyle)

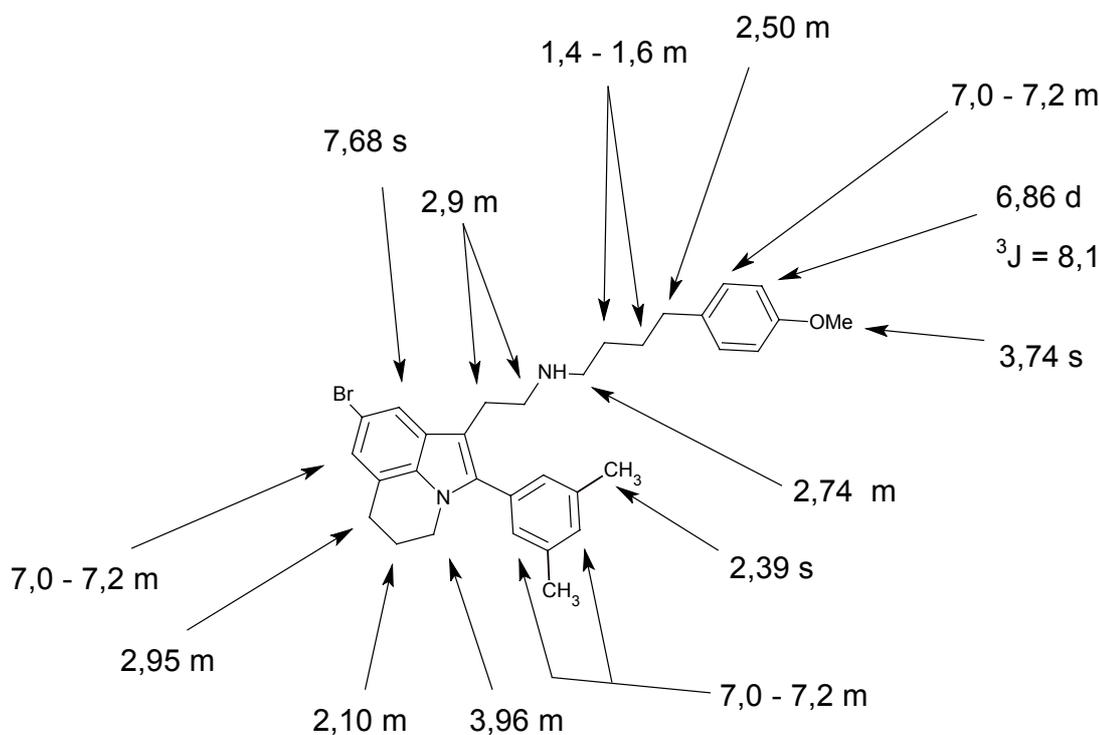
C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>BrN<sub>2</sub>O

M<sub>r</sub> = 545,55

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3420 ( $\nu$  NH) ; 3012, 2929 ( $\nu$  CH) ; 1509, 1486 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



- [1-[N-[4-(4-Méthoxyphényl)but-1-yl]aminoéthyl]-2-(3,5-diméthylphényl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoléin-8-yl]carboxylate d'éthyle **75**

Rendement : 42%

Solide blanc

F°C = 87-89 (hexane / acétate d'éthyle)

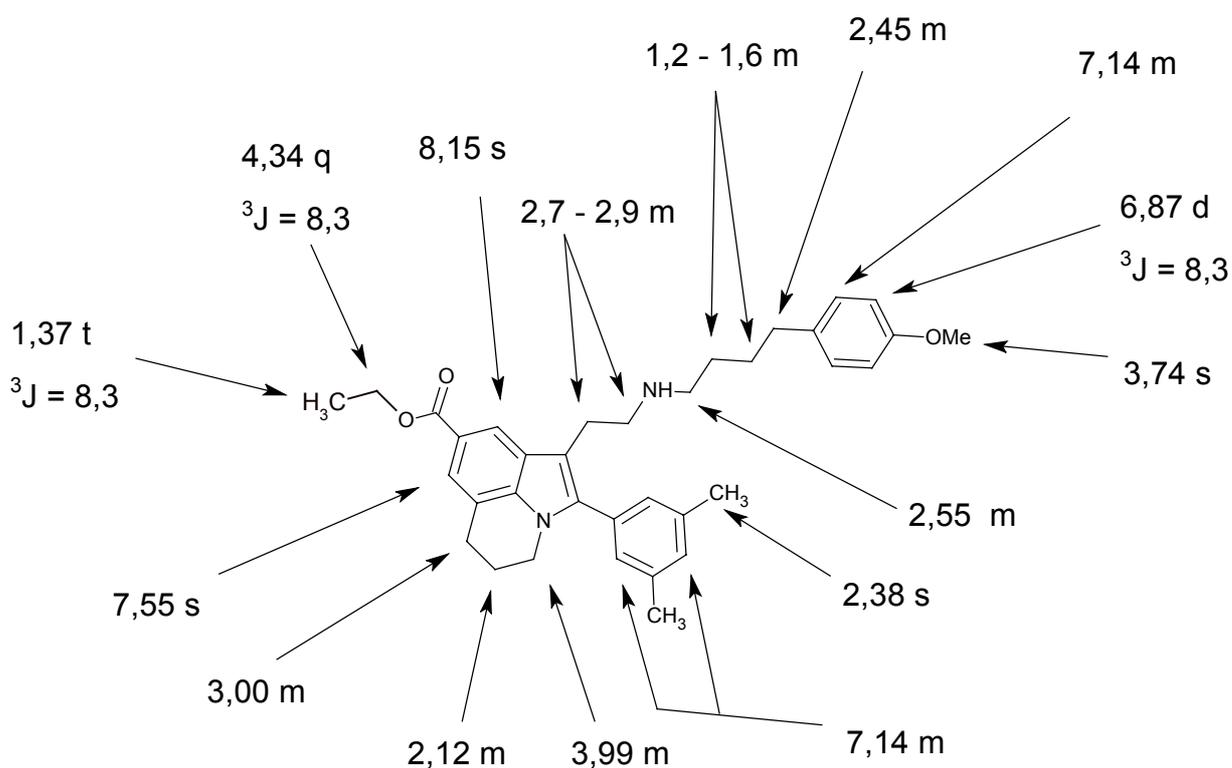
C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

M<sub>r</sub> = 538,72

**IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3449 ( $\nu$  NH) ; 2928 ( $\nu$  CH) ; 1703 ( $\nu$  C=O<sub>ester</sub>) ; 1607, 1512 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



## 2.2 - Réduction

- *N,N*-[2-[8-Ethoxycarbonyl-2-(3,5-diméthylphényl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoléin-1-yl]éthyl]-[4-(4-méthoxyphényl)but-1-yl]aminoborane **73**

Dissoudre 0,50 g (0,88 mmol) de *N*-[4-(4-méthoxyphényl)but-1-yl]-2-[8-éthoxycarbonyl-2-(3,5-diméthylphényl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinol-1-yl]glyoxamide **72** dans 20 ml de tétrahydrofurane anhydre sous azote. Ajouter 4,4 ml de solution 1M de complexe borane-tétrahydrofurane dans le tétrahydrofurane. Chauffer pendant 2 heures au reflux et laisser agiter à température ambiante pendant une nuit.

Ajouter 60 ml d'acétate d'éthyle et laver avec 100 ml d'une solution aqueuse 0,5M d'hydroxyde de sodium. Sécher sur sulfate de sodium anhydre puis filtrer. Evaporer le filtrat et purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange hexane / acétate d'éthyle (1/1).

Rendement : 65%

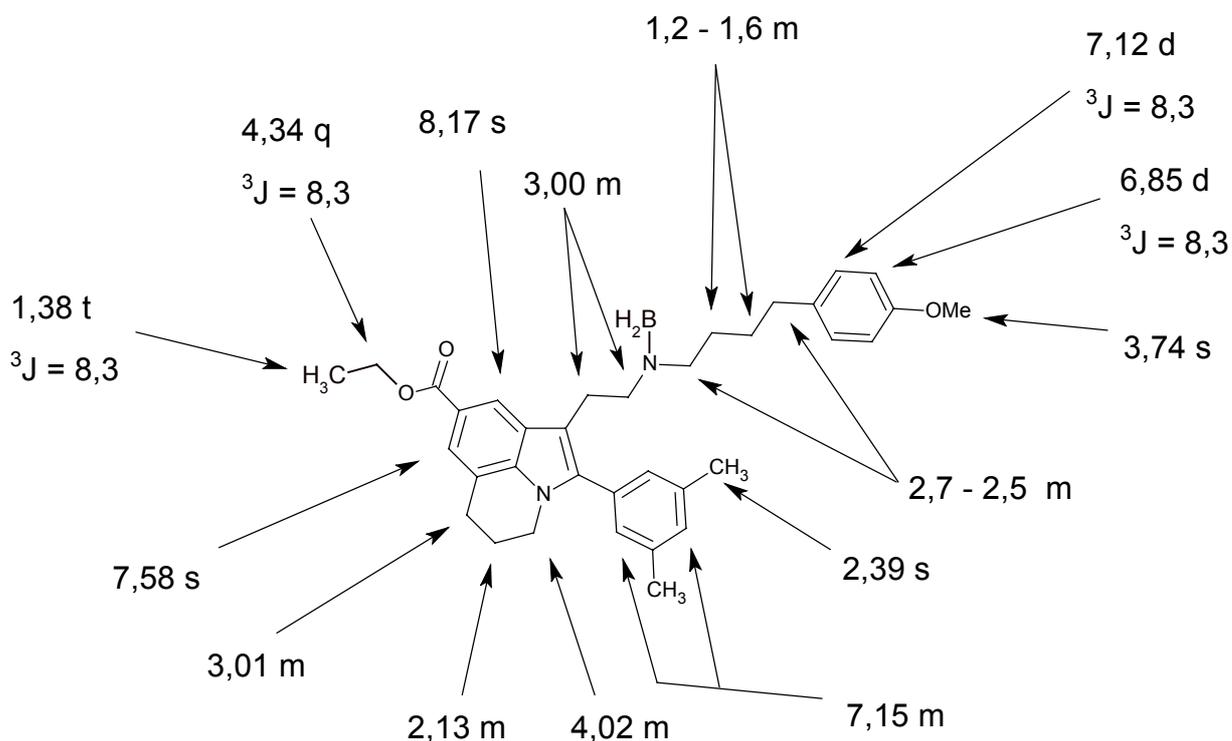
Solide blanc

F°C = 45-47 (hexane / acétate d'éthyle)

C<sub>35</sub>H<sub>43</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

M<sub>r</sub> = 550,34

RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>), δ ppm, J (Hz) :



### 3 – Hydrolyse alcaline

- Acide [1-[*N*-[4-(4-méthoxyphényl)but-1-yl]aminoéthyl]-2-(3,5-diméthylphényl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoléin-8-yl]carboxylique **74**

Dissoudre 0,22 g (0,40 mmol) de *N,N*-[2-[8-Ethoxycarbonyl-2-(3,5-diméthylphényl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoléin-1-yl]éthyl]-[4-(4-méthoxyphényl)but-1-yl]aminoborane **73** dans 20 ml d'éthanol. Ajouter 10 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2M et porter au reflux pendant 2 heures. Laisser refroidir et ajouter 50 ml d'eau puis neutraliser par une solution 6M d'acide chlorhydrique. Filtrer le précipité formé.

Rendement : 72%

Solide blanc

F°C = 315 (dégradation)

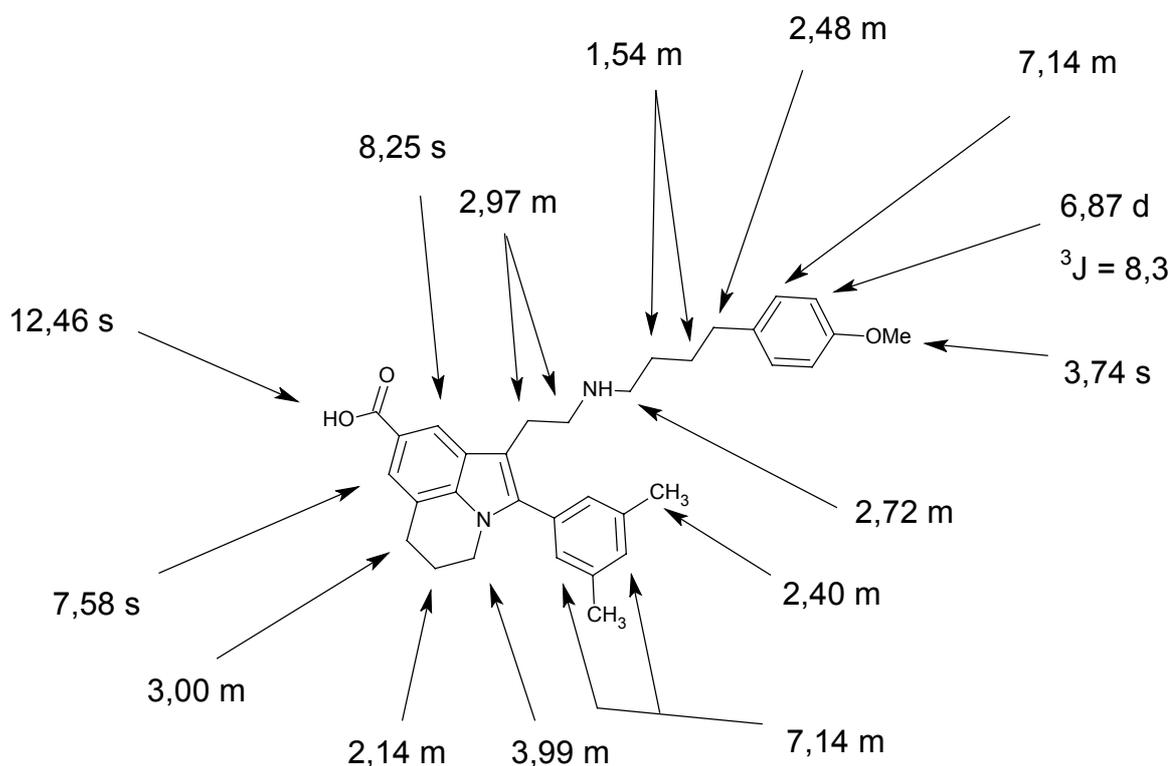
C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

M<sub>r</sub> = 510,67

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3600-2400 ( $\nu$  OH<sub>acide</sub>) ; 3425 ( $\nu$  NH) ; 2927, 2856 ( $\nu$  CH) ; 1701 ( $\nu$  C=O<sub>acide</sub>) ; 1600, 1512 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



#### 4 – Amidification

- 4-[1-[N-[4-(4-Méthoxyphényl)but-1-yl]aminoéthyl]-2-(3,5-diméthylphényl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoléin-8-oyl]morpholine **76**

Dissoudre 0,22 ml (0,58 mmol) de *N*-méthylmorpholine et 0,5 g (0,29 mmol) d'acide **74** dans 5 ml de diméthylformamide. Ajouter 0,17 ml (0,58 mmol) de morpholine distillée et 0,56 g (0,32 mmol) de PyBOP. Laisser agiter à température ambiante pendant 3 jours.

Ajouter 30 ml d'eau et extraire au dichlorométhane. Laver la phase organique à l'eau, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer le solvant. Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange dichlorométhane / éthanol (9/1).

Rendement : 65%

Solide crème

F°C = 92-94 (dichlorométhane / éthanol)

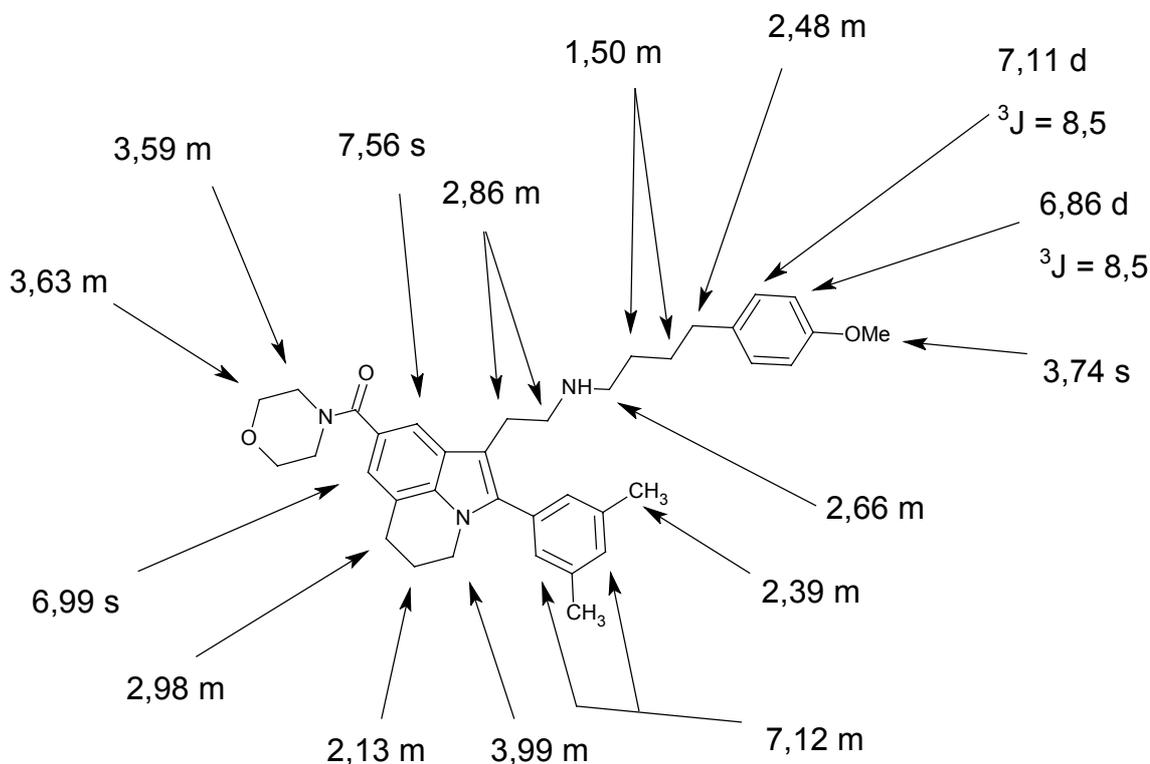
C<sub>37</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

M<sub>r</sub> = 579,77

**IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3448 ( $\nu$  NH) ; 2926, 2855 ( $\nu$  CH) ; 1604 ( $\nu$  C=O<sub>amide</sub>) ; 1512, 1435 ( $\nu$  C=C<sub>arom.</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



## 5 – Libération de la fonction phénol

- 4-[1-[N-[4-(4-Hydroxyphényl)but-1-yl]aminoéthyl]-2-(3,5-diméthylphényl)-5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoléin-8-oyl]morpholine **77**

Dissoudre 0,28 g (0,48 mmol) de l'amide **76** dans 10 ml de dichlorométhane. Ajouter goutte à goutte 2,4 ml (2,4 mmol) d'une solution de tribromure de bore 1M dans le dichlorométhane et laisser agiter 2 heures à température ambiante.

