

UNIVERSITÉ DE NANTES  
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

**SYNTHÈSE ET ÉVALUATION PHARMACOLOGIQUE  
DE COMPOSÉS HÉTÉROCYCLIQUES,  
INHIBITEURS DE L'AROMATASE**

THÈSE DE DOCTORAT  
EN COTUTELLE FRANCO-ALLEMANDE

ECOLE DOCTORALE CHIMIE-BIOLOGIE  
Mention : Sciences de la Vie et de la Santé  
Discipline : Pharmacie  
Spécialité : Chimie Thérapeutique

*présentée  
et soutenue publiquement par*

**Marie-Pierre LEZE**

*le 11 octobre 2005, devant le jury ci-dessous*

*Rapporteurs :* M. RAULT Sylvain, Professeur – Université de Caen  
M. JOSE Joachim, Professeur Docteur – Université de Düsseldorf

*Directeurs de Thèse :* M. LE BORGNE Marc, Maître de Conférences – Université de Nantes  
M. HARTMANN Rolf W., Professeur Docteur – Université de la Sarre

# TABLES DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS Introduction-Etude chimique	1
LISTE DES ABRÉVIATIONS Etude pharmacologique	4

<b>INTRODUCTION</b>	<b>7</b>
---------------------	----------

## CHAPITRE I : LE CANCER DU SEIN

A– EPIDÉMIOLOGIE	9
B– FACTEURS ÉTIOLOGIQUES	11
<b>I- ANTÉCÉDENTS PERSONNELS</b>	11
<b>II- ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX</b>	11
<b>III- HÉRÉDITÉ ET FACTEURS GÉNÉTIQUES</b>	11
<b>IV- FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX</b>	12
<b>V- FACTEURS HORMONAUX</b>	13
C– CANCER DU SEIN ET ESTROGÈNES	15
<b>I- DÉVELOPPEMENT DE LA GLANDE MAMMAIRE, ESTROGÈNES ET CS</b>	15
<b>II- BIOSYNTHÈSE DES ESTROGÈNES</b>	16
D– TRAITEMENTS	20
<b>I- TRAITEMENTS NON MÉDICAMENTEUX</b>	20
<b>II- TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX</b>	20
1- La chimiothérapie	21
2- L'hormonothérapie	22
2-1- Blocage de l'action des estrogènes au niveau de leurs récepteurs	22
2-2- Blocage de la biosynthèse des estrogènes	23
3- L'immunothérapie	25

## CHAPITRE II : L'AROMATASE ET SES INHIBITEURS

A– L'AROMATASE	27
<b>I- RÔLE DE L'AROMATASE</b>	27
<b>II- STRUCTURE DE L'AROMATASE</b>	28
<b>III- MÉCANISME D'ACTION DE L'AROMATASE</b>	29
B– LES INHIBITEURS DE L'AROMATASE	33

<b>I- LES INHIBITEURS STÉROIDIENS</b>	33
<b>II- LES INHIBITEURS NON STÉROIDIENS</b>	34
<b>III- QUELQUES STRUCTURES, INHIBITEURS NON STÉROIDIENS DE P450arom</b>	35
<b>TRAVAUX ANTERIEURS ET SCHÉMA SYNOPTIQUE</b>	<b>43</b>
A- TRAVAUX ANTÉRIEURS	45
I- SÉRIES 2 ET 3	45
II- SÉRIES 5 ET 7	47
B- SCHÉMA SYNOPTIQUE DES TRAVAUX ENVISAGÉS	49
<b>ETUDE CHIMIQUE</b>	<b>51</b>
<b>CHAPITRE I : SÉRIES 2 ET 3-[(ARYL)(AZOLYL)METHYL]-1H-INDOLES</b>	
A- SERIE 3-[(ARYL)(AZOLYL)METHYL]-1H-INDOLES	53
<i>Schéma Rétrosynthétique</i>	53
<b>I- APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE</b>	54
1- Principales voies d'accès aux 3-acylindoles	54
1-1- <i>Via</i> un indole silylé	54
1-2- <i>Via</i> les organomagnésiens	54
1-3- <i>Via</i> un organozincique	56
1-4- <i>Via</i> la réaction de Vilsmeier-Haack	57
1-5- <i>Via</i> la réaction d'acylation de type Friedel-Crafts	57
1-5-1- Utilisation du chlorure d'aluminium	57
1-5-2- Utilisation du chlorure de diéthylaluminium	58
1-5-3- Utilisation du chlorure d'étain IV	58
1-5-4- Utilisation de catalyseurs à l'indium	59
1-5-5- Utilisation des liquides ioniques	60
1-5-6- A partir d'indole-2-carboxylate d'éthyle	60
1-5-7- A partir d'anhydride indoledicarboxylique	61
1-5-8- <i>Via</i> les <i>N</i> -acylbenzotriazoles	62
1-6- <i>Via</i> un dithiane	63
1-7- <i>Via</i> la réaction de Heck intramoléculaire	64
2- Principales voies d'accès aux dérivés azolés	64
2-1- <i>Via</i> les halogénures primaires	65
2-2- <i>Via</i> les halogénures de benzhydryle	66
2-3- <i>Via</i> les sulfonates	68
2-4- <i>Via</i> les alcools	69
2-4-1- Utilisation d'agents de transfert d'azolés	69
2-4-2- <i>Via</i> la réaction de Mitsunobu	78
2-5- <i>Via</i> les hydrazines	79

2-6- <i>Via</i> les hydrazones	79
<b>II- TRAVAUX RÉALISÉS</b>	80
1- Synthèse des 3-aryloxy-1 <i>H</i> -indoles	80
1-1- Réaction d'acylation	80
1-1-1- <i>Via</i> la réaction de Friedel-Crafts	80
1-1-2- <i>Via</i> un organozincique	81
1-2- <i>N</i> -Substitution	82
2- Synthèse des dérivés azolés	82
2-1- Réduction chimique	82
2-2- Synthèse des dérivés imidazolés	83
2-3- Synthèse des dérivés triazolés	84
2-4- <i>N</i> -Déprotection	85
<b>PARTIE EXPÉRIMENTALE - GÉNÉRALITÉS</b>	89
<b>PARTIE EXPÉRIMENTALE - SÉRIE 3</b>	91
Tableau récapitulatif des modes opératoires	91
Numérotation employée pour la caractérisation en RMN <sup>1</sup> H et <sup>13</sup> C	91
Fiches de synthèse	93
<b>B- SERIE 2-[(ARYL)(AZOLYL)METHYL]-1<i>H</i>-INDOLES</b>	117
<b><i>Schéma Rétrosynthétique</i></b>	117
<b>I- APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE</b>	118
1- Lithiation	118
2- <i>Via</i> les organomagnésiens	119
3- Couplage palladié <i>via</i> un dérivé stannique	119
4- Couplage palladié <i>via</i> un borate d'(indolyl-2-yl)lithium	120
5- Cyclisation de nitrostyrènes	120
<b>II- TRAVAUX RÉALISÉS</b>	121
1- Synthèse des 2-aryloxy-3-méthyl-1 <i>H</i> -indoles	121
1-1- Réaction d'acylation de Friedel-Crafts	121
1-2- <i>N</i> -Substitution	122
2- Synthèse des 2-[(aryloxy)(hydroxy)méthyl]-1 <i>H</i> -indoles	123
2-1- Préparation du 1-benzènesulfonyl-1 <i>H</i> -indole (21)	123
2-2- Lithiation	124
2-3- Echange brome/nitrile	124
3- Synthèse des dérivés azolés	126
3-1- Synthèse des dérivés imidazolés	126
3-2- Synthèse des dérivés triazolés	126
3-3- <i>N</i> -Déprotection	127
3-3-1- Dérivés fluorés	127
3-3-2- Dérivés benzonitrile	128
3-4- Synthèse du 4-[(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)(1 <i>H</i> -indol-2-yl)méthyl]benzonitrile (44)	129
3-4-1- Voie A <sub>1</sub>	130
3-4-2- Voie A <sub>2</sub>	131

<b>PARTIE EXPÉRIMENTALE - SÉRIE 2</b>	133
Tableau récapitulatif des modes opératoires	133
Numérotation employée pour la caractérisation en RMN <sup>1</sup> H et <sup>13</sup> C	133
Fiches de synthèse	135

## CHAPITRE II : SÉRIES 5 ET 7-[(ARYL)(AZOLYL)METHYL]-1H-INDOLES

A- SERIE 5-[(ARYL)(AZOLYL)METHYL]-1H-INDOLES	177
--	-----

<i>Schéma Rétrosynthétique</i>	177
--------------------------------	-----

<b>I- APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE</b>	178
----------------------------------	-----

1- Réaction d'acylation de Friedel-Crafts <i>via</i> l'indole	178
2- Couplage palladié <i>via</i> un dérivé stannique	178
3- Echange brome/métal	179
4- Réaction d'acylation de type Friedel-Crafts <i>via</i> l'indoline	180
5- Cyclisation de nitrostyrènes	181

<b>II- TRAVAUX RÉALISÉS</b>	182
-----------------------------	-----

1- Synthèse des 5-aryloxy-1H-indoles	182
1-1- Préparation du 1-benzènesulfonyl-1H-indoline (45)	182
1-2- Réaction de Friedel-Crafts	182
1-3- Hydrolyse du sulfonamide	183
1-4- Oxydation de l'indoline	184
1-5- N-Substitution	184
1-6- Echange brome/nitrile	185
2- Synthèse des dérivés azolés	185
2-1- Synthèse des dérivés imidazolés	185
2-2- Synthèse des dérivés triazolés	186
2-2-1- Utilisation du 1,1'-sulfinyl-di-(1,2,4-triazole)	186
2-2-2- Réaction de Mitsunobu	187
2-2-3- <i>Via</i> des halogénures de benzhydryle	188
2-2-4- <i>Via</i> un mésylate	189
2-2-5- Utilisation du 1,1'-carbonyl-di-(1,2,4-triazole)	189

<b>PARTIE EXPÉRIMENTALE - SÉRIE 5</b>	191
---------------------------------------	-----

Tableau récapitulatif des modes opératoires	191
Numérotation employée pour la caractérisation en RMN <sup>1</sup> H et <sup>13</sup> C	191
Fiches de synthèse	192

B- SERIE 7-[(ARYL)(AZOLYL)METHYL]-1H-INDOLES	219
--	-----

<i>Schéma Rétrosynthétique</i>	219
--------------------------------	-----

<b>I- APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE</b>	220
----------------------------------	-----

1- Réaction d' <i>ortho</i> -benzoylation de l'indoline	220
2- Lithiation de l'indoline	220

3- Echange brome-lithium régiosélectif	221
4- Synthèse de Bartoli	222
5- Cyclisation d'un dérivé triméthylsilyléthyne	222
<b>II- TRAVAUX RÉALISÉS</b>	224
1- Synthèse des 7-aryloxy-1 <i>H</i> -indoles	224
1-1- Réaction d' <i>ortho</i> -benzoylation	224
1-2- Réaction d'oxydation de l'indoline	225
1-3- Echange brome/nitrile	225
2- Synthèse des dérivés azolés	226
2-1- Synthèse des dérivés imidazolés	226
2-2- Synthèse des dérivés triazolés	226
<b>PARTIE EXPÉRIMENTALE - SÉRIE 7</b>	227
Tableau récapitulatif des modes opératoires	227
Numérotation employée pour la caractérisation en RMN <sup>1</sup> H et <sup>13</sup> C	227
Fiches de synthèse	228

## CHAPITRE IV : SÉRIES 6 ET 4-[(ARYL)(AZOLYL)METHYL]-1*H*-INDOLES

<i>Schéma Rétrosynthétique</i>	239
A- SERIE 6-[(ARYL)(AZOLYL)METHYL]-1 <i>H</i> -INDOLES	240
<b>I- APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE</b>	240
1- Réaction d'acylation de type Friedel-Crafts	240
2- Echange brome/métal	241
3- Réaction de Hemetsberger	241
4- Cyclisation acide d'aminophénylacétaldéhyde diméthylacétal	242
5- Réaction de Leimgruber-Batcho	243
<b>II- TRAVAUX RÉALISÉS</b>	245
1- Synthèse des 6-aryloxy-1 <i>H</i> -indoles	245
1-1- Réaction d'acylation de Friedel-Crafts	245
1-2- Réaction de Leimgruber-Batcho	246
1-2-1- Préparation des benzophénones	246
1-2-2- Préparation des énamines	246
1-2-3- Réduction cyclisante	248
1-3- <i>N</i> -Substitution	249
1-4- Echange brome/nitrile	250
2- Synthèse des dérivés azolés	250
2-1- Synthèse des dérivés imidazolés	250
2-2- Synthèse des dérivés triazolés	251
B- SERIE 4-[(ARYL)(AZOLYL)METHYL]-1 <i>H</i> -INDOLES	252
<b>I- APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE</b>	252
1- Réaction de Leimgruber-Batcho	252
2- Transformation de sels de 5-aminoisoquinoléine	253

<b>II- TRAVAUX RÉALISÉS</b>	254
1- Synthèse des 4-aryol-1 <i>H</i> -indoles	254
1-1- Préparation des benzophénones	254
1-2- Réaction de Leimgruber-Batcho	255
1-3- Echange brome/nitrile	255
2- Synthèse des dérivés azolés	256
2-1- Synthèse des dérivés imidazolés	256
2-2- Synthèse des dérivés triazolés	256

<b>PARTIE EXPÉRIMENTALE – SÉRIES 6 ET 4</b>	257
Tableau récapitulatif des modes opératoires	257
Numérotation employée pour la caractérisation en RMN <sup>1</sup> H et <sup>13</sup> C	257
Fiches de synthèse - Série 6	259
Fiches de synthèse - Série 4	289

### **CHAPITRE III : SÉRIE 3-[(ARYL)(AZOLYL)METHYL]-1*H*-7-AZAINDOLES**

<i>Schéma Rétrosynthétique</i>	305
--------------------------------	-----

<b>I- APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE</b>	306
1- Réaction d'acylation de type Friedel-Crafts	306
1-1- Utilisation du chlorure d'aluminium	306
1-2- Utilisation de chlorure d'étain IV	307
2- Utilisation des liquides ioniques	308
<b>II- TRAVAUX RÉALISÉS</b>	309
1- Synthèse des 3-aryol-1 <i>H</i> -7-azaindoles	309
1-1- Réactions d'acylation	309
1-2- Echange brome/nitrile	311
2- Synthèse des dérivés azolés	311
2-1- Synthèse des dérivés imidazolés	311
2-2- Synthèse des dérivés triazolés	312

<b>PARTIE EXPÉRIMENTALE – SÉRIE 7-AZAINDOLES</b>	313
Tableau récapitulatif des modes opératoires	313
Numérotation employée pour la caractérisation en RMN <sup>1</sup> H et <sup>13</sup> C	313
Fiches de synthèse	314

<b>ETUDE PHARMACOLOGIQUE</b>	329
------------------------------	-----

### **CHAPITRE I : ACTIVITÉS SUR CYP19, CYP17 ET CYP5**

A- CYP19	331
<b>I- DESCRIPTION DU TEST</b>	331
<b>II- DÉTERMINATION DE L'ACTIVITÉ INHIBITRICE</b>	332

B– CYP17	333
<b>I- DESCRIPTION ET INTÉRÊT DE LA CIBLE</b>	333
1- La 17 $\alpha$ -hydroxylase-C17,20-lyase	333
2- Les androgènes	333
3- Les inhibiteurs de CYP17	333
<b>II- PRINCIPE DU TEST</b>	335
1- Description du test	335
2- Détermination de l'activité inhibitrice	336
C– CYP5	337
<b>I- DESCRIPTION ET INTÉRÊT DE LA CIBLE</b>	337
1- La thromboxane A <sub>2</sub> synthase	337
2- Le thromboxane A <sub>2</sub>	337
3- Les inhibiteurs de la thromboxane A <sub>2</sub> synthase	339
<b>II- PRINCIPE DU TEST</b>	340
1- Description du test	340
2- Détermination de l'activité inhibitrice	340
D– MATÉRIEL ET MÉTHODES	342
<b>STRUCTURES DES RÉACTIFS</b>	342
<b>I- TEST D'INHIBITION <i>IN VITRO</i> DE CYP19</b>	344
1- Préparation des solutions	344
2- Source et préparation de l'enzyme	345
3- Préparation des échantillons	345
4- Protocole du test	345
<i>Principe du test</i>	347
<b>II- TEST D'INHIBITION <i>IN VITRO</i> DE CYP17</b>	348
1- Préparation des solutions	348
2- Source et préparation de l'enzyme	349
3- Préparation des échantillons	349
4- Protocole du test	349
5- Analyse CLHP	350
<i>Principe du test</i>	351
<b>III- TEST D'INHIBITION <i>IN VITRO</i> DE CYP5</b>	352
1- Préparation des solutions	352
2- Source de l'enzyme	352
3- Préparation des échantillons	352
4- Protocole du test	353
<i>Principe du test</i>	354

## CHAPITRE II : ACTIVITÉS SUR CYP26 ET CYP24

A– CYP26	355
<b>I- DESCRIPTION ET INTÉRÊT DE LA CIBLE</b>	355
1- La CYP26 ou P450RAI	355
2- L'acide tout- <i>trans</i> -rétinoïque	355
3- Les agents bloquant le métabolisme de l'acide rétinoïque	357
<b>II- PRINCIPE DU TEST</b>	359
1- Description du test	359
2- Détermination de l'activité inhibitrice	359
B– CYP24	361
<b>I- DESCRIPTION ET INTÉRÊT DE LA CIBLE</b>	361
1- La CYP24	361
2- La 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamine D <sub>3</sub>	361
3- Les inhibiteurs de CYP24	363
<b>II- PRINCIPE DU TEST</b>	364
1- Description du test	364
2- Détermination de l'activité inhibitrice	365
C– MATÉRIEL ET MÉTHODES	366
<b>I- TEST D'INHIBITION <i>IN VITRO</i> DE CYP26</b>	366
1- Source et préparation de l'enzyme	366
2- Préparation des échantillons	366
3- Protocole du test	366
4- Analyse CLHP	367
<b>II- TEST D'INHIBITION <i>IN VITRO</i> DE CYP24</b>	367
1- Source et préparation de l'enzyme	367
2- Préparation des échantillons	367
3- Protocole du test	367
4- Analyse CLHP	368

## CHAPITRE III : ACTIVITÉS ANTIFONGIQUE ET ANTILEISHMANIENNE

A– ACTIVITÉ ANTIFONGIQUE	369
<b>I- TEST <i>IN VITRO</i> SUR LA SOUCHE DE <i>CANDIDA ALBICANS</i> CA980001</b>	369
1- Préparation des diverses solutions	369
2- Remplissage des puits de la plaque	369
3- Incubation et traitement final	370
<b>II- TEST <i>IN VITRO</i> SUR LA SOUCHE DE <i>D'ASPERGILLUS FUMIGATUS</i> AF980003</b>	370
1- Préparation des solutions	370

2- Remplissage des puits de la plaque	370
3- Incubations et traitement final	371
B– ACTIVITÉ ANTILEISHMANIENNE	372
<b>I- PRÉPARATION DES DIVERSES SOLUTIONS</b>	372
<b>II- REMPLISSAGE DES PUIITS DE LA PLAQUE</b>	372
<b>III- INCUBATION ET TRAITEMENT FINAL</b>	372

## **CHAPITRE IV : RÉSULTATS ET DISCUSSION**

A– ACTIVITÉS <i>IN VITRO</i> SUR CYP19 ET CYP17	375
<b>I- SÉRIES 2 ET 3</b>	383
1- Série 3	383
2- Série 2	384
3- Bilan	385
<b>II- SÉRIES 4 à 7</b>	385
1- Série 5	385
2- Série 6	386
3- Séries 7 et 4	388
4- Bilan	388
<b>III- SÉRIE 7-AZAINDOLE</b>	388
B– ACTIVITÉS <i>IN VITRO</i> SUR CYP19 ET CYP5	391
<b>I- SÉRIE 3</b>	394
<b>II- SÉRIE 6</b>	395
<b>III- BILAN</b>	395
C– ACTIVITÉS <i>IN VITRO</i> SUR CYP26 ET CYP24	396
<b>I- INHIBITION DE CYP26</b>	399
<b>II- INHIBITION DE CYP24</b>	399
<b>III- BILAN</b>	400
D– ACTIVITÉS ANTIFONGIQUE ET ANTILEISHMANIENNE <i>IN VITRO</i>	401
E– CONCLUSIONS	404
<b>CONCLUSION – PERSPECTIVES DE RECHERCHE</b>	<b>407</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>411</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	

**LISTE DES ABRÉVIATIONS**  
INTRODUCTION-ÉTUDE CHIMIQUE

5-FU	5-Fluoro-Uracile
17 $\beta$ -HSD	17 $\beta$ -Hydroxystéroïde Déshydrogénase
A	Androstènedione
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AF1, AF2	Transcription Activation Function Fonction de Transcription
AG	Aminoglutéthimide
AL	Acide de Lewis
Ar	Aryle
ARNm	Acide Ribonucléique messenger
[bmim][PF <sub>6</sub> ]	Hexafluorophosphate de 1-butyl-3-méthylimidazolium
BRCA	BReast CAncer
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbone
Boc <sub>2</sub> O	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonate
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazole
CDT	1,1'-Carbonyl-di-(1,2,4-triazole)
CI <sub>50</sub>	Concentration Inhibitrice 50%
CLHP	Chromatographie Liquide Haute Performance
CMF	Cyclophosphamide/Méthotrexate/5-Fluorouracile
CS	Cancer du Sein
CYP5	Thromboxane A <sub>2</sub> Synthase
CYP17	17 $\alpha$ -Hydroxylase-C17,20-lyase
CYP19	Aromatase
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEAC	Chlorure de Diéthylaluminium
DEAD	Azodicarboxylate d'éthyle
DMA	<i>N,N</i> -Diméthylacétamide
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMFDEA	<i>N,N</i> -Diméthylformamide Diéthylacétal
DMFDMA	<i>N,N</i> -Diméthylformamide Diméthylacétal
DMSO	Diméthylsulfoxyde
E	Estrogènes
E <sup>+</sup>	Electrophile
E1	Estrone
E1S	Estrone Sulfate
E2	Estradiol
EGF	Epithelial Growth Factor

[emim]Cl éq.	Facteur de croissance de l'épithélium Chlorure de 1-éthyl-3-méthylimidazolium équivalent
ERE	Estrogens Response Element Elément de Réponse aux Estrogènes
EST	Estrone Sulfotransférase
Et	Ethyle
EtOHabs.	Ethanol absolu
F-C	Friedel-Crafts
FAC	5-Fluorouracile/Adriamycine/Cyclophosphamide
FAD	Flavine Adénine Dinucléotide
FEC	5-Fluorouracile/Epirubicine/Cyclophosphamide
FMN	Flavine Mononucléotide
FSH	Follicle Stimulating Hormone Hormone Folliculo-Stimulante
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor-2 Récepteur 2 du facteur de croissance Epidermique Humain
Hex.	Hexane
HSP	Heat Shock Protein
Im	Imidazole
KTC	Kétoconazole
LDA	Diisopropylamidure de Lithium
LH	Luteinizing Hormone Hormone Lutéinisante
lit.	littérature
Me	Méthyle
MO	Micro-Ondes
Mr	Masse réduite
NADPH	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate réduit
Ni Raney	Nickel de Raney
NMP	N-méthylpyrrolidone
Nt	Résidus N-terminaux
P450arom	Aromatase
Pd/C	Palladium sur Charbon
Ph	Phényle
Rdt	Rendement
RE	Récepteurs des Estrogènes
R <sub>f</sub>	Rapport de rétention sur silice
SDI	1,1'-Sulfinyldiimidazole

SDT	1,1'-Sulfinyl-di-(1,2,4-triazole)
SE <sub>Ar</sub>	Substitution Electrophile Aromatique
SEM	2-(Triméthylsilyl)éthoxyméthyle
SERDs	Selective Estrogen Receptor Downregulators
SERMs	Selective Estrogen Receptor Modulators
SN <sub>2</sub>	Substitution Nucléophile d'ordre 2
STS	Stéroïde Sulfatase
T	Testostérone
TA	Température Ambiante
TBAF	Fluorure de Tétrabutylammonium
TCDI	1,1'-(Thiocarbonyl)diimidazole
TGF- $\alpha$	Tumor Growth Factor $\alpha$ Facteur de croissance transformant $\alpha$
THS	Traitement Hormonal Substitutif
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
TMS	Triméthylsilyle
Ts	Tosyle ( <i>p</i> -toluènesulfonyle)
THF	Tétrahydrofurane
UV	Ultra-Violet
w/v	weight per volume
$\Delta$	Chauffage thermique

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

1 $\alpha$ ,25-(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamine D <sub>3</sub>
1 $\alpha$ ,24,25-(OH) <sub>3</sub> D <sub>3</sub>	1 $\alpha$ ,24,25-Trihydroxyvitamine D <sub>3</sub>
3 $\beta$ -HSD	3 $\beta$ -Hydroxystéroïde Déshydrogénase
4-Hydroxy-ATRA	Acide tout- <i>trans</i> -4-Hydroxyrétinoïque
4-Oxo-ATRA	Acide tout- <i>trans</i> -4-Oxorétinoïque
5 $\alpha$ -R	5 $\alpha$ -Réductase
9- <i>cis</i> -RA	Acide 9- <i>cis</i> -Rétinoïque
16 $\alpha$ -OH-P	16 $\alpha$ -Hydroxyprogesterone
17 $\alpha$ -OH-P	17 $\alpha$ -Hydroxyprogesterone
17 $\beta$ -HSD	17 $\beta$ -Hydroxystéroïde Déshydrogénase
24,25-(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	24,25-Dihydroxyvitamine D <sub>3</sub>
A	Androst-4-ène-3,17-dione
ATRA	All- <i>Trans</i> -Retinoic Acid Acide tout- <i>Trans</i> -Rétinoïque
CI <sub>50</sub>	Concentration Inhibitrice 50
CI <sub>80</sub>	Concentration Inhibitrice 80
CLHP	Chromatographie Liquide Haute Performance
CP	Cancer de la prostate
cpm	count per minute
CYP	Cytochrome P450
CYP1 $\alpha$	1 $\alpha$ -Hydroxylase
CYP5	Thromboxane A <sub>2</sub> Synthase
CYP17	17 $\alpha$ -Hydroxylase-C17,20-lyase
CYP19	Aromatase
CYP24	24-Hydroxylase de la vitamine D <sub>3</sub>
CYP26	4-Hydroxylase de l'acide rétinoïque
CYP51	14 $\alpha$ -Déméthylase
DHEA	Déhydroepiandrosterone
DHT	5 $\alpha$ -Dihydrotestostérone
DTT	1,4-Dithiothréitol
EDTA	Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
G6P	Glucose 6-Phosphate
G6PDH	Glucose 6-Phosphate Déshydrogénase
<sup>3</sup> HA	[1 $\beta$ - <sup>3</sup> H]Androst-4-ène-3,17-dione
HBP	Hyperplasie Bénigne de la Prostate
HHT	Acide 12-Hydroxyheptadéca-5,8,10-trièneoïque
IF	Intensité de Fluorescence

KTC	Kétoconazole
MDA	Malondialdéhyde
MOPS	Acide 4-Morpholinepropanesulfonique
NADP <sup>+</sup>	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
NADPH	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate réduit
P450 17 $\alpha$	17 $\alpha$ -Hydroxylase-C17,20-lyase
P450RAI	4-Hydroxylase de l'acide rétinoïque
PGH <sub>2</sub>	Prostaglandine H <sub>2</sub>
PGI <sub>2</sub>	Prostaglandine I <sub>2</sub>
RA	Retinoic Acid Acide Rétinoïque
RAMBAs	Retinoic Acid Metabolism Blocking Agents Agents Bloquant le Métabolisme de l'Acide Rétinoïque
RAR	Retinoic Acid Receptor
RARE	Retinoic Acid Response Element Elément de Réponse à l'Acide Rétinoïque
RP	Relative Potency
rpm	round per minute
RPMI	Roswell Park Memorial Institute medium
RXR	Retinoic X receptor
SBF	Sérum Bovin Foetal
T	Testostérone
TBA	Acide 2-Thiobarbiturique
TCA	Acide Trichloroacétique
TxA <sub>2</sub>	Thromboxane A <sub>2</sub>
TxA <sub>2</sub> Synthase	Thromboxane A <sub>2</sub> Synthase
TxB <sub>2</sub>	Thromboxane B <sub>2</sub>
TxRAs	Thromboxane A <sub>2</sub> Receptors Antagonists Antagonistes des Récepteurs du Thromboxane A <sub>2</sub>
TxSIs	Thromboxane A <sub>2</sub> Synthase Inhibitors Inhibiteurs de la Thromboxane A <sub>2</sub> Synthase
UV	Ultra-Violet
v/v	volume per volume
VDR	Vitamin D Receptor



# INTRODUCTION



## Chapitre I : LE CANCER DU SEIN

---

Le Cancer du Sein (CS) est une prolifération maligne des cellules épithéliales du sein au niveau canalaire ou lobulaire. L'évolution de la survie au cours du temps est très largement dépendante de la présence ou non de métastases.