Ajouter 20 ml d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extraire au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer.

Rendement : 45%

Solide blanc

F°C = 120-122 (dichlorométhane)

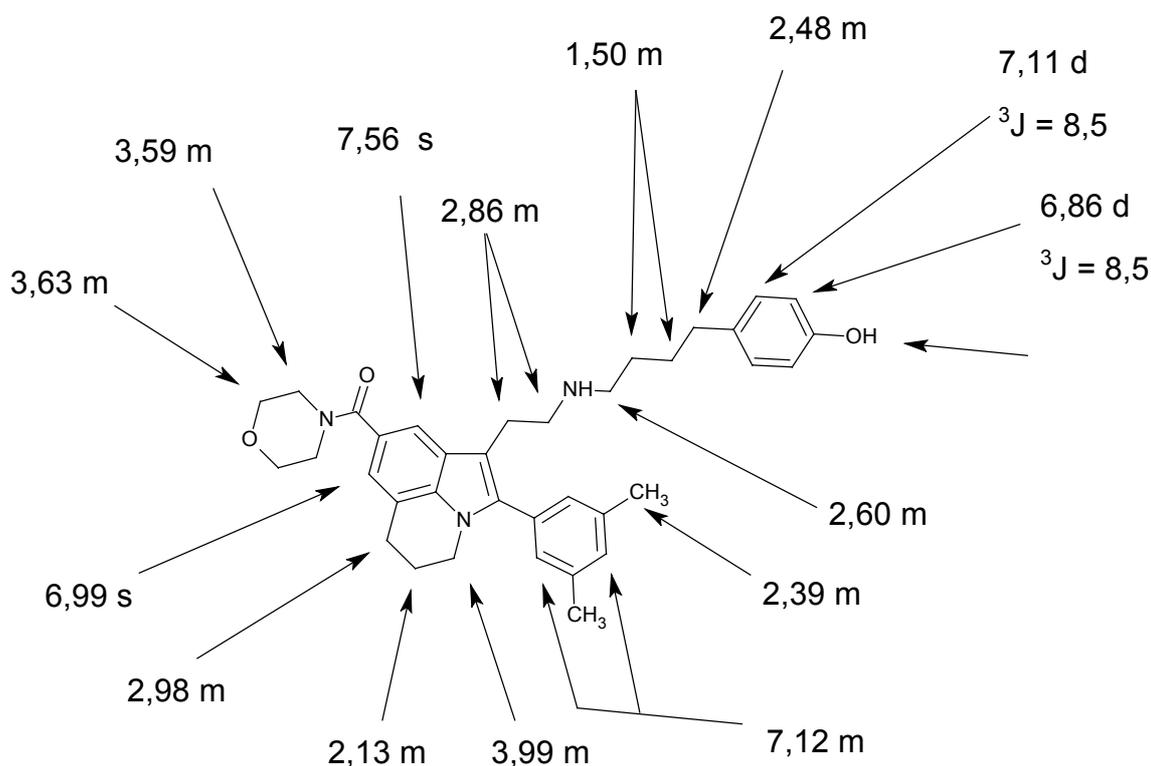
C<sub>36</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

M<sub>r</sub> = 565,74

**IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3600-3200 ( $\nu$  OH<sub>phénol</sub>) ; 3426 ( $\nu$  NH) ; 2926, 2856 ( $\nu$  CH) ; 1600 ( $\nu$  C=O<sub>amide</sub>) ; 1514, 1438 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



- Partie 3 -

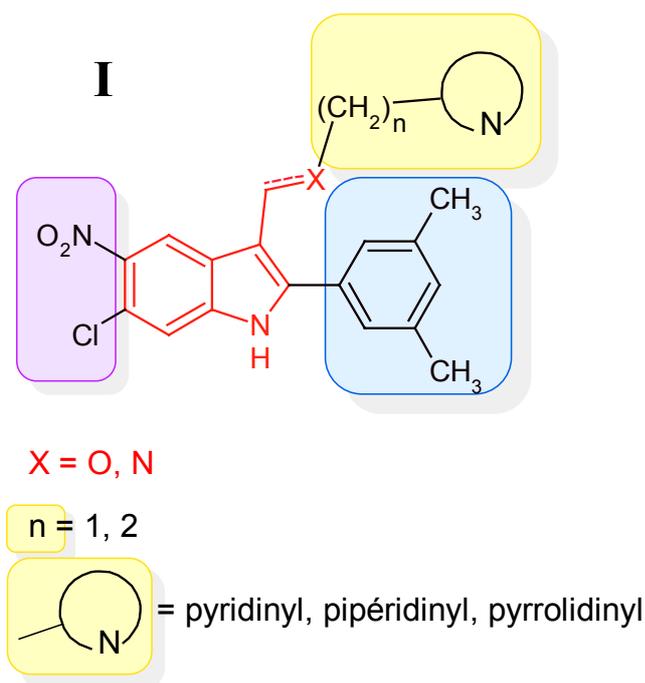
**Série C**

# PARTIE THEORIQUE

## A – Accès au noyau 6-chloro-2-(3,5-diméthylphényl)-5-nitroindole

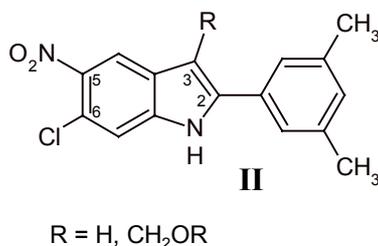
Nous décrivons dans le présent chapitre les travaux de synthèse et de pharmacomodulation mis en œuvre sur les dérivés indoliques de structure générale **I**.

Figure 1 – Série C



### I – Stratégies envisagées

La première partie de la synthèse consistera en l'obtention du noyau 6-chloro-2-(3,5-diméthylphényl)-5-nitroindole **II** substitué ou non en position 3.



Nous avons envisagé des voies de synthèse permettant d'introduire un maximum de substituants avant la formation du noyau indolique lui-même, les réactions de nitration et de chloration du noyau indolique conduisant à des mélanges de régioisomères.

Les possibilités de synthèse sont toujours très nombreuses même si la présence du groupement nitro en position 5 limite l'utilisation de certaines voies comme par exemple la cyclisation de Fischer sensible à la présence de groupements électroattracteurs.

Nous avons développé la synthèse de ces composés par deux méthodes :

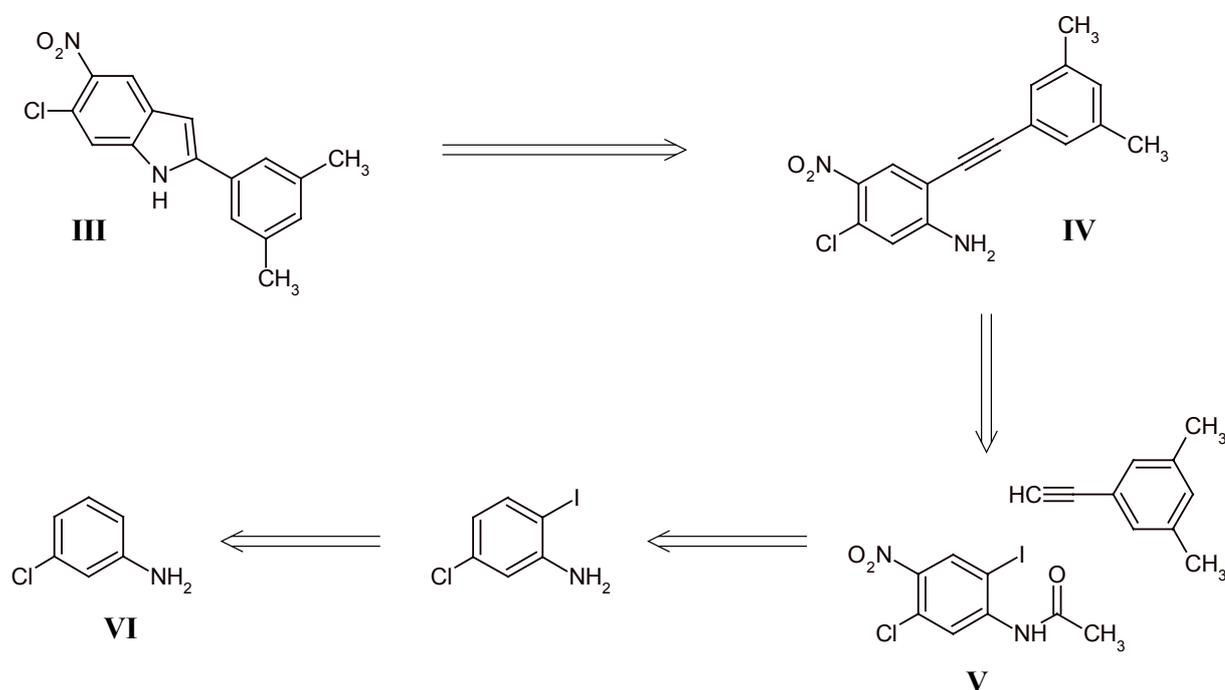
- la cyclisation de 2-aryléthynylanilines et
- la synthèse indolique de Larock.

## 1 – Cyclisation de 2-aryléthynylanilines

Cette stratégie nous a permis d'obtenir de nombreux composés indoliques (**Série A**) et de structure pyrroloquinoléine (**Série B**) aux substituants variés aussi bien sur le noyau aromatique en position 2 de l'indole que sur l'homocycle du noyau indolique et pyrroloquinoléine. Il semblerait que la présence de groupements électroattracteurs ne perturbe en rien le couplage de Sonogashira et la cyclisation en présence de chlorure de palladium.

La présence du chlore ne constituera pas non plus une difficulté pour le couplage de Sonogashira, les réactivités de l'iode et du chlore étant très différentes à cet égard.

La rétrosynthèse envisagée est donc la suivante :

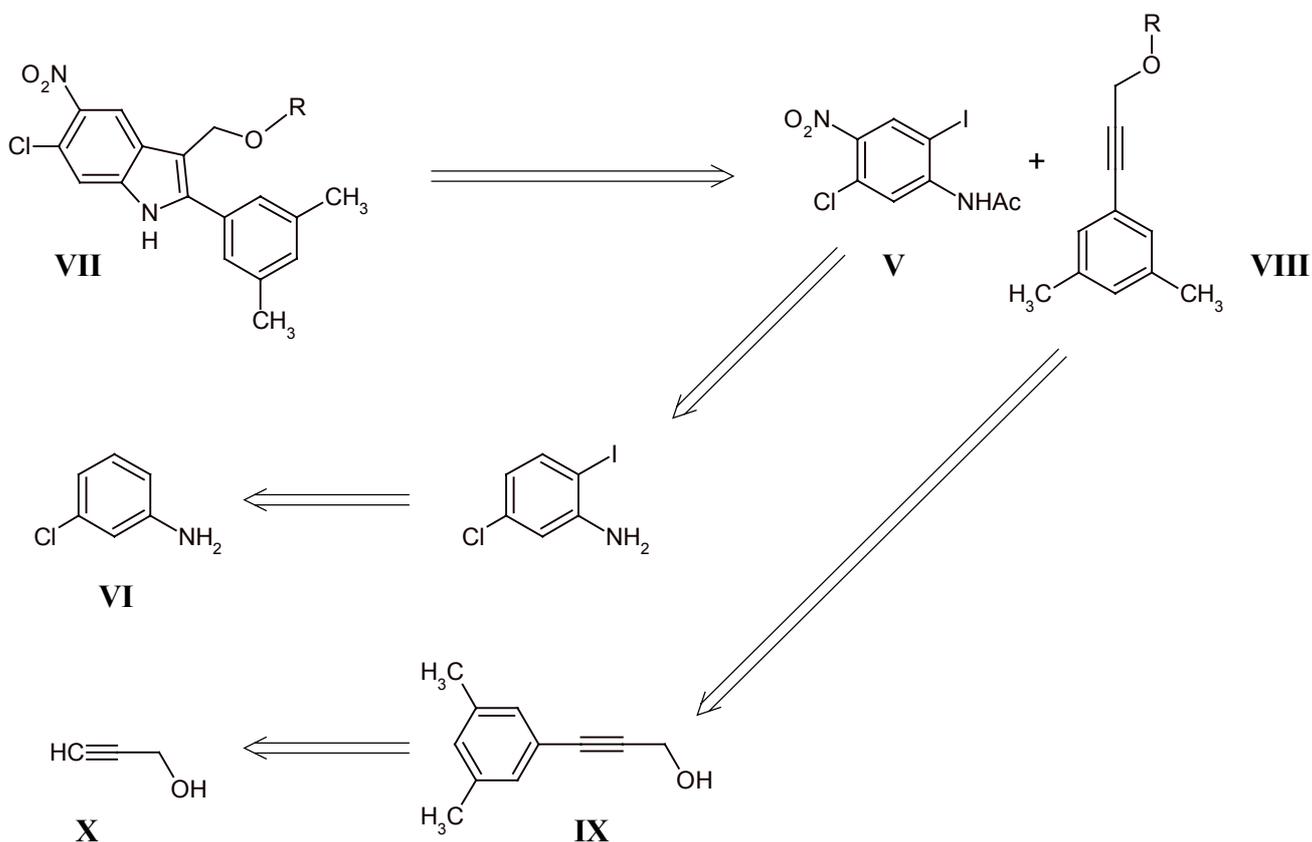


Le composé indolique **III** est obtenu par cyclisation d'une 2-aryléthynylaniline **IV** issue d'un couplage de Sonogashira. L'*ortho*-iodoaniline **V** est synthétisée à partir d'une aniline commerciale **VI**.

## 2 – Synthèse de Larock

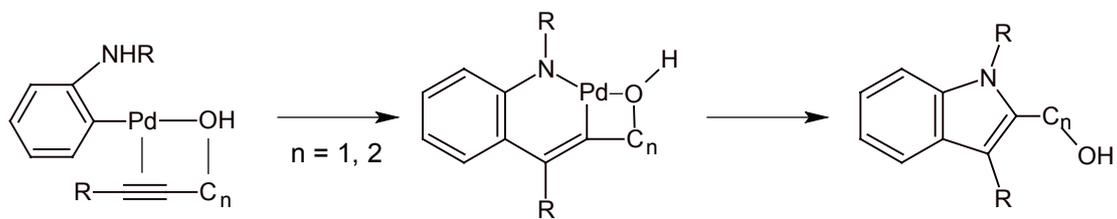
L'intérêt principal de cette synthèse est de permettre l'accès direct au noyau indolique substitué en positions 2, 3, 5 et 6 à partir d'une *ortho*-iodoaniline et d'un acétylénique convenablement substitués.

L'accès aux composés indoliques de formule générale **VII** a été envisagé selon le schéma rétrosynthétique suivant :



Le composé indolique **VII** est obtenu par condensation entre l'*ortho*-iodoaniline **V** et l'acétylénique **VIII**. Le début de la synthèse et l'accès à l'*ortho*-iodoaniline s'effectuera tout comme l'autre voie de synthèse envisagée à partir d'une aniline commerciale **VI**. L'acétylénique **VIII** présentera, si possible, déjà la fonction éther finale avant la condensation ; il sera synthétisé à partir du composé **IX** lui-même dérivé du prop-2-yn-1-ol **X**.

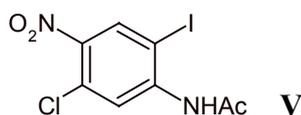
La régiosélectivité de la réaction devrait permettre d'obtenir le composé arylé, plus encombrant, en position 2 et non en 3. Toutefois cela nécessite la substitution de l'hydroxyle qui pourrait provoquer une inversion de l'insertion par coordination avec le palladium comme cela a été suggéré par Larock *et al.*<sup>72</sup>.



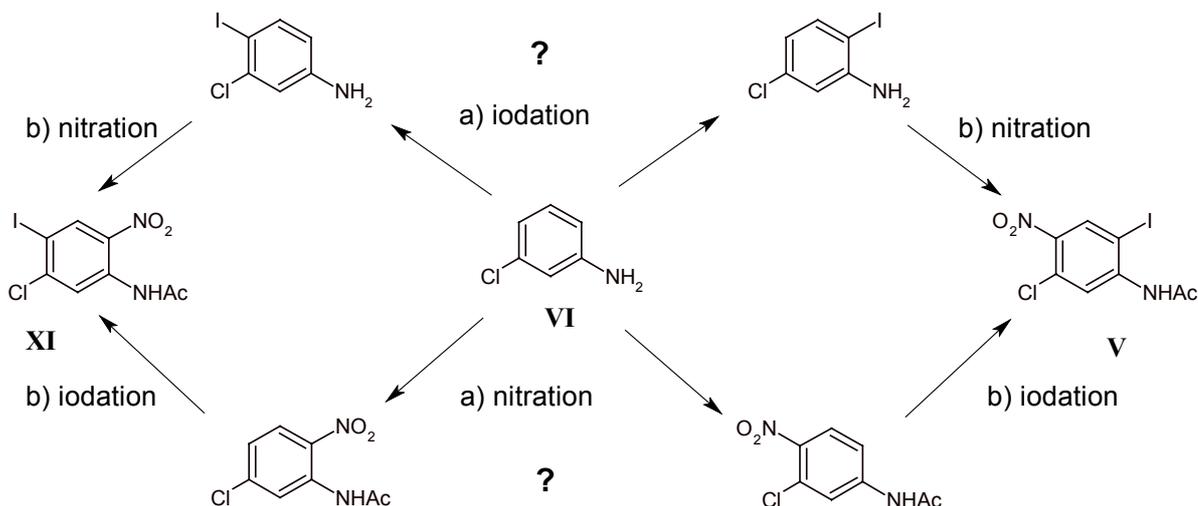
## II – Travaux réalisés

### 1 – Synthèse de la 5-chloro-2-iodo-4-nitroaniline

Les deux rétrosynthèses envisagées utilisent comme intermédiaire clé la 5-chloro-2-iodo-4-nitroaniline **V**.

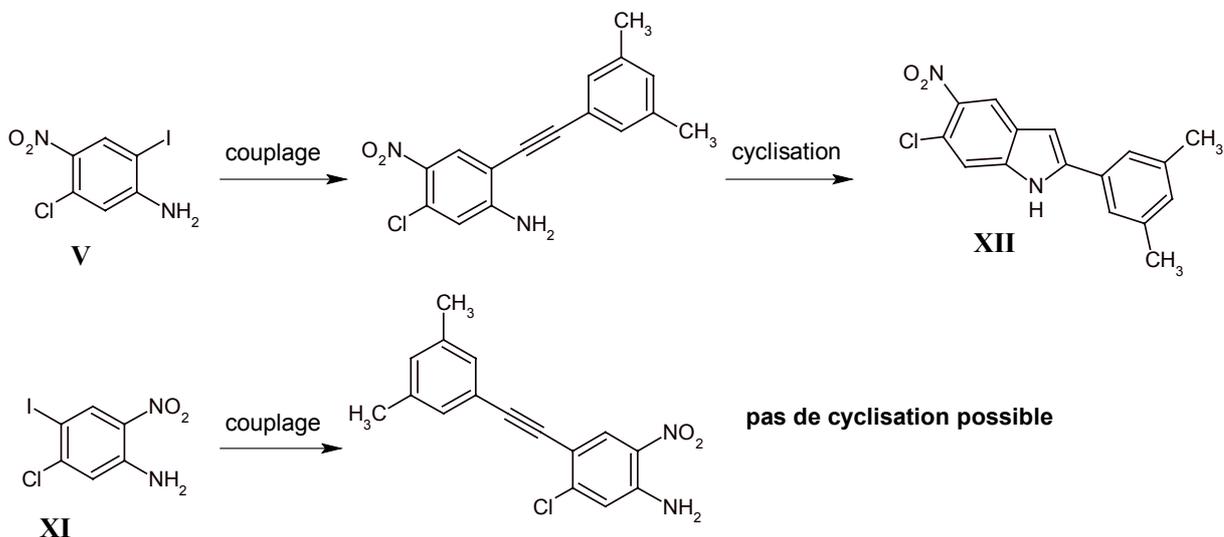


Nous avons tout d'abord envisagé de l'obtenir à partir d'une autre aniline commerciale, la 3-chloroaniline **VI**, par iodation et nitration. Il restait à déterminer quelle position serait la plus sensible à la première substitution électrophile aromatique et donc l'ordre de réaction entre l'iodation et la nitration.



Ne pouvant aisément distinguer par spectroscopie les produits de substitution *ortho* des produits de substitution *para* aussi bien pour l'iodation que pour la nitration, ni les deux produits bisubstitués possibles **V** et **XI**, nous avons décidé de pousser la synthèse jusqu'à un point qui permettrait de différencier les deux isomères.

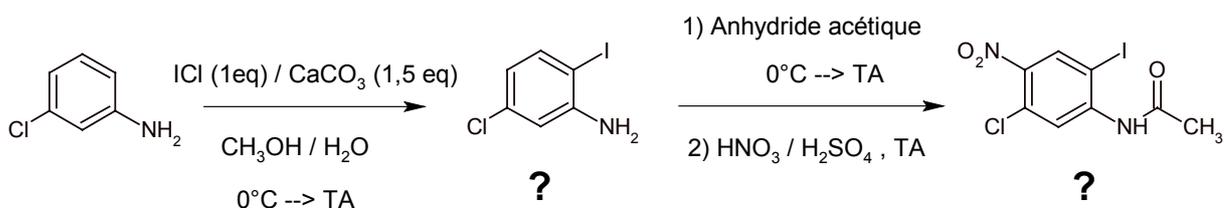
Que ce soit pour le produit **XI** ou le produit **V**, les composés issus du couplage de Sonogashira ne pourront pas non plus être différenciés aisément. Par contre l'étape de cyclisation conduisant au composé indolique **XII** ne pourra avoir lieu qu'avec le composé **V** correctement substitué.



Le produit **XI** lui bien que pouvant subir le couplage de Sonogashira ne pourra pas se cycliser en noyau indolique.

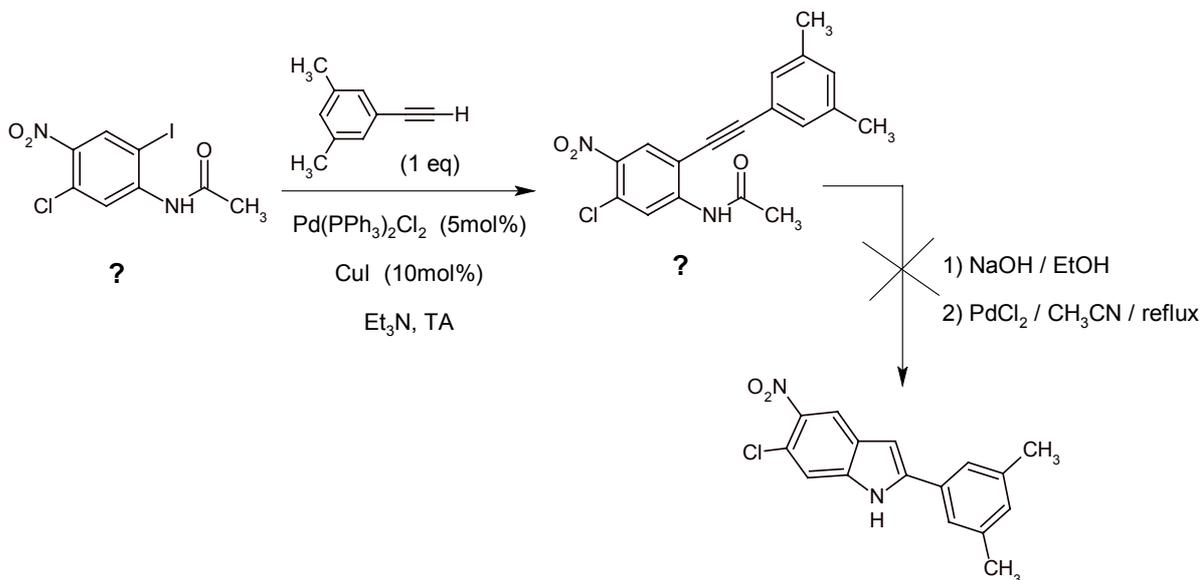
## 1.1 – Iodation puis nitration

La 3-chloroaniline est iodée par le chlorure d'iode dans un mélange méthanol / eau puis nitrée par le mélange acide nitrique / acide sulfurique après acétylation de la fonction amine dans l'anhydride acétique. L'étude RMN confirme bien la substitution en position 4 ou 6 de l'iode puis celle de la fonction nitro dans l'autre position conduisant à un composé 1, 3, 4, 6-tétrasubstitué.



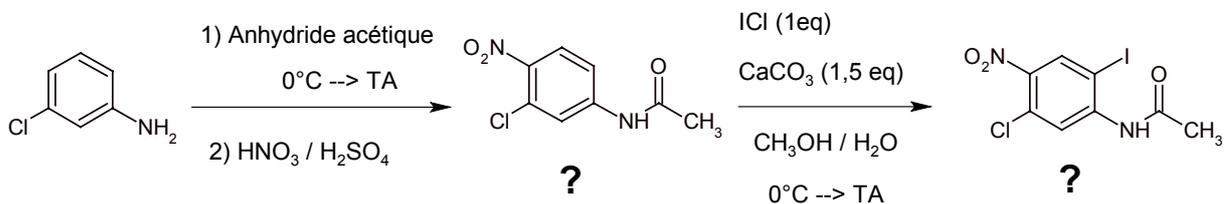
Afin de déterminer si nous avons bien obtenu la 5-chloro-2-iodo-4-nitroaniline, le composé obtenu a été soumis aux deux réactions suivantes de couplage et de cyclisation. Le couplage est réalisé dans les conditions classiques de Sonogashira en présence de palladium (0) et d'iodure de cuivre dans la triéthylamine.

Après hydrolyse de la fonction acétamide par l'hydroxyde de sodium, une tentative de cyclisation par le chlorure de palladium a échoué tendant à prouver que les sites de substitution des groupements iodo et nitro ne se sont pas ceux espérés.



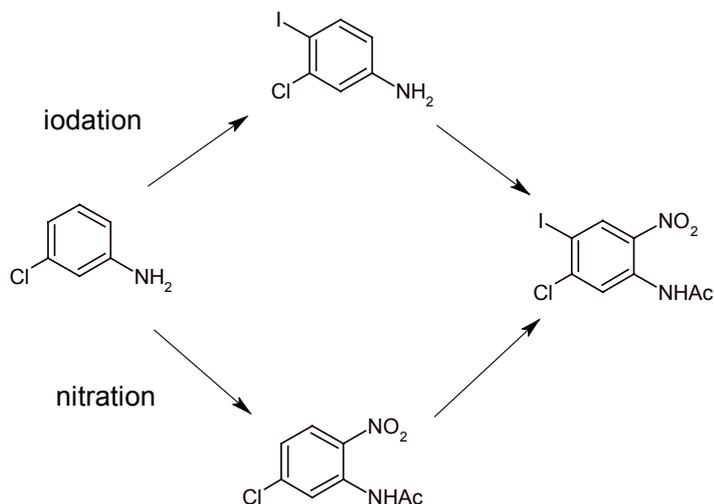
## 1.2 – Nitration puis iodation

Suite aux résultats précédents nous avons décidé d'inverser l'ordre de substitution par l'iode et le groupement nitro. Les réactions de substitution sont effectuées dans les mêmes conditions que précédemment. Encore une fois la RMN confirme bien l'obtention d'un composé 1, 3, 4, 6-tétrasubstitué.



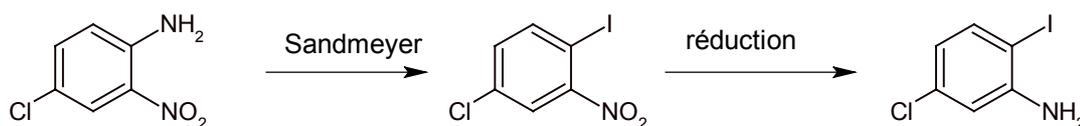
Les réactions de couplage et de cyclisation sont également réalisées dans les mêmes conditions et conduisent aussi à un échec de la cyclisation.

Il semblerait donc que quel que soit l'ordre d'application des deux substitutions électrophiles aromatiques sur la 3-chloro-aniline, l'iode se retrouve positionné en *para* de l'aniline et le nitro en *ortho*, interdisant toute possibilité de cyclisation.

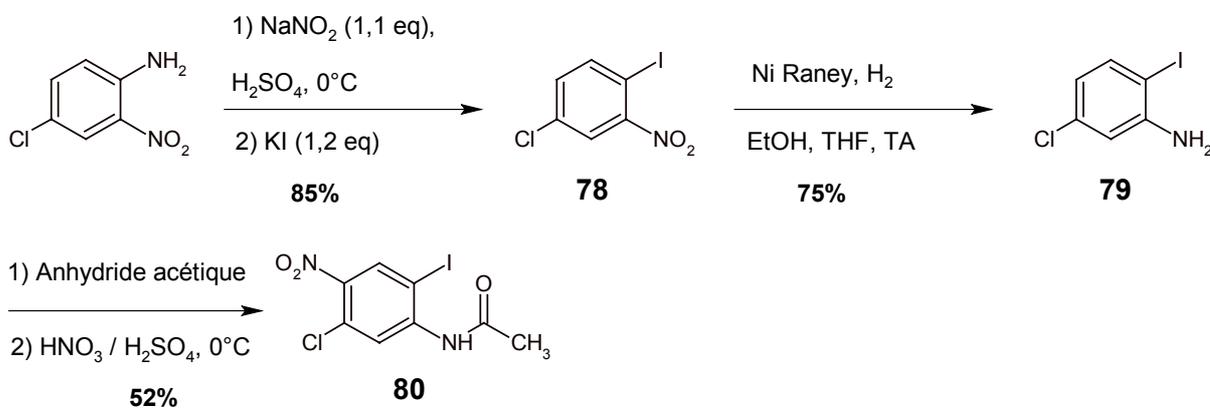


### 1.3 – Voie alternative

Afin d'atteindre notre aniline intermédiaire trisubstituée par des groupements chloro, iodo et nitro, nous nous sommes réorientés vers un nouveau produit de départ : la 4-chloro-2-nitroaniline.



A partir de ce composé une simple réaction de Sandmeyer permet de substituer le groupement amino par un atome d'iode. La fonction nitro est ensuite réduite en aniline par hydrogénation catalytique fournissant ainsi avec certitude la 5-chloro-2-iodoaniline.

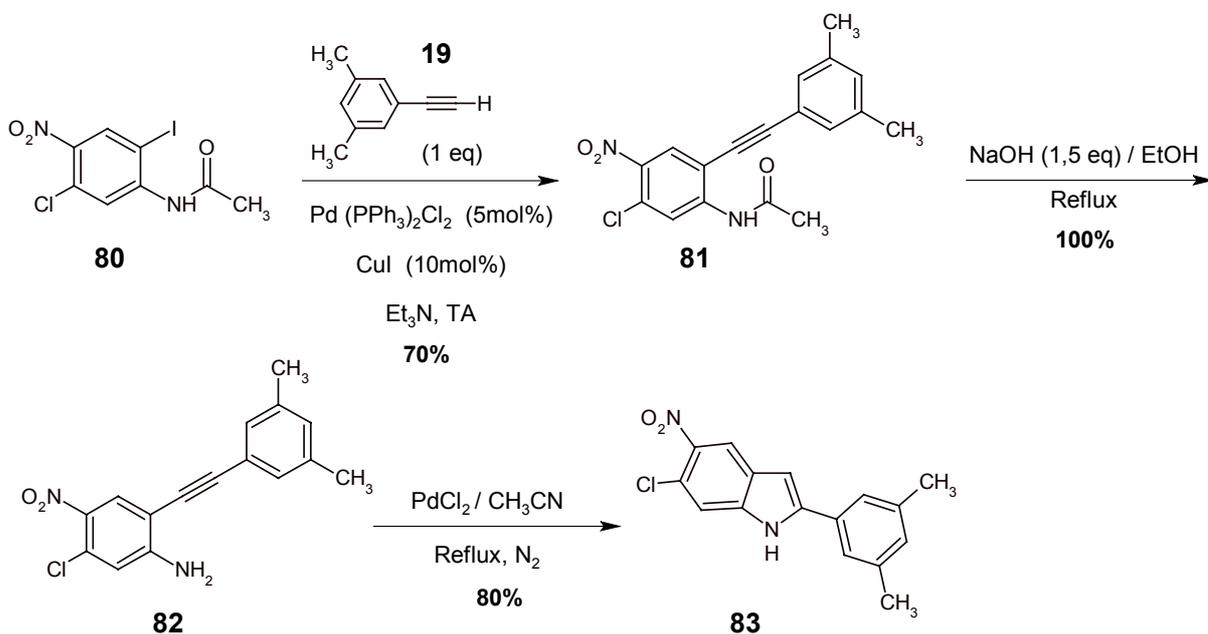


La 4-chloro-2-nitroaniline subit une diazotation par le nitrite de sodium en milieu acide puis une substitution nucléophile par l'iodure de potassium fournissant le composé iodé **78** avec un

rendement de 85%. La fonction nitro est ensuite réduite par hydrogénation catalytique en présence de nickel de Raney. Une trop grande pression d'hydrogène (>5 atm) peut conduire au départ de l'atome d'iode de l'aniline **79** et ainsi diminuer le rendement de la réaction. La nitration est réalisée par action du mélange acide nitrique / acide sulfurique après protection de l'aniline par un groupement acétyle. L'intermédiaire clé de notre rétrosynthèse initiale, la 5-chloro-2-iodo-4-nitroaniline **80** est ainsi obtenue avec un rendement global de 33%.

## 2 – Synthèse par cyclisation de 2-aryléthynylanilines

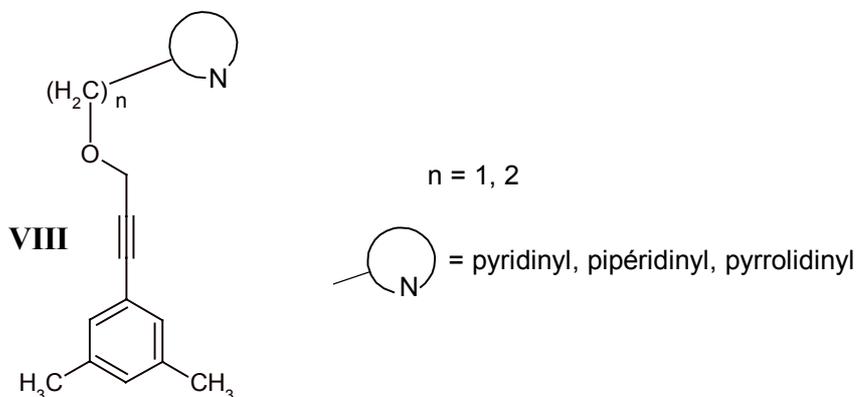
L'*ortho*-iodoaniline **80** est couplée avec le diméthylphénylacétylène **19** en présence de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium et d'iodure de cuivre dans la triéthylamine. Le produit de couplage **81** ainsi obtenu est tout d'abord hydrolysé par l'hydroxyde de sodium dans l'éthanol avant d'être cyclisé par action du chlorure de palladium dans l'acétonitrile au reflux.