### A- EPIDÉMIOLOGIE

Les données épidémiologiques pour l'Europe, l'Allemagne et la France de cette néoplasie sont présentées dans le **Tableau 1**.

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme européenne. En 2004, un cancer sur huit était un CS.<sup>1</sup>

En France, il représente 35,7% de tous les cancers féminins et concerne les femmes jeunes puisque la moitié d'entre elles avaient moins de 61 ans (âge médian) au moment du diagnostic. En 20 ans, le nombre de nouveaux cas a doublé passant de 21.211 (en 1980) à 41.845 cas (en 2000) alors que la mortalité est restée relativement stable, 8.629 décès en 1980 contre 11.637 en 2000. Ce contraste est dû en majeure partie à l'amélioration des traitements et à un diagnostic plus précoce.<sup>2</sup> 75% des nouveaux cas sont diagnostiqués chez des femmes ménopausées.

Actuellement, le taux de survie relative à 5 ans des patientes est de 75% en Europe et de 80% en France. En Europe, en France ainsi qu'en Allemagne, le CS est la première cause de décès par cancer chez la femme.

**Tableau 1** Données épidémiologiques du CS

	Europe*	France**	Allemagne**
Fréquence	27,4%	35,7%	32,2%
Nouveaux Cas	370.000	41.845	47.500
Décès	130.000	11.637	19.000

\*Chiffres de 2004 \*\*Chiffres de 2000

Finalement, dans les pays industrialisés, il existe 12,5% de risque de développer un cancer du sein pour les femmes. On considère que 1 femme sur 10 a eu, a ou aura un cancer du sein dans sa vie.

<sup>1</sup> Boyle, P. *et al.* Ann. Oncol. **2005**, *16*, 481-488.

<sup>2</sup> Trétarre, B. *et al.* BEH **2004**, *44*, 209-211.

Le cancer du sein chez l'homme est très rare et représente 1% de tous les cancers du sein.

## **B- FACTEURS ÉTIOLOGIQUES**

Il est difficile d'expliquer l'origine précise d'un cancer du sein. Toutefois, la probabilité de développer un CS est augmentée par différents facteurs de risques (génétiques, environnementaux...). Cependant la genèse du CS est souvent mal connue et mal définie.

Le sexe féminin apparaît comme le premier facteur de risque dans le développement d'un cancer du sein puisqu'on dénombre 99 cas chez la femme pour 1 cas chez l'homme.

Le risque de développer un cancer du sein augmente avec l'âge. Les deux tiers des CS apparaissent chez les femmes de plus de 50 ans. Plus de 50% des cancers sont observés après 65 ans et près de 10% avant 35 ans. Ainsi, cette pathologie est rare chez les femmes de moins de 35 ans et reste exceptionnelle chez celles de moins de 20 ans.<sup>3</sup>

### **I- ANTÉCÉDENTS PERSONNELS**

15 % des femmes soignées pour un cancer du sein développeront un cancer controlatéral. Une patiente atteinte de maladies fibrokystiques (maladies bénignes du sein) présente un risque deux fois plus élevé d'apparition d'un cancer.

### **II- ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX**

Le risque est multiplié par deux pour les femmes dont la mère ou la sœur (parent au 1<sup>er</sup> degré) sont atteintes d'un CS. Ce risque est un peu moins de deux fois plus élevé chez les femmes dont un parent au second degré (grand-mère) est atteint. Ces cancers surviennent volontiers à un âge précoce puisque au-delà de 50 ans, le risque de développer une maladie familiale est minime. 15 à 20% des femmes font état d'une histoire familiale.<sup>4</sup>

### **III- HÉRÉDITÉ ET FACTEURS GÉNÉTIQUES**

Les formes familiales avec des prédispositions génétiques concernent 5 à 10% des cancers du sein.

Les premières mutations (anomalies) de gène ont été identifiées au niveau du gène p53, gène permettant après l'arrêt du cycle cellulaire, la réparation de l'acide désoxyribonucléique

---

<sup>3</sup> [www.cancerdusein.org](http://www.cancerdusein.org)

<sup>4</sup> Puddu, M. *et al.* IPH/EPI reports **2004**, 2005-001, 1-245. [www.iph.fgov.be/epidemio/epiftr/crospfr/sein\\_fr.pdf](http://www.iph.fgov.be/epidemio/epiftr/crospfr/sein_fr.pdf)

(ADN) ou le déclenchement de l'apoptose des cellules c'est-à-dire leur mort programmée. Ensuite, plusieurs gènes de prédisposition au CS ont été identifiés : BRCA1 (BREast CAncer, localisé sur le chromosome 17q21), BRCA2 (localisé sur le chromosome 13q12.3) et BRCA3 (localisé sur le chromosome 13q21).

45 % des CS héréditaires sont dus à une mutation du gène BRCA1. A l'état normal, les BRCA, présents chez tous les individus, sont des gènes « suppresseurs de tumeur », empêchant les cellules de se diviser de façon anarchique. En effet, BRCA1 possède la capacité de contrôler les divisions cellulaires ainsi que l'apoptose et permet de maintenir l'intégrité du génome.

La présence d'un gène muté (BRCA1 ou 2) n'implique pas l'apparition de cancer du sein et/ou de l'ovaire, il en augmente seulement les risques.<sup>4</sup>

Plus récemment, deux nouveaux gènes ont été également mis en évidence : (i) EMSY qui inhiberait l'activité du gène normal BRCA2<sup>5</sup> et (ii) CHEK2, dont la mutation doublerait le risque de cancer du sein indépendamment d'éventuels antécédents familiaux.

#### IV- FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

La part de ces facteurs dans l'apparition des CS reste très controversée pour certains d'entre eux :

- ✓ De hautes doses de radiations ionisantes augmentent le risque de CS et ce risque est d'autant plus grand si cette exposition a eu lieu avant l'âge de 20 ans. Par contre, le rayonnement UV (Ultra-violet) n'aurait pas d'incidence sur le CS.<sup>4</sup>
- ✓ Le risque lié à la consommation d'alcool est fonction de la quantité d'alcool consommée (la limite à ne pas dépasser est de 2 verres par jour, soit 20 g d'alcool pur).<sup>6</sup> L'effet du tabac sur le CS est plus difficile à prouver puisque les études sont souvent contradictoires.<sup>4,7</sup>
- ✓ L'obésité augmente le risque chez les femmes post-ménopausées où on observe un taux sérique élevé d'estrogènes. Ces estrogènes proviennent de la conversion des androgènes surrénaliens au niveau des tissus adipeux.<sup>8</sup>

<sup>5</sup> Hugues-Davies, L. *et al.* Cell **2003**, 115, 523-535.

<sup>6</sup> Smith-Warner, S.A. *et al.* JAMA **1998**, 279, 535-540.

<sup>7</sup> Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Br. J. Cancer **2002**, 87, 1234-1245.

<sup>8</sup> Den Tonkelaar, I. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. **2000**, 92, 179-181.

- ✓ L'alimentation : son rôle est controversé dans l'étiologie du CS. Le lien direct entre consommation de graisses et risque de cancer n'est pas prouvé ; il semble que la quantité totale d'énergie ingérée soit plus déterminante. Toutefois, un régime alimentaire riche en lipides et protides (graisses animales, viande rouge) jouerait un rôle par l'augmentation des masses adipeuses (corrélation avec l'obésité, cf. ci-dessus).<sup>4,9</sup>

## V- FACTEURS HORMONAUX

Le dénominateur commun de ces facteurs est une exposition accrue aux estrogènes. Parmi ces facteurs de risque, nous pouvons citer :

- ✓ une puberté précoce (<12 ans), une ménopause tardive (≥55ans).<sup>8</sup>
- ✓ une première grossesse tardive (risque plus élevé si la femme est âgée de plus de 30 ans), une nulliparité.<sup>8</sup>
- ✓ des taux élevés de prolactine et d'estrogènes.<sup>8</sup>
- ✓ le traitement hormonal substitutif (THS) : la prescription d'un THS, après l'analyse des grandes études épidémiologiques (Women Health Initiative 2002, Million Women Study 2003, E3N 2005...), impose un regard critique de son utilisation à grande échelle. L'étude E3N (branche française de l'étude européenne EPIC qui suit plus de 500.000 personnes dans 10 pays afin de tenter d'identifier les risques de cancers liés aux modes de vie) confirme que le TSH augmente bien le risque de CS chez la femme ménopausée, y compris en cas de prescriptions de courte durée (moins de deux ans). Cependant, une seule association, estrogènes percutanés plus progestérone micronisée, semble ne pas induire d'augmentation du risque (du moins à court terme). En conséquence depuis 2004-2005, plusieurs recommandations issues de l'Afssaps précisent les domaines d'utilisation des THS, afin de préserver au maximum la santé publique.<sup>10</sup>

---

<sup>9</sup> Cho, E. *et al.* J. Natl. Cancer Inst. **2003**, 95, 1079-1085.

<sup>10</sup> [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)

Il convient d'établir, au cas par cas, le rapport bénéfices/risques d'un traitement hormonal substitutif et il convient de rechercher la dose minimale efficace et de proposer un traitement avec une durée la plus courte possible.

- ✓ l'utilisation de contraceptifs oraux : il est difficile d'évaluer l'influence réelle de la contraception estro-progestative sur le risque de CS. Toutefois, selon les résultats d'une enquête du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), les contraceptifs estro-progestatifs sont des cancérogènes du groupe 1. Les chercheurs ont observé une légère augmentation du risque du CS chez les utilisatrices actuelles et récentes (durée <10 ans).<sup>11</sup>

A contrario, il existe des facteurs protecteurs possibles ou probables vis-à-vis du CS :

Une première grossesse précoce (<20 ans), un nombre important de grossesses diminue le risque de développer un cancer du sein. De plus, il est prouvé que l'allaitement maternel diminue la survenue d'un CS.<sup>3</sup>

D'après une étude menée aux Etats-Unis, la consommation d'aspirine hebdomadaire pendant 6 mois diminuerait de 20% le risque de cancer du sein. Toutefois, d'autres études doivent être menées pour confirmer cet effet et envisager une nouvelle indication thérapeutique de l'aspirine.<sup>12</sup>

La vitamine A et les caroténoïdes, la vitamine D et le calcium joueraient un rôle protecteur dans le CS.<sup>4</sup> L'utilisation des phytoestrogènes fait l'objet actuellement d'une étude menée par l'Afssaps.<sup>10</sup>

---

<sup>11</sup> [www.iarc.fr](http://www.iarc.fr)

<sup>12</sup> Terry, M.B. *et al.* JAMA **2004**, 291, 2433-2440.

## C– CANCER DU SEIN ET ESTROGÈNES

### I- DÉVELOPPEMENT DE LA GLANDE MAMMAIRE, ESTROGÈNES ET CS

Le sein est une glande exocrine qui se développe au cours de la vie de la femme, du stade fœtal à la ménopause, sous l'influence d'hormones sexuelles (progestérone et estrogènes) et de facteurs de croissance tels que le TGF- $\alpha$  (Facteur de croissance transformant  $\alpha$ ) lors de la grossesse. A l'issue d'une première grossesse, son développement s'achève et le tissu mammaire reste stable jusqu'à la ménopause où il régresse avec l'arrêt de la production des estrogènes par les ovaires. Le tissu mammaire est donc en évolution permanente (cellules en croissance et en différenciation) le rendant plus sensible aux altérations de l'ADN et aux facteurs extérieurs lors de la division des cellules. L'ADN peut être ainsi altéré par l'effet de différents facteurs (radiations, hérédité, toxines, hormones...), et toutes les modifications (mutations) générées sont susceptibles d'entraîner un processus de cancérisation (phase d'initiation, puis de promotion). Les estrogènes apparaissent donc comme l'un des facteurs augmentant le risque de CS puisque une exposition prolongée aux estrogènes (règles précoces, ménopause tardive) implique un allongement de la période d'instabilité du tissu mammaire avec une augmentation des divisions cellulaires et donc une augmentation du risque d'altération de l'ADN. De plus, les estrogènes sont métabolisés en catéchols puis en quinones qui endommageraient directement l'ADN.<sup>13</sup> Les estrogènes constitueraient donc des promoteurs de la cancérogenèse.

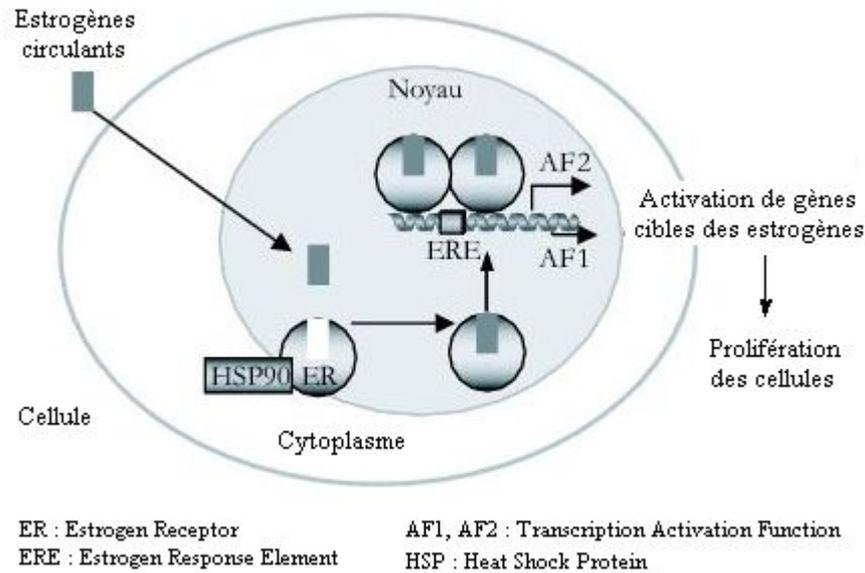
Il y a plus de 100 ans, G.T. Beatson<sup>14</sup> a mis en évidence le lien entre le cancer du sein et le rôle des estrogènes, par la rémission d'un cancer du sein après castration chirurgicale (ablation des ovaires). Bien plus tard, la présence de récepteurs des estrogènes (RE) a été découverte au niveau des tumeurs. En effet, il existe deux catégories de CS : les cancers du sein hormonoindépendants et les cancers du sein hormonodépendants. Ces derniers sont les plus répandus chez les femmes préménopausées (la moitié des cancers du sein) et post-ménopausées ( $\frac{2}{3}$  des CS).<sup>15</sup> La croissance du CS est alors dépendante d'une stimulation hormonale par le biais des estrogènes. Ils sont donc des modulateurs de la mitogenèse.

---

<sup>13</sup> Miller, W.R. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. **2004**, *18*, 1-32.

<sup>14</sup> Beatson, G.T. Lancet **1896**, *2*, 104-107.

<sup>15</sup> Brodie, A.M.H. *et al.* Steroids **2000**, *65*, 171-179.



**Schéma 1** : Mécanisme d'action des estrogènes au niveau cellulaire

Les estrogènes (E) se lient aux récepteurs des estrogènes (RE), l'ensemble est ensuite phosphorylé et l'HSP90 (Heat Shock Protein) se dissocie du récepteur. L'HSP 90 est une protéine associée à une sous-unité du récepteur des estrogènes. Le complexe estrogène-récepteur se dimérise et devient ainsi actif. Lors de cette dimérisation, le complexe E-RE active des fonctions de transcription AF1 et AF2 nécessaires au déclenchement de la transcription des gènes cibles. Le dimère se fixe à l'ADN sur une séquence spécifique, l'élément de réponse aux estrogènes (ERE : Estrogen Response Element). Ce complexe E-RE-ERE induit la transcription de gènes spécifiques, augmentant ainsi la production d'acide ribonucléique messager (ARNm) qui engendre la synthèse d'enzymes, de facteurs de croissance (TGF- $\alpha$ , EGF : facteur de croissance de l'épithélium) nécessaires au développement des cellules saines ou cancéreuses (**Schéma 1**).<sup>16</sup> Les estrogènes tiennent donc un rôle clé dans la multiplication des cellules mammaires.

<sup>16</sup> De Crémoux, P. *et al.* Bull. Cancer **2004**, *91*, 917-927.

## II- BIOSYNTHESE DES ESTROGENES

La biosynthèse des estrogènes (estrone, estradiol) s'effectue dans différents tissus et organes : le placenta, l'ovaire, le cerveau, le tissu adipeux, le foie, les muscles, le sein normal et tumoral.<sup>15</sup> Ces estrogènes résultent essentiellement de la transformation d'androgènes (androst-4-ène-3,17-dione et testostérone) par une enzyme, l'aromatase.

Avant la ménopause, la production s'effectue essentiellement au niveau de la granulosa des follicules ovariens et du placenta pour les femmes enceintes. La production ovarienne représente 60% des estrogènes et est stimulée par les hormones hypophysaires : l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH) qui induisent la synthèse de l'aromatase. L'ovaire est donc sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les 40% d'estrogènes restants sont synthétisés par les tissus périphériques (tissus adipeux, muscles, foie).<sup>17</sup>

Après la ménopause, l'ovaire cesse ses fonctions et les tissus périphériques, notamment les tissus adipeux et les muscles, deviennent la première source d'estrogènes circulants (majoritairement l'estrone),<sup>18</sup> par aromatisation d'androgènes surrénaliens. La majorité d'estrone (E1) issue de l'aromatase est convertie par l'estrone sulfotransférase (EST) en estrone sulfate (E1S), qui devient alors dans le sang et les tissus un réservoir d'estrogènes.<sup>19</sup> Le taux d'estrogènes circulants est plus faible que chez la femme non ménopausée.<sup>17</sup>

Chez la femme ménopausée, les deux voies principales de biosynthèse des estrogènes dans les tissus périphériques sont résumées sur le **Schéma 2** (p.18). La voie de l'aromatase transforme l'androgène surrénalien, l'androstènedione (A) en estrone (E1) et la voie de la sulfatase (STS) convertit l'estrone sulfate en estrone. L'étape finale est la transformation, par la 17 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (17 $\beta$ -HSD), de l'estrone en estradiol (E2) qui est biologiquement l'estrogène le plus actif.

Dans les tissus mammaires cancéreux, chez les patientes ménopausées on constate une forte concentration en estrogènes. Cette concentration serait supérieure à celle des estrogènes circulants.<sup>20a-b</sup> Cette source intratumorale d'estrogènes pourrait alors être importante dans la

<sup>17</sup> Hamilton, A. *et al.* *Oncology* **2001**, *15*, 965-972.

<sup>18</sup> Brodie, A. *Trends Endocrinol. Metab.* **2002**, *13*, 61-65.

<sup>19</sup> Wood, P.M. *et al.* *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2005**, *94*, 123-130.

<sup>20</sup> (a) Chetrite, G.S. *et al.* *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2000**, *72*, 23-27. (b) Geisler, J. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2003**, *86*, 245-253.

stimulation de la prolifération cellulaire.<sup>21</sup> En général, les cellules cancéreuses possèdent l'ensemble du matériel enzymatique (aromatase, 17 $\beta$ -HSD, STS) pour cette production d'estrogènes locale. Ainsi, des expériences de xénogreffes ont démontré le rôle de l'aromatase dans cette synthèse intratumorale d'estrogènes.<sup>22</sup> L'aromatase est détectée dans  $\frac{2}{3}$  des CS. Il apparaît que les tumeurs transfectées par l'aromatase possèdent une concentration plus importante en estrogènes et se développent plus vite que les tumeurs ne possédant pas l'enzyme. D'autres auteurs<sup>20,23a-b</sup> ont montré que l'action de l'aromatase fournirait une partie des estrogènes intracellulaires et que l'action d'une autre enzyme, la sulfatase, sur l'estrone sulfate, permettrait constituer un pool de réserve d'estrogènes. Ceci s'appuie notamment sur le fait que l'activité de l'aromatase semble inférieure à celle de l'estrone sulfatase.<sup>17</sup> De plus, EIS est une forme prédominante des estrogènes circulants et a été aussi détecté dans les tissus cancéreux. Ces travaux ont conduit des chercheurs à développer des inhibiteurs de STS<sup>24</sup> mais aussi des inhibiteurs mixtes STS/aromatase.<sup>19,25</sup>

---

<sup>21</sup> Santen, R.J. *et al.* J. Clin. Endocrinol. Metab. **1994**, *79*, 627-632.

<sup>22</sup> Yue, W. *et al.* Cancer Res. **1998**, *58*, 927-932.

<sup>23</sup> (a) Pasqualini, J.R. *et al.* J. Steroid Biochem. **1989**, *34*, 155-163. (b) Pasqualini, J.R. *et al.* J. Steroid Biochem. Mol. Biol. **2005**, *93*, 221-236.

<sup>24</sup> Ahmed, S. *et al.* Curr. Med. Chem. **2002**, *9*, 263-273.

<sup>25</sup> Woo, L.W.L. *et al.* J. Med. Chem. **2003**, *46*, 3193-3196.

Surrénales



Plasma (circulation)

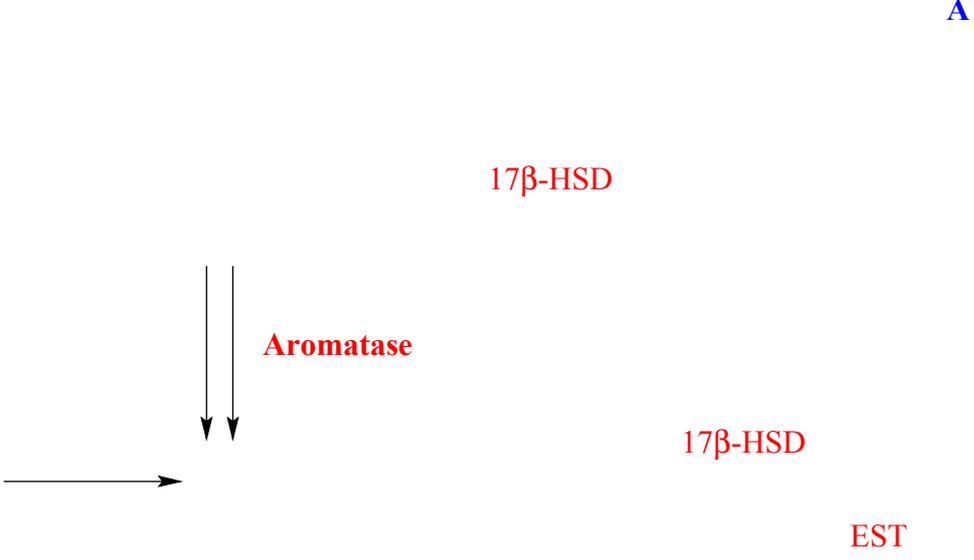


Tissus  
périphériques

**STS**







---

A : Androstènedione ; T : Testostérone ; E1 : Estrone ; E2 : Estradiol  
17 $\beta$ -HSD : 17 $\beta$ -Hydroxystéroïde déshydrogénase  
STS : Stéroïde sulfatase  
EST : Estrone sulfotransférèse



**Schéma 2** : Biosynthèse des estrogènes au sein des tissus périphériques après ménopause

La testostérone (T) peut être directement transformée en estradiol par aromatisation. Le taux de A est quatre fois supérieur à celui de la T et A possède plus d'affinité vis-à-vis de l'aromatase, rendant ainsi la voie T-E2 mineure.<sup>26</sup>

---

<sup>26</sup> Lønning, P.E. *Endocr. Relat. Cancer* **2004**, *11*, 179-189.

## **D- TRAITEMENTS**

### **I- TRAITEMENTS NON MÉDICAMENTEUX**

La chirurgie et la radiothérapie sont des traitements dits loco-régionaux puisqu'ils agissent localement sur les cellules cancéreuses du sein.

La chirurgie regroupe la mastectomie (chirurgie radicale) qui correspond à l'ablation du sein et la tumorectomie (chirurgie conservatrice) qui permet l'ablation de la tumeur avec le tissu proche. Ces deux méthodes s'accompagnent très souvent d'un curage axillaire c'est-à-dire l'ablation de quelques ganglions lymphatiques axillaires. Après mastectomie, une chirurgie reconstructrice, visant à restaurer l'apparence esthétique, peut être proposée aux patientes.

La radiothérapie (rayons X de haute énergie) consiste le plus souvent à irradier le lit tumoral après chirurgie conservatrice. Dans le cadre du traitement conservateur, une curiethérapie interstitielle peut être mise en place en per-opératoire. Elle consiste à introduire des gaines vectrices contenant des sources radioactives (iridium, césium). La source d'irradiation se présente alors sous forme de fils ou d'aiguilles. Cette technique permet de délivrer de fortes doses d'irradiation localement en épargnant les tissus sains.<sup>27</sup>

### **II- TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX**

La chimiothérapie et l'hormonothérapie, tout comme la radiothérapie citée précédemment, sont utilisées généralement en traitement adjuvant de la chirurgie (traitement complémentaire). Parfois, ces traitements sont réalisés avant chirurgie, on parle alors de traitements néoadjuvants. La chimiothérapie et l'hormonothérapie sont des traitements systémiques essentiels dans le cas du CS qui est un cancer à haut risque métastatique. Plus récemment, est apparu un nouveau traitement adjuvant, l'immunothérapie. Seule ou en combinaison avec un agent de chimiothérapie, elle est une alternative aux autres traitements médicamenteux.

#### **1- La chimiothérapie**

<sup>27</sup> Clippe, C. *et al.* Rev. Prat. **2003**, 53, 187-198.

Le plus souvent, la chimiothérapie est effectuée par cycle, environ 3 à 4 semaines après une chirurgie.

Elle utilise des agents cytotoxiques dans le but de détruire les cellules cancéreuses, de freiner leur prolifération et d'éviter la dissémination des métastases. Ces agents agissent selon différents mécanismes : inhibition de la division cellulaire, inhibition de la production de protéines nécessaires à la survie de la cellule, blocage de la synthèse de l'ADN.

Des essais cliniques ont démontré que l'administration d'un seul agent cytotoxique (monochimiothérapie) était parfois insuffisant et qu'il était préférable d'employer un cocktail de molécules (polychimiothérapie). Les cytotoxiques les plus fréquemment utilisés dans le CS sont : la doxorubicine ou adriamycine (Adriblastine<sup>®</sup>), l'épirubicine (Farmorubicine<sup>®</sup>), le cyclophosphamide (Endoxan<sup>®</sup>), le 5-fluorouracile (Fluorouracile ICN, 5-FU), le méthotrexate (Méthotrexate<sup>®</sup>).

Parmi les associations de médicaments, les protocoles les plus fréquemment administrés sont : le FAC associant 5-FU, adriamycine et cyclophosphamide et le FEC (l'épirubicine remplace l'adriamycine). Il existe d'autres combinaisons comme l'association AC (adriamycine et cyclophosphamide) et le cocktail CMF associant cyclophosphamide, méthotrexate et 5-FU.

Une classe plus récente, les taxanes, a modifié l'évolution des traitements du CS notamment métastatique. Le paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>) est indiqué dans le traitement des cancers du sein métastatiques (en polychimiothérapie de première intention avec le trastuzumab, en monochimiothérapie de seconde intention) et le docétaxel (Taxotère<sup>®</sup>) est également utilisé dans le traitement du CS métastatique après échec d'un traitement cytotoxique (en monochimiothérapie) et en situation métastatique à un stade débutant (en polychimiothérapie, avec soit la doxorubicine soit la capécitabine).<sup>28</sup> De plus, le groupe pharmaceutique Aventis a annoncé, en mars 2004, le dépôt de la demande d'enregistrement du Taxotère<sup>®</sup> pour le traitement du cancer du sein à un stade précoce c'est-à-dire un traitement adjuvant du CS non métastasé mais avec envahissement ganglionnaire. De plus, le protocole FAC largement utilisé depuis 25 ans dans le monde est en passe d'être remplacé par le protocole TAC associant docétaxel, adriamycine et cyclophosphamide.

En **Annexe 1** (p.413), sont regroupées les structures des molécules utilisées en chimiothérapie.

## **2- L'hormonothérapie**

---

<sup>28</sup> Cohen, Y. Abrégés de Pharmacologie 1997; pp 437.

Ce traitement de choix est envisageable pour les CS hormonosensibles possédant des récepteurs des estrogènes positifs (RE+) au niveau tumoral. L'objectif est de supprimer ou de diminuer le rôle prépondérant des estrogènes sur la prolifération des cellules cancéreuses. De ce fait, deux principales stratégies ont été développées : le blocage des récepteurs des estrogènes et le blocage de la synthèse des estrogènes.

## **2-1- Blocage de l'action des estrogènes au niveau de leurs récepteurs**

Ce blocage requiert l'utilisation d'antiestrogènes, classés en deux catégories, les SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators) et les SERDs (Selective Estrogen Receptor Downregulators). Ce traitement adjuvant est administré en première intention, chez les femmes ménopausées.

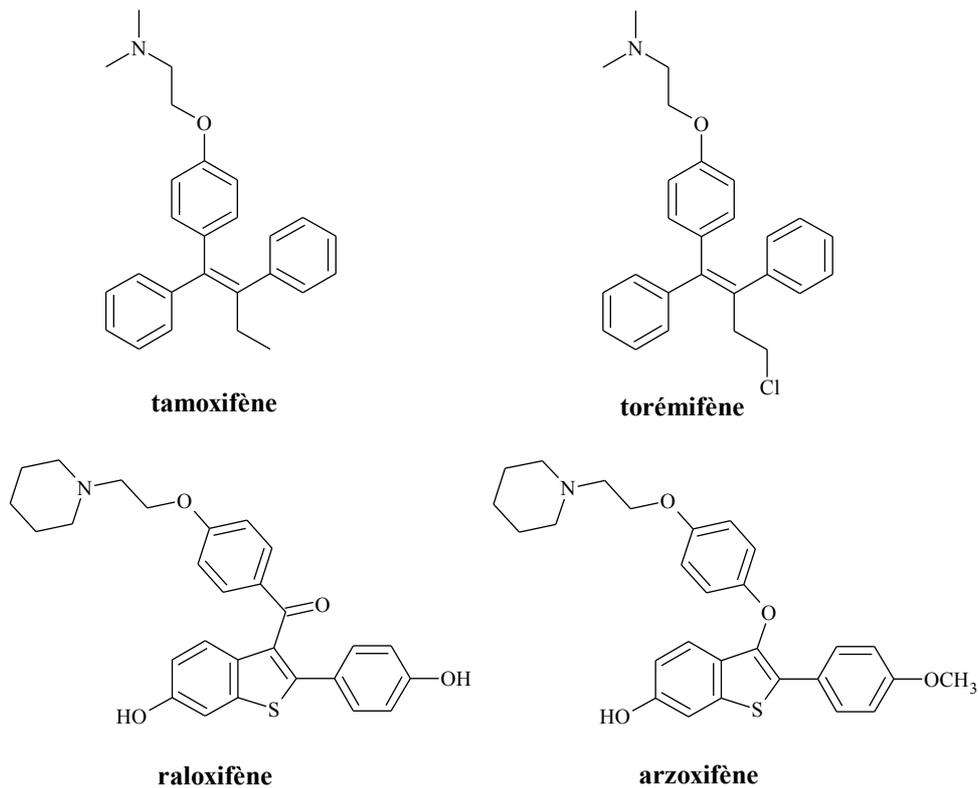
Les SERMs sont des puissants antagonistes des RE avec une activité agoniste partielle. Le premier SERMs et le plus utilisé est le tamoxifène (Nolvadex®). Il se lie de manière compétitive aux RE et sa liaison entraîne une inhibition de la transcription des gènes régulés par les estrogènes (effet antagoniste), empêchant ainsi la prolifération des cellules.<sup>29</sup> Le torémifène (Fareston®), autre SERM, est également sur le marché depuis 2000. D'autres molécules sont en cours d'évaluation, que ce soit l'arzoixifène (traitement du CS) et le raloxifène (traitement et prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées).<sup>29,30</sup> Une étude vient de confirmer que le raloxifène (Evista®) réduit le risque de CS après ménopause chez les femmes présentant une ostéoporose (**Figure 1**).<sup>31</sup>

---

<sup>29</sup> Howell, S.J. *et al.* Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. **2004**, *18*, 47-66.

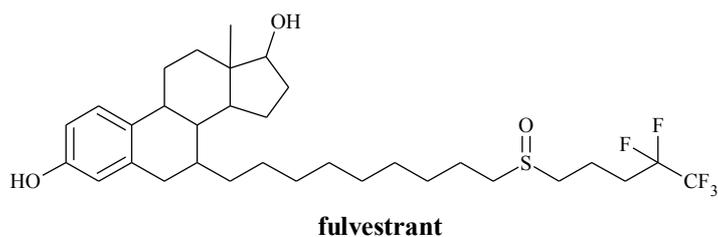
<sup>30</sup> Meegan, M.J. *et al.* Curr. Med. Chem. **2003**, *10*, 181-210.

<sup>31</sup> [www.asco.org/ac/1,1003,\\_12-022138,00.asp](http://www.asco.org/ac/1,1003,_12-022138,00.asp)



**Figure 1** : Principaux SERMs

Les SERDs<sup>29</sup> sont des antagonistes purs aux RE donc sans aucune activité agoniste. Ils sont plus récents que les SERMs et il existe actuellement qu'une seule molécule sur le marché le fulvestrant (Faslodex<sup>®</sup>) indiqué en traitement de seconde intention du CS hormonodépendant, dans les formes localement avancées ou métastatiques chez la femme ménopausée (**Figure 2**). Il se lie aux récepteurs et entraîne ensuite leur morcellement (dégradation).



**Figure 2** : Structure d'un SERD

## 2-2- Blocage de la biosynthèse des estrogènes

Plusieurs stratégies peuvent être envisagées pour arrêter la production des estrogènes. Il s'agit d'inhiber soit la 17 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1, soit l'estrone sulfatase, soit l'aromatase. De nombreux groupes développent des structures inhibitrices de la 17 $\beta$ -HSD<sup>32</sup> ou de la STS.<sup>24,33a-c</sup> Des inhibiteurs mixtes STS/aromatase sont également en cours d'étude.<sup>19,25</sup>

Depuis plus de 25 ans, les inhibiteurs de l'aromatase sont utilisés dans le traitement des CS hormonodépendants. Ceux de troisième génération, anastrozole, létrozole et exémestane ont démontré une grande spécificité d'action et ont prouvé leur efficacité dans le traitement des cancers du sein après échec ou intolérance au tamoxifène.<sup>15,34</sup> Récemment des études randomisées contre le tamoxifène ont démontré leur supériorité.<sup>35</sup> Ainsi, l'anastrozole et le létrozole ont obtenu en 2000-2001 l'autorisation d'être administrés en première ligne pour le traitement du CS métastatique chez les femmes ménopausées.<sup>36,37</sup> La prééminence du tamoxifène est ainsi bousculée d'autant que ce dernier possède de sérieux effets secondaires tels que l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre.

L'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase n'est effective que pour les femmes ménopausées puisque, avant ménopause, les estrogènes proviennent des ovaires qui sont sous le contrôle des hormones hypophysaires (FSH-LH). Ainsi, une diminution de la production des

<sup>32</sup> Poirier, D. *Curr. Med. Chem.* **2000**, *10*, 453-477.

<sup>33</sup> Billich, A. *et al. J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2000**, *73*, 225-235. (b) Golob, T. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3941-3953. (c) Purohit, A. *et al. J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2003**, *86*, 423-432.

<sup>34</sup> Santen, R.J. *Steroids* **2003**, *68*, 559-567.

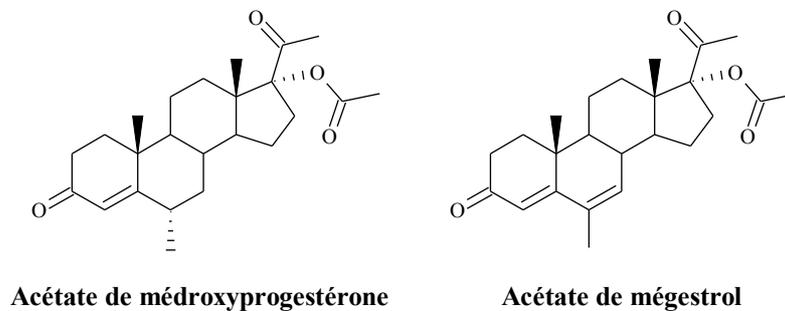
<sup>35</sup> Howell, A. *et al. J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2005**, *93*, 237-247.

<sup>36</sup> Kerbrat, P. *et al. Bull. Cancer* **2000**, *87*, 31-40.

<sup>37</sup> Lucchi-Angellier, E. *Rev. Med. Interne* **2001**, *22*, 1213-1224.

estrogènes entraînerait un rebond de cette production par des mécanismes de rétrocontrôle. Ce phénomène n'a pas lieu après ménopause puisque les tissus périphériques, source des estrogènes, ne dépendent pas de ce système. Les structures et le mode d'action des inhibiteurs de l'aromatase seront exposés dans le chapitre suivant.

Les progestatifs comme l'acétate de médroxyprogestérone (Farlutal®) et l'acétate de mégestrol (Mégace®) sont également utilisés pour le traitement du CS (**Figure 3**). Leur mécanisme d'action reste complexe et ils provoquent de nombreux effets indésirables graves tels que des risques de thrombophlébite et d'embolie pulmonaire.<sup>36</sup> C'est pourquoi, ils sont plutôt utilisés en traitement de 3<sup>ème</sup> intention.



**Figure 3 :** Les progestatifs

### 3- L'immunothérapie

Depuis 4 ans, une nouvelle voie de traitement est apparue avec pour le moment un seul représentant sur le marché, le trastuzumab (Herceptine®). C'est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain, HER2 (ou c-erbB-2). Ces récepteurs sont surexprimés dans 25-30% des cancers du sein métastatiques, contribuant ainsi à la prolifération des cellules.<sup>38</sup> Le trastuzumab exerce un blocage sélectif des récepteurs HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor-2) entraînant une inhibition de la prolifération cellulaire et il stimule également une réponse immunitaire conduisant à la destruction des cellules tumorales. Les patientes ayant des tumeurs surexprimant les HER2

<sup>38</sup> Lo, S. *et al.* Surg. Oncol. **2003**, *12*, 277-287.

sont souvent résistantes aux thérapies conventionnelles (cas de résistance au tamoxifène). L'immunothérapie devient alors une alternative intéressante, en monothérapie de troisième intention, en polythérapie de première intention en association avec soit le paclitaxel soit le docétaxel, dans les formes métastatiques de CS avec surexpression tumorale de HER-2.

---

## Chapitre II : L'AROMATASE ET SES INHIBITEURS

### A- L'AROMATASE

#### I- RÔLE DE L'AROMATASE

L'aromatase est une enzyme qui catalyse la dernière étape de la biosynthèse des estrogènes à partir d'androgènes. Cette biotransformation permet, par une décarboxylation du C-19 et une aromatisation du cycle A des androgènes (androst-4-ène-3,17-dione et testostérone), de produire les estrogènes (estrone et estradiol) (**Schéma 1**).

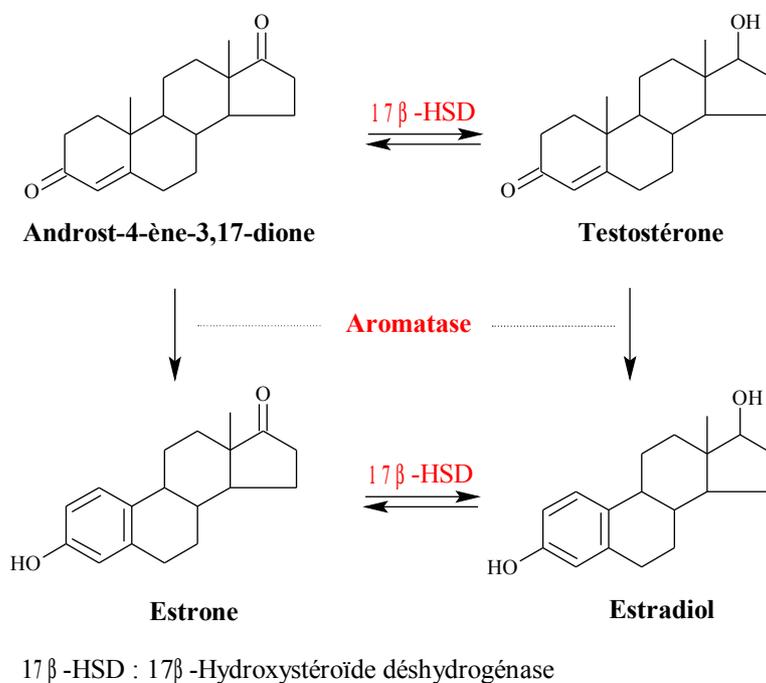


Schéma 1 : Biosynthèse des Estrogènes

L'aromatase est donc une des enzymes de la stéroïdogénèse (cf. **Annexe 2** p.415) qui permet au départ du cholestérol de produire les stéroïdes et les corticoïdes nécessaires au corps humain.

L'aromatase s'exprime dans différents tissus du corps humain : les ovaires, le placenta, le cerveau au niveau de l'hypothalamus et de l'hippocampe, le tissu mammaire, les tissus adipeux et osseux, les muscles.<sup>39</sup>

Avant la ménopause, l'activité de l'aromatase s'exerce préférentiellement au niveau des ovaires constituant ainsi la principale source des estrogènes. Après la ménopause, l'aromatase exerce son action au niveau des tissus périphériques notamment les tissus adipeux et les muscles. De plus, il existe une aromatase intratumorale détectée dans  $\frac{2}{3}$  des CS.<sup>17</sup>

*L'objectif et l'intérêt des inhibiteurs de l'aromatase sont de réduire les apports en estrogènes des cellules tumorales estrogéno-dépendantes chez les femmes ménopausées.*

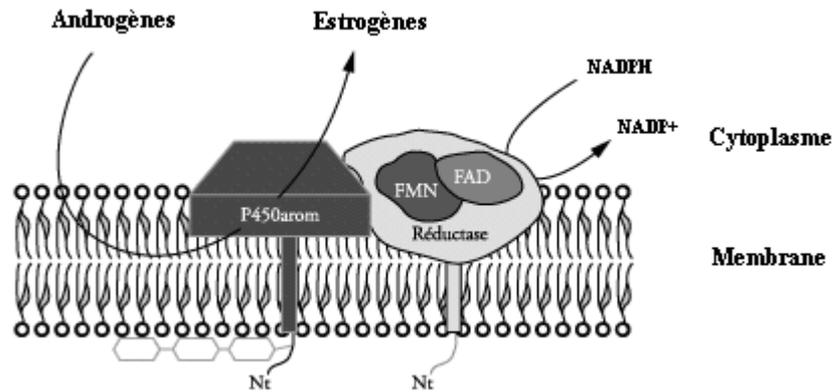
## **II- STRUCTURE DE L'AROMATASE**

L'aromatase, produit du gène CYP19 porté par le chromosome 15q21-2,<sup>12</sup> est une monooxygénase appartenant à la superfamille des cytochromes P450. On lui prête plusieurs dénominations : aromatase, CYP19, P450arom, estrogène synthase. C'est un complexe enzymatique constitué de deux entités : une hémoprotéine à cytochrome P450 appelée aromatase et une flavoprotéine, la NADPH-cytochrome P450 réductase. Ces deux protéines sont ancrées dans la membrane du réticulum endoplasmique par des résidus N-terminaux (Nt). De plus, leur insertion est assurée par un phospholipide (**Schéma 2**).<sup>39,40</sup>

---

<sup>39</sup> Auvray, P. *et al.* Bull. Cancer **2000**, 87, 7-22.

<sup>40</sup> Backes, W.L. *et al.* Pharmacol. Ther. **2003**, 98, 221-233.



**Schéma 2** : Représentation du complexe enzymatique de l'aromatase au sein du réticulum endoplasmique

L'hémoprotéine est formée d'une partie héminique (noyau porphyrine + Fer) et d'une apoprotéine qui confère une spécificité au système vis-à-vis du substrat. Le fer est lié à l'apoprotéine par un résidu cystéinyle (**Annexe 3** p.416). Au sein de ce système, il existe une poche hydrophobe capable d'accueillir le substrat.

La flavoprotéine est formée de flavine mononucléotide (FMN) et de flavine adénine dinucléotide (FAD) et permet le transfert au cytochrome P450arom des électrons nécessaires à la réaction enzymatique (**Annexe 3**). Le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit (NADPH) est la source de ces électrons (**Schéma 2**).

L'aromatase humaine n'a pas de structure cristallographique 3D connue car il est difficile de purifier cette enzyme membranaire. Grâce aux techniques d'alignement de séquences protéiques, de modélisation moléculaire, de mutagenèse dirigée, plusieurs modèles tridimensionnels de l'aromatase ont été construits à partir des données cristallographiques d'autres cytochromes P450 issus de bactéries tels que P450cam,<sup>41</sup> P450terp,<sup>42</sup> P450bm3.<sup>43</sup> Un autre modèle a également été élaboré à partir de la structure 3D d'un cytochrome P450 mammifère, le CYP2C5 du lapin.<sup>44</sup> Malheureusement, ces différents modèles restent

<sup>41</sup> Laughton, C.A. *et al.* J. Steroid Biochem. Mol. Biol. **1993**, *44*, 399-407.

<sup>42</sup> Graham-Lawrence, S. *et al.* Protein Sci. **1995**, *4*, 1065-1080.

<sup>43</sup> Kao, Y-C. *et al.* Cancer Res. **1996**, *56*, 3451-3460.

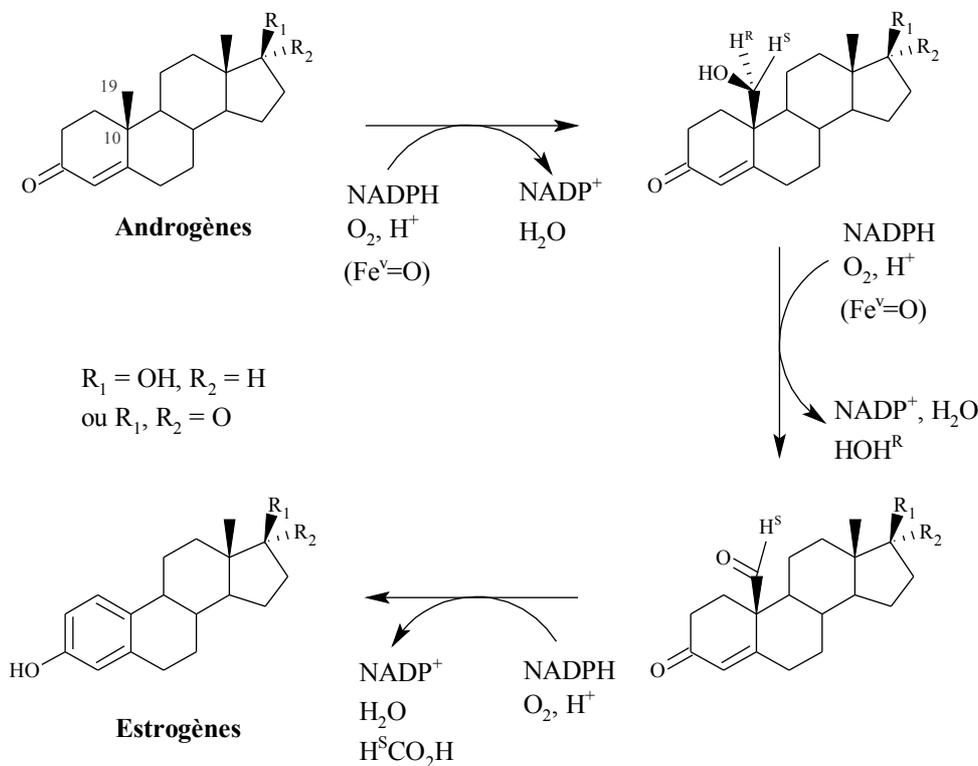
<sup>44</sup> Logé, C. *et al.* J. Enz. Inhib. Med. Chem. **2005**, sous presse.

perfectibles car le pourcentage d'identité entre l'aromatase et les autres cytochromes P450 utilisés comme modèle, reste trop faible (< 20%).

### III- MÉCANISME D'ACTION DE L'AROMATASE

Le mécanisme de biotransformation des androgènes en estrogènes se décompose en trois principales étapes et nécessite l'utilisation de 3 moles de NADPH et 3 moles d'oxygène.<sup>39</sup> La partie héminique du cytochrome active l'oxygène pour permettre sa fixation sur le substrat. Les deux premières étapes sont des hydroxylations au niveau du C-19 méthyle et la dernière étape est l'aromatisation du cycle A des androgènes (**Schéma 3**).<sup>45,46</sup>

La première oxydation s'effectue sur le C-19 avec formation du dérivé 19-hydroxylé. La seconde hydroxylation implique la perte de l'hydrogène 19-Pro-R avec rétention de l'atome d'oxygène en C-19 pour fournir l'aldéhyde correspondant. Deux hypothèses peuvent expliquer ces observations : soit une déshydratation d'un intermédiaire 19-*gem*-diol, soit l'élimination directe de l'hydrogène 19-Pro-R à partir du dérivé 19-hydroxylé (carbinol). La dernière étape permet l'élimination du groupe formyle en C-10 et l'aromatisation du cycle A (**Schéma 3**).



<sup>45</sup> Oh, S.S. *et al.* J. Steroid Biochem. Mol. Biol. **1993**, *44*, 389-397.

<sup>46</sup> Brodie, A.M.H. *et al.* J. Steroid Biochem. Mol. Biol. **1998**, *66*, 1-10.

### Schéma 3 : Schéma général du mécanisme d'action

Le mécanisme de cette dernière étape a fait l'objet de nombreuses études<sup>41,47a-e</sup>. M. Recanatini *et al.*<sup>48</sup> ont décrit dans un article les différentes hypothèses possibles. Il en ressort que le désaccord réside notamment dans la nature de l'espèce que forme l'oxygène et le fer de l'hème.

Parmi ces hypothèses, la théorie de M. Akhtar *et al.*<sup>47a</sup> fait intervenir une espèce peroxyde de l'hème (Fe-O-OH) : une 2,3-énolisation aurait lieu sur le dérivé aldéhydique de départ puis une attaque nucléophile du peroxyde sur l'aldéhyde conduirait à un peroxyhémiacétal. Un réarrangement permettrait le clivage de la liaison C-10/C-19 avec formation d'acide formique et permettrait l'élimination du proton H1 avec aromatisation du cycle A (**Schéma 4**).

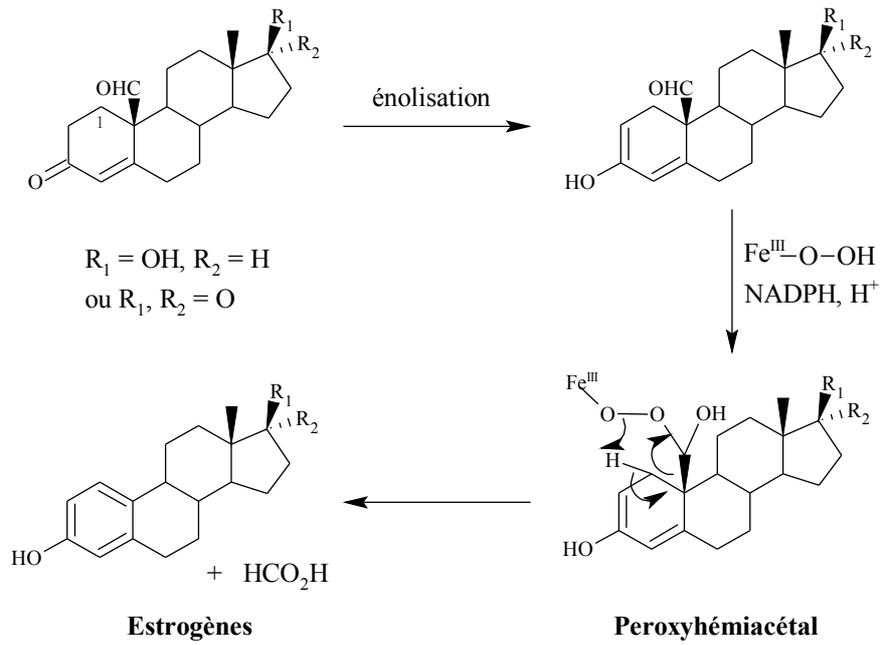
Une autre hypothèse, proposée par D.F. Covey *et al.*<sup>47b</sup> puis affinée par K.R. Korzekwa *et al.*,<sup>47c-d</sup> suggère l'intervention d'une espèce oxène (Fe<sup>V</sup>=O) qui permet de générer un radical sur le C-1 : il y aurait addition d'un nucléophile, issu d'un résidu acide aminé de l'apoprotéine, sur le C-19 aldéhydique avec énolisation puis la forme énol activerait l'élimination de H1 avec la formation d'un radical C-1 et d'un radical ferroxyl de l'hème. Un clivage homolytique mènerait à l'aromatisation du cycle A suivi d'une addition du radical ferroxyl du Fer avec le radical C-19 générant un dérivé orthoformate rapidement converti en acide formique (**Schéma 4**).