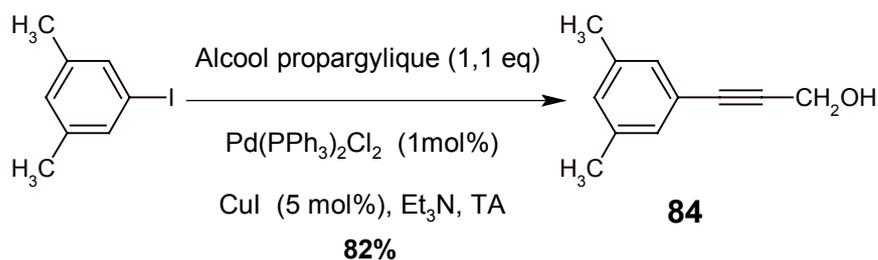
La cyclisation a effectivement lieu et permet d'isoler le composé indolique **83** avec un rendement global de 56% à partir de l'intermédiaire **80**.

### 3 – Synthèse par condensation de Larock

L'utilisation de la condensation de Larock nécessite la synthèse préalable d'éthers propargyliques de formule **VIII**.

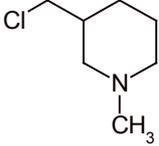
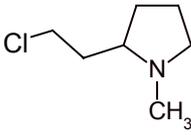


Le couplage de Sonogashira permet d'obtenir le composé **84** à partir de l'alcool propargylique et du 5-iodo-métaxylène.



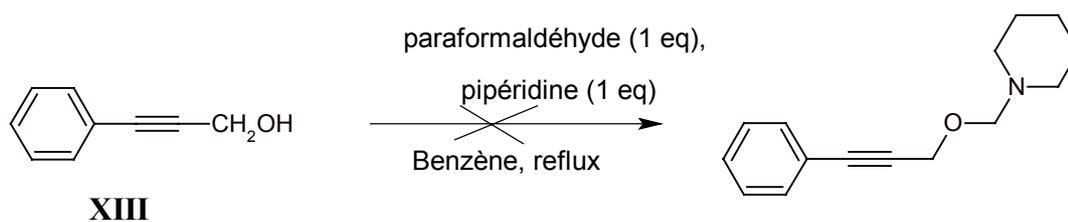
De nombreux essais de substitution nucléophile sur un dérivé halogéné RX par l'alcool **84** ont été réalisés.



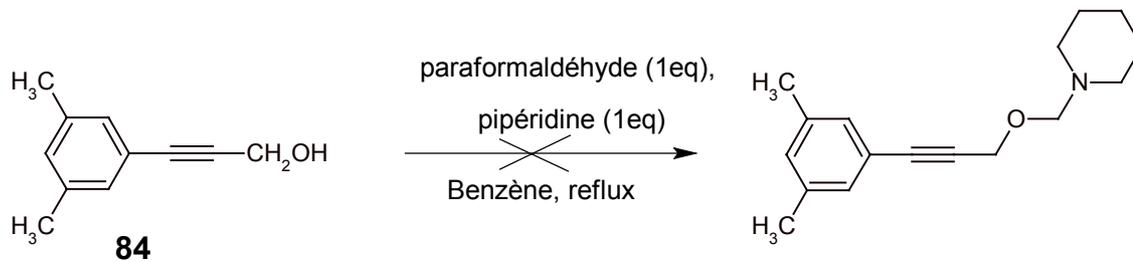
RX	T°C	Solvant	Base	Variantes
	reflux	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	± KI
	reflux	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Micro-ondes, ± KI
	reflux	DMF	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	± KI
	reflux	DMF	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Micro-ondes, ± KI
	reflux	Acétonitrile	Et <sub>3</sub> N	
	reflux	DMF	Et <sub>3</sub> N	micro-ondes
	80°C	DMF	NaH	
	TA	THF	NaHMDS	
	-78°C	THF	LDA	
	reflux	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	micro-ondes
	reflux	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	± KI
	reflux	DMF	NaH	

Aucune de ces tentatives avec différentes bases, différents solvants, à différentes températures, en présence d'iodure de potassium ou non, n'a donné de résultat positif.

Nous avons également envisagé d'obtenir un éther propargylique par une réaction de Mannich selon une méthode décrite dans la littérature<sup>79</sup>.



Que ce soit pour l'alcool **XIII** décrit dans la publication ou notre composé **84** la réaction n'a pu être reproduite dans les mêmes conditions.



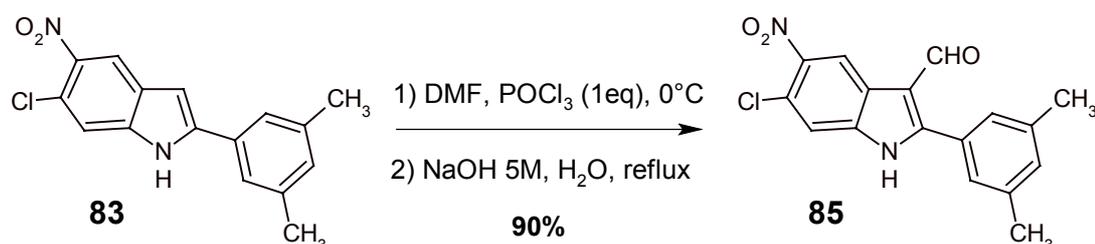
Devant les multiples échecs rencontrés pour synthétiser les éthers propargyliques nécessaires à notre synthèse, nous avons dû renoncer à l'utilisation de cette voie pour accéder à nos molécules cibles.

## B – Fonctionalisation en position du 3 du noyau indolique.

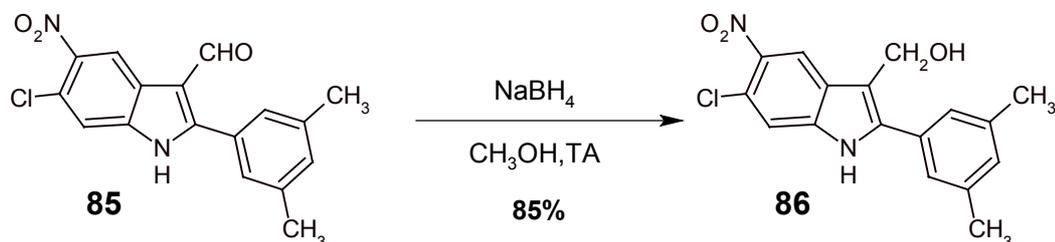
### I – Synthèse de composés oxygénés en position 3

#### 1 – Introduction d'un groupement hydroxyméthyle en position 3

Le composé indolique **83** est formylé par la réaction de Vilsmeier-Haack. Le diméthylformamide réagit avec l'oxychlorure de phosphore pour générer un électrophile qui substitue le noyau indolique en position 3, puis une hydrolyse alcaline par l'hydroxyde de sodium libère la fonction formyle.

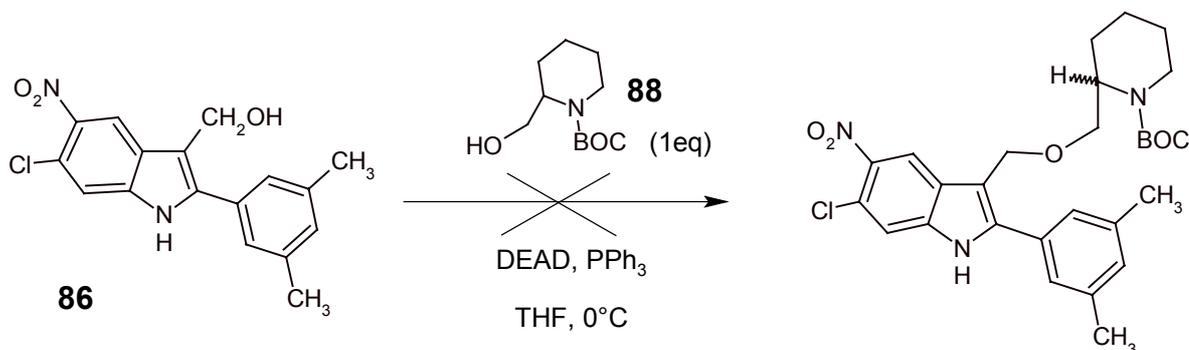
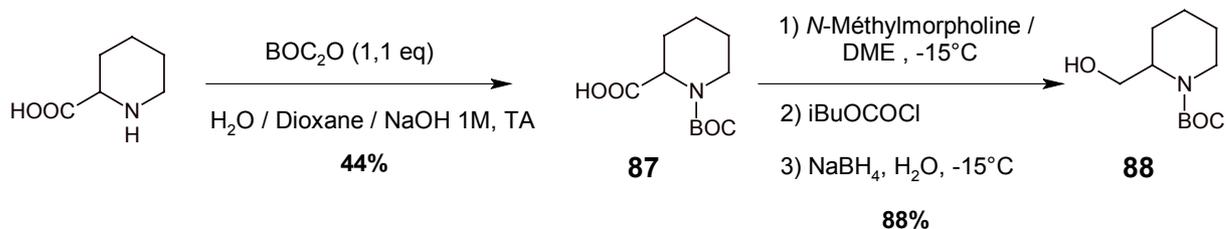


Le groupement formyle est ensuite réduit par le borohydrure de sodium dans le méthanol pour former l'alcool **82**.



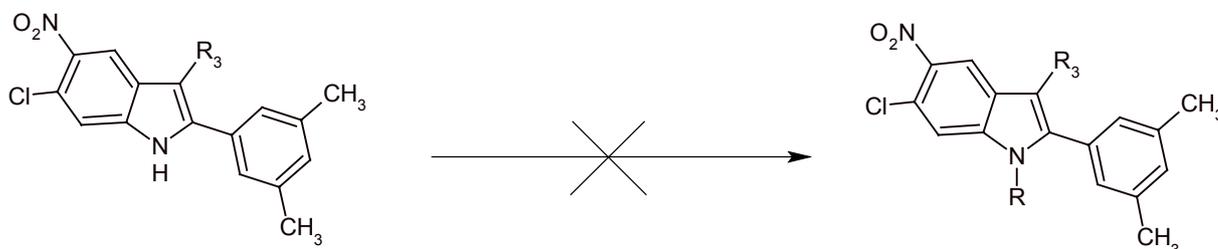
#### 2 – Synthèse d'éthers en position 3

La première méthode envisagée pour la synthèse de notre éther à partir de l'alcool **86** a consisté à utiliser une réaction de Mitsunobu. L'alcool **88**, dérivé de la pipéridine, a été synthétisé à partir de l'acide pipécolinique. L'azote pipéridinique est protégé par un groupement tertbutoxycarbonyl avant la réduction de la fonction carbonyle<sup>80</sup>.



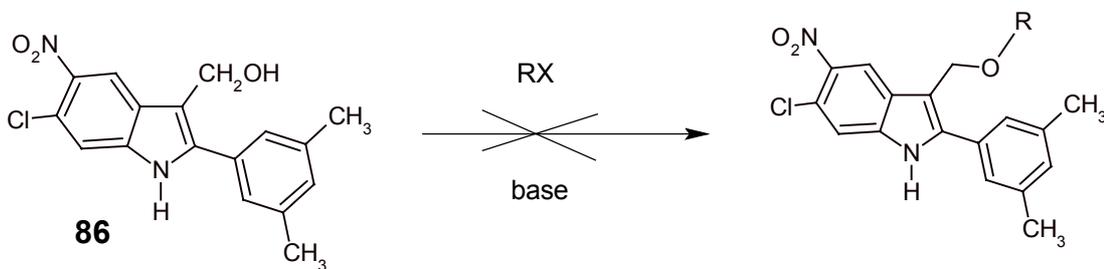
La condensation des deux alcools **86** et **88** fournit un mélange relativement complexe de produits parmi lesquels l'étude spectroscopique RMN du proton n'exclut pas la présence de l'éther désiré. Il ne nous a cependant pas été possible de l'isoler.

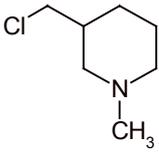
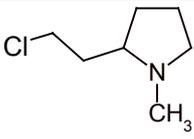
Afin de limiter les possibilités de réaction avec l'azote indolique libre nous avons essayé de le substituer par différents groupements protecteurs aux différents stades de substitution en position 3.



R <sub>3</sub>	R	Réactif
<b>H</b> <b>(83)</b>	Acétyle	Anhydride acétique
	Tosyle	NaH, chlorure de tosyle
	Terbutoxycarbonyle	BOC <sub>2</sub> O, DMAP
<b>CHO</b> <b>(85)</b>	Acétyle	Anhydride acétique
	Tosyle	NaH, chlorure de tosyle
	Terbutoxycarbonyle	BOC <sub>2</sub> O, DMAP

Les échecs répétés dans la substitution des composés **83** et **85** pourraient être liés à l'encombrement stérique exercé par le groupement aryle en position 2 ou bien à leur très faible solubilité dans la plupart des solvants (THF, acétate d'éthyle, dichlorométhane, DMF).



RX	T°C	Solvant	Base	Autres
	reflux	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	± KI
	reflux	DMF	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	± KI
	reflux	DMF	Et <sub>3</sub> N	
	80	DMF	NaH	
	reflux	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	± KI
	reflux	DMF	NaH	

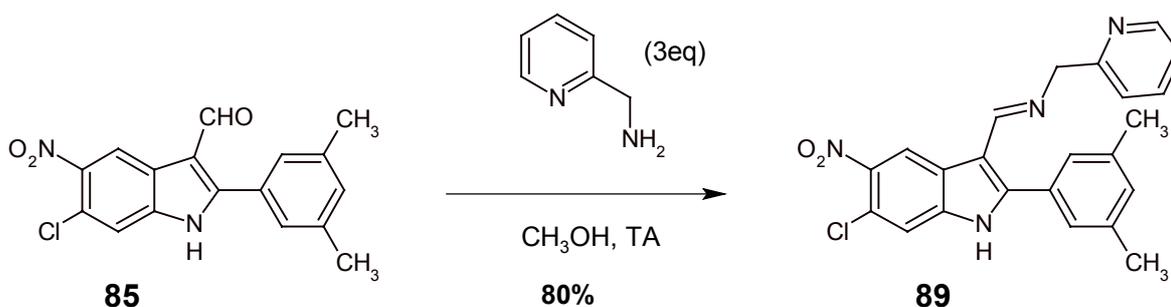
Nous avons de nouveau essayé d'obtenir les éthers désirés par substitution nucléophile de dérivés halogénés par l'alcool **86**, mais les différentes conditions de réactions expérimentées n'ont donné aucun résultat.

Malgré toutes nos tentatives, il ne nous a pas été possible pour l'instant d'obtenir les éthers désirés en position 3 du noyau indolique.

## II – Synthèse de composés azotés en position 3

### 1 – Formation d'une imine en position 3

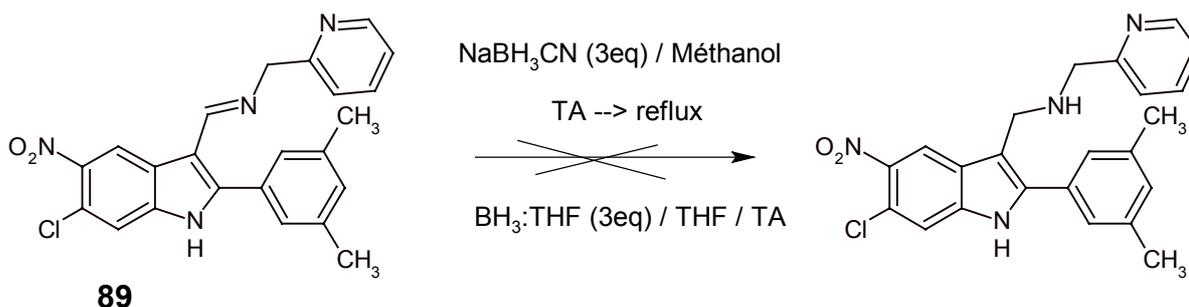
Devant l'échec de l'obtention d'éthers en position 3, nous avons envisagé le remplacement de l'atome d'oxygène par un atome d'azote. Le composé **85** a donc été condensé avec la 2-aminométhylpyridine dans le méthanol pour former l'imine **89**.



La réaction est extrêmement lente à cause de la faible solubilité de l'aldéhyde **85** et nécessite quatre jours de réaction pour obtenir 80% de rendement.

### 2 – Essais de réduction de l'imine

Des essais de réduction de l'imine en amine ont été réalisés mais les deux réducteurs utilisés pour l'instant n'ont pas permis d'accéder au composé réduit désiré.



Le borohydride de sodium dans le méthanol est sans effet et le complexe borane-tétrahydrofur conduit à un mélange complexe de composés où le noyau indolique semble être réduit en indoline.

# PARTIE EXPERIMENTALE

## A - TABLEAU RECAPITULATIF DES MODES OPERATOIRES

Composés	Type de Réaction	Réactifs Conditions opératoires	Page
78	Réaction de Sandmeyer	1) NaNO <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , 0°C 2) KI, 0°C	165
79	Hydrogénation catalytique	Ni de Raney, H <sub>2</sub> , EtOH, THF, TA	166
80	SEAr Nitration	1) anhydride acétique, TA 2) HNO <sub>3</sub> / H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , 0°C	167
81	Couplage de Sonogashira	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , CuI, Et <sub>3</sub> N, TA	168
82	Hydrolyse alcaline	NaOH 1M, EtOH, reflux	169
83	Cyclisation palladocatalysée	PdCl <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> CN, reflux	170
84	Couplage de Sonogashira	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , CuI, Et <sub>3</sub> N, TA	171
85	SEAr Formylation de Vilsmeier	1) HCHO, DMF, 0°C 2) H <sub>2</sub> O, NaOH 5M, reflux	172
86	Réduction d'un groupement formyle	NaBH <sub>4</sub> , CH <sub>3</sub> OH, TA	173
87	Protection d'une amine par un groupement Boc	Boc <sub>2</sub> O, H <sub>2</sub> O / Dioxane NaOH 1M, TA	174
88	Réduction d'une fonction carboxylique	1) <i>N</i> -méthylmorpholine, DME, - 15°C 2) <i>i</i> BuCOCl, -15°C 3) NaBH <sub>4</sub> , H <sub>2</sub> O, -15°C	175
89	Condensation d'un aldéhyde et d'une amine	CH <sub>3</sub> OH, TA	176

## B – SYNTHÈSE DE LA SÉRIE C

### I – Accès au noyau 6-chloro-2-(3,5-diméthylphényl)-5-nitroindole

#### 1 – Synthèse de la 5-chloro-2-iodo-4-nitroaniline

##### 1.1 – Réaction de Sandmeyer

- 5-Chloro-2-iodo-nitrobenzène **78**

Mettre en suspension 5,00 g (29,0 mmol) de 4-chloro-2-nitroaniline dans 30 ml d'eau, 20 ml d'éthanol et 3,8 ml d'acide sulfurique concentré. Refroidir à 0°C et ajouter goutte à goutte 2 g (29,0 mmol) de nitrite de sodium dans 15 ml d'eau. Laisser agiter une heure puis ajouter goutte à goutte 5,77 g (29,0 mmol) d'iodure de potassium dans 15 ml d'eau. Laisser revenir à température ambiante et agiter 1h. Extraire au dichlorométhane et laver à l'eau. Sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer.