---

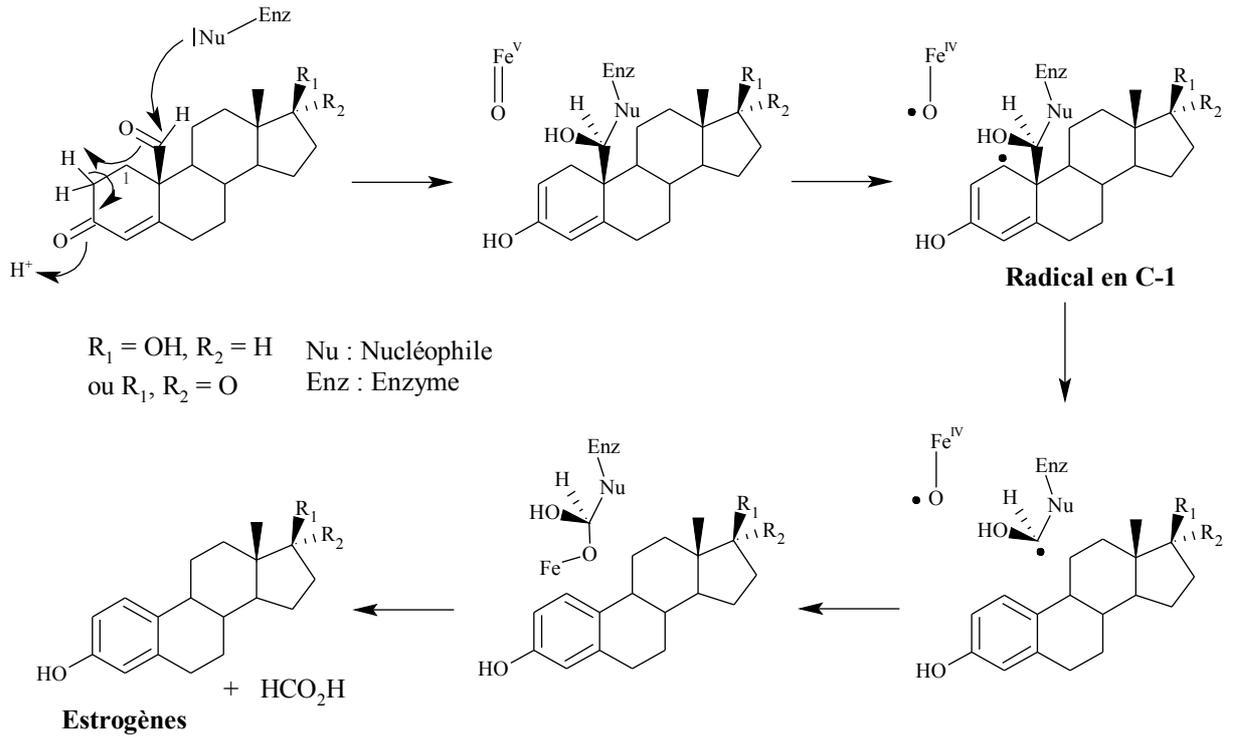
<sup>47</sup> (a) Akhtar, M. *et al.* J. Steroid Biochem. Mol. Biol. **1993**, *44*, 375-383. (b) Covey, D.F. *et al.* Steroids **1987**, *50*, 363-374. (c) Korzekwa, K.R. *et al.* Biochemistry. **1991**, *30*, 6155-6162. (d) Korzekwa, K.R. *et al.* J. Steroid Biochem. Mol. Biol. **1993**, *44*, 367-373. (e) Ahmed, S. J. Enz. Inhib. **1997**, *12*, 59-70.

<sup>48</sup> Recanatini, M. *et al.* Med. Res. Rev. **2002**, *22*, 282-304.

Selon Akhtar :



Selon Korzekwa :



**Schéma 4** : Mécanismes proposés pour la 3<sup>ème</sup> étape d'aromatation

Les travaux réalisés par S. Ahmed propose une variante avec l'attaque de l'aldéhyde par le radical ferroxyl ( $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{-O}\cdot$ ) puis le clivage de la liaison C-10/C-19 avec un passage par un radical en C-10. Finalement, l'élimination de H1 permet l'aromatation du noyau A.<sup>39,47e</sup>

Le développement de modèles de l'aromatase ont aidé à la compréhension des mécanismes de ces trois étapes, avec la mise en évidence du rôle de différents résidus d'acides aminés de l'apoprotéine permettant les réactions d'hydroxylations, d'énolisation, et d'aromatation des androgènes.<sup>39,48</sup>

## B- LES INHIBITEURS DE L'AROMATASE

Les inhibiteurs de l'aromatase peuvent être classés en fonction de leur structure chimique (stéroïdien, non stéroïdien), de leur mécanisme d'action ou des modifications du spectre UV (bande de Soret) de l'hème de l'aromatase qu'ils provoquent (inhibiteurs de type I ou II).

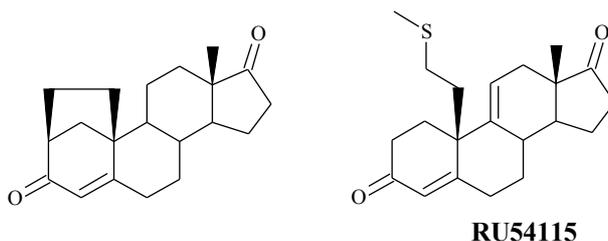
Les inhibiteurs de type I entraînent un déplacement hypsochrome de la bande de Soret (maximal vers 390 nm, minimal vers 420 nm), possèdent une structure stéroïdienne et sont des inhibiteurs compétitifs ou suicides. Les inhibiteurs de type II entraînent un déplacement bathochrome de la bande de Soret (maximal vers 420 nm, minimal vers 390 nm) du fait de la coordination de leur hétéroatome (N, O, S) avec le fer de l'hème du cytochrome. Ils peuvent être de structure stéroïdienne ou non et agissent de manière compétitive.<sup>49</sup>

Les inhibiteurs de l'aromatase sont usuellement classés selon leur structure chimique.

### I- LES INHIBITEURS STÉROIDIENS

Cette classe correspond aux analogues des substrats naturels de l'aromatase et en particulier à l'androst-4-ène-3,17-dione qui possède le plus d'affinité avec cette enzyme.

Il existe des inhibiteurs compétitifs (type I ou II)<sup>50</sup> comme par exemple le dérivé ponté de l'androstènedione ou encore le RU54115, comportant une chaîne soufrée (**Figure 1**).<sup>51</sup>



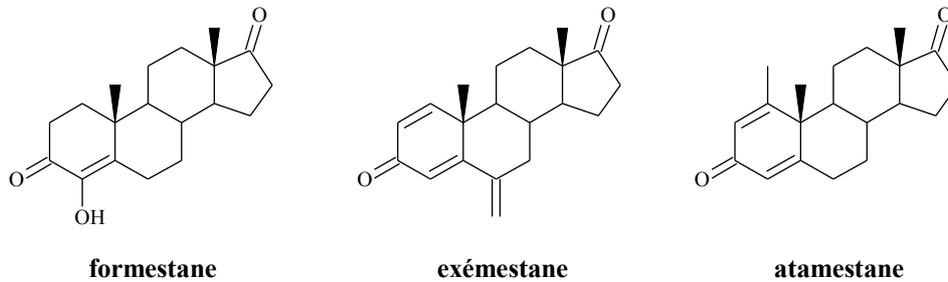
**Figure 1** : Inhibiteurs stéroïdiens compétitifs

<sup>49</sup> Séraldini, G-E. *et al.* Mol. Cell. Endocrinol. **2001**, 178, 117-131.

<sup>50</sup> Cole, P.A. *et al.* J. Med. Chem. **1990**, 33, 2933-2942.

<sup>51</sup> Lombardi, P. *et al.* Curr. Pharm. Des. **1995**, 1, 23-50.

D'autres dérivés tels que le formestane (Lentaron<sup>®</sup>), l'exémestane (Aromasine<sup>®</sup>) ou encore l'atamestane sont dits inhibiteurs suicides (type I) (**Figure 2**).<sup>49</sup> Ils sont transformés en entité active par l'enzyme et puis se fixent de façon covalente et irréversible au site catalytique de l'aromatase en lieu et place du substrat naturel.<sup>18</sup>



**Figure 2** : Inhibiteurs stéroïdiens suicides

Actuellement, seul l'exémestane (Aromasine<sup>®</sup>), administré par voie orale est disponible puisque la commercialisation du formestane (Lentaron<sup>®</sup>, administré par voie intramusculaire) a été arrêtée en 2002.<sup>16</sup>

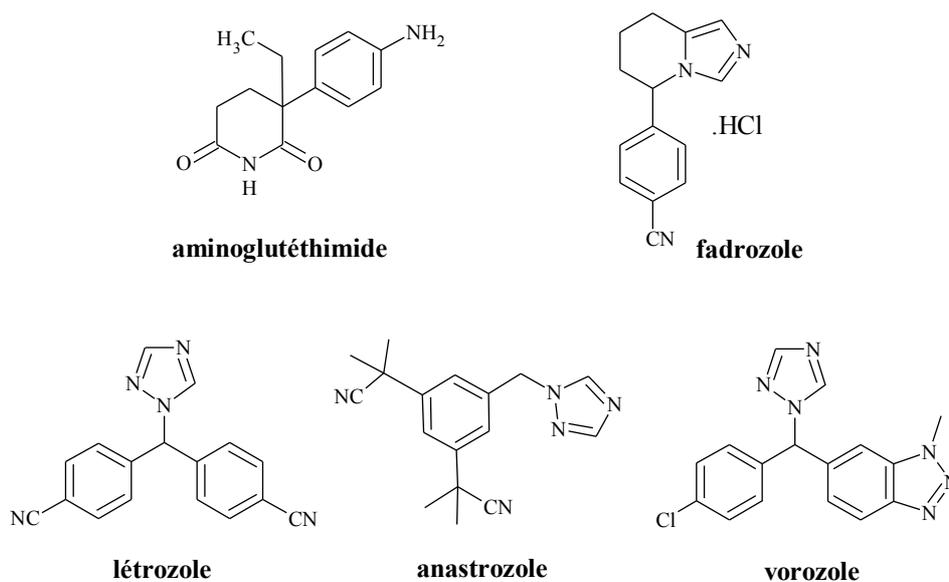
## II- LES INHIBITEURS NON STÉROÏDIENS

Ce sont tous des inhibiteurs de type II et se comportent comme des inhibiteurs compétitifs. Ils entrent en compétition avec l'androstènedione et se lient de manière non covalente avec le fer hémique du cytochrome.

Le premier inhibiteur fut l'aminoglutéthimide (AG, Orimétène<sup>®</sup>), initialement utilisé comme anticonvulsant et ensuite employé dans le traitement de seconde ligne du CS métastatique après ménopause. Il fut commercialisé en 1985 et le Laboratoire Novartis Pharma a annoncé en juillet 2005 son retrait du marché. L'AG n'est pas spécifique et inhibe d'autres enzymes de la stéroïdogenèse telles que la desmolase (enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol, P450scc), les 11 $\beta$ , 18 $\beta$ , et 21 $\beta$ -hydroxylases. Son manque de sélectivité et ses nombreux effets secondaires (nausées, rash cutané...) ont amené la communauté scientifique à développer d'autres inhibiteurs plus puissants, plus spécifiques et mieux tolérés.

Il s'agit de dérivés azolés comme le fadrozole, le létrozole et l'anastrozole (**Figure 3**). Le fadrozole, inhibiteur de deuxième génération a été commercialisé uniquement au Japon. Le létrozole (Fémara<sup>®</sup>) et l'anastrozole (Arimidex<sup>®</sup>), inhibiteurs de troisième génération, sont les deux dérivés disponibles actuellement sur le marché et administrables par voie orale. Ils sont très largement utilisés comme traitement de seconde ligne des CS hormonodépendants métastatiques chez les femmes ménopausées après échec ou intolérance au tamoxifène.<sup>15,34</sup> Puis en 2000-2001, ils ont obtenu une extension de mise sur le marché et peuvent être prescrits en première intention.<sup>36,37</sup>

Une autre structure, le vorozole, a été développée (essais cliniques de phase I, II, III) et a démontré une activité inhibitrice forte intéressante mais n'a pas jamais été commercialisée (**Figure 3**). En effet, testé *in vitro* sur des cellules de la granulosa de rat, le racémique possède une  $CI_{50}$  (concentration provoquant 50% d'inhibition de l'enzyme) de 1,4 nM et son énantiomère (*S*) est 545 fois plus actif ( $CI_{50} = 0,44$  nM) que l'énantiomère (*R*).<sup>52</sup>



**Figure 3** : Inhibiteurs non stéroïdiens

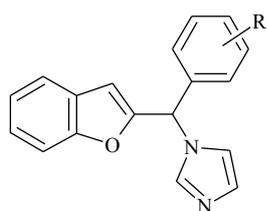
<sup>52</sup> Wouters, W. *et al.* J. Steroid Biochem. Mol. Biol. **1993**, *44*, 617-621.

Ces divers inhibiteurs de nouvelles générations se caractérisent tous par la présence d'un azote hétérocyclique (imidazole, triazole) nécessaire à la coordination avec le fer de l'hème et une partie hydrophobe correspondant au noyau benzénique substitué par un groupe nitrile ou un atome de chlore.

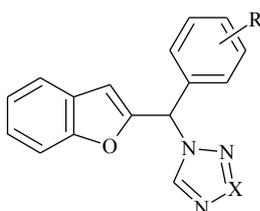
### III- QUELQUES STRUCTURES, INHIBITEURS NON STÉROÏDIENS DE P450arom

Les inhibiteurs non stéroïdiens ont fait l'objet de nombreux travaux. De très nombreuses molécules ont été synthétisées avec différents squelettes substitués le plus souvent par l'imidazole, le triazole ou la pyridine. Parmi tous les travaux réalisés, voici quelques exemples de structures<sup>48</sup> :

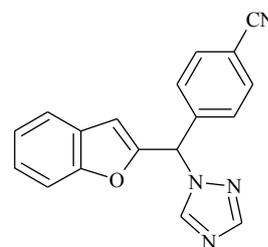
- ✓ Le benzofurane est substitué en position 2 par une chaîne (aryl)(azolyl)méthyle. Lorsque l'azolé est l'imidazole, les  $CI_{50}$  varient de 7 à 20 nM (référence AG :  $CI_{50} = 7,3 \mu M$ ). De plus, l'énantiomère dextrogyre du dérivé fluoré possède la meilleure activité avec une  $CI_{50}$  de 6,5 nM.<sup>53,54</sup> Lorsque l'azolé est le triazole, les  $CI_{50}$  sont comprises entre 0,2 et 0,6  $\mu M$  et pour les dérivés tétrazolés les  $CI_{50}$  varient de 2 à 3  $\mu M$  (référence AG :  $CI_{50} = 18,5 \mu M$ ).<sup>55</sup> Le dérivé triazolé **MEN-11066** comportant un groupement cyano sur le phényle, possède une forte activité inhibitrice avec une  $CI_{50}$  de 0,53 nM (référence létrozole :  $CI_{50} = 0,51 \text{ nM}$ ).<sup>56</sup>



R = 2-Cl, 2-CH<sub>3</sub>, 2-OCH<sub>3</sub>,  
4-Cl, 4-F, 4-CH<sub>3</sub>, 4-CN



R = 2-Cl, 4-Cl, 4-F, 4-CH<sub>3</sub>,  
X = CH, N



**MEN-11066**

- ✓ Le benzofurane peut également être substitué en position 2 par une chaîne azolylméthyle ou (alkyl)(azolyl)méthyle. Dans le premier cas, les molécules inhibent

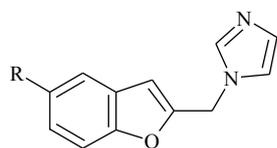
<sup>53</sup> Whomsley, R. *et al.* J. Steroid Biochem. Mol. Biol. **1993**, *44*, 675-676.

<sup>54</sup> Khodarahmi, G.A. *et al.* J. Pharm. Pharmacol. **1998**, *50*, 1321-1330.

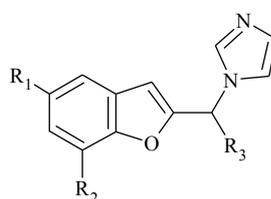
<sup>55</sup> Vinh, T.K. *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. **1999**, *9*, 2105-2108.

<sup>56</sup> Muratori, M. J. *et al.* J. Steroid Biochem. Mol. Biol. **2003**, *84*, 503-512.

l'aromatase ( $CI_{50}$  de 4 à 8  $\mu\text{M}$ , référence AG :  $CI_{50} = 28,7 \mu\text{M}$ ) mais peuvent également entraîner l'inhibition d'une autre enzyme de la stéroïdogénèse, la  $17\alpha$ -hydroxylase-C17,20-lyase (CYP17).<sup>57</sup> Dans le second cas, les racémiques et les énantiomères ont été évalués sur CYP19 ( $CI_{50}$  de 0,29 à 11  $\mu\text{M}$ , référence AG :  $CI_{50} = 11 \mu\text{M}$ ).<sup>54</sup>

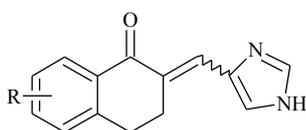


R = H, Br, Cl

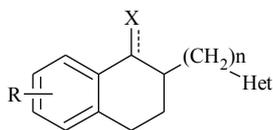


$R_1 = R_2 = \text{H, Br, Cl}$   
 $R_3 = \text{Me, Et}$

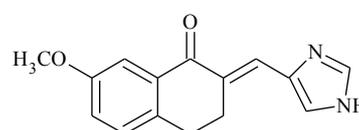
- ✓ Parmi les nombreuses structures développées par le groupe du Pr. R.W. Hartmann, on trouve des dérivés tétralones et tétralines parmi lesquels l'isomère (*E*) du 7-méthoxy-2-(imidazol-4-ylméthylène)-1-tétralone qui possède une  $CI_{50}$  de 41 nM (référence AG :  $CI_{50} = 18,5 \mu\text{M}$ ).<sup>58,59</sup> Certains de ces dérivés inhibent d'autres enzymes telles que la CYP17 ou la thromboxane  $A_2$  synthase (CYP5).



R = H, 5 à 7-OCH<sub>3</sub>



$n = 0, 1$  R = H, OCH<sub>3</sub>  
X = O X = H, H  
Het = imidazol-1-yle,  
imidazol-4-yle,  
1,2,4-triazol-1-yle



(*E*)-1-tétralone

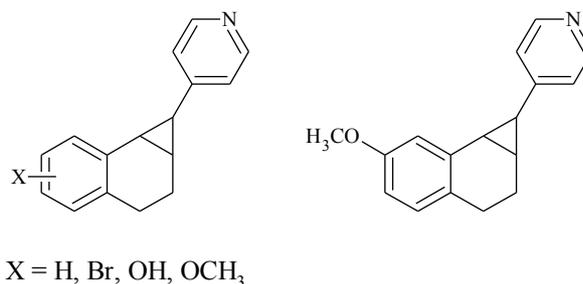
De plus, des dérivés de la tétraline possédant un noyau pyridine et un cyclopropane ont été préparés et certains énantiomères ont pu être séparés et testés. Ainsi, une stéréosélectivité d'action a pu être démontrée : l'énantiomère dextrogyre du dérivé 6-méthoxy possède une  $CI_{50}$  de 30 nM alors que celle de l'énantiomère lévogyre est de 10

<sup>57</sup> Owen, C.P. *et al.* J. Pharm. Pharmacol. **1999**, 51, 427-433.

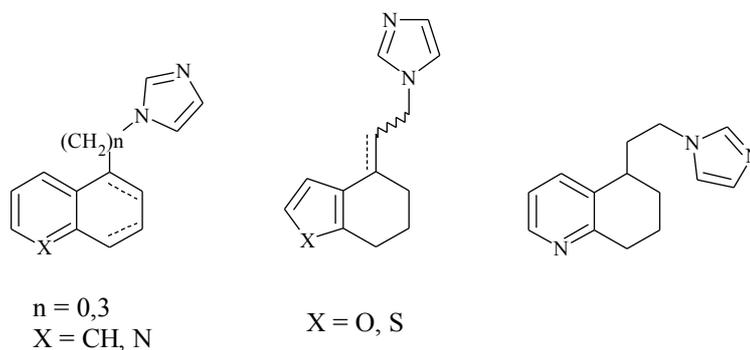
<sup>58</sup> Watcher, G.A *et al.* J. Med. Chem. **1996**, 39, 834-841.

<sup>59</sup> Hartmann, R.W. *et al.* Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. **1996**, 329, 251-261.

$\mu\text{M}$ . Le mélange racémique possède une  $\text{CI}_{50}$  de 61 nM (référence AG :  $\text{CI}_{50} = 18,5 \mu\text{M}$ ).<sup>60</sup>



Enfin, certains dérivés naphthalène, quinoléine, benzo[*b*]furane, benzo[*b*]thiophène sont des inhibiteurs mixtes de l'aromatase et du thromboxane  $\text{A}_2$  synthase (impact sur les métastases). Parmi ces composés, le 5-[2-(imidazol-1-yl)éthyl]-5,6,7,8-tétrahydroquinoléine possède une  $\text{CI}_{50}$  sur CYP19 de  $0,38 \mu\text{M}$  (référence AG :  $\text{CI}_{50} = 18,5 \mu\text{M}$ ) et une  $\text{CI}_{50}$  sur CYP5 de  $0,63 \mu\text{M}$  (référence dazoxiben :  $\text{CI}_{50} = 1,1 \mu\text{M}$ ).<sup>61</sup>



- ✓ Les dérivés de flavonoïdes (produits naturels présents par exemple dans les fruits et les légumes) tels que les flavones,<sup>62</sup> ne possédant pas de noyaux azolés ou pyridine, et les flavanones<sup>63</sup> présentent une activité anti-aromatase ( $\text{CI}_{50}$  de 0,2 à  $48 \mu\text{M}$ , référence AG :

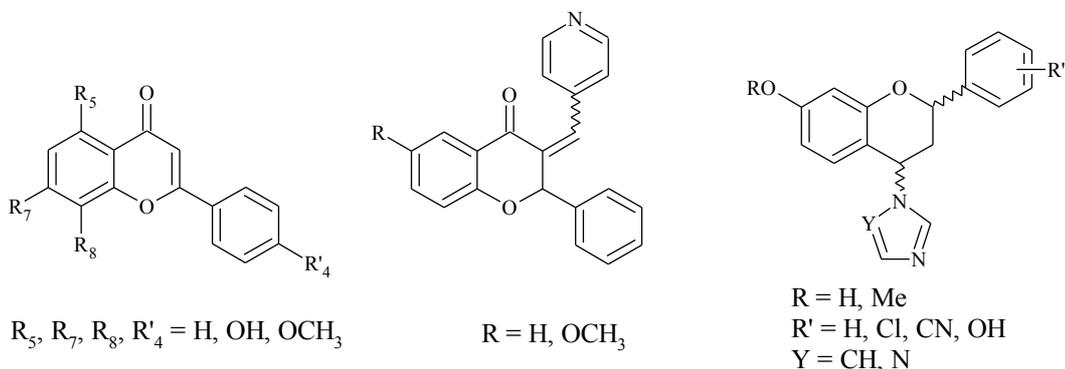
<sup>60</sup> Hartmann, R.W. *et al.* J. Med. Chem **1995**, 38, 2103-2111.

<sup>61</sup> Jacobs, C. *et al.* J. Med. Chem. **2000**, 43, 1841-1851.

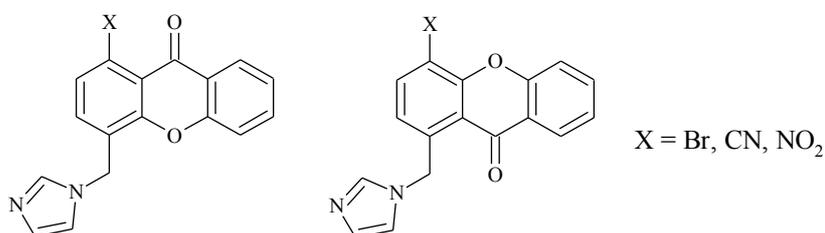
<sup>62</sup> Le Bail, J.C. *et al.* Cancer Lett. **1998**, 133, 101-106.

<sup>63</sup> Pouget, C. *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. **2002**, 12, 1059-1061.

$CI_{50} = 1,2 \mu\text{M}$ ). De plus, des dérivés flavanes ont des  $CI_{50}$  variant de 0,040 à 32  $\mu\text{M}$  (référence AG :  $CI_{50} = 5,2 \mu\text{M}$ ).<sup>64</sup>



✓ M. Recanatini *et al.*<sup>65</sup> ont synthétisé des dibenzopyranones (xanthones) ayant des  $CI_{50}$  variant de 0,040 à 2,3  $\mu\text{M}$  (référence fadrozole :  $CI_{50} = 0,052 \mu\text{M}$ ). Certains de ces composés inhibent la CYP17.

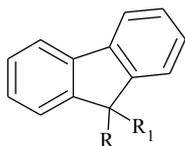


✓ Plus récemment, une autre équipe italienne a décrit des dérivés de fluorène, d'indénodiazine et de coumarine.<sup>66</sup> Les composés possédant le squelette coumarine ont montré les meilleures activités anti-CYP19 avec des  $CI_{50}$  variant de 0,051 à 5,13  $\mu\text{M}$  (référence AG :  $CI_{50} = 18,5 \mu\text{M}$ ).

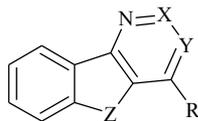
<sup>64</sup> Pouget, C. *et al.* *Bioorg. Chem.* **2004**, *32*, 494-503.

<sup>65</sup> Recanatini, M. *et al.* *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 672-680.

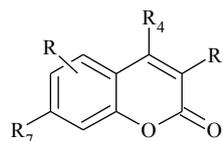
<sup>66</sup> Leonetti, F. *et al.* *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6792-6803.



R = H, phényle  
 R<sub>1</sub> = imidazol-1-yle,  
 triazol-1-yle,  
 triazol-4-yle



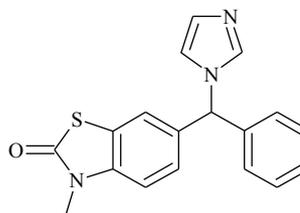
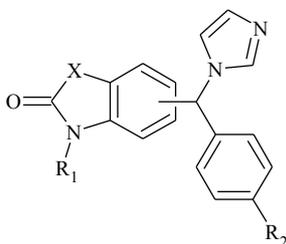
R = H, imidazol-1-yle  
 X = CCH<sub>3</sub>, N  
 Y = N, C-CH<sub>2</sub>-imidazol-1-yle  
 Z = CH<sub>2</sub>, CO, CH-imidazol-1-yle



R = H, CH<sub>2</sub>-imidazol-1-yle  
 R<sub>3</sub> = H, CH<sub>2</sub>-imidazol-1-yle, phényle  
 R<sub>4</sub> = H, phényle, pyridin-1-yle  
 CH<sub>2</sub>-imidazol-1-yle,  
 O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-imidazol-1-yle  
 R<sub>7</sub> = H, OCH<sub>3</sub>, OPh,  
 CH<sub>2</sub>-imidazol-1-yle, CH<sub>2</sub>-triazol-1-yle  
 O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-imidazol-1-yle

- ✓ Diverses benzoxazolones et benzothiazolones présentent une forte activité anti-aromatase avec des CI<sub>50</sub> comprises entre 13 et 85 nM (référence fadrozole : CI<sub>50</sub> = 55 nM).<sup>67</sup> Le plus actif est le dérivé thiazolone avec une CI<sub>50</sub> de 13 nM.

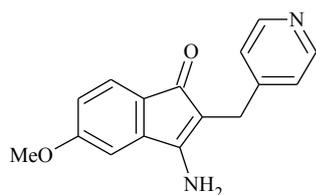
R<sub>1</sub> = H, Me  
 R<sub>2</sub> = H, CN  
 X = O, S



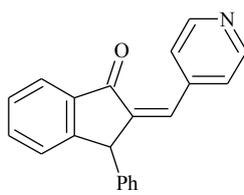
- ✓ Parmi des dérivés de l'indane, on recense les 3-amino-2-arylméthylindénones telles que le **MR 20814** (CI<sub>50</sub> = 3,50 μM), les indan-1-ones telles que le **MR 20496** (CI<sub>50</sub> = 0,47 μM), les indolizines telles que le **MR 20492** (CI<sub>50</sub> = 0,15 μM) et le **MR 20494** (CI<sub>50</sub> = 0,11 μM). Le fadrozole est utilisé en référence (CI<sub>50</sub> = 0,06 μM).<sup>68a-c</sup>

<sup>67</sup> Nativelle-Serpentini, C. *et al.* J. Enz. Inhib. Med. Chem. **2004**, *19*, 119-127.

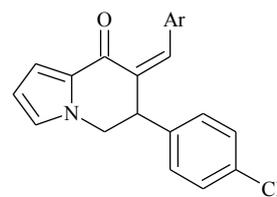
<sup>68</sup> (a) Auvray, P. *et al.* Eur. J. Med. Chem. **1998**, *33*, 451-462. (b) Sonnet, P. *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. **1998**, *8*, 1041-1044. (c) Auvray, P. *et al.* J. Steroid Biochem. Mol. Biol. **1999**, *70*, 59-71.



**MR 20814**



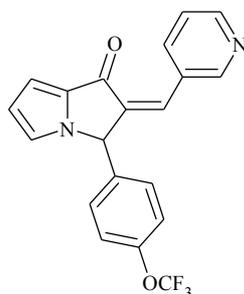
**MR 20496**



**MR 20492** Ar = pyridin-4-yle

**MR 20494** Ar = pyridin-3-yle

Enfin, on recense également des dérivés de pyrrolizones tels que le **MR 16089** avec une  $CI_{50}$  de 0,65  $\mu$ M (référence le formestane :  $CI_{50}$  = 0,4  $\mu$ M).<sup>69</sup>



**MR 16089**

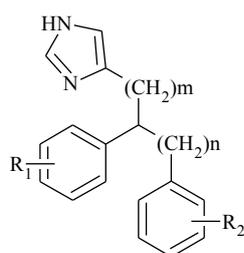
Précédemment l'équipe du Pr. R.W. Hartmann avait également synthétisé des dérivés de l'indane ( $CI_{50}$  entre 0,24 et 6,4  $\mu$ M) et d'indanone ( $CI_{50}$  > 3,4  $\mu$ M).<sup>70</sup>

- ✓ D'autres structures sont basées sur de longues chaînes soit diarylalkylimidazole et triazole, soit diarylalkénylimidazole et triazole. Parmi eux, le **MPV-2213ad** présente une  $CI_{50}$  de 180 nM (référence le létrozole :  $CI_{50}$  = 200 nM).<sup>71</sup>

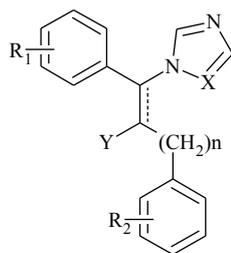
<sup>69</sup> Sonnet, P. *et al.* *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 945-955.

<sup>70</sup> Hartmann, R.W. *et al.* *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1275-1281.

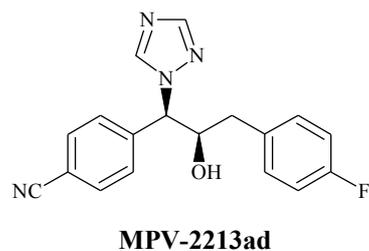
<sup>71</sup> Karjalainen, A. *et al.* *Eur. J. Pharm. Sci.* **2000**, *11*, 109-131.



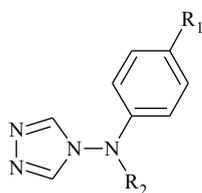
$m, n = 0 \text{ à } 4$   
 $R_1, R_2 = F, CN, Me, OMe$   
 $NO_2, NH_2, CF_3$



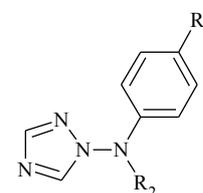
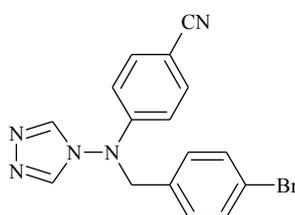
$n = 0 \text{ à } 2$   
 $R_1 = H, CN \quad R_2 = F, CN$   
 $Y = H, OH \quad X = CH, N$



✓ M. Okada *et al.*<sup>72</sup> ont développé des dérivés *N,N*-disubstitués du 4-amino-4*H*-1,2,4-triazole parmi lesquels le **YM-511** possède une  $CI_{50}$  de 0,12 nM (référence létrozole :  $CI_{50} = 0,39$  nM). Ils ont également préparé des dérivés *N,N*-disubstitués du 1-amino-1*H*-1,2,4-triazole qui inhibent l'aromatase mais également la synthèse de l'aldostérone.<sup>73</sup>



$R_1 = CN, NO_2$   
 $R_2 = \text{aryle, aroyle, arylalkyle}$



$R_1 = CN, NO_2$   
 $R_2 = \text{aryle, arylalkyle}$

Bien que la source de l'enzyme soit la même (fractions microsomaux du placenta humain), l'étude comparative des  $CI_{50}$ , concentration inhibant 50% de l'activité de l'aromatase, est rendue difficile dans la mesure où les molécules n'ont pas été testées suivant le même protocole.

<sup>72</sup> Okada, M. *et al.* Chem. Pharm. Bull. **1996**, *44*, 1871-1879.

<sup>73</sup> Okada, M. *et al.* Chem. Pharm. Bull. **1997**, *45*, 333-337.



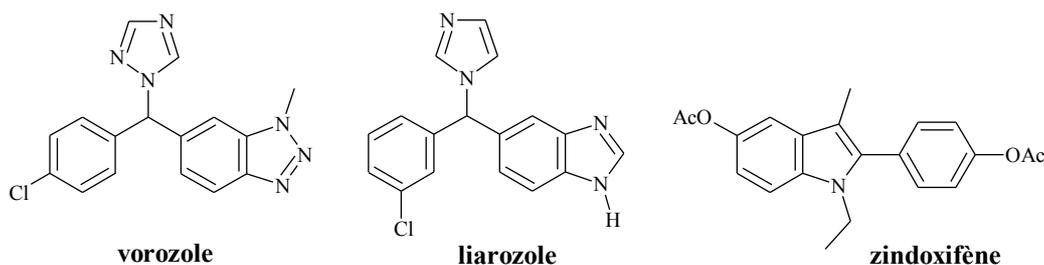


TRAVAUX ANTÉRIEURS ET  
SCHEMA SYNOPTIQUE



## A- TRAVAUX ANTÉRIEURS

Depuis une dizaine d'années, notre Laboratoire développe des inhibiteurs non stéroïdiens de l'aromatase. La structure générale de ces molécules est la suivante : un hétérocycle de type indole, substitué par une chaîne (aryl)(azolyl)méthyle ou azolylméthyle. Ces composés dérivent d'inhibiteurs de l'aromatase existants tels que le vorozole ou le liarozole où les groupements benzotriazole ou benzimidazole sont remplacés par l'indole. L'azolyle correspond à l'imidazole ou au triazole, azahétérocycles connus pour leur affinité avec l'hème des cytochromes P450. Le noyau indolique est présent dans un grand nombre de structures à activités biologiques et peut permettre une reconnaissance enzymatique spécifique. Par exemple, parmi des dérivés 2-phénylindole, le zindoxifène s'est révélé être un agent cytostatique puissant, intéressant pour le traitement des maladies estrogéno-dépendantes comme le cancer du sein.<sup>74</sup>



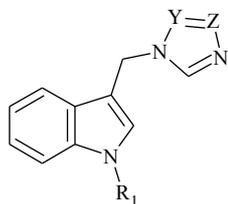
Ces structures ont servi de point de départ à notre Laboratoire pour la synthèse de dérivés indoliques à potentialité anti-aromatase.

### I- SÉRIES 2 ET 3

La chaîne azolylméthyle ou (aryl)(azolyl)méthyle est portée en position 2 ou 3 de l'indole.

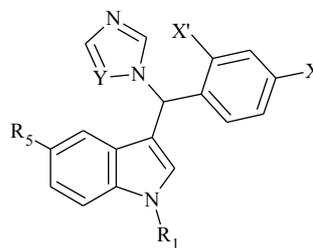
<sup>74</sup> Fürstner, A. *et al.* Chem. Ber. **1994**, 127, 1125-1130.

Les synthèses ont consisté à préparer des 3-(azolylméthyl)-1*H*-indoles<sup>75a-c</sup> **I** avec différents substituants sur l'azote indolique et des 3-[(aryl)(azolyl)méthyl]-1*H*-indoles<sup>75a-b,76</sup> **II** avec des pharmacomodulations portant sur l'azote indolique, en position 5 et sur le noyau phényle.



**I**

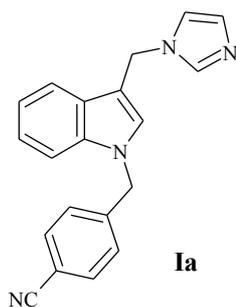
Y, Z = CH, N  
 R<sub>1</sub> = H, éthyle, tosyl, benzyle,  
 2 à 4-bromobenzyle, 2 à 4-chlorobenzyle,  
 2 à 4-fluorobenzyle, 4-cyanobenzyle



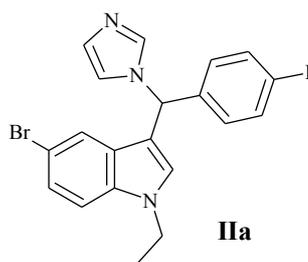
**II**

Y = CH, N  
 R<sub>5</sub> = H, Br  
 X, X' = H, Cl, F  
 R<sub>1</sub> = méthyle, éthyle, tosyl,  
 2 ou 4-chlorobenzyle,  
 4-fluorobenzyle

Parmi ces composés, les plus actifs sont les dérivés **Ia** et **IIa** avec respectivement des CI<sub>50</sub> de 50 nM et 52 nM (référence AG : CI<sub>50</sub> = 18,5 μM).<sup>76</sup>



**Ia**

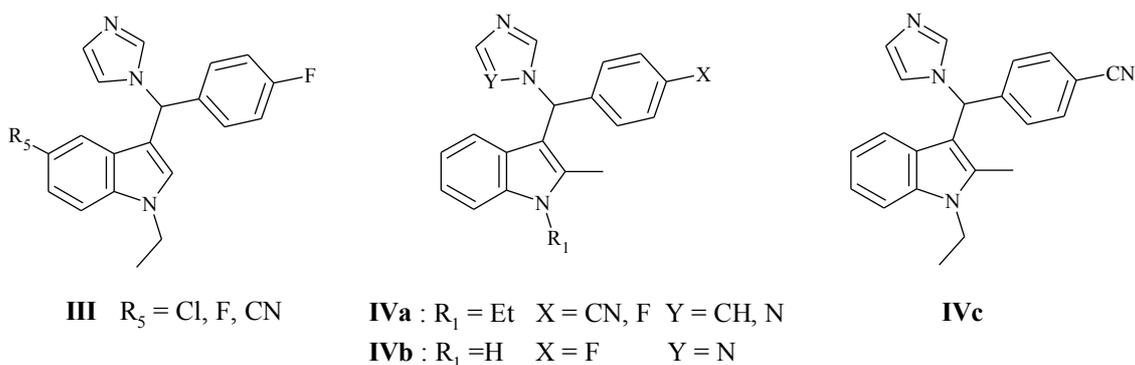


**IIa**

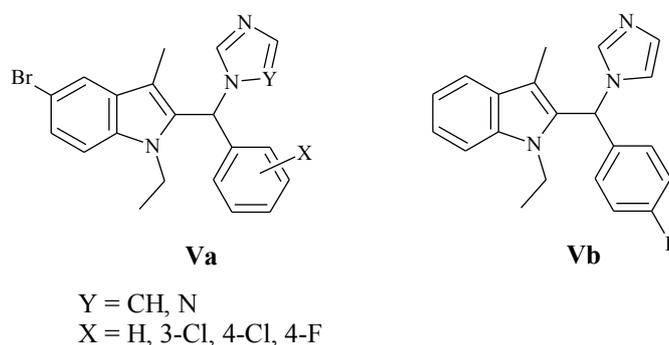
<sup>75</sup> (a) Le Borgne, M. *et al.* Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. **1997**, *330*, 141-145. (b) Le Borgne, M. Thèse de Doctorat, Université de Nantes, **1997**. (c) Marchand, P. *et al.* Pharm. Pharmacol. Commun. **1998**, *4*, 211-218.

<sup>76</sup> Le Borgne, M. *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. **1999**, *333*, 333-336.

Des analogues du dérivé **IIa**, de structure **III**, ont été synthétisés en modulant le substituant en position 5 sans améliorer la  $CI_{50}$  de **IIa**. Enfin, quelques dérivés **IVa-b** ont été préparés avec l'introduction d'un radical méthyle en position 2 et sans substituant sur l'homocycle indolique. Les composés **IVa** sont *N*-éthylés alors que le dérivé **IVb** possède l'azote indolique libre.<sup>77</sup> L'introduction d'un groupement cyano sur le phényle est très bénéfique puisque la molécule **IVc** a une  $CI_{50}$  de 25 nM (référence AG :  $CI_{50} = 29,75\mu M$ ).



La chaîne (aryl)(azolyl)méthyle a été déplacée en position 2 de l'indole. Les dérivés **Va-b** sont substitués par une chaîne éthyle sur l'azote et par un méthyle en position 3.<sup>77</sup> Parmi ces dérivés, le composé **Vb** non bromé en position 5 est le plus actif avec une  $CI_{50}$  de 0,12  $\mu M$  (référence AG :  $CI_{50} = 18,5 \mu M$ ).<sup>76</sup>

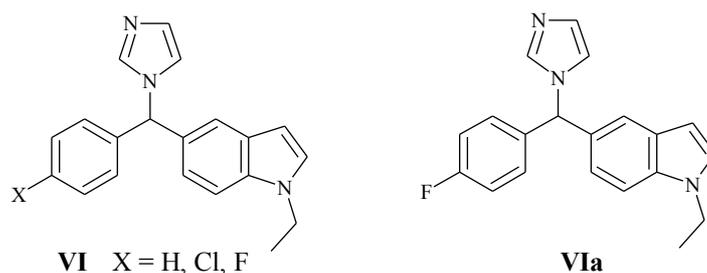


<sup>77</sup> Lézé, M-P. *et al.* J. Enz. Inhib. Med. Chem. **2004**, *19*, 549-557.

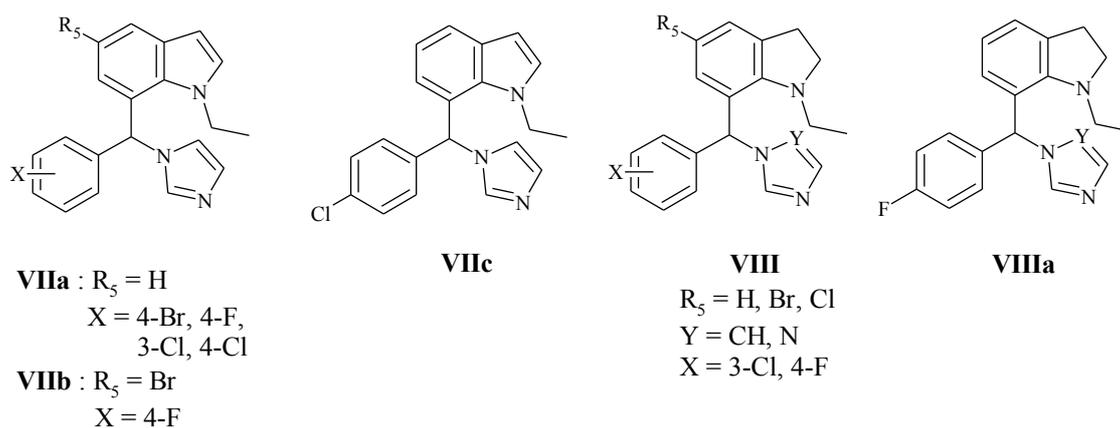
## II- SÉRIES 5 ET 7

La chaîne (aryl)(azolyl)méthyle est fixée sur l'homocycle de l'indole en position 5 ou 7.

En série 5, trois dérivés imidazolés **VI** ont été synthétisés en modulant le substituant du groupe phényle. Le dérivé **VIa** s'avère être le plus intéressant, avec une  $CI_{50}$  de 41nM (référence AG :  $CI_{50} = 18,5 \mu\text{M}$ ).<sup>75b,76</sup>

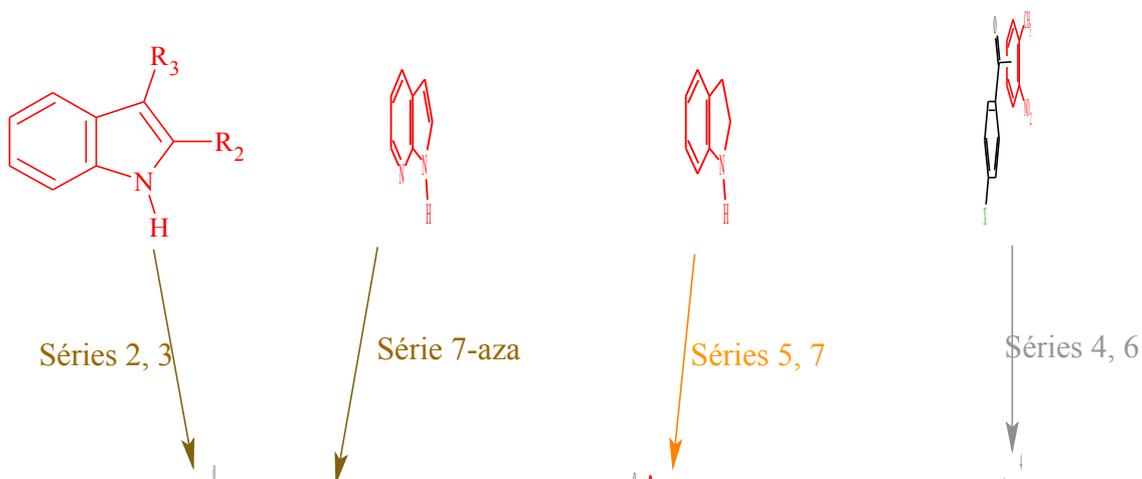


En série 7, les analogues de position des dérivés **VI** ont été préparés. Parmi les composés **VIIa-c**, le dérivé chloré **VIIc** est le plus actif avec une  $CI_{50}$  de 55 nM. De plus, des dérivés de l'indoline **VIII** ont été testés et le composé **VIIIa** possède l'activité la plus intéressante avec une  $CI_{50}$  de 61 nM (référence AG :  $CI_{50} = 18,5 \mu\text{M}$ ).<sup>78</sup>



<sup>78</sup> Marchand, P. *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. **2003**, 13, 1553-1555.

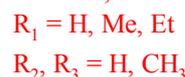
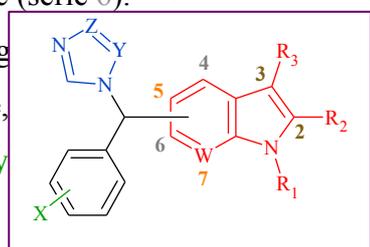
## B- SCHEMA SYNOPTIQUE DES TRAVAUX ENVISAGES



Notre travail a tout d'abord été la poursuite de la synthèse des 2 et 3-[(ary)(azolyl)méthyl]-1*H*-indoles ( $W=CH$ ), l'objectif étant notamment d'accéder à des dérivés non substitués sur l'azote indolique et possédant un groupement fluor ou cyano sur le noyau phényle.

Ensuite, notre démarche a consisté à fixer la chaîne (ary)(azolyl)méthyle sur les quatre positions (4 à 7) du noyau benzénique de l'indole afin d'évaluer l'influence du positionnement de cette dernière. L'objectif était également d'obtenir les analogues indoliques du liarozole (série 5) et du vorozole (série 6).

Les pharmacomodulations ont été réalisées par le remplacement du squelette indolique par un autre hétérocycle, tout étant d'obtenir des dérivés azaindoliques portant la chaîne (ary)(azolyl)méthyle.



L'activité inhibitrice des molécules synthétisées vis-à-vis de l'aromatase est systématiquement déterminée. Parallèlement, leur sélectivité d'action est évaluée en les testant sur une autre enzyme de la stéroïdogénèse, la 17 $\alpha$ -hydroxylase-C17,20-lyase (CYP17).

CYP19CYP26  
CYP17CYP24  
CYP5

CLHP chirale

Les molécules les plus actives ont été ensuite évaluées sur leur capacité à inhiber la thromboxane A<sub>2</sub> synthase (CYP5), afin de mettre en évidence de potentiels inhibiteurs mixtes CYP19/CYP5.

Enfin, certaines des molécules ont été testées sur d'autres cibles telles que CYP26 et CYP24.

L'utilisation de la chromatographie liquide haute performance chirale (CLHP chirale) a permis d'obtenir les énantiomères de quelques molécules actives sur l'aromatase.

ETUDE CHIMIQUE

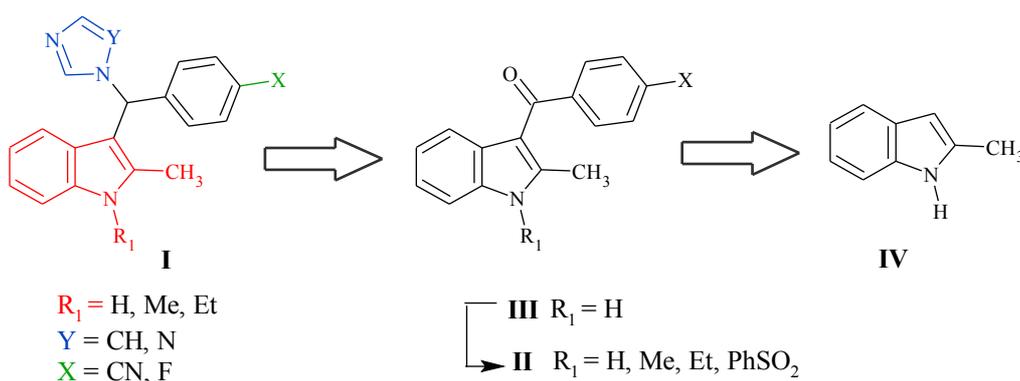


## A- SÉRIE 3-[(ARYL)(AZOLYL)MÉTHYL]-1H-INDOLES

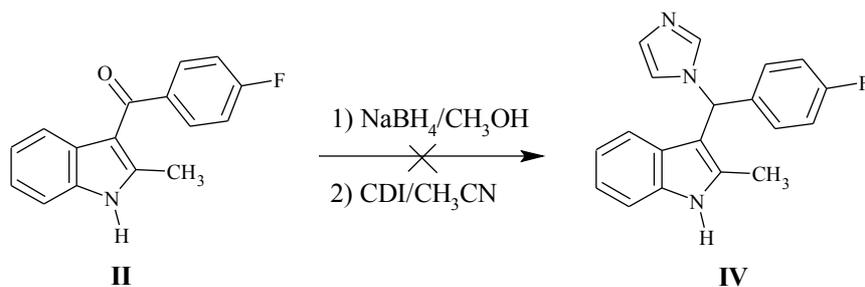
### Schéma Rétrosynthétique

Dans cette partie, nous décrivons les travaux de synthèse et de pharmacomodulation mis en œuvre pour accéder aux **dérivés indoliques azolés** (imidazole, triazole) de structure générale **I**.

La séquence réactionnelle mise en place fait intervenir des intermédiaires clés, les 3-aryloindoles **II** et **III**, précurseurs des composés finals **I** par réduction du carbonyle et fixation de l'azolé. Les dérivés benzoylés **III** sont préparés par une acylation de type Friedel-Crafts sur le 2-méthylindole **IV**.



L'accès direct aux dérivés finals NH avait été un échec au départ du dérivé **II** (X=F) lors de travaux précédemment réalisés au Laboratoire. Nous avons donc envisagé de protéger l'azote indolique par un groupement temporaire (PhSO<sub>2</sub>) et après fixation de l'azolé nous avons déprotégé l'azote indolique.