Purifier par chromatographie sur gel de silice en éluant par le dichlorométhane.

Rendement : 85%

Solide brun

F°C = 114-116 (dichlorométhane)

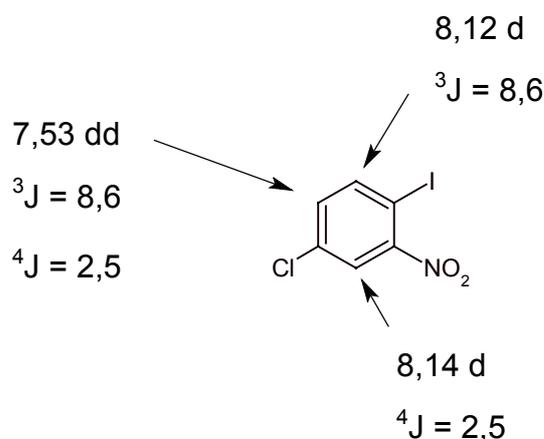
C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>ClNO<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 283,45

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3020 ( $\nu$  CH<sub>arom</sub>) ; 1558, 1520 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>) ; 1490 ( $\nu$  N=O<sub>as</sub>) ; 1340 ( $\nu$  N=O<sub>s</sub>) ; 878 ( $\nu$  C-Cl) ; 545 ( $\nu$  C-I).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



## 1.2 – Hydrogénation catalytique

- 5-Chloro-2-iodoaniline **79**

Dissoudre 6,30 g (22,2 mmol) de 5-chloro-2-iodo-nitrobenzène **78** dans 100 ml d'éthanol et 10 ml de tétrahydrofurane. Ajouter une spatule de nickel de Raney et laisser une nuit à température ambiante sous 5 bars d'hydrogène. Filtrer sur Célite et reprendre à l'acétate d'éthyle. Laver à l'eau, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer puis évaporer. Purifier par chromatographie sur gel de silice en éluant par le dichlorométhane.

Rendement : 75%

Solide beige

F°C = 178-179 (dichlorométhane)

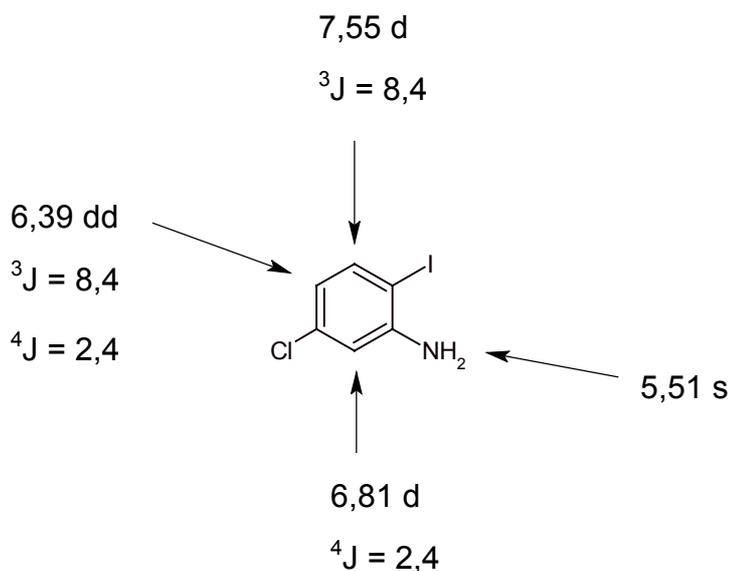
C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>ClI

M<sub>r</sub> = 253,47

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3273 ( $\nu$  NH) ; 3081, 3012 ( $\nu$  CH<sub>arom</sub>) ; 1657, 1567, 1522 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>) ; 804 ( $\nu$  C-Cl) ; 603 ( $\nu$  C-I).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



### 1.3 – Nitration

- *N*-Acétyl-5-chloro-2-iodo-4-nitroaniline **80**

Refroidir 10 ml d'anhydride acétique à 0°C et ajouter 2,80 g (11,1 mmol) de 5-chloro-2-iodoaniline **79**. Laisser agiter 1 heure, ajouter de l'eau et extraire par l'acétate d'éthyle. Laver la phase organique avec de l'eau à plusieurs reprises, sécher sur sulfate de sodium anhydre et filtrer. Evaporer le solvant et isoler un solide blanc (**79** *N*-acétylé).

Refroidir à 0°C un mélange de 12 ml d'acide nitrique 14M et 12 ml d'acide sulfurique concentré. Ajouter par petites portions le solide préalablement isolé. Laisser agiter 30 minutes à 0°C puis ajouter 50 ml d'eau. Extraire à l'acétate d'éthyle et laver à l'eau et avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange hexane / acétate d'éthyle (1/1)

Rendement : 52%

Solide beige

F°C = 144-145 (hexane / acétate d'éthyle)

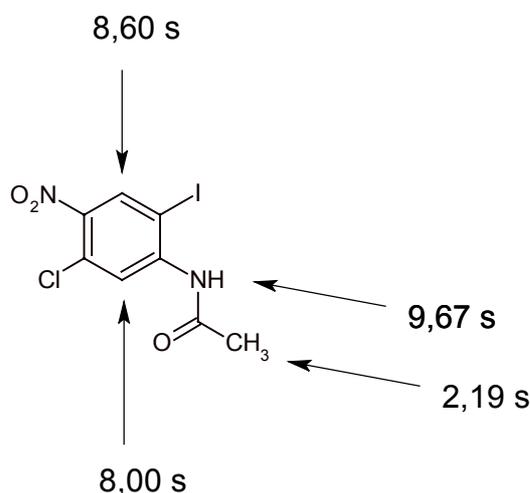
C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>ClN

M<sub>r</sub> = 253,47

**IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3370 ( $\nu$  NH) ; 3088 ( $\nu$  CH<sub>arom</sub>) ; 2928 ( $\nu$  CH) ; 1699 ( $\nu$  C=O) ; 1560, 1533 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>) ; 1492 ( $\nu$  N=O<sub>as</sub>) ; 1342 ( $\nu$  N=O<sub>s</sub>) ; 884 ( $\nu$  C-Cl) ; 547 ( $\nu$  C-I).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



## 2 – Synthèse par cyclisation de 2-aryléthynylanilines

### 2.1 – Couplage de Sonogashira

- *N*-Acétyl-5-chloro-2-[(3,5-diméthylphényl)éthynyl]aniline **81**

Dissoudre 1,90 g (5,6 mmol) de *N*-acétyl-5-chloro-2-iodo-4-nitroaniline **80**, 0,76 g (5,9 mmol) de diméthylphénylacétylène **19**, 200 mg (0,28 mmol) de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium, 110 mg (0,56 mmol) d'iodure de cuivre dans 60 ml de triéthylamine. Porter au reflux pendant 3 heures.

Evaporer la triéthylamine, dissoudre dans le dichlorométhane et laver à l'eau. Sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer. Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par le dichlorométhane.

Rendement : 70%

Solide blanc

F°C = 187-188 (dichlorométhane)

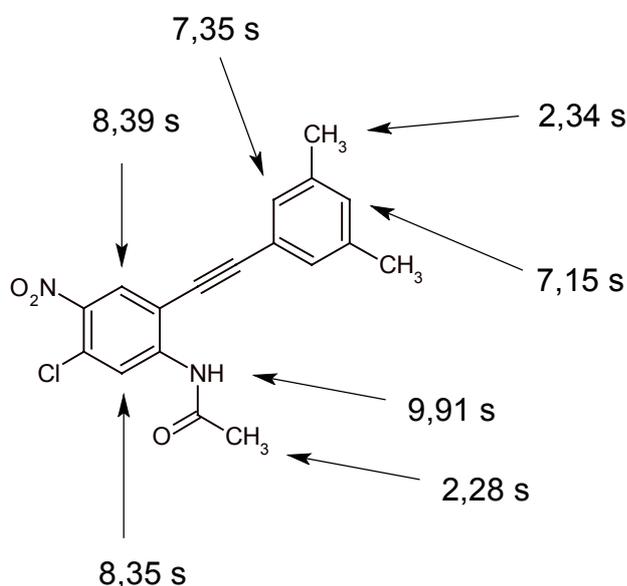
C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

M<sub>r</sub> = 342,78

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3306 ( $\nu$  NH) ; 2912 ( $\nu$  CH) ; 2198 ( $\nu$  C≡C) ; 1677 ( $\nu$  C=O) ; 1560 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>) ; 1507 ( $\nu$  N=O<sub>as</sub>) ; 1346 ( $\nu$  N=O<sub>s</sub>) ; 847 ( $\nu$  C-Cl).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



## 2.2 – Hydrolyse de l'amide

- 5-Chloro-2-[(3,5-diméthylphényl)éthynyl]aniline **82**

Dissoudre 1,25 g (3,7 mmol) de *N*-acétyl-5-chloro-2-[(3,5-diméthylphényl)éthynyl]aniline **81** dans 30 ml d'éthanol. Ajouter 5,5 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1M et porter au reflux pendant 1 heure.

Refroidir dans la glace, ajouter 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium et extraire par l'acétate d'éthyle. Laver à l'eau, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer.

Rendement : 100%

Solide blanc

F°C = 187-188 (acétate d'éthyle)

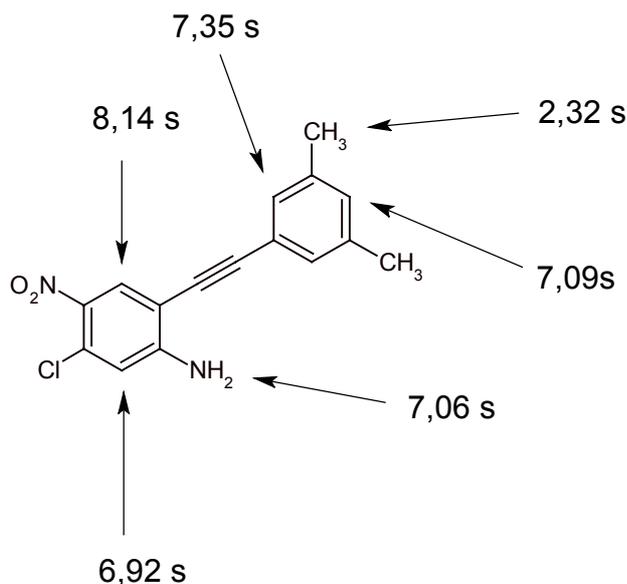
C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 300,74

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3487 ( $\nu$  NH<sub>as</sub>) ; 3382 ( $\nu$  NH<sub>s</sub>) ; 2912, 2851 ( $\nu$  CH) ; 2195 ( $\nu$  C≡C) ; 1615, 1543 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>) ; 1510 ( $\nu$  N=O<sub>as</sub>) ; 1300 ( $\nu$  N=O<sub>s</sub>) ; 846 ( $\nu$  C-Cl).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



## 2.3 - Cyclisation

- 6-Chloro-2-(3,5-diméthylphényl)-5-nitroindole **83**

Dissoudre 0,50 g (1,7 mmol) de 5-chloro-2-[(3,5-diméthylphényl)éthynyl]aniline **82** dans 20 ml d'acétonitrile sous azote. Ajouter 50 mg (cat.) de chlorure de palladium et porter au reflux pendant 1 jour.

Evaporer le solvant et purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par le dichlorométhane.

Rendement : 80%

Solide orange

F°C = 271-273 (dichlorométhane)

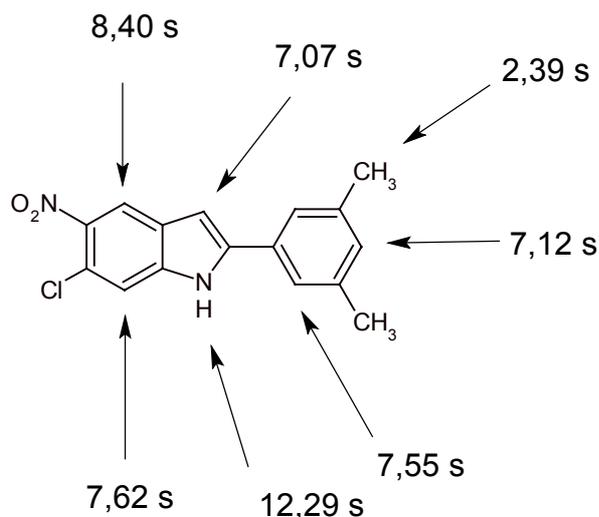
C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 300,74

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3335 ( $\nu$  NH) ; 2920, 2843 ( $\nu$  CH) ; 1458 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>) ; 1510 ( $\nu$  N=O<sub>as</sub>) ; 1314 ( $\nu$  N=O<sub>s</sub>) ; 842 ( $\nu$  C-Cl).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



### 3 – Condensation de Larock

#### 3.1 – Couplage de Sonogashira

- 3-(3,5-Diméthylphényl)prop-2-yn-1-ol **84**

Dans 40 ml de triéthylamine, dissoudre 3,1 ml (53,5 mmol) d'alcool propargylique, 7,72 ml (53,5 mmol) de 5-iodométaxylène, 0,37 g (0,53 mmol) de chlorure de bis(triphénylphosphine) palladium et 0,5 g (2,7 mmol) d'iodure de cuivre. Laisser agiter une nuit à température ambiante. Extraire au dichlorométhane et laver la phase organique à l'eau. Sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer le solvant. Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par le dichlorométhane.

Rendement : 82%

Solide jaune pâle

F°C = 42-44 (dichlorométhane)

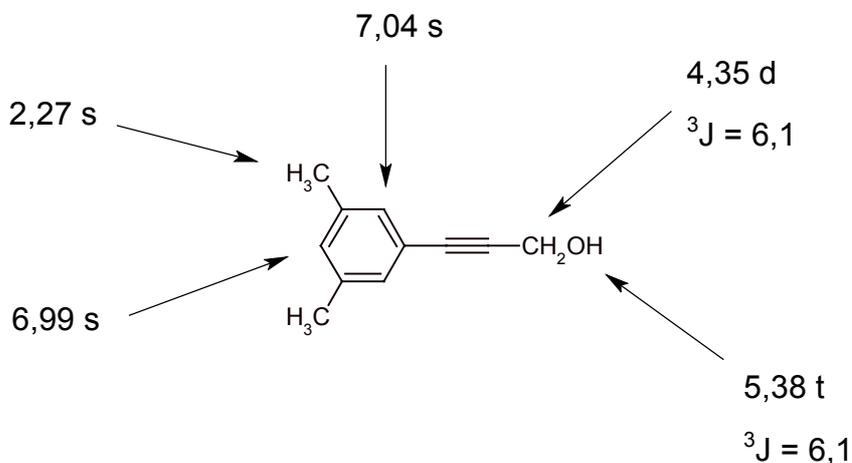
C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O

M<sub>r</sub> = 160,21

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3368 ( $\nu$  OH) ; 3010, 2918 ( $\nu$  CH) ; 2205 ( $\nu$  C≡C) ; 1599, 1469 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



## II – Fonctionalisation en position 3 du noyau indolique

### 1 – Synthèse de composés oxygénés en position 3

#### 1.1 – Formylation

- [6-Chloro-2-(3,5-diméthylphényl)-5-nitroindol-3-yl]carboxaldéhyde **85**

Dissoudre 0,25 ml (2,6 mmol) d'oxychlorure de phosphore dans 5 ml de diméthylformamide anhydre refroidi à 0°C et laisser agiter 1 heure. Ajouter 0,39 g (1,3 mmol) de 6-chloro-2-(3,5-diméthylphényl)-5-nitroindole **83** dissous dans 10 ml de diméthylformamide anhydre et laisser agiter 2 heures, toujours à 0°C. Ajouter de la glace pilée et 8 ml d'une solution 5M d'hydroxyde de sodium. Porter au reflux pendant 15 minutes et laisser revenir à température ambiante. Filtrer le précipité et le laver à plusieurs reprises par une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de potassium à 10%.

Rendement : 90%

Solide jaune

F°C = 312 -313 (eau)

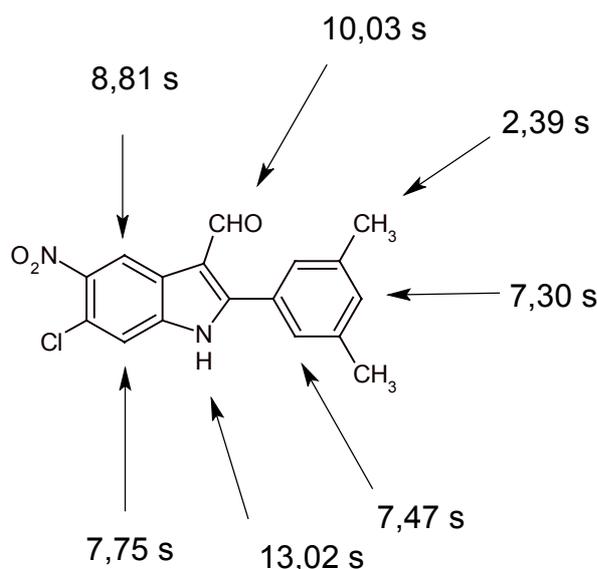
C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

M<sub>r</sub> = 328,75

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3327 ( $\nu$  NH) ; 2920, 2843 ( $\nu$  CH) ; 1664 ( $\nu$  C=O) ; 1621, 1571, 1461 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>) ; 1514 ( $\nu$  N=O<sub>as</sub>) ; 1336 ( $\nu$  N=O<sub>s</sub>) ; 846 ( $\nu$  C-Cl).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



## 1.2 – Réduction

- 6-Chloro-3-hydroxyméthyl-2-(3,5-diméthylphényl)-5-nitroindole **86**

Dissoudre à chaud, 0,65 g (2,0 mmol) de [6-chloro-2-(3,5-diméthylphényl)-5-nitroindol-3-yl]carboxaldéhyde **85** dans 30 ml de méthanol. Ajouter 150 mg (4,0 mmol) de borohydrure de sodium et laisser sous agitation 24 heures à température ambiante.

Ajouter 50 ml d'eau et refroidir dans un bain de glace. Filtrer le précipité.

Rendement : 85%

Solide jaune

F°C = 218-220 (eau)

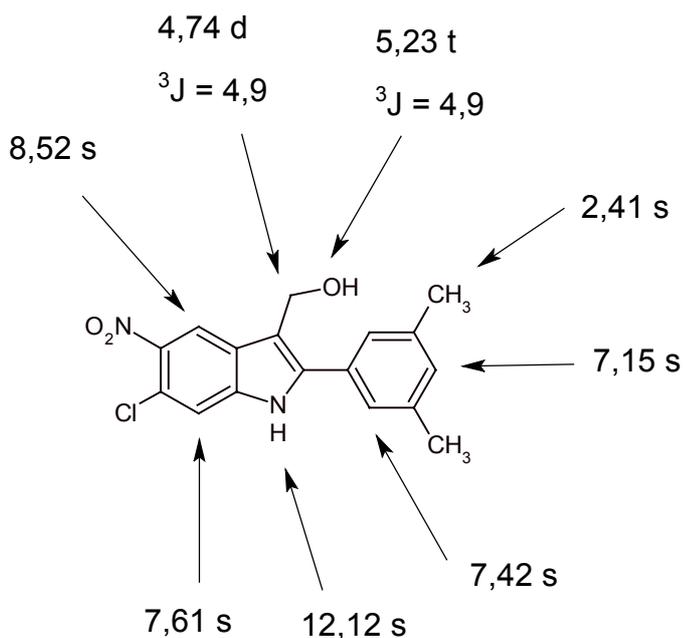
C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

M<sub>r</sub> = 330,77

**IR (KBr),  $\nu$  cm<sup>-1</sup> :**

3600-3200 ( $\nu$  NH et  $\nu$  OH) ; 2925 ( $\nu$  CH) ; 1623, 1466 ( $\nu$  C=C<sub>arom</sub>) ; 1522 ( $\nu$  N=O<sub>as</sub>) ; 1328 ( $\nu$  N=O<sub>s</sub>) ; 846 ( $\nu$  C-Cl).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm, J (Hz) :**



### 1.3 – Protection

- Acide *N*-Boc-pipécolinique **87**

Dissoudre 1,00 g (7,7 mmol) d'acide pipécolinique dans 30 ml d'un mélange dioxane / soude 0,5M (1/1) et refroidir dans un bain de glace. Ajouter 1,86 g (8,5 mmol) de dicarbonate de di-*t*-butyle, laisser revenir à température ambiante et agiter 1 heure.

Evaporer sous vide jusqu'à ce qu'il reste 10 à 15 ml de solvant et refroidir dans un bain de glace. Couvrir de 30 ml d'acétate d'éthyle et ajouter une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de potassium à 10% jusqu'à pH 2-3. Extraire la phase aqueuse par deux fois 15 ml d'acétate d'éthyle puis réunir les phases organiques et laver avec 2 fois 30 ml d'eau. Sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer.

Rendement : 44%

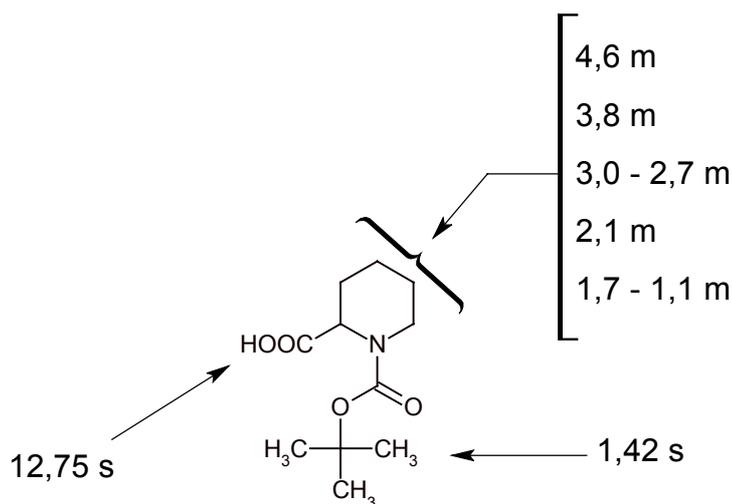
Solide blanc

F°C = 128-129 (acétate d'éthyle)

C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>

M<sub>r</sub> = 229,27

RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>), δ ppm, J (Hz) :



## 1.4 – Réduction

- *N*-Boc-2-hydroxyméthyl-pipéridine **88**

A une solution de 2,00 g (8,7 mmol) d'acide *N*-Boc-pipécolinique **87** dans 10 ml de diméthoxyéthane à -15°C, ajouter 1,15 ml (10,5 mmol) de *N*-méthylmorpholine, et 1,36 ml (10,5 mmol) de chloroformiate d'isobutyle. Après 1 minute, éliminer le chlorhydrate de *N*-méthylmorpholine par filtration et laver le précipité avec 2 fois 5 ml de diméthoxyéthane. Réunir les filtrats et ajouter 0,66 g (17,4 mmol) de borohydrure de sodium dans 5 ml d'eau. Extraire à l'acétate d'éthyle, sécher sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer.

Rendement : 88%

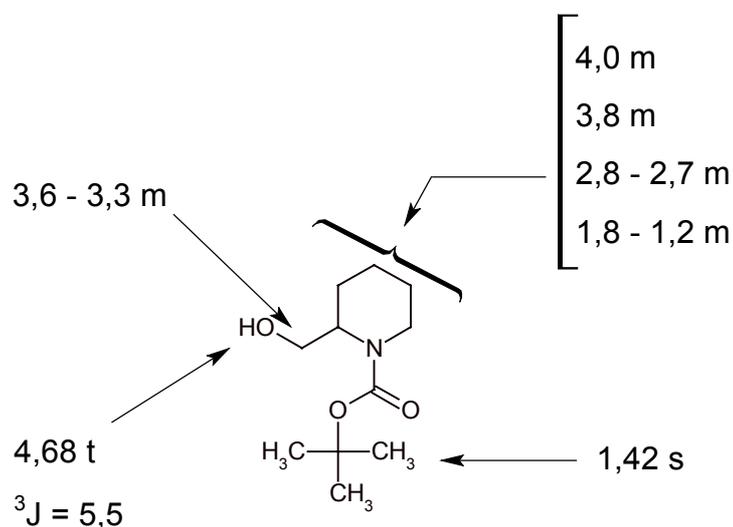
Solide blanc

F°C = 59-61 (acétate d'éthyle)

C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>

M<sub>r</sub> = 215,29

RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>), δ ppm, J (Hz) :



## 2 – Synthèse de composés azotés en position 3

### 2.1 – Formation de l'imine

- *N*-(Pyridin-2-ylméthyl)-1-[(6-chloro-2-(3,5-diméthylphényl)-5-nitroindol-3-yl)]méthanimine **89**

Dissoudre à chaud, 0,20 g (0,61 mmol) de [6-chloro-2-(3,5-diméthylphényl)-5-nitroindol-3-yl]carboxaldéhyde **85** dans 30 ml de méthanol. Ajouter 0,10 g (0,61 mmol) de 2-picolyamine et laisser sous agitation 3 jours à température ambiante.

Ajouter 50 ml d'eau et refroidir dans un bain de glace. Filtrer le précipité et purifier par chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange dichlorométhane / éthanol (9/1).

Rendement : 80%

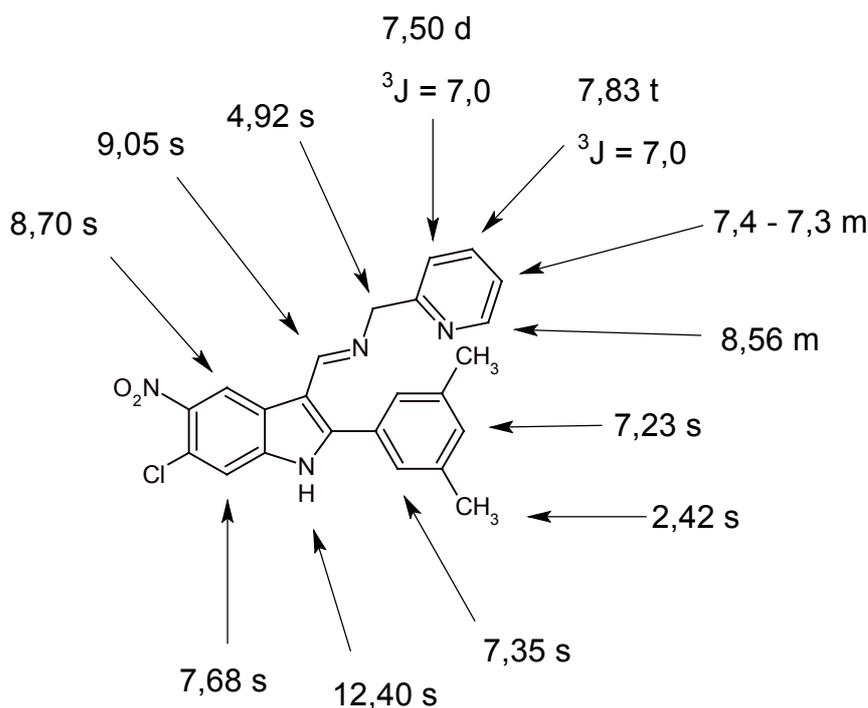
Solide jaune

F°C = 293-295 (dichlorométhane / éthanol)

C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

M<sub>r</sub> = 418,86

RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>), δ ppm, J (Hz) :



# ETUDE PHARMACOLOGIQUE

## A – Méthodes d'évaluation des composés

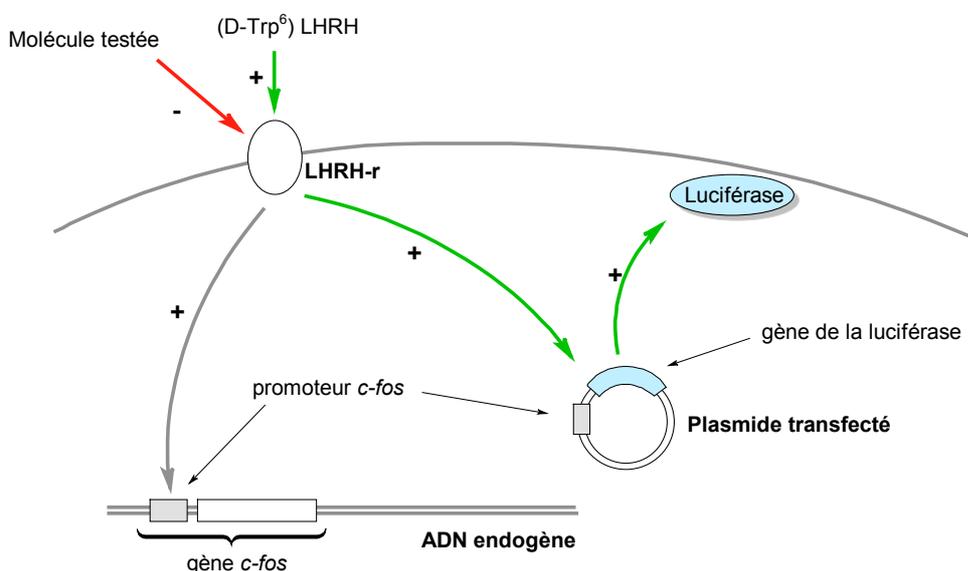
L'activité pharmacologique des composés issus de nos travaux de synthèse a été évaluée par deux tests. Dans un premier temps, l'intérêt de tous les composés est évalué sur un **test 'fonctionnel'** qui mesure la capacité de nos analogues à antagoniser l'effet d'un super agoniste de la LHRH (la [D-Trp<sup>6</sup>] LHRH). Ensuite, l'affinité pour le récepteur à la LHRH des molécules s'étant avérées intéressantes sur ce premier test est mesurée par un **test de 'binding'**.

### I – Mesure du potentiel antagoniste par un test fonctionnel <sup>15b</sup>

Ce test fonctionnel repose sur l'un des mécanismes de transduction du récepteur à la LHRH exprimé de façon hétérologue sur des lignées cellulaires murines LTK<sup>-</sup> : l'activation du récepteur induit une expression intense et transitoire du proto-oncogène *c-fos*<sup>15b</sup>.

Des cellules murines exprimant le récepteur à la LHRH sont donc transfectées par un système plasmidique contenant le gène de la luciférase de *Photinus pyralis* dont l'expression a été artificiellement couplée au promoteur du gène *c-fos*. Ainsi l'activation du récepteur à la LHRH conduit à une stimulation de la transcription du gène de la luciférase et donc à une production de cette enzyme. Après lyse cellulaire, l'enzyme est incubée en présence de son substrat, la luciférine ; la décarboxylation ATP-dépendante de celle-ci produit une émission lumineuse à une longueur d'onde de 562 nm. La quantité du rayonnement mesurée est fonction de la quantité de luciférase produite et donc indirectement de l'intensité d'activation du récepteur.

**Figure 1 – Couplage de la production de luciférase à l'activation du récepteur dans le test fonctionnel**



En mettant au contact du récepteur un composé à tester avant de le stimuler par un super-agoniste, on peut en déterminer le potentiel antagoniste en mesurant la diminution de production de luciférase par rapport à un témoin.

## ***II – Test de liaison au récepteur à la LHRH par déplacement de la [<sup>125</sup>I] Triptoréline <sup>15a</sup>***

La mesure de l'affinité des composés possédant un potentiel antagoniste révélé par le test fonctionnel a été effectuée par un test classique de binding. On mesure le déplacement d'un ligand radiomarqué, la [<sup>125</sup>I] triptoréline, par le composé à tester. Plus l'affinité du composé pour le récepteur est importante, moins les concentrations nécessaires pour déplacer le ligand radiomarqué sont grandes.

Ce type d'expérience ne permet de mettre en évidence que les affinités des molécules se fixant sur le même site de liaison que le ligand radiomarqué car la molécule à tester doit rentrer en compétition avec celui-ci pour qu'une variation soit mesurée.

## B – Protocoles expérimentaux

### I – Test fonctionnel

Les essais ont été réalisés comme décrit par Beckers *et al.*<sup>15b</sup> avec quelques modifications. 10000 cellules par puits, exprimant le récepteur humain à la LHRH et le gène 'reporter' de la luciférase, sont cultivées pendant 24 heures dans des plaques de micro-titrage en utilisant du DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) supplémenté et 1% (vol. : vol.) de FCS (Fetal Calf Serum). Après ajout des antagonistes analogues de la LHRH, les cellules sont stimulées pendant 6 heures par 1 nM de [D-Trp<sup>6</sup>] LHRH. Les cellules sont finalement lysées pour la quantification de l'activité cellulaire de la luciférase. Le calcul de la CI<sub>50</sub> a été réalisé par une analyse de régression non linéaire sur les courbes 'dose-réponse' utilisant le modèle de Hill (programme EDX 2.0 par C. Grunwald).

Les quantifications de l'activité de la luciférase ont été réalisées en double en utilisant le système de dosage de la luciférase Promega E4030. Par ajout de Coenzyme A (CoA), une oxydation de la luciféryl-CoA intervient. Brièvement après avoir retiré le milieu de culture de la plaque de micro-titrage, les cellules sont lysées par ajout de 100 µL de tampon de lyse (25 mM tris-phosphate pH 7.8, 2 mM dithiothréitol, 2 mM d'acide 1,2-diaminocyclohexane-*N,N,N',N'*-tétraacétique (CDTA), 10% (vol. : vol.) de glycérol et 1% (vol. : vol.) de Triton X-100). Après 15 minutes d'incubation à température ambiante, 10 µL du lysat sont transférés dans une plaque de micro-titrage blanche adaptée à la détection luminométrique (Dynatech). La réaction enzymatique est initiée par ajout de 50 µL de tampon de test ( 20 mM Tricine pH 7.8, 1,07 mM (MgCO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Mg(OH)<sub>2</sub>, 2,67 mM MgSO<sub>4</sub>, 0,1 mM EDTA, 33,3 mM dithiothréitol, 270 µM coenzyme A, 470 µM luciférine, 530 µM rATPNa<sub>2</sub>). Une luminescence, avec une demi-vie de signal de 5 minutes, est quantifiée, après 1 minute, pendant un temps de 1 seconde en utilisant l'appareil EG&G Berthold MicroLumat.

## **II - Test de binding**

Pour les études de 'binding', la triptoréline a été halogénée par l'iode  $^{125}\text{I}$  en utilisant le réactif Iodogen<sup>®</sup> (Pierce). Le milieu réactionnel a été purifié par chromatographie liquide haute performance sur phase inverse fournissant la triptoréline mono-iodée. Environ 80% de la [ $^{125}\text{I}$ ] triptoréline est capable d'association avec le récepteur.