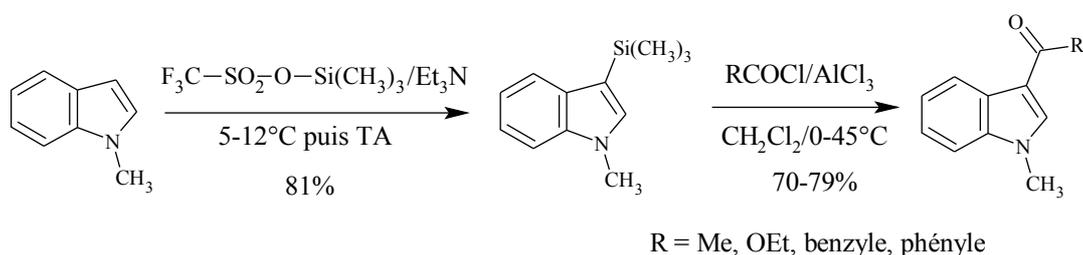
## I- APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE

### 1- Principales voies d'accès aux 3-acylindoles

Les 3-arylindoles constituent les intermédiaires clés dans la synthèse des 3-[(aryl)(azoly)méthyl]-1*H*-indoles. Leur accès est largement décrit dans la littérature.<sup>79-105</sup> Parmi les différentes méthodes décrites, la réaction d'acylation de type Friedel-Crafts a été utilisée pour la synthèse de nos intermédiaires benzoylés en séries 2 et 3.

#### 1-1- *Via* un indole silylé

Le triflate de triméthylsilyle et la triéthylamine forment un complexe qui permet de générer un agent électrophile. Cette entité réagit ensuite avec les indoles *N*-substitués pour fournir des indol-3-yltriméthylsilyles.<sup>79</sup>



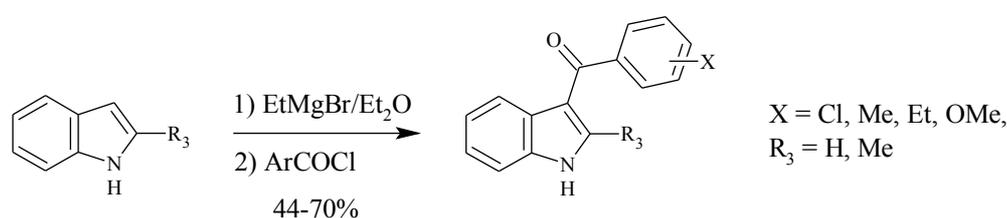
Ensuite, l'étape d'acylation s'effectue sur le 1-méthylindole en présence de chlorure d'aluminium ( $\text{AlCl}_3$ ) et d'un chlorure d'acide dans le dichlorométhane, réactifs classiquement utilisés

<sup>79</sup> Frick, U. *et al.* *Synthesis* **1984**, 929-930.

dans la réaction de Friedel-Crafts. Il s'agit ici d'une *ipso*-substitution. Le 3-benzoyl-1-méthylindole a pu ainsi être synthétisé avec un rendement de 70%.<sup>80</sup>

## 1-2- Via les organomagnésiens

La méthode initialement décrite par Oddo consiste à faire réagir le magnésien de l'indole (réactif de Grignard), préparé par action du bromure d'éthylmagnésium sur l'indole ou le 2-méthylindole, avec un chlorure d'acide, dans l'éther diéthylique. Les 3-aryloindoles sont obtenus avec des rendements variant de 60 à 70%.<sup>81a-b</sup>



Quant à W. Lambert *et al.*,<sup>82</sup> ils ont utilisé le bromure de phénylmagnésium pour obtenir le magnésien de l'indole et ensuite, ils l'ont fait réagir sur deux chlorures d'acides (chlorure d'acétyle et chlorure de cyclopentanecarboxyle). Les 3-acyloindoles sont ainsi obtenus avec des rendements de l'ordre de 50%.

M.R. Bell *et al.*<sup>83</sup> ont effectué le magnésien du 2-méthylindole grâce au bromure de méthylmagnésium puis l'organométallique a réagi avec le chlorure de *para*-anisoyl pour fournir le dérivé aroylé avec un rendement de 82%.

L'utilisation d'organomagnésiens peut s'accompagner de 1-acylation et/ou de 1,3-diacylation entraînant de faibles rendements.

Des analyses RMN <sup>1</sup>H de l'organomagnésien de l'indole ont apporté des informations sur sa structure. La formulation de dérivés C-MgX est à exclure, les analyses favorisent l'existence d'une structure avec une liaison N-MgX (**Figure 1**).<sup>84,85</sup> De plus, Reinecke, M. *et al.*<sup>84</sup> ont

<sup>80</sup> Majchrzak, M.W. *et al.* *Synthesis* **1986**, 956-958.

<sup>81</sup> (a) Buu-Hoï, N.P. *et al.* *J. Org. Chem.* **1950**, 15, 131-134. (b) Buu-Hoï, N.P. *et al.* *J. Chem. Soc.* **1957**, 625-628.

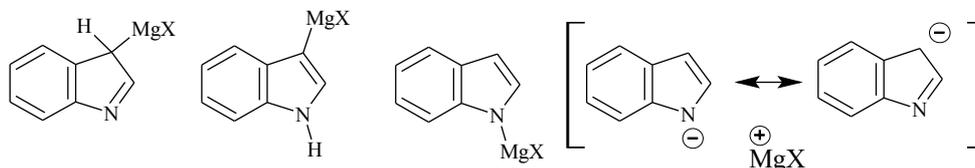
<sup>82</sup> Sanchez, J.P. *et al.* *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, 25, 469-474.

<sup>83</sup> Bell, M.R. *et al.* *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1099-1110.

<sup>84</sup> Reinecke, M.G. *et al.* *Tetrahedron Lett.* **1963**, 18, 1183-1187.

<sup>85</sup> Sundberg, R.J. *The Chemistry of Indoles* **1970**; pp 20-21.

conclu que dans le THF l'organométallique de l'indole est présent en majorité sous forme ionique (formes hybrides de résonance, **Figure 1**) alors que dans l'éther diéthylique le caractère covalent de la liaison N-métal serait plutôt prédominant.<sup>85</sup>



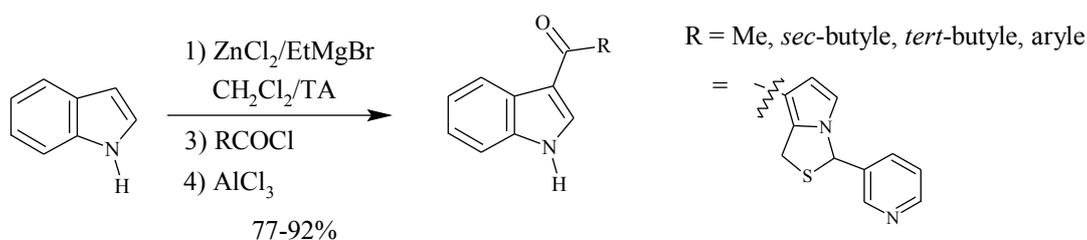
**Figure 1** : Organométalliques de l'indole

Le caractère plus ou moins ionique de la liaison N-métal joue donc sur la sélectivité de la réaction. L'expérience prouve que le remplacement du magnésium par un métal plus électropositif (sodium) conduit principalement à la *N*-substitution. Ainsi, lorsque le caractère ionique de la liaison N-métal est augmenté, la *N*-substitution est favorisée et inversement la C-3-substitution est favorisée avec un caractère ionique moins prononcé (effet du métal, solvant apolaire).<sup>85,86</sup>

### 1-3- *Via un organozincique*

Une méthode alternative est l'utilisation d'un intermédiaire organozincique formé par transmétallation du magnésien de l'indole avec le chlorure de zinc ( $ZnCl_2$ ). L'acylation s'effectue ensuite en présence d'un chlorure d'acide et de chlorure d'aluminium ( $AlCl_3$ ). Les rendements compris entre 77 à 92% sont supérieurs à ceux obtenus avec les magnésiens. Dans ce cas, on peut supposer que le caractère ionique de la liaison N- $ZnX$  est plus faible que pour N- $MgX$  d'où une augmentation de la régiosélectivité vis-à-vis de la C-3-substitution.

D'autres acides de Lewis ont également été comparés à  $AlCl_3$  :  $SnCl_4$ ,  $BF_3$  et  $TiCl_4$ . Les rendements sont similaires et bons, allant de 63% avec  $TiCl_4$  à 77% avec  $AlCl_3$ .<sup>87</sup>



<sup>86</sup> Powers, J.C. *et al.* J. Am. Chem. Soc. **1969**, *89*, 5812-5820.

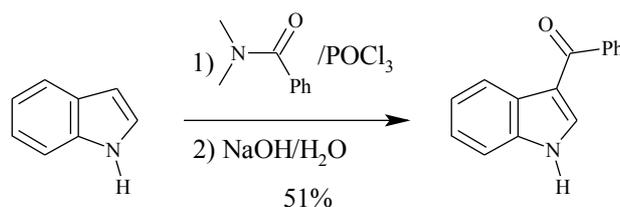
<sup>87</sup> Yang, C.X. *et al.* Synth. Commun. **1997**, *27*, 2125-2132.

Des réactions similaires ont été préalablement réalisées par Bergman *et al.*<sup>88</sup> sans ajout de AlCl<sub>3</sub>. Les rendements obtenus sont plus faibles 36-70%.

Par comparaison, le 3-benzoylindole a été synthétisé avec un rendement de 47% en l'absence d'AlCl<sub>3</sub> et de 77% en présence d'AlCl<sub>3</sub>.

#### 1-4- Via la réaction de Vilsmeier-Haack

La première étape entre le *N,N*-diméthylbenzamide et le chlorure de phosphoryle (POCl<sub>3</sub>) permet de former l'intermédiaire électrophile. Cette entité réagit ensuite avec l'indole pour former, après hydrolyse, le 3-benzoylindole.<sup>89</sup>



L'utilisation de cette réaction est limitée par la nature des amides disponibles. Cette réaction est notamment employée pour la 3-formylation de l'indole.

#### 1-5- Via la réaction d'acylation de type Friedel-Crafts

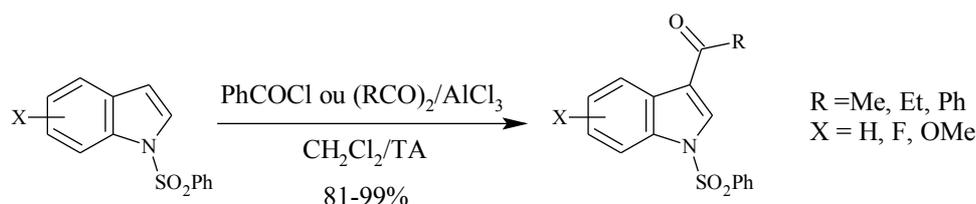
##### 1-5-1- Utilisation du chlorure d'aluminium

La réaction d'acylation de type Friedel-Crafts (F-C) met en œuvre classiquement un chlorure d'acide, un acide de Lewis tel que AlCl<sub>3</sub> et un substrat aromatique, aryle ou hétéroaryle. Elle suit un mécanisme de substitution électrophile aromatique (SE<sub>Ar</sub>).

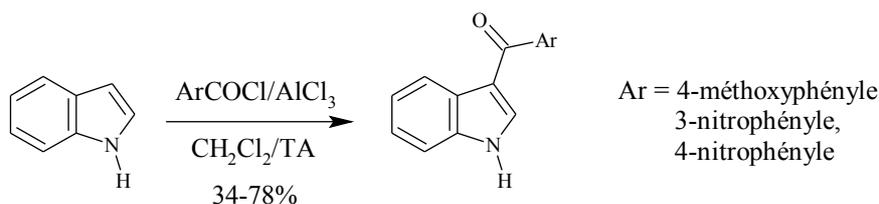
<sup>88</sup> Bergman, J. *et al.* Tetrahedron **1990**, *46*, 6061-6066.

<sup>89</sup> Anthony, W.C. J. Org. Chem. **1960**, *25*, 2049-2053.

D.M. Ketcha *et al.*<sup>90</sup> ont synthétisé une série de 1-benzènesulfonyl-3-acylindoles. L'indole (ou des dérivés substitués en 5 ou 6), préalablement substitué par un groupement benzènesulfonyle (protection temporaire), est mis en réaction avec le chlorure de benzoyle ou des anhydrides d'acides en présence d' $\text{AlCl}_3$  dans le dichlorométhane à température ambiante (TA). Les rendements sont bons et varient de 60 à 99%. L'azote indolique est ensuite déprotégé par du carbonate de potassium dans un mélange eau/méthanol au reflux.



L'acylation directe de l'indole a été réalisée par K. Sawada *et al.*<sup>91a-b</sup> pour fournir différents 3-aryloxyindoles avec des rendements de 34 à 78%.



La libération d'acide chlorhydrique lors de cette  $\text{SE}_{\text{Ar}}$  peut conduire à des produits de polymérisation de l'indole.

### 1-5-2- Utilisation du chlorure de diéthylaluminium

Plus récemment, l'acylation directe de l'indole a été réalisée avec de bons rendements en utilisant comme acide de Lewis des chlorures d'alkylaluminium.<sup>92</sup>

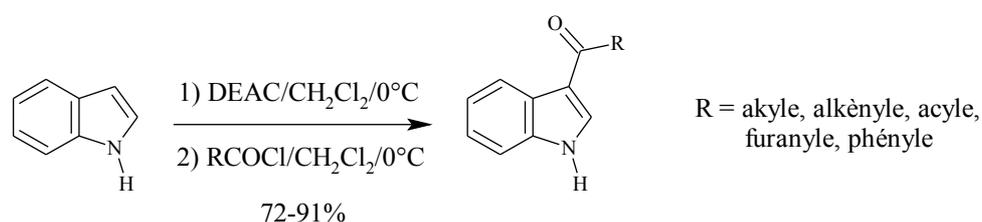
Une première étude d'acétylation de l'indole a permis de comparer des trialkylaluminium ( $\text{Me}_3\text{Al}$ ,  $\text{Et}_3\text{Al}$ ), des chlorures d'alkylaluminium ( $\text{Me}_2\text{AlCl}$ ,  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ ,  $\text{EtAlCl}_2$ ) et le chlorure d'aluminium. L'essai d'acétylation réalisé avec  $\text{AlCl}_3$  a conduit à une dégradation et

<sup>90</sup> Ketcha, D.M. *et al.* J. Org. Chem. **1985**, *37*, 7753.

<sup>91</sup> (a) Sawada, K. *et al.* Chem. Pharm. Bull. **2001**, *49*, 799-813. (b) Okada, S. *et al.* Brevet EP 0458207A2.

<sup>92</sup> Okauchi, T. *et al.* Org. Lett. **2000**, *10*, 1485-1487.

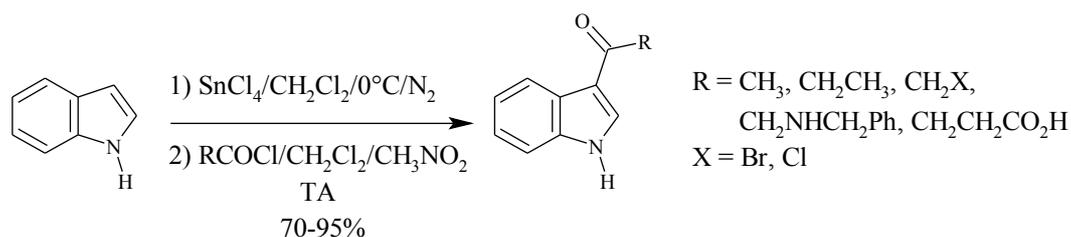
polymérisation de l'indole. Le chlorure de diéthylaluminium (DEAC,  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ ) s'est avéré le plus efficace et a été ensuite employé pour l'obtention de divers 3-acylindoles.



Le 3-benzoylindole a été synthétisé avec un très bon rendement de 80%.

### 1-5-3- Utilisation du chlorure d'étain IV

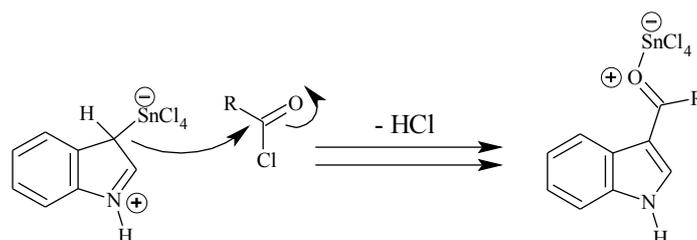
L'acylation de l'indole avec du chlorure d'étain IV ( $\text{SnCl}_4$ ) en présence de divers chlorures d'acides et de nitrométhane conduit aux 3-acylindoles correspondants, avec des rendements compris entre 70 à 95%.



Aucun essai n'a été réalisé avec un chlorure de benzoyle afin d'obtenir des 3-arylindoles.<sup>93</sup>

Les auteurs<sup>93</sup> décrivent également un essai d'acétylation en présence d' $\text{AlCl}_3$  et contrairement à l'étude précédente (cf. **I-1-5-2** p.52), le 3-acétylindole est isolé avec un rendement de 71%.

Le tétrachlorure d'étain peut former un complexe avec l'indole et réagir ensuite avec un chlorure d'acide pour générer après hydrolyse le 3-acylindole correspondant (**Schéma 1**).<sup>93</sup>

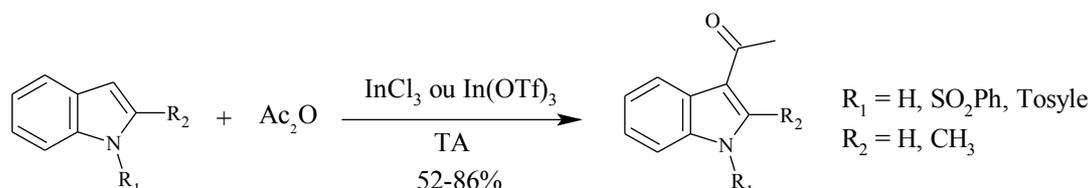


**Schéma 1** : Acylation du complexe indole- $\text{SnCl}_4$

<sup>93</sup> Ottoni, O. *et al.* Org. Lett. **2001**, 3, 1005-1007.

### 1-5-4 Utilisation de catalyseurs à l'indium

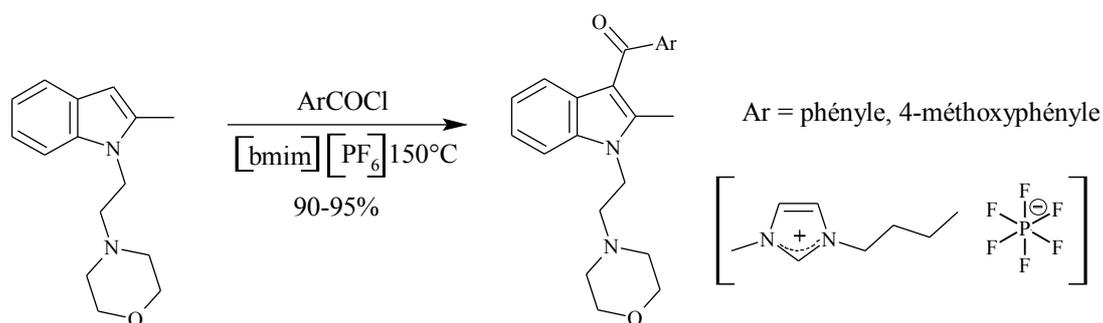
Le trichlorure d'indium ( $\text{InCl}_3$ ) et le triflate d'indium ( $\text{In}(\text{OTf})_3$ ) ont été utilisés en quantité catalytique dans les réactions d'acétylation de l'indole, du 2-méthylindole et de deux indoles *N*-substitués.<sup>94</sup>



Les temps de réaction sont très courts, de 25 à 30 minutes, et les rendements varient de 54 à 81% avec  $\text{InCl}_3$  et de 52 à 92 % avec  $\text{In}(\text{OTf})_3$ .

### 1-5-5- Utilisation des liquides ioniques

Dans la synthèse de la Pravalodine, composé à activité analgésique, M. J. Earle *et al.*<sup>95</sup> ont décrit la benzylation d'un dérivé indolique, sans solvant, en présence d'un liquide ionique, l'hexafluorophosphate de 1-butyl-3-méthylimidazolium ( $[\text{bmim}][\text{PF}_6]$ ). L'utilisation de  $[\text{bmim}][\text{PF}_6]$  ne nécessite pas l'emploi d'acide de Lewis.

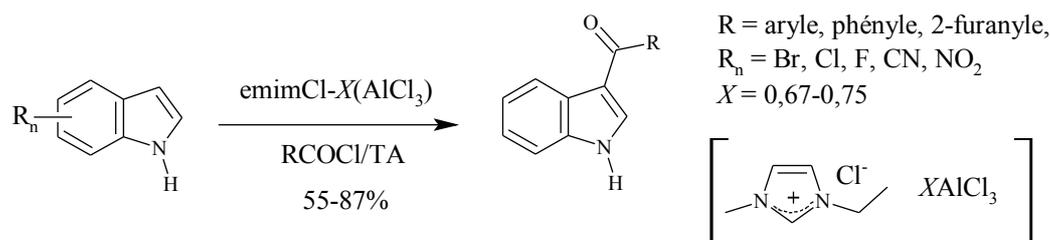


<sup>94</sup> Nagarajan, R. *et al.* Tetrahedron **2002**, 58, 1229-1232.

<sup>95</sup> Earle, M.J. *et al.* Green Chem. **2000**, 2, 261-262.

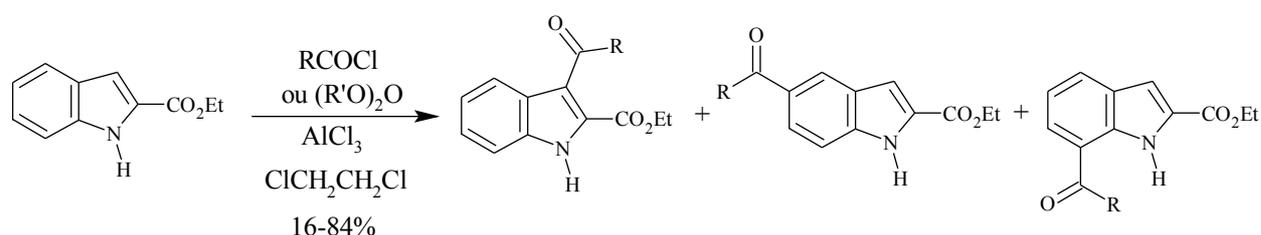
Les mêmes réactions menées avec le chloroaluminate de 1-éthyl-3-méthylimidazolium [emim]Cl-X(AlCl<sub>3</sub>) (X = 0,67) conduit aux 3-acylindoles avec des rendements de l'ordre de 70% à 0°C.

K-S. Yeung *et al.*<sup>96</sup> ont accompli l'acylation d'indoles substitués sur l'homocycle en présence de [emim]Cl-X(AlCl<sub>3</sub>) à température ambiante.



### 1-5-6- A partir d'indole-2-carboxylate d'éthyle

M. Tani *et al.*<sup>97</sup> ont étudié la réaction d'acylation de Friedel-Crafts de l'indole-2-carboxylate d'éthyle en présence d'AlCl<sub>3</sub> et différents agents acylants (chlorures ou anhydrides d'acides). Le rapport molaire des 3 réactifs est respectivement de 1:2:2 (conditions établies dans une étude précédente<sup>98</sup>). Trois isomères de position sont obtenus dans des rapports différents selon l'agent acylant employé. De manière générale, le 7-acylindole est le moins formé. Par contre, le 3-acylindole est le produit majoritaire, excepté lorsque R est un alkylcarbamate. De plus, une régiospécificité en position C-3 est observée dans le cas où R est un groupement pyridyle, phénylvinyle et triméthylphényle.



R = alkyle, aryle, phénylvinyle, pyridyle,  
alkylester, alkylcarbamate d'alkyle  
(R'O)<sub>2</sub>O = anhydrides succinique, phtalique

<sup>96</sup> Yeung, K-S. *et al.* Tetrahedron Lett. **2002**, 43, 5793-5795.

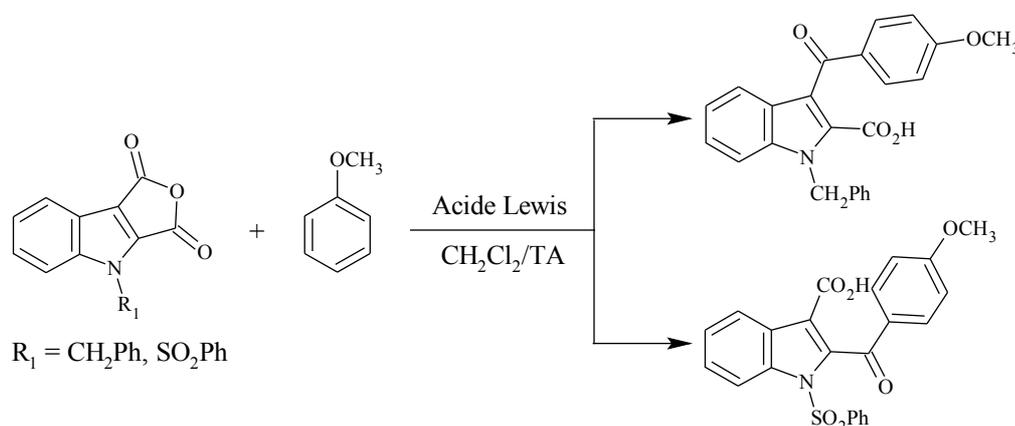
<sup>97</sup> Tani, M. *et al.* Chem. Pharm. Bull. **1990**, 38, 3261-3267.

<sup>98</sup> Murakami, Y. *et al.* Chem. Pharm. Bull. **1988**, 36, 2023-2035.

Ils ont ensuite étudié la régiosélectivité de la réaction en changeant les conditions de réactions : la quantité et la nature de l'acide de Lewis, le solvant. Par exemple, en augmentant la quantité d'AlCl<sub>3</sub>, le produit de C-5 acylation devient majoritaire par rapport à celui de C-3.

### 1-5-7- A partir d'anhydride indoledicarboxylique

L'anhydride indole-2,3-dicarboxylique est un synthon très utilisé dans la synthèse de murrayaquinone-A<sup>99</sup> et de l'ellipticine.<sup>100</sup> La réaction de Friedel-Crafts entre l'anhydride 1-benzylindole-2,3-dicarboxylique et l'anisole, en présence d'un acide de Lewis, permet d'obtenir sélectivement l'acide 3-(4-méthoxybenzoyl)indole-2-carboxylique. Lorsque cette réaction utilise l'anhydride 1-benzènesulfonylindole-2,3-dicarboxylique comme agent acylant, l'acylation se fait exclusivement en position 2 de l'indole (**Tableau 1**).<sup>101</sup>



La réaction a été optimisée en variant l'acide de Lewis (AL) et la quantité des réactifs. Le chlorure de titane (TiCl<sub>4</sub>) permet les meilleurs rendements (**Tableau 1**).