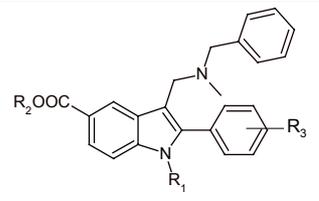
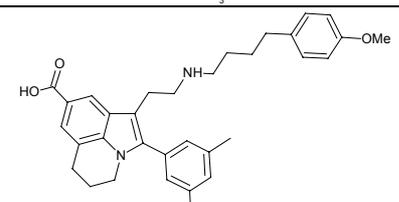
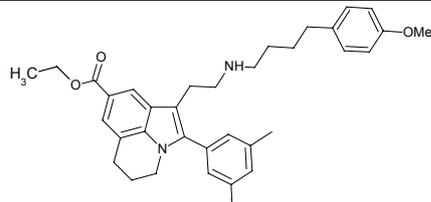
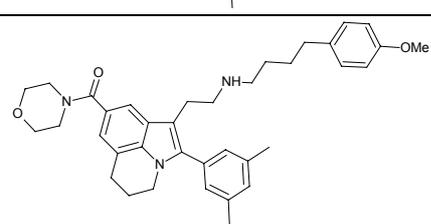
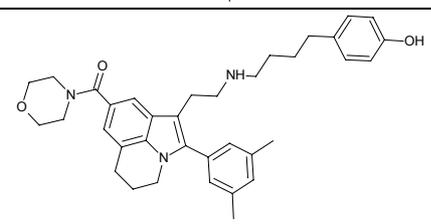
L'essai de 'binding' au récepteur a été réalisé avec des cellules intactes dans des conditions physiologiques comme décrit par Beckers *et al.*<sup>15a</sup>. Les cultures subconfluentes de la cellules LTK<sup>-</sup> transfectées stables exprimant le récepteur humain de la LHRH ont été isolées par incubation dans le milieu NaCl / Pi (137 nM de NaCl, 2,7 mM de KCl, 8,1 mM de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 11,47 mM de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) / 1 mM d'EDTA et collectées par centrifugation. Les cellules ont ensuite été remises en suspension dans du tampon de 'binding' : DMEM sans H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, avec 4,5 g/L de glucose, 10 mM d'HEPES pH 7,5, 0,5% (mass/vol.) de BSA (Bovine Serum Albumine), 1 g/L de bacitracine, 0,1 g/L de SBTI et 0,1% (mass/vol.) de NaN<sub>3</sub>. Pour les essais de déplacement 0,25.10<sup>6</sup> cellules / 100 µL ont été incubées avec environ 225 pM de [ $^{125}\text{I}$ ] triptoréline (d'activité spécifique 5 à 10.10<sup>5</sup> dpm/pmol) et différentes concentrations de composé non marqué (peptide ou peptidomimétique) comme compétiteurs.

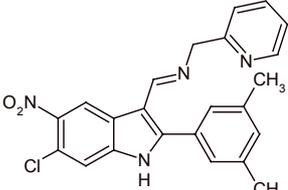
La suspension de cellules, dans 100 µL du milieu de 'binding', est étalée sur 200 µL d'un mélange d'huile siliconée (Merck type 550) et d'huile de paraffine (84/16) puis le mélange est placé dans des tubes à essai de 400 µL. Après 1 heure d'incubation à 37°C, sous agitation douce et régulière, les cellules sont séparées du milieu d'incubation par centrifugation (2 min. à 9000 tours / min., rotor type HTA13,8 ; Heraeus Sepatec, Osterode / Allemagne).

Après coupure du haut des tubes renfermant le paquet de cellules, celui-ci et le surnageant sont soumis au comptage ( $\gamma$  irradiation). Le pourcentage de 'binding' non spécifique est déterminé en incorporant de la triptoréline non marquée à la concentration finale de 1 µM ; il est typiquement inférieure à 10% du 'binding' total.

Le traitement des données de 'binding' est réalisé par le programme d'analyse EBDA / Ligand (Biosoft V3.0).

## C – Résultats

N°	Structure	Test fonctionnel		Binding
		Humain <sup>a</sup> Cl <sub>50</sub> (nM)	Rat <sup>b</sup> Cl <sub>50</sub> (nM)	Humain K <sub>D</sub> (nM)
	Cetrorelix (Cf introduction -figure 4)	1,21	-	0,19
	Antarelix (Cf introduction -figure 4)	2,31	-	0,69
11 32 33 36 37 40 41	 <p>R<sub>1</sub> = H, 2,6-difluorobenzyle R<sub>2</sub> = éthyle, isopropyle R<sub>3</sub> = 3,5-diMe, 4-OMe, 4-NH-CO<sub>i</sub>Pr</p>	NA <sup>c</sup>	NA	-
72		52	29	NA
74		21130	NA	-
75		4881	6203	-
76		30480	NA	-
77		23360	22270	-

<b>89</b>		6444	NA	-
-----------	---	------	----	---

<sup>a</sup> Tests effectués sur des cellules exprimant des récepteurs humains à la LHRH.

<sup>b</sup> Tests effectués sur des cellules exprimant des récepteurs murins à la LHRH.

<sup>c</sup> NA : non actif

## D – Discussion

• Dans la première série de composés décrits, les analogues du **T-98475**, obtenus par remplacement du noyau 4-oxothiéno[2,3-*b*]pyridine par l'**indole**, en référence aux travaux réalisés par les Laboratoires Merck sur les peptidomimétiques antagonistes de la LHRH, se sont révélés inactifs dans le test fonctionnel.

Même le composé **40**, possédant les quatre pharmacophores : *N*-benzyl-*N*-méthylaminométhyle, isopropoxyloxy-carbonyl, 4-isobutyramidophényle et 2,6-difluorobenzyle présents sur la molécule modèle des Laboratoires Takeda (**T-98475**)<sup>39b</sup>, ne possède aucune activité anti-LHRH.

Il apparaît donc que l'agencement de ces chaînes latérales au niveau du noyau indolique est déterminant et ne correspond pas, dans notre cas, à la bonne position dans l'espace pour provoquer des interactions avec les aminoacides impliqués dans la fixation du ligand, au niveau du récepteur à la LHRH.

• En série **pyrroloquinoléine**, les composés sont plus actifs mais très peu actifs par rapport aux analogues peptidiques de référence.

Il semble que la non substitution de l'azote indolique, comme pour les homologues développés par les Laboratoires Merck<sup>42</sup>, soit nécessaire à l'activité pharmacologique. En effet la création d'un pont propyle entre l'azote indolique et le carbone 7 de l'homocycle fait chuter de façon drastique l'activité malgré le maintien des pharmacophores actifs préconisés par Merck.

Contre toute attente, ce ne sont pas les homologues possédant un chaînon butylaminoéthyle, mais leur précurseur glyoxamidique, qui présentent les résultats les plus satisfaisants (jusqu'à 600 fois plus actif).

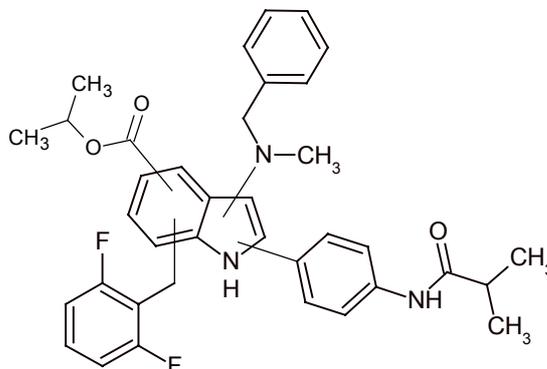
En effet le composé **72** dispose d'un profil pharmacologique intéressant : il est actif dans le test fonctionnel (bien que 25 à 50 fois moins que la référence) mais inactif dans le test de binding. Il y a deux hypothèses pour expliquer ce résultat :

- le composé est bien un inhibiteur du récepteur à la LHRH mais son **site de fixation est différent** de celui de la triptoréline et des autres analogues de la LHRH.
- le composé provoque une inhibition de la production de luciférase **en aval** du récepteur.

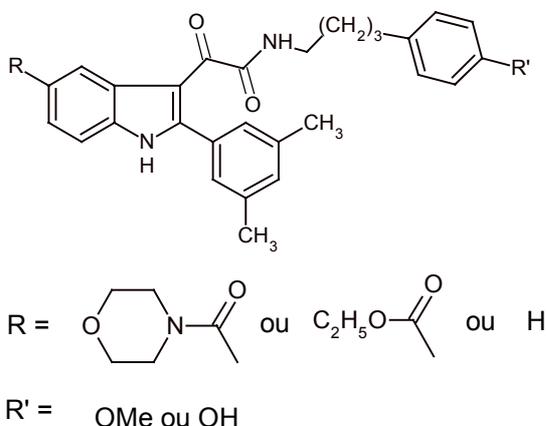
• Une seule molécule non réduite (imine et non amine souhaitée), inactive, a été testée en série **6-chloro-5-nitroindole**. Nous ne pouvons donc pas tirer de conclusion sur les relations structure – activité de cette série.

# CONCLUSION ET PERSPECTIVES DE RECHERCHE

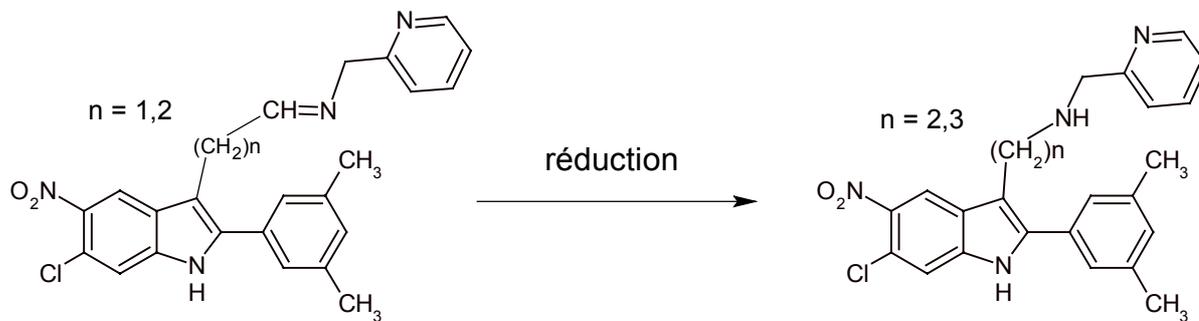
- Les résultats très décevants obtenus en **série indolique** tendent à montrer que le choix de la position des substituants sur le cycle indolique doit être remis en cause. Il conviendra de modifier le site de fixation de ces pharmacophores au niveau du noyau central et vérifier l'incidence sur l'activité pharmacologique, justifiant ou non l'intérêt de l'hétérocycle indolique comme motif de base de nos molécules.



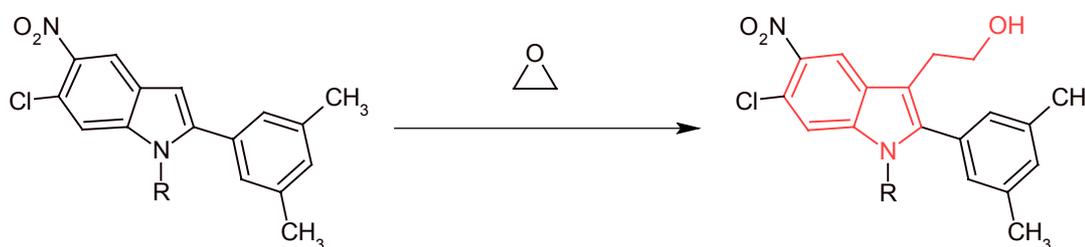
- Les travaux en série **pyrroloquinoléine**, à défaut de nous fournir des molécules pour la plupart actives, ont permis de mettre en exergue l'importance de l'enchaînement **glyoxamide** dans l'émergence d'une activité pharmacologique anti-LHRH par un mécanisme d'action indirecte dont il reste à déterminer la ou les cibles potentielles. Il serait intéressant d'introduire sur les molécules les plus actives des Laboratoires Merck la fonction glyoxamide en remplacement de l'enchaînement aminoéthyle :



- Dans la série des **6-chloro-5-nitroindoles**, l'échec de la réduction de l'imine peut s'expliquer par le manque d'accessibilité au niveau de la fonction lié à la présence du 3,5-diméthylphényle en position 2 de l'indole. L'allongement de la chaîne, diminuant ainsi l'encombrement stérique, serait peut-être susceptible de résoudre ce problème.



Pour l'instant, seul le composé **89** présentant une fonction imine a pu être testé, mais nous avons envisagé la synthèse de composés apparentés dérivés du **tryptophol**. En effet, la présence d'un méthylène supplémentaire, entre la fonction alcool et le noyau indolique, pourrait nous permettre d'accéder à la fonction éther désirée pour les mêmes raisons stériques qu'évoquées précédemment et diminuant l'influence peut être gênante des groupements électroattracteurs (chloro et nitro) du noyau indolique. L'accès à ces molécules dérivées du tryptophol pourrait être obtenu par réaction de l'oxyde d'éthylène sur un composé indolique :





## BIBLIOGRAPHIE

- 1 Harris G.W., Neuroendocrine relations, *Res. Publ. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis.*, **1962**, 40, 380-405.
- 2a Schally A.V., Arimura A., Kastin A.J., Matsuo H., Baba Y., Redding T.W., Nair R.M.G., Debeljuk L., White W.F., Gonadotropin-releasing hormone : one polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle-stimulating hormones, *Science*, **1971**, 173, 1036-1038.
- 2b Matsuo H., Baba Y., Nair R.M.G., Arimura A., Schally A.V., Structure of the porcine LH and FSH-releasing hormone. I. The proposed amino acid sequence, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1971**, 43, 1334-1339.
- 2c Baba Y., Matsuo H., Schally A.V., Structure of the porcine LH and FSH-releasing hormone. II. Confirmation of the proposed structure by conventional sequential analyses, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1971**, 44, 459-463.
- 2d Schally A.V., Arimura A., Baba Y., Nair R.M.G., Matsuo H., Redding T.W., Debeljuk L., Isolation and properties of the FSH and LH-releasing hormone, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1971**, 43, 393-399.
- 3 Amoss M., Burgus R., Blackwell R., Vale W., Fellows R. et Guillemin R., Purification, amino acid composition and N-terminus of the hypothalamic luteinizing hormone releasing factor (LRF) of ovine origin, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1971**, 44, 205-210.
- 4 White R.B., Esein J.A., Kasten T.L., Fernald R.D., Second gene for gonadotropin-releasing hormone in humans, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1998**, 95, 305-309.
- 5 Sherwood N.M., Lovejoy D.A., Coe I.R., Origin of mammalian gonadotropin-releasing hormones, *Endocr. Rev.*, **1993**, 14, 241-254.
- 6 Chegini N., Rong H., Dou Q., Kipersztok C., Williams R.S., Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and GnRH receptor gene expression in human myometrium and leiomyomata and the direct action of GnRH analogs on myometrial smooth muscle cells and interaction with ovarian steroids in vitro, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1996**, 81, 3215-3221.
- 7 Peng C., Fan N.C, Ligier M., Väänänen J., Leung P.K.C., Expression and regulation of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and GnRH receptor messenger ribonucleic acids in human granulosa-luteal cells. *Endocrinology*, **1994**, 135, 1740-1745.
- 8 Emons G., Ortmann O., Schulz K.D., Schally A.D., Growth-inhibitory actions of analogs of luteinizing hormone releasing hormone on tumor cells, *Trends Endocrinol. Metab.*, **1997**, 9, 355-362.
- 9 Coudert P., Rubat C., Bastide M., Malhuret R., Chopineau J., La LHRH et ses analogues synthétiques, *Actualités pharmaceutiques*, **1994**, 326, 34-40.
- 10 Leung P.C.K, Cheng C.K., Zhu X.M., Multi-factorial role of GnRH-I and GnRH-II in the human ovary, *Molecular and Cellular Endocrinology*, **2003**, 1-9.

- 11 Troskie B., King J.A., Millar R.P., Peng Y.Y., Kim J., Figueras H., Illing N., Chicken GnRH II-like peptides and a GnRH receptor selective for chicken GnRH in amphibian sympathetic ganglia, *Neuroendocrinology*, **1997**, 65, 396-402.
- 12 Tsutsumi M., Zhou W., Millar R.P., Cloning and functional expression of a mouse gonadotropin-releasing hormone receptor, *Mol. Endocrinol.*, **1992**, 6, 1163-1169.
- 13 Chi L., Zhou W., Prikhozhan A, Cloning and characterization of the human GnRH receptor, *Mol. Cell. Endocrinol.*, **1993**, 91, 1-6.
- 14 Millar R.P., GnRH II and type II GnRH receptors, *Trends in Endocrinology and Metabolism*, **2003**, 14, 35-43.
- 15a Beckers T., Marheineke K., Reiländer H., Hilgard P., Selection and characterization of mammalian cell lines with stable over-expression of human pituitary receptors for gonadotropin, *Eur. J. Biochem.*, **1995**, 231, 535-543.
- 15b Beckers T., Reiländer H., Hilgard P., Characterization of gonadotropin-releasing hormone analogs based on a sensitive cellular luciferase reporter gene assay, *Analytical Biochem.*, **1997**, 251, 17-23.
- 16 Sealfon S.C, Weinstein H., Millar R.P., Molecular mechanisms of ligand interaction with the gonadotropin-releasing hormone receptor, *Endocrine Rev.*, **1997**, 18, 180-205.
- 17 Huirne J., Lambalk C.B., Gonadotropin-releasing hormone-receptor antagonists, *The Lancet*, **2001**, 358, 1793-1803.
- 18 Stojilkovic S.S., Reinhart J, Catt K.J., Gonadotropin-releasing hormone receptors : structure and signal transduction pathways, *Endocr. Rev.*, **1994**, 15,462-499.
- 19 Millar R.P., Assefa D., Ott T., GnRH and GnRH analogues : structure, actions and clinical applications, *Horm. Frontier Gynecol.*, **1998**, 5, 77-83.
- 20 Buserelin, Original monograph, *Drugs Fut.*, **1979**, 4, 173-177.
- 21 Goserelin ICI-118630, Original monograph, *Drugs Fut.*, **1980**, 5, 191-192.
- 22 Triptorelin D-Trp<sup>6</sup>-LHRH, Original monograph, *Drugs Fut.*, **1978**, 3, 645-646.
- 23 Leuprolide acetate, Original monograph, *Drugs Fut.*, **1982**, 7, 882-886.
- 24 Nafarelin acetate, Original monograph, *Drugs Fut.*, **1985**, 10, 565-569.
- 25 Bouchard P., Haour F., Franchimont P., Schatz B., Recent progress on GnRH and gonadal peptides, *Elsevier*, Paris, **1990**, 15-58.
- 26a Karten M.J., An overview of GnRH antagonist developments : two decades of progress, modes of action of GnRH and GnRH analogs, *Springer-Verlag*, New-York, **1992**, 277-297.