**Tableau 1**

R	AL (éq.)	Anisole (éq.)	Rdt (%)	
			C-3 acylation	C-2 acylation
CH <sub>2</sub> Ph	AlCl <sub>3</sub> (5)	5	79	-
CH <sub>2</sub> Ph	TiCl <sub>4</sub> (5)	5	99	-
CH <sub>2</sub> Ph	TiCl <sub>4</sub> (1)	5	78	-
CH <sub>2</sub> Ph	TiCl <sub>4</sub> (2)	1	93	-
SO <sub>2</sub> Ph	TiCl <sub>4</sub> (2)	1	-	81

<sup>99</sup> Miki, Y. *et al.* Synlett **1993**, 333-334.

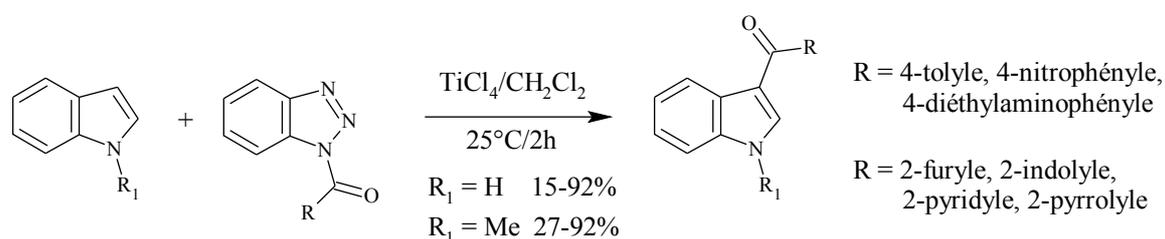
<sup>100</sup> Miki, Y. *et al.* Tetrahedron Lett. **1996**, 37, 7753-7754.

<sup>101</sup> Miki, Y. *et al.* Heterocycles **2002**, 57, 1635-1643.

Miki, Y. *et al.*<sup>101</sup> ont ensuite pu réaliser diverses acylations en utilisant plusieurs bromoanisoles et les deux anhydrides précédemment décrits, en présence de TiCl<sub>4</sub> (30 à 98%). Les étapes finales consistent à décarboxyler et à déprotéger l'azote indolique des dérivés obtenus pour accéder aux 2 ou 3-benzoylindoles correspondants.

### 1-5-8- Via les *N*-acylbenzotriazoles

Récemment, A.R. Katritzky *et al.*<sup>102</sup> ont réalisé des acylations régiospécifiques de pyrroles et d'indoles en utilisant des *N*-acylbenzotriazoles, comme agents d'acylation, en présence de chlorure de titane.



Cette méthode permet d'acyler l'indole et le 1-méthylindole avec de bons rendements (66-92%) surtout lorsque R est un groupement aryle et avec des rendements plus variables lorsque R est un hétérocycle (15-90%).

La synthèse des *N*-acylbenzotriazoles a été précédemment décrite par A.R. Katritzky *et al.*<sup>103</sup> (Schéma 2).

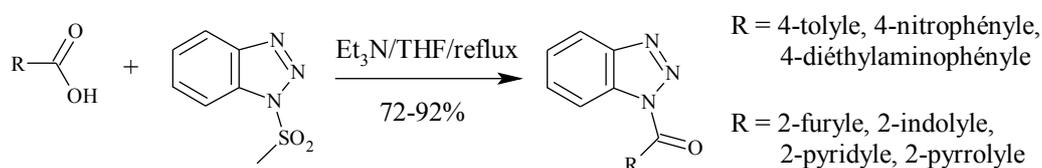


Schéma 2 : Synthèse des *N*-acylbenzotriazoles

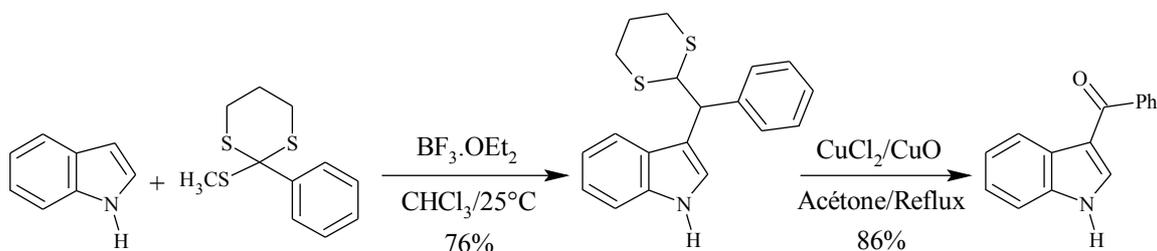
<sup>102</sup> Katritzky, A.R. *et al.* J. Org. Chem. **2003**, *68*, 5720-5723.

<sup>103</sup> Katritzky, A.R. *et al.* J. Org. Chem. **2000**, *65*, 8210-8213.

Ces agents d'acylation sont des réactifs doux et neutres, ils sont une alternative intéressante en remplacement de certains chlorures d'acides (réaction classique de F-C) qui peuvent être instables ou délicats à préparer.

### 1-6- Via un dithiane

L'indole réagit avec le 2-méthylthio-2-phényl-1,3-dithiane en présence de trifluorure de bore étherate d'éthyle ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ) pour fournir un dithiane indolique. L'acylation de type F-C se fait sélectivement en position 3 de l'indole. Le dithiane en présence de oxyde de cuivre II et de chlorure de cuivre II au reflux de l'acétone conduit ensuite au 3-benzoyl-1*H*-indole avec un rendement de 86%.<sup>104</sup>



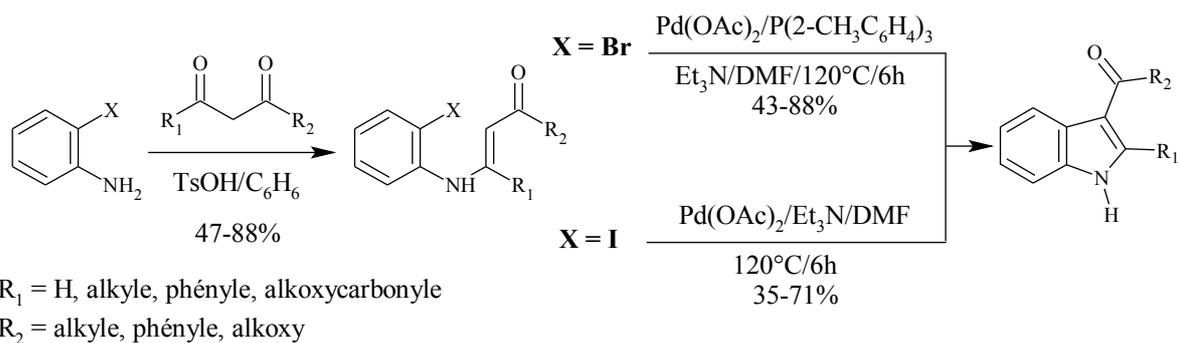
### 1-7- Via la réaction de Heck intramoléculaire

T. Sakamoto *et al.*<sup>105</sup> ont décrit la synthèse d'indoles 2,3-disubstitués avec en position 3 un groupement acyle. La première étape consiste en la formation de cétoénamines au départ de 2-halogénoanilines (bromées ou iodées) et des  $\beta$ -dicétones ou  $\beta$ -diesters en présence de d'acide *para*-toluènesulfonique dans le benzène.

La seconde étape est une réaction de Heck intramoléculaire catalysée par l'acétate de palladium II. Elle permet simultanément la formation de l'hétérocycle indolique et l'introduction de substituants en positions 2 et 3. Le 3-benzoyl-2-méthylindole a pu être ainsi synthétisé avec des rendements moyens de 43% ( $\text{X}=\text{I}$ ) et 36% ( $\text{X}=\text{Br}$ ).

<sup>104</sup> Stütz, P. *et al.* Org. Synth. Coll. Vol. VI **1988**; pp 109-114.

<sup>105</sup> Sakamoto, T. *et al.* Synthesis **1990**, 215-218.



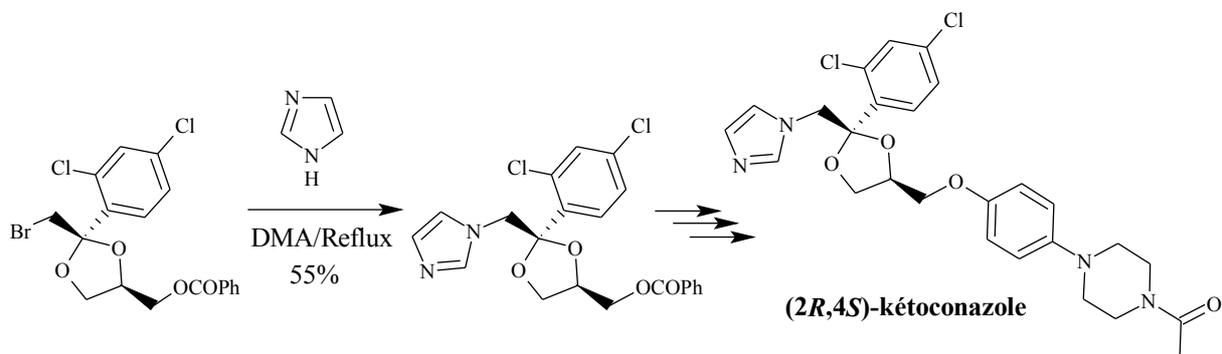
Par ailleurs, cette réaction peut s'opérer à partir de 2-halogénoanilines substituées en positions 4 et 5 afin d'introduire directement divers groupements sur l'homocycle de l'indole.

## 2- Principales voies d'accès aux dérivés azolés

Les noyaux imidazole et triazole sont présents dans de nombreux agents à potentialités thérapeutiques tels que les antifongiques. Leur fixation a été largement décrite, au départ principalement d'alcool ou d'halogénures.

### 2-1- *Via les halogénures primaires*

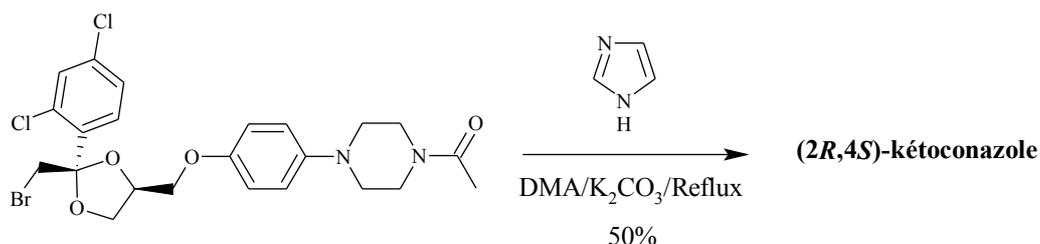
Dans la synthèse du kétoconazole (KTC), un agent antifongique,<sup>106</sup> l'introduction de l'imidazole se fait au départ d'un bromure d'alkyle primaire dans le *N,N*-diméthylacétamide (DMA) au reflux. Il s'agit d'une substitution nucléophile d'ordre 2 (S<sub>N</sub>2).



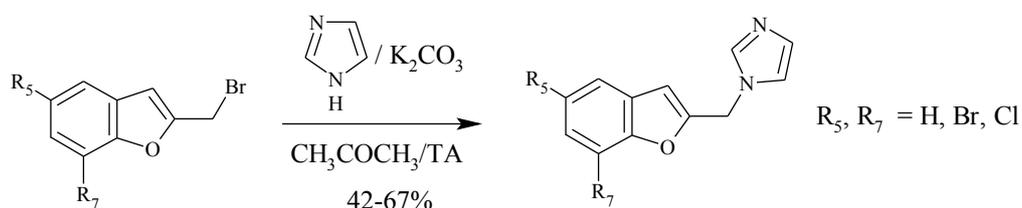
<sup>106</sup> Heeres, J. *et al.* J. Med. Chem. **1979**, 22, 1003-1005.

L'obtention du KTC se termine par la fixation de la chaîne latérale.

Par la suite, des réactions similaires ont été menées pour l'obtention de tous les stéréoisomères du kétoconazole.<sup>107</sup> Le synthon de départ contient cette fois la chaîne latérale et la réaction de substitution de l'imidazole s'effectue en présence de carbonate de potassium pour donner le stéréoisomère correspondant.



C.P. Owen *et al.*<sup>57</sup> ont décrit la synthèse de 1-(benzofuran-2-ylméthyl)imidazoles selon le mécanisme S<sub>N</sub>2 à partir de (2-bromométhyl)benzofurane en présence d'imidazole, de carbonate de potassium dans l'acétone à température ambiante.

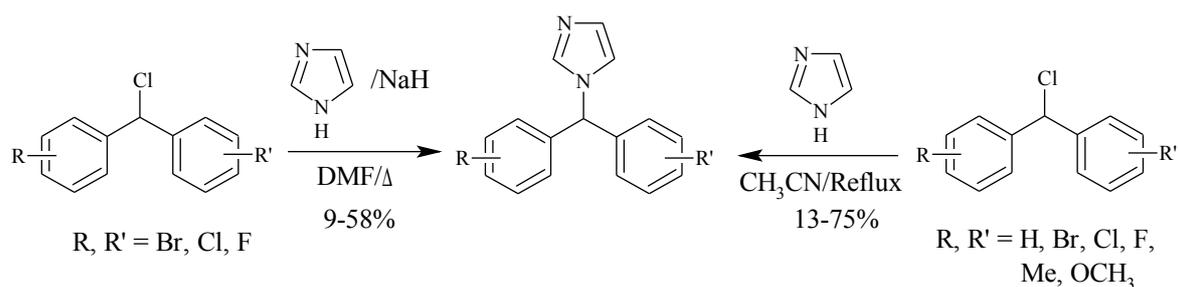


## 2-2- Via les halogénures de benzhydryle

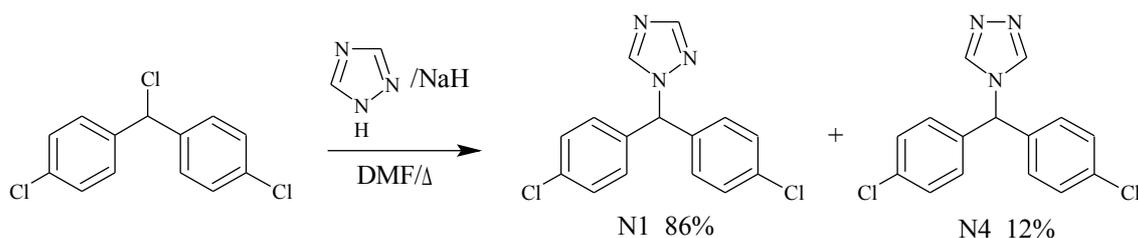
C.D. Jones *et al.*<sup>108</sup> ont synthétisé une série de 1-(diarylméthyl)-1*H*-imidazoles à activité antiaromatase en utilisant différentes méthodes. Soit l'anion sodique de l'imidazole, généré par action d'hydruure de sodium (NaH) sur l'imidazole, réagit sur différents chlorures de benzhydryle, soit le chlorure est mis en présence d'imidazole au reflux de l'acétonitrile.

<sup>107</sup> Rotsein, D.M. *et al.* J. Med. Chem. **1992**, 35, 2818-2825.

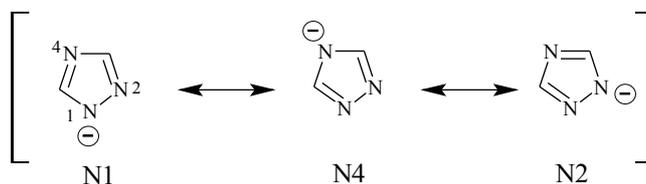
<sup>108</sup> Jones, C.D. *et al.* J. Med. Chem. **1990**, 33, 416-429.



Ces réactions ont également été réalisées avec d'autres hétérocycles tels que le pyrazole, le 1*H*-1,2,3-triazole, le 1*H*-1,2,4-triazole ou le tétrazole. Dans le cas du triazole, ils se forment deux isomères. Pour le 1*H*-1,2,4-triazole, on observe les deux régioisomères N1 et N4. Les deux isomères sont séparables par chromatographie sur gel de silice.



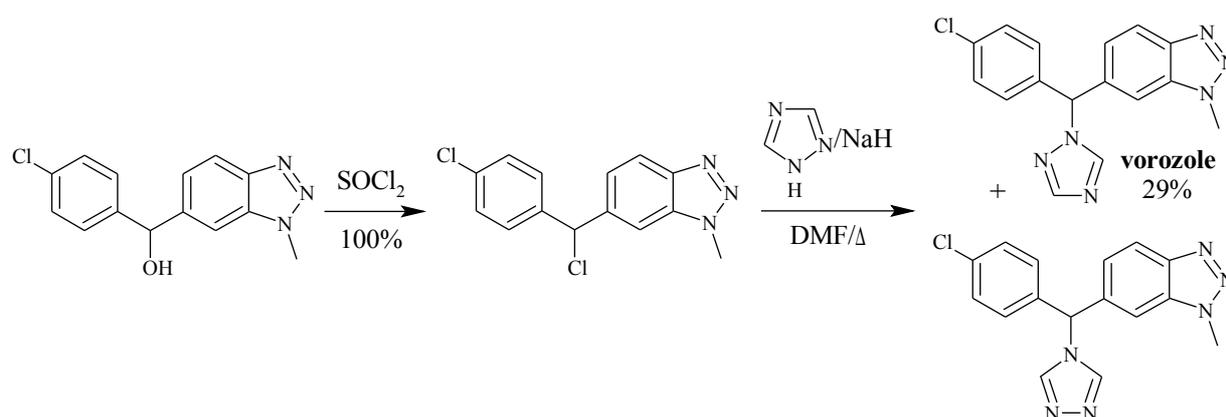
La formation des deux isomères correspond aux formes mésomères de la base conjuguée du triazole. L'isomère N1 est observé en plus grande proportion du fait que les formes N1 et N2 sont équivalentes (**Schéma 3**).



**Schéma 3** : Bases conjuguées du triazole

D'autres auteurs<sup>71,109</sup> ont utilisé le couple NaH/azolé avec des chlorures ou bromures primaires ou secondaires comportant un substituant aryle afin d'obtenir des composés inhibiteurs de l'aromatase. Une variante utilisant le mélange Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/NaI/imidazole/acétone a été employée sur des bromures primaires.<sup>61</sup> Quant à la méthode azolé/CH<sub>3</sub>CN, elle a été employée par exemple par M. Recanatini *et al.*,<sup>65</sup> mais aussi par A.H.M. Raeymaekers *et al.*<sup>110</sup> pour la synthèse d'analogues du vorozole.

L'une des préparations du vorozole s'effectue par le couple NaH/triazole. Le chlorure secondaire est obtenu par action du chlorure de thionyle (SOCl<sub>2</sub>) sur l'alcool benzhydrylique.<sup>110</sup> Deux régioisomères N1 et N4 sont obtenus dans un rapport 4:1 et séparables par chromatographie sur gel de silice et recristallisation.<sup>111</sup>

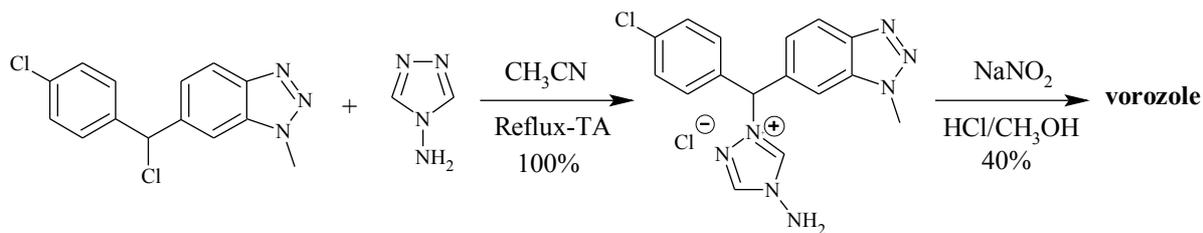


Afin d'éviter la formation de régioisomères (N1 et N4), une autre voie de synthèse a été envisagée avec comme produit de départ le 4H-4-amino-1,2,4-triazole afin de bloquer la position 4 du triazole.<sup>111</sup> La réaction est donc régiosélective et le sel ainsi formé subit une désamination en présence d'acide nitreux pour fournir le vorozole.

<sup>109</sup> Hartmann, R.W. *et al.* J. Enz. Inhib. Med. Chem. **2004**, *19*, 145-155.

<sup>110</sup> Raeymaekers, A.H.M. *et al.* Brevet EP 0293978.

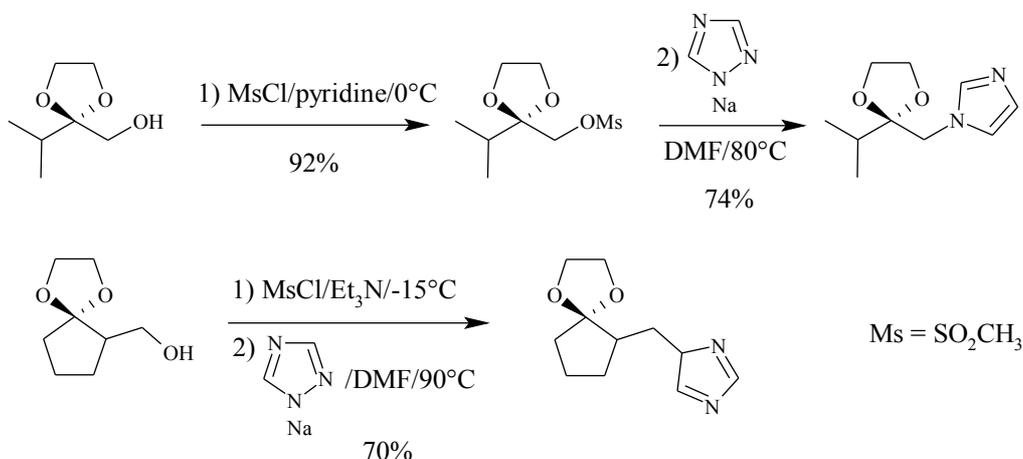
<sup>111</sup> De Knaep, A.G.M. *et al.* Org. Process Res. Dev. **2000**, *4*, 162-166.



L'inconvénient de cette stratégie est l'ajout d'une étape de déprotection en milieu acide.

### 2-3- Via les sulfonates

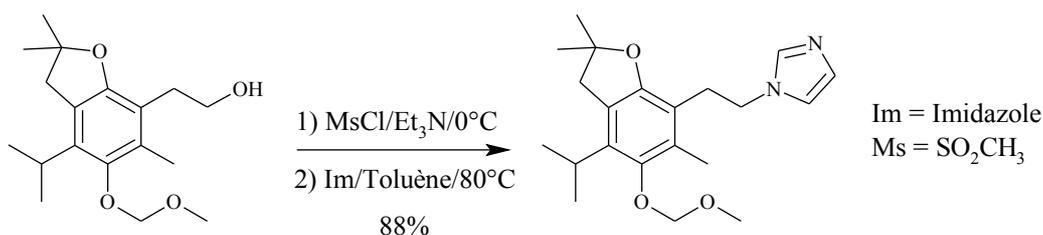
Une autre possibilité est de remplacer le groupement hydroxy de l'alcool par un sulfonate tel que le mésylate. Ainsi, A. Kato *et al.*<sup>112</sup> ont transformé des alcools primaires en mésylates en utilisant le chlorure de méthanesulfonyle en présence soit de pyridine soit de triéthylamine. Les mésylates réagissent ensuite avec l'imidazolite de sodium dans le DMF à 80 ou 90°C pour donner les imidazolés correspondants.



L'alcool en présence de triéthylamine et de chlorure de méthanesulfonyle forme un mésylate qui ensuite réagit avec l'imidazole pour former le dérivé azolé correspondant.<sup>113</sup>

<sup>112</sup> Kato, A. *et al.* Chem. Pharm. Bull. **1995**, 43, 2152-2158.

<sup>113</sup> Hasegawa, T. *et al.* Synlett **1997**, 511-512.



## 2-4- Via les alcools

### 2-4-1- Utilisation d'agents de transfert d'azolés

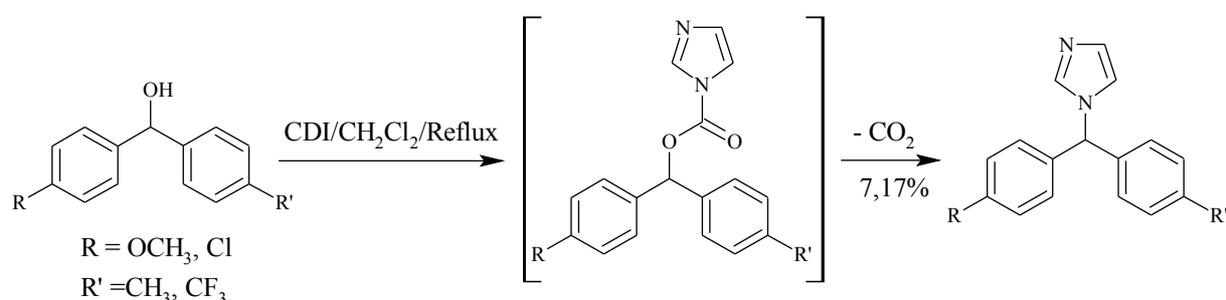
La conversion directe d'alcools en dérivés azolés correspondants peut s'effectuer par l'emploi d'une série d'agents dont les plus utilisés sont regroupés dans le **Tableau 2**.

**Tableau 2**

Abréviation	Nom	Structure
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazole	
TCDI	1,1'-(Thiocarbonyl)diimidazole	
SDI	1,1'-Sulfinyldiimidazole	
CDT	1,1'-Carbonyl-di-(1,2,4-triazole)	
SDT	1,1'-Sulfinyl-di-(1,2,4-triazole)	

Le CDI, le CDT et le TCDI sont préparés par action du phosgène ou du thiophosgène sur l'imidazole, le triazole ou sur le 1-(triméthylsilyl)azole correspondant. De même la préparation du SDI, SDT s'effectue par action du chlorure de thionyle sur l'azole ou le 1-(triméthylsilyl)azole correspondant.<sup>114</sup>

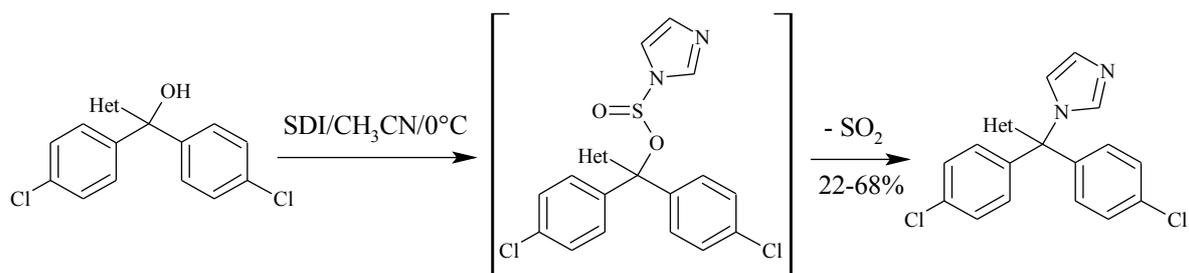
C.D. Jones *et al.*<sup>108</sup> ont également utilisé le CDI pour leur synthèse de 1-(diarylméthyl)-1*H*-imidazoles à activité antiaromatase. Les benzhydrols, en présence de CDI, au reflux du dichlorométhane, forment un intermédiaire carbamate qui après décarboxylation fournit les dérivés azolés correspondants avec de faibles rendements.<sup>115</sup>



Ces auteurs ont également préparé des bis(4-chlorophényl)méthyle bishétérocyles. L'un des hétérocyles est l'imidazole fixé par réaction de l'alcool tertiaire avec le SDI. L'intermédiaire sulfinate ainsi formé subit une désulfonation (perte de dioxyde de soufre) conduisant au dérivé imidazolé désiré.