- 26b Karten M.J., Rivier J.E., Gonadotropin-releasing hormone analog design. Structure-function studies toward the development of agonists and antagonists : rationale and perspective, *Endocrine Reviews*, **1986**, 7, 44-66.
- 27 Dutta A.S., Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists, *Drugs Fut.*, **1988**, 13, 43-57.
- 28a Huggins C., Hodges C.V., Studies on prostatic cancer. I : the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate, *Cancer Res.*, **1941**, 43, 293-297.
- 28b Huggins C., Stevens R.E, Hodges C.V., Studies on prostatic cancer. II : the effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland, *Arch. Surg.*, **1941**, 43, 209-223.
- 29 Labrie F., Belanger A., Simard J., Labrie C., Dupond A., Combination therapy for prostate cancer, *Cancer*, **1993**, 71, 1059-1067.
- 30 Ganirelix acetate, Original monograph, *Drugs Fut.*, **1999**, 24, 393-403.
- 31 Freidinger R.M., Veber D.F., Perlow D.S, Brooks J.R., Sapperstein R., Bioactive conformation of luteinizing hormone-releasing hormone : evidence from a conformationally constrained analog, *Science*, **1980**, 210, 656-658.
- 32a Momamy F.A., Conformational energy analysis of the molecule, luteinizing hormone-releasing hormone. 1. Native decapeptide, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 2990-2996.
- 32b Momamy F.A., Conformational energy analysis of the molecule, luteinizing hormone-releasing hormone. 2. Tetrapeptide and decapeptide analogues, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 2996-3000.
- 33a Rivier J.E., Struthers R.S., Porter J., Lahrichi S.L., Jiang G., Cervini L.A., Ibea M., Kirby D.A., Koerber S.C., Rivier C.L., Design of potent dicyclic (4-10/5-8) gonadotropin releasing hormone (GnRH) antagonists, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 784-796.
- 33b Rivier J.E., Struthers R.S., Porter J., Lahrichi S.L., Jiang G., Cervini L.A., Ibea M., Kirby D.A., Koerber S.C., Rivier C.L., Design of monocyclic (1-3) and dicyclic (1-3/4-10) gonadotropin releasing hormone (GnRH) antagonists, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 797-806.
- 33c Rivier J.E., Struthers R.S., Porter J., Lahrichi S.L., Jiang G., Cervini L.A., Ibea M., Kirby D.A., Koerber S.C., Rivier C.L., Design of potent dicyclic (1-5/4-10) gonadotropin releasing hormone (GnRH) antagonists, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 807-818.
- 34 Ho C.Y., Method for the treatment of LHRH diseases and conditions, US Patent 4,678,784, **1987**.
- 35 Millar R.P., Zhu Y.F, Chen C., Struthers R.S., Progress towards the development of peptide orally active gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonists : therapeutic implications, *Brit. Med. Bull.*, **2000**, 56, 761-772.

- 36 De B., Plattner J.J., Bush E.N., LHRH antagonists : design and synthesis of a novel series of peptidomimetics, *J. Med. Chem.*, **1989**, 32, 2036-2038.
- 37 Ohkawa S., Fujii N., Kato K., Miyamoto M., Condensed heterocyclic compounds, their production and use as GnRH antagonists, **1995**, Patent WO 95/2990.
- 38 Kato K., Sugiura Y., Amine compounds, their production and use as GnRH antagonists, 1995, Patent EP 0 712 845 A1.
- 39a Furuya S., Cho N., Kato K., Hinuma S., Bicyclic thiophene derivatives and use as gonadotropin releasing hormone antagonists, **1995**, Patent WO 95/28405.
- 39b Cho N., Harada M., Imaeda T., Imada T., Matsumoto H., Hayase Y., Sasaki S., Furuya S., Suzuki N., Okubo S., Ogi K., Endo S., Onda H., Fujino M., Discovery of a novel potent and orally active nonpeptide antagonist of the human luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) receptor, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 4190-4195.
- 40 Wilcoxon K.M., Zhu Y.F., Connors P.J., Saunders J., Gross T.D., Gao Y., Reinhart G.J., Struthers R.S., Chen C., Synthesis and initial structure-activity relationships of a novel series of imidazolo[1,2-*a*]pyrimidin-5-ones as potent GnRH receptor antagonists, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12, 2179-2183.
- 41 Besecke L.; Diaz G., Segreti J., Mohning K., Cybulski V., Rao M., Bush E., Randolph J.T., Waid P., Haviv F., Wegner G., *J. Drug Develop. Res.*, **2001**, 52, 485.
- 42a Lin C., Lo J.L., Hutchins J.E., Weber A.E., Lo J.L., Yang Y.T., Cheng K., Smith R.G., Fisher M.H., Wyvratt M.J., Goulet M.T., Initial structure-activity relationship of a novel class of nonpeptidyl GnRH receptor antagonists : 2-arylindoles, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 509-513.
- 42b Lin C., Lo J.L., Yang Y.T., Cheng K., Smith R.G., Fisher M.H., Wyvratt M.J., Goulet M.T., SAR studies of novel 5-substituted 2-arylindoles as nonpeptidyl GnRH receptor antagonists, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 515-517.
- 42c Lin P., Marino D., Lo J.L., Yang Y.T., Cheng K., Smith R.G., Fisher M.H., Wyvratt M.J., Goulet M.T., 2-(3,5-dimethylphenyl)tryptamine derivatives that bind to the GnRH receptor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 1073-1076.
- 42d Lin P., Parikh M., Lo J.L., Yang Y.T., Cheng K., Smith R.G., Fisher M.H., Wyvratt M.J., Goulet M.T., Heterocyclic derivatives of 2-(3,5-dimethylphenyl)tryptamine as GnRH receptor antagonists, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 1077-1080.
- 42e Ashton W.T., Sisco R.M., Yang Y.T., Lo J.L., Yudkovitz J.B., Cheng K., Goulet M.T., Substituted indole-5-carboxamides and -acetamides as potent nonpeptide GnRH receptor antagonists, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 1723-1726.
- 42f Ashton W.T., Sisco R.M., Yang Y.T., Lo J.L., Yudkovitz J.B., Gibbons P.H., Mount G.R., Ren R.N., Butler B.S., Cheng K., Goulet M.T., Potent nonpeptide GnRH receptor antagonists derived from substituted indole-5-carboxamides and -acetamides bearing a pyridine side-chain terminus, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 1727-1731.

- 42g Walsh T.F., Toupence R.B., Ujjainwalla F., Young J.R., Goulet M.T., A convergent synthesis of (S)- $\beta$ -methyl-2-aryltryptamine based gonadotropin releasing hormone antagonists, *Tetrahedron*, **2001**, 5233-5241.
- 42h Ujjainwalla F., Walsh T., Total synthesis of 6- and 7-azaindole derived GnRH antagonists, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6441-6445.
- 42i Simeone J.P., Bugianesi R.L., Ponpipom M.M., Goulet M.T., Levorse M.S., Desai R.C., Synthesis of chiral  $\beta$ -methyl tryptamine-derived GnRH antagonists, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6459-6461.
- 43a DeVita R.J., Hollings D.D., Goulet M.T., Wyvratt M.J., Fisher M.H., Lo J.L., Yang Y.T., Cheng K., Smith R.G., Identification and initial structure-activity relationships of a novel nonpeptide quinolone GnRH receptor antagonist, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9, 2615-2620.
- 43b DeVita R.J., Goulet M.T., Wyvratt M.J., Fisher M.H., Lo J.L., Yang Y.T., Cheng K., Smith R.G., Investigation of the 4-O-alkylamine substituent of non-peptide quinolone GnRH receptor antagonists, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9, 2621-2624.
- 43c Walsh T.F., Toupence R.B., Young J.R., Huang S.X., Ujjainwalla F., DeVita R.J., Goulet M.T., Wyvratt M.J., Fisher M.H., Lo J.L., Ren N., Yudkovitz J.B., Yang Y.T., Cheng K., Smith R.G., Potent antagonists of gonadotropin releasing hormone receptors derived from quinolone-6-carboxamides, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10, 443-447.
- 43d Young J.R., Huang S.X., Chen I., Walsh T.F., DeVita R.J., Goulet M.T., Wyvratt M.J., Fisher M.H., Lo J.L., Ren N., Yudkovitz J.B., Yang Y.T., Cheng K., Smith R.G., Quinolones as gonadotropin releasing hormone (GnRH) antagonists : simultaneous optimization of the C(3)-aryl and C(6)-substituents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10, 1723-1727.
- 44 Anderson M., Polinsky A., Hong Y., Gregor V., New carbonylaminoalkyl derivatives are gonadotropin modulators useful for the treatment of sex-steroid dependent disorders and precocious puberty, **1999**, Patent WO 994498.
- 45 Millar R., Lowe S., Conklin D., Pawson A., Mandsley S., Troskie B., Ott T., Millar M., A novel mammalian receptor for the evolutionary conserved type II gonadotropin releasing hormone, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2000**, 98, 9636-9641.
- 46 Abarelix, Original Monograph, *Drugs Fut.*, **1998**, 23, 1057-1061.
- 47 Herbst K.L., Anamalt B.D., Amory J.R., Bremmer W.J., Acyline : the first study in humans of a potent new gonadotropin-releasing hormone antagonist, *J. Clin. Endocrin. Met.*, **2002**, 87, 3215-3220.
- 48 Deghenghi R., Boutignon F., Wüthrich P., Lenaerts V., Antarelix (EP 24332) a novel water soluble LHRH antagonist, *Biomed. Pharmacother.*, **1993**, 47, 107-110.
- 49 Cetrorelix, Original Monograph, *Drugs Fut.*, **1994**, 19, 228-237.
- 50 Antide, Iturelix, *Drugs Fut.*, **1994**, 19, 228-237.

- 51 Erb K., Pechstein B., Schueler A., Engel J., Hermann R., Pituitary and gonadal endocrine effects and pharmacokinetics of the novel luteinizing hormone-releasing hormone antagonist teverelix in healthy men – a first dose in humans study, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **2000**, 67, 660-669.
- 52 Marchand P., Synthèse et évaluation pharmacologique de dérivés indoliques à activités immunosuppressive et antitumorale, *Thèse*, Université de Nantes, **1999**.
- 53 Sundberg R.J., The chemistry of indoles, *Academic Press*, New York, **1996**.
- 54 Gordon W.G, Recent developments in indole ring synthesis – methodology and applications, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **2000**, 1045-1075.
- 55a Zhao D., Hughes D.L., Bender D.R., DeMarco A.M., Reider P.J., Regioselective Fischer indole route to 3-unsubstituted indoles, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3001-3006.
- 55b Hughes D.L., Zhao D., Mechanistic studies of the Fischer indole reaction, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 228-233.
- 56 Salituro F.G., Harrison B.L., Baron B.M., Nyce P.L., Stewart K.T., Kehne J.H., White H.S., Mc Donald L.A., 3-(2-Carboxyindol-3-yl)propionic acid-based antagonists of the *N*-methyl-D-aspartic receptor associated glycine binding site, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 1791-1799.
- 57 Sakamoto T., Kondo Y., Yamanaka H., Synthesis of condensed heteroaromatic compounds using palladium-catalyzed reactions, *Heterocycles*, **1988**, 27, 2225.
- 58 Sonogashira K., Tohda Y., Hagihara N., A convenient synthesis of acetylenes : catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes, and bromopyridines, *Tet. Lett.*, **1975**, 50, 4467-4470.
- 59 Castro C.E., Stephens R.D., Substitutions by ligands of low valent transition metals. A preparation of tolans and heterocycles from aryl iodides and cuprous acetylides, *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 2163-2167.
- 60 Fancelli D., Fagnola M.C., Severino D., Bedeschi A., Solid phase synthesis of 2-substituted benzofurans via the palladium-catalyzed heteroannulation of acetylenes, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 13, 2311-2314.
- 61 Sakamoto T., Kondo Y., Yamanaka H., Facile synthesis of 2-substituted indoles from o-bromo-aniline, *Heterocycles*, **1986**, 24, 31-32.
- 62 Taylor E.C., Katz A.H., Salgado-Zamora H, Thallium in organic synthesis 68. A convenient synthesis of 2-phenylindoles from anilides, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 5963-5966.
- 63 Yasuhara A., Kanamori Y., Kaneko M., Numata A., Kondo Y., Sakamoto T., Convenient synthesis of 2-substituted indoles from 2-ethynyl-anilines with tetrabutylammonium fluoride, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1999**, 529-534.
- 64 Zhang P., Liu R., Cook J.M., Regiospecific bromination of 3-methylindoles with *N*-bromosuccinimide, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 3103-3106.

- 65 Murataque H. et Natsume N., Preparation of alkyl-substituted indoles in the benzene portion, *Heterocycles*, **1989**, 29, 783-794.
- 66 Yasuhara A., Sakamoto T., Deprotection of *N*-sulfonyl nitrogen-heteroaromatics with tetrabutylammonium fluoride, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 595-596.
- 67 Takahashi S., Kuroyama Y., Sonogashira K., Hagihara N., A convenient synthesis of ethynylarenes and diethynylarenes, *Synthesis*, **1980**, 627-629.
- 68 Hübner H., Haubmann C., Utz W., Gmeiner P., Conjugated enynes as nonaromatic catechol bioisosteres : synthesis, binding experiments, and computational studies of novel dopamine receptor agonists recognizing preferentially the D3 subtype, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 756-762.
- 69 Paris D., Cottin M., Demonchaux P., Augert G., Dupassieux P., Lenoir P., Peck M.J., Jasserand D., Synthesis, structure-activity relationships, and pharmacological evaluation of pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline derivatives : potent histamine and platelet activating factor antagonism and 5-lipoxygenase inhibitory properties. Potential therapeutic application in asthma., *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 669-685.
- 70 Isaac M., Slassi A., O'Brien A., Edwards L., MacLean N., Bueschkens D., Lee D.K.H., McCallum K., De Lanooy I., Demchyshyn L., Kamboj R., Pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline derivatives, a 5-HT<sub>2c</sub> receptor agonist with selectivity over the 5-HT<sub>2ca</sub> receptor : potential therapeutic applications for epilepsy and obesity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10, 919-921.
- 71 Grandberg I.I., Tryptamine and related structures from  $\gamma$ - and  $\delta$ -halocarbonyl compounds and aryl hydrazines, *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, **1989**, 19, 2439-2452.
- 72 Larock R.C., Yum E.K., Refvik M.D., Synthesis of 2,3-disubstituted indoles via palladium-catalyzed annulation of internal alkynes, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 7652-7662.
- 73a Ujjainwalla F., Warner D., Synthesis of 5-, 6- and 7-azaindoles via palladium catalyzed heteroannulation of internal alkynes, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 5355-5358.
- 73b Park S.S., Choi J.K., Yum E.K., A facile synthesis of 2,3-disubstituted pyrrolo[2,3-*b*]pyridines via palladium-catalyzed heteroannulation with internal alkynes, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 627-630.
- 73c Kang S.K., Park S.S., Kim S.S., Choi J.K., Yum E.K., Synthesis of 1,2,3-trisubstituted pyrrolo[3,3-*c*]quinolines via palladium-catalyzed heteroannulation with internal alkynes, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 4379.
- 74 Nakatsuka S.I., Asano O., Goto T., Regiospecific cyclization of 3-carbomethoxyindole-1-propanoic acid onto 7-position of the indole nucleus, *Heterocycles*, **1986**, 24, 2109-2110.
- 75 McKittrick B., Failli A., Steffan R.J., Soll R.M., Hughes P., Schmid J., Asselin A.A., Shaw C.C., Noureldin R., Gavin G., Synthetic entries to 6-fluoro-7-substituted indole derivatives, *J. Heterocycl. Chem.*, **1990**, 27, 2151-2163.

- 76 Dobbs. A.P., Jones K., Veal K.T., Radical cyclisation reactions of 7-bromoindoles, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 5379-5382.
- 77 Coste J., Nguyen L., Castro B., PyBOP : a new peptide coupling reagent devoid of toxic by-product, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 205-208.
- 78a Mägerlein W., Beller M., Indolese A.F., Palladium-catalyzed carbonylation of aryl halides – a detailed investigation of the alkoxy carbonylation of 4-bromoacetophenone, *J. Molec. Cat.*, **2000**, 156, 213-221.
- 78b Mägerlein W., Indolese A.F., Beller M., Development of new palladium catalysts for the alkoxy carbonylation of aryl chlorides, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 641, 30-40.
- 79 Rutavicius A., Kuodis Z., Valiulien S., Khim S., Chemical properties of derivatives of phenylacetylene, *Chemija*, **1993**, 3, 75-80.
- 80 Rodriguez M., Llinares M., Doulut S., Heitz A., Martinez J., A facile synthesis of chiral N-protected  $\beta$ -amino alcohols, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 923-926.

Nom, Prénom : **PUGET Alain**

Titre de la Thèse : **Synthèse et évaluation pharmacologique de peptidomimétiques à structure indolique antagonistes de la LHRH.**

**Résumé :**

Les analogues de la LHRH, aussi bien agonistes qu'antagonistes, peuvent être employés dans le traitement de nombreuses pathologies hormonodépendantes. Le développement d'antagonistes peptidomimétiques est un axe majeur de la recherche dans ce domaine. L'usage des antagonistes permet d'éliminer le phénomène de 'flare-up' observé avec les agonistes et la recherche de structures non peptidiques devrait conduire à la mise au point de médicaments utilisables par voie orale. Nous basant sur des études structurales de la LHRH et de ses analogues, nous avons conçu trois séries de molécules de structure indolique ou dérivée (pyrroloquinoléine), peptidomimétiques antagonistes potentiels de la LHRH. L'accès à ces structures a été envisagé par différentes stratégies regroupant la cyclisation de Fischer ainsi que plusieurs hétérocyclisations pallado-catalysées. L'activité des molécules a été évaluée par un test fonctionnel *in vitro* ainsi que par la mesure de l'affinité pour le récepteur à la LHRH.

**Mot clés :**

LHRH, GnRH, antagonistes, peptidomimétiques, Indole, pyrroloquinoléine, pyrrolo[3,2,1,*ij*]quinoléine.

**Jury :**

**M. LE BAUT G.**, Professeur, UFR des sciences pharmaceutiques de Nantes

**M. LARONZE J-Y.**, Professeur, UFR des sciences pharmaceutiques de Reims

**M. RAUT S.**, Professeur, UFR des Sciences Pharmaceutiques de Caen

**M. Czech M.I.**, Zentaris, francfort

**Mme MATHE ALLAINMAT M.**, Chargé de Recherche CNRS, UFR des Sciences et des Techniques de Nantes

**M. MARCHAND P.**, Maître de conférence, UFR des sciences pharmaceutiques de Nantes

**Adresse de l'auteur :**

Laboratoires de Chimie Thérapeutique et de Chimie Organique  
U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques  
1, rue Gaston Veil  
44035 NANTES CEDEX 01