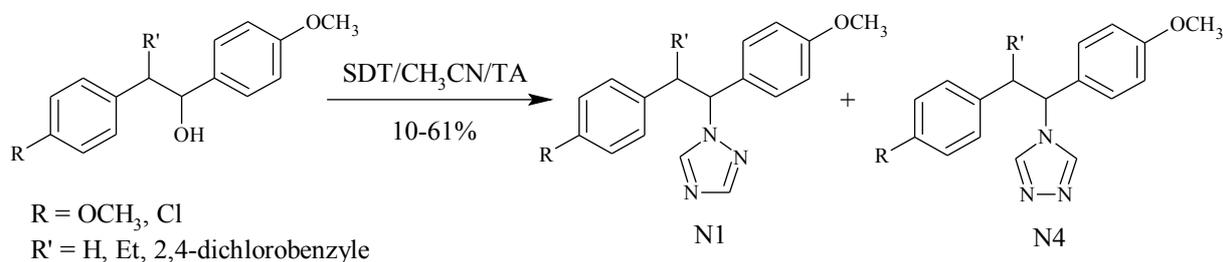
<sup>114</sup> Staab, H.A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 351-367.

<sup>115</sup> Loozen, H.J.J. *et al.* *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3279-3280.



Het = imidazol-2-yle, 1,2,3-triazol-4-yle, 1,2,4-triazol-5-yle, pyrimidin-5-yle, pyridin-2-yle, pyrazol-3-yle, pyrazol-4-yle, isothiazol-5-yle, thiazol-5-yle

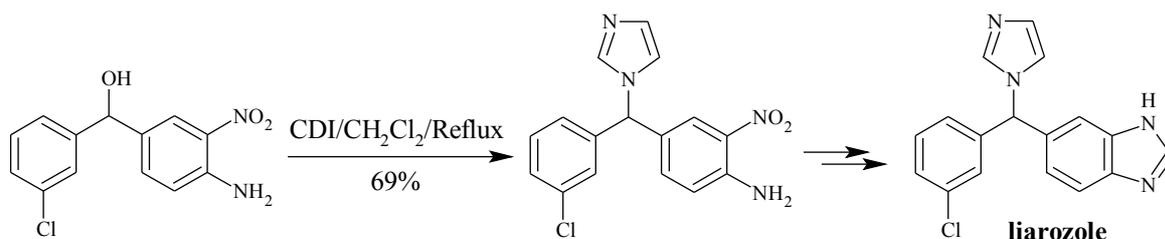
Pour la synthèse de conazolés antifongiques S. Massa *et al.*<sup>116</sup> ont employé le SDT et le SDI. Lors des synthèses des dérivés triazolés, on observe la formation des deux régioisomères N1 et N4. Ils sont séparés par chromatographie sur gel de silice. Les analogues imidazolés ont été synthétisés avec le SDI avec des rendements compris entre 24 et 62%.



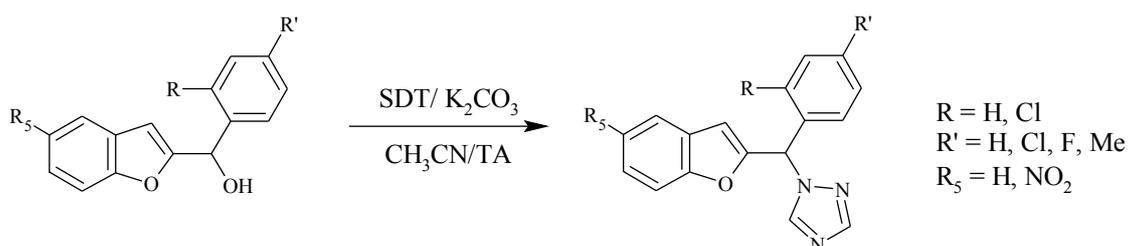
Dans la synthèse du liarozole (inhibiteur de cytochromes P450), la fixation de l'imidazole a été réalisée par action du CDI sur un alcool benzhydrique, au reflux du dichlorométhane, pendant 1 heure.<sup>117</sup>

<sup>116</sup> Massa, S. *et al.* Eur. J. Med. Chem. **1992**, 27, 495-502.

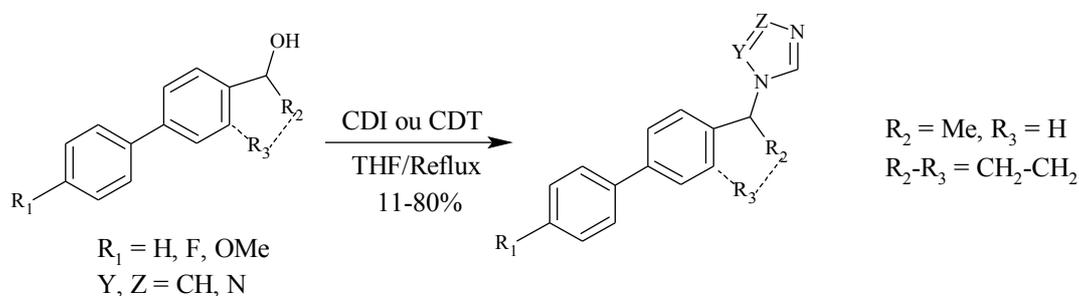
<sup>117</sup> Freyne, E. *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. **1998**, 8, 267-272.



T.K. Vinh *et al.*<sup>55</sup> ont décrit la synthèse de 1-[(benzofuran-2-ylphényl)méthyl]triazoles et tétrazoles. Les alcools sont traités par le SDT en présence de carbonate de potassium dans l'acétonitrile. Pour l'obtention des analogues tétrazolés, le SDT est remplacé par le 1,1'-sulfinyl-di-(1,2,3,4-tétrazole) préparé par réaction du tétrazole avec le chlorure de thionyle.



Quant à Y. Zhuang *et al.*,<sup>118</sup> l'emploi de CDI ou CDT leur a permis d'accéder à des azolybiphényles et à des azolyphénylindanes. Comme avec le SDT, ils observent la formation de régioisomères pour les dérivés triazolés.



<sup>118</sup> Zhuang, Y. *et al.* *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1245-1252.

La synthèse d'autres inhibiteurs de l'aromatase nécessite l'emploi des agents précédemment décrits : le SDT/CH<sub>3</sub>CN/TA pour accéder à des 4-triazolylfavanes,<sup>119</sup> le CDI/THF/reflux pour préparer des dérivés [(arylimidazolyl)méthyl]benzoxazolinone.<sup>67</sup>

Si le passage par un intermédiaire carbamate (ou sulfinate) est très bien établi,<sup>108,114</sup> l'étape de décarboxylation (ou désulfonation), pour former les dérivés azolés, suscite des interrogations sur son mécanisme. Quelques études permettent d'apporter quelques éléments de réponse.

M.J. Totleben *et al.*<sup>120</sup> ont étudié l'action du CDI et du TCDI sur différents alcools. Les réactions sont menées au reflux du THF pendant plusieurs heures. Suivant les alcools, ils obtiennent soit le dérivé imidazolé, soit le carbamate ou thiocarbamate, soit les deux. L'utilisation du TCDI conduit aux mêmes produits qu'avec le CDI, mais les rendements sont plus faibles. Le **Tableau 3** regroupe les alcools, les produits formés ; les rendements correspondent à ceux obtenus avec le CDI.

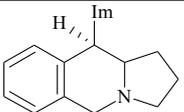
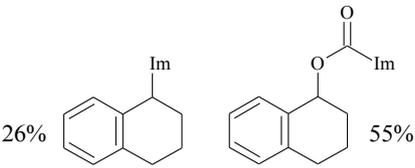
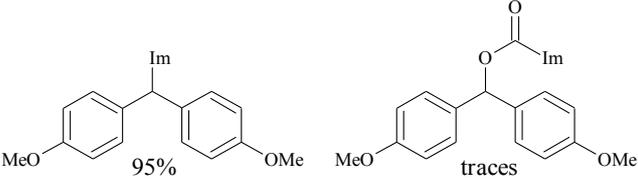
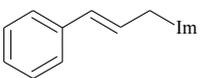
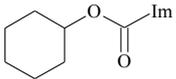
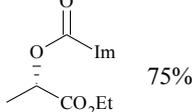
M.J. Totleben *et al.*<sup>120</sup> constatent que les alcools benzhydrylique ou cinnamylique permettent la formation des dérivés imidazolés. Dans le cas du 4,4-diméthoxybenzhydrol, il se forme l'azolé (95%) et un mélange contenant le carbamate (traces) et des produits mineurs non identifiés. Une rétention de configuration est observée lors de la formation de l'azolé **B** au départ de l'alcool **A**.

---

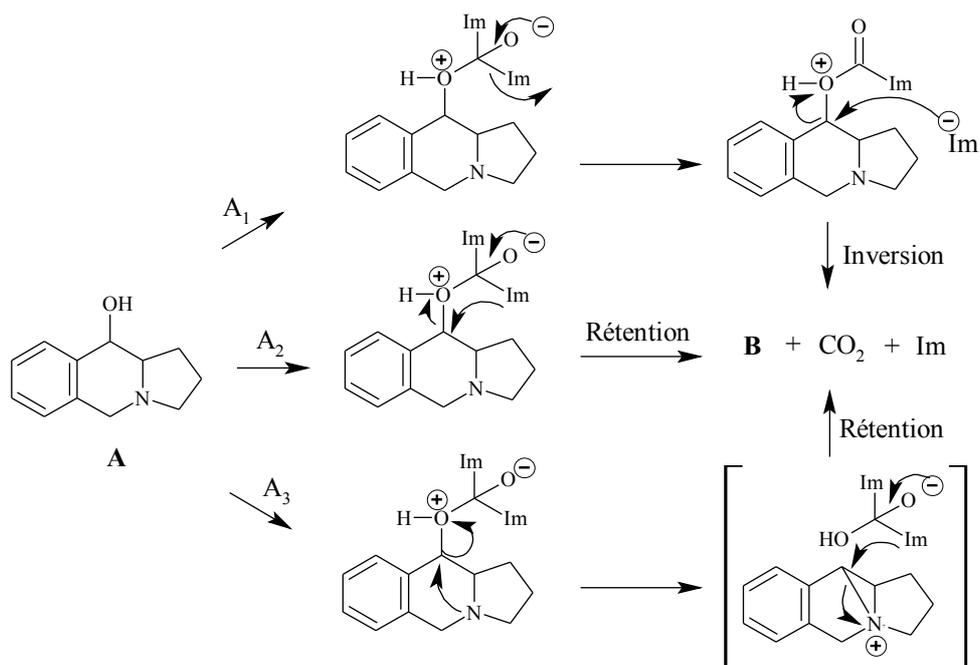
<sup>119</sup> Yahiaroui, S. *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5215-5218.

<sup>120</sup> Totleben, M.J. *et al.* *J. Org Chem.* **1997**, *62*, 7319-7323.

Tableau 3

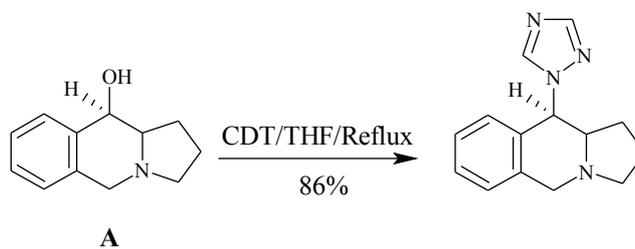
Alcool	Temps (heures)	Produit (Im = imidazole)
10-Hydroxy-1,2,3,5,10,10a-hexahydrobenz[ <i>f</i> ]indolizine <b>A</b>	7	 <b>B</b> 86%
$\alpha$ -Tétralol	5	 26% 55%
4,4-Diméthoxybenzhydrol	6	 95% traces
Alcool cinnamylique	5,5	 69%
Cyclohexanol	7	 88%
( <i>S</i> )-Lactate d'éthyle	6	 75%

Les auteurs précédemment cités ont proposé trois mécanismes en partant de l'alcool **A** (**Schéma 4**) : le mécanisme **A<sub>1</sub>** procède selon un mécanisme de substitution nucléophile d'ordre 2 qui conduit à une inversion de configuration lors de l'attaque de l'imidazole ; le mécanisme **A<sub>2</sub>** est un mécanisme plus concerté où l'on peut s'attendre à une rétention de configuration ; le mécanisme **A<sub>3</sub>** passe par un intermédiaire aziridinium et il ne peut pas s'appliquer aux autres alcools de cette étude. Les auteurs évoquent une autre possibilité, un mécanisme de type **SN<sub>i</sub>**, pour expliquer la rétention de configuration observée lors de la synthèse du dérivé **B**.



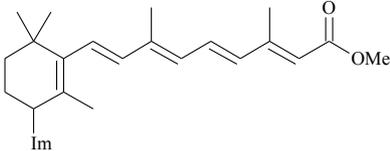
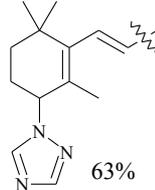
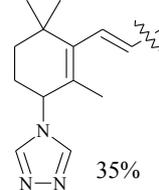
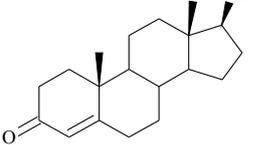
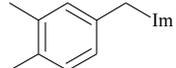
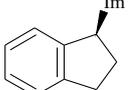
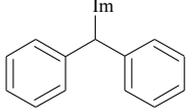
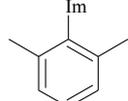
**Schéma 4** : Mécanisme de fixation de l'imidazole

De plus, l'alcool **A** a été traité par du CDT au reflux du THF pour fournir le dérivé triazolé avec un rendement de 86%. Une rétention de configuration est aussi observée.



V.C.O. Njar<sup>121</sup> a décrit la synthèse d'une vingtaine de dérivés imidazolés et triazolés dans des conditions assez douces : CDI ou CDT, à TA ou au reflux du THF, du CH<sub>3</sub>CN ou du dichlorométhane. La majorité des alcools de départ (63%) possède une structure stéroïdienne. Les autres alcools sont des alcools benzylique, allylique, benzhydrylique ou phénolique. Dans le **Tableau 4** sont regroupés quelques exemples de structures obtenues lors de ces travaux. Les réactions sont menées pour la plupart dans l'acétonitrile avec de très bons rendements. L'utilisation du CDT conduit aux deux régioisomères N1 et N4 (essai 2) ; de plus les réactions ont lieu avec rétention de configuration sur les alcools secondaires (essais 3, 5).

**Tableau 4**

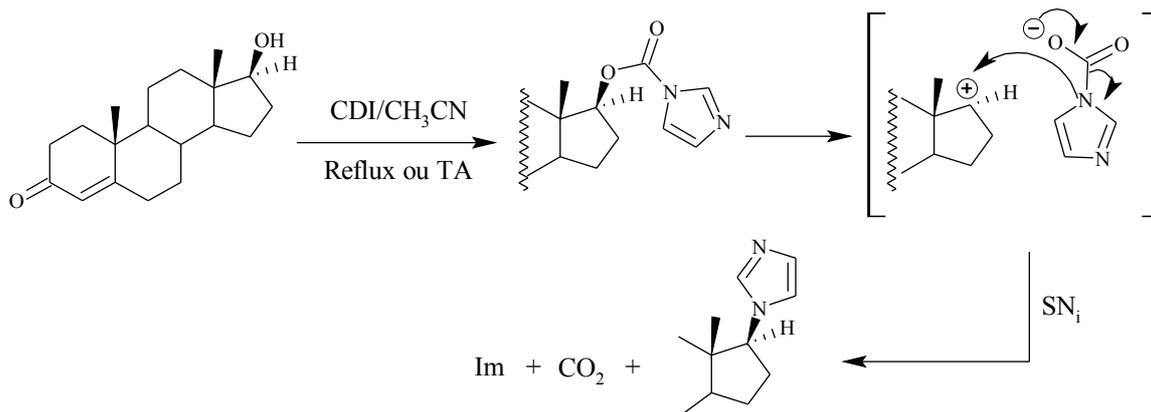
Essai	Conditions	Produits (Im = imidazole)
1	CDI/CH <sub>3</sub> CN/TA/5 min	
2	CDT/CH <sub>3</sub> CN/TA/10 min	 63%  35%
3	CDI/CH <sub>3</sub> CN/Δ/5 h	 95%
4	CDI/CH <sub>3</sub> CN/TA/0,5 h	 96%
5	CDI/CH <sub>3</sub> CN/Δ/1 h	 90%
6	CDI/CH <sub>3</sub> CN/TA/2 h	 96%
7	CDI/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Δ/5 h	 92%

<sup>121</sup> Njar, V.C.O. *Synthesis* **2000**, 14, 2019-2028.

V.C.O. Njar<sup>121</sup> a proposé un mécanisme pour les alcools secondaires qui expliquerait la rétention de configuration. La première étape est la formation du carbamate aussi nommé 1-alkoxycarbonylazole. Ce dernier se dissocie en une paire d'ions « intimes » et ensuite une partie du groupe partant ici l'imidazole vient attaquer nécessairement par devant puisque il est incapable de venir du côté opposé. Il en résulte une rétention de configuration, ce mécanisme est dit mécanisme  $SN_i$  (**Schéma 5**).<sup>122</sup>

---

<sup>122</sup> March, J. *Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms, and structure*, 4<sup>th</sup> Ed., **1992**, pp 326-327.



**Schéma 5** : Mécanisme  $S_Ni$

W. Fischer<sup>123</sup> a refait à l'identique deux essais (essais 5 et 7, **Tableau 4**) réalisés par V.C.O. Njar.<sup>121</sup> Il obtient pour ces deux composés imidazolés les mêmes spectres RMN <sup>1</sup>H. Mais l'analyse élémentaire ainsi que les spectres IR laissent à penser que les composés obtenus sont les carbamates et non les dérivés imidazolés. L'IR montre une bande à 1743 et 1769 (essais 5 et 7, **Tableau 4**), caractéristique d'une vibration carbonyle (C=O). De plus, l'hydrolyse par la soude éthanolique du composé obtenu à partir du 1-indanol (essai 5, **Tableau 4**) conduit au 1-indanol, à l'indène et à l'imidazole.

Enfin, W. Fischer<sup>124</sup> a comparé le déplacement chimique du proton H-2 de l'imidazole dans les composés décrits par V.C.O Njar<sup>121</sup> avec des composés décrits dans la librairie Aldrich. Il constate que pour les composés de V.C.O. Njar le déplacement varie entre 8,10 et 8,30 ppm à l'exception de l'essai **1** (7,50 ppm). Dans la librairie, deux composés l'un azolé, l'autre carbamate sont disponibles pour comparer le déplacement chimique de H-2 : le *N*-phénylimidazole possède un H-2 à 7,83 ppm et le 1-imidazole-carboxylate d'éthyle possède un H-2 à 8,14 ppm typique du carbamate. Ce dernier possède un H-2 supérieur à 8 ppm correspondant avec les valeurs trouvées pour les dérivés de V.C.O. Njar.<sup>121</sup>

<sup>123</sup> Fischer, W. *Synthesis* **2002**, 1, 29-30.

Ainsi, les produits obtenus dans les deux études<sup>121,124</sup> sont en fait les carbamates à l'exception de l'essai 1 (**Tableau 4**). Concernant les dérivés triazolés aucune étude supplémentaire n'a été menée par W. Fischer pour confirmer ou infirmer les résultats de V.C.O. Njar.

Récemment, une seconde étude menée par Y. Tang *et al.*<sup>124</sup> confirme les affirmations de W. Fischer.<sup>124</sup> Ils ont réalisé des réactions avec différents alcools dont trois alcools utilisés par V.C.O Njar (essais 4, 5, 6, **Tableau 4**).<sup>121</sup> En utilisant les conditions de Njar, Y. Tang *et al.* confirment par IR, RMN (<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C) que les composés obtenus sont des carbamates (essais 1 et 2, **Tableau 5**). Dans le cas de l'indan-1-ol (essai 1, **Tableau 5**) ils obtiennent un mélange carbamate/imidazolé. En employant des conditions plus drastiques, NMP (*N*-méthylpyrrolidone) à 170°C, les dérivés imidazolés se forment (essais 3 et 4, **Tableau 5**). Pour certains alcools, ces conditions ne suffisent pas à décarboxyler le carbamate. Pour ces alcools, ils ont pu obtenir les imidazolés désirés par une méthode non ambiguë, en utilisant le mésylate correspondant en présence de NaH/DMF/imidazole.<sup>125</sup>

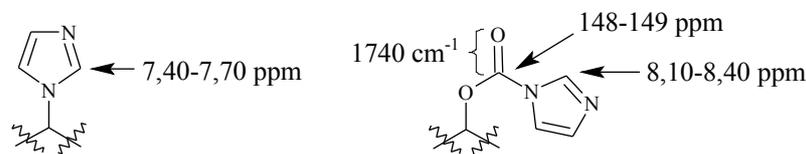
**Tableau 5**

Essai	Conditions	Produits (Im = imidazole)
1	CDI/CH <sub>3</sub> CN/Δ/5h	
2	CDI/CH <sub>3</sub> CN/TA/2h	
3	NMP/170°C/1h	
4	NMP/170°C/1h	
5	CDI/THF/Δ/5h CDI/CH <sub>3</sub> CN/TA/4h	
6	CDI/CH <sub>3</sub> CN/Δ/24h	

<sup>124</sup> Tang, Y. *et al.* *Synthesis* **2004**, 15, 2540-2544.

Y. Tang *et al.*<sup>125</sup> ont également réalisé des essais avec le carbinol de l'indole et du thiophène. Les dérivés azolés sont obtenus dans des conditions assez douces (essais 5 et 6, **Tableau 5**). Le résultat obtenu avec le dérivé indolique confirme les résultats obtenus dans notre laboratoire<sup>75a</sup> et suggère que la formation des imidazolés serait plus facile sur des systèmes benzyliques riches en électrons.

Y. Tang *et al.* ont pu établir par comparaison, comme W. Fischer<sup>124</sup>, les caractéristiques structurales des carbamates et des imidazolés (**Figure 2**).

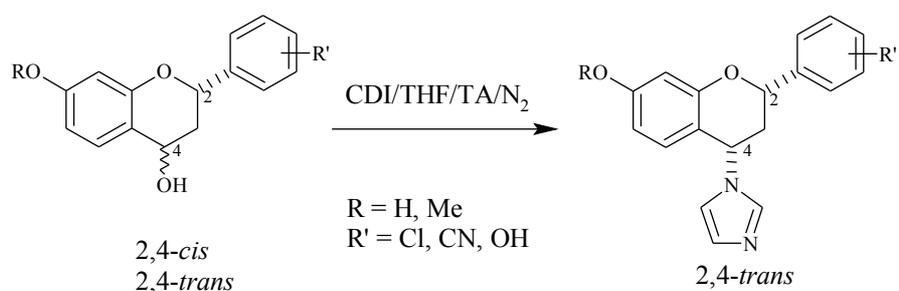


**Figure 2** : Caractéristiques des imidazolés et des carbamates

Lors de la synthèse de 4-imidazolylflavanes, C. Pouget *et al.*<sup>64,125</sup> ont constaté la formation de dérivés azolés de configuration 2,4-*trans* qu'ils partent d'alcools 2,4-*trans* ou 2,4-*cis*. Pour les

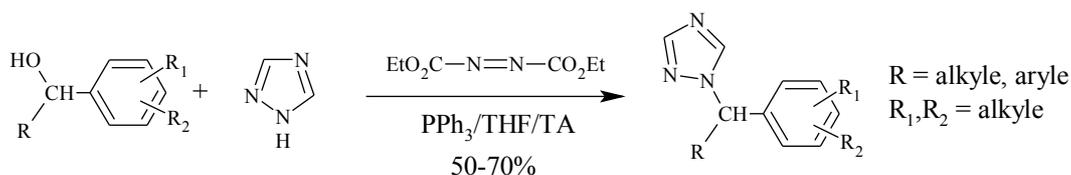
<sup>125</sup> Pouget, C. *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2859-2861.

2,4-*cis*-flavanones l'inversion de configuration au niveau du C-4 serait dû à un mécanisme de type  $SN_2$ . Par contre dans le cas des 2,4-*trans*-flavanones, il y aurait formation d'un carbocation (ions intimes) puis attaque du nucléophile sans changement de configuration ( $SN_i$ ). Dans ce cas, le type de mécanisme est lié de l'encombrement stérique du groupement phényle en C-2.<sup>64</sup>



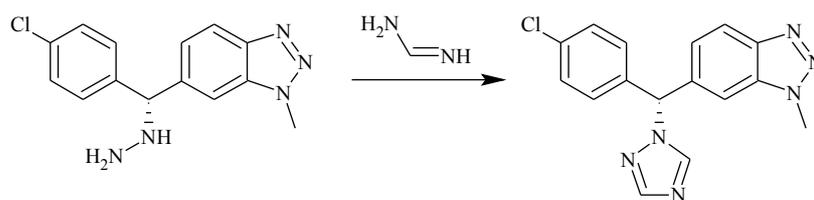
#### 2-4-2- Via la réaction de Mitsunobu

L'introduction du triazole par la réaction de Mitsunobu a été décrite par A.H.M. Raeymaekers *et al.*<sup>110</sup> au départ d'alcools secondaires. L'introduction du groupement triazole à la place du radical hydroxy s'effectue en présence de triphénylphosphine et d'azodicarboxylate d'éthyle (DEAD) dans le THF.



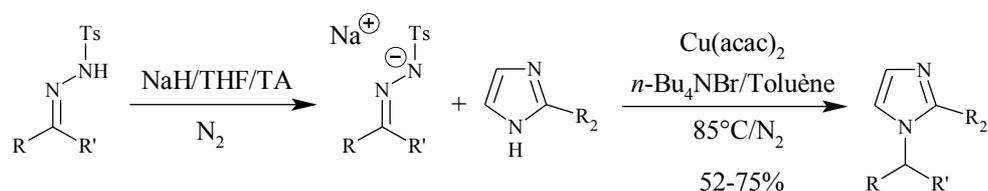
#### 2-5- Via les hydrazines

Le noyau triazole peut être cyclisé au départ d'hydrazine en présence de formamidine afin de fournir le (*S*)-vorozole.<sup>111</sup>



## 2-6- Via les hydrazones

Récemment, E. Cuevas-Yañez *et al.*<sup>126</sup> ont décrit des alkylations d'imidazoles au départ de *para*-toluènesulfonylhydrazones. Les hydrazones sont préalablement déprotonées par l'hydrure de sodium puis mises en réaction avec l'imidazole en présence de bromure de tétrabutylammonium et d'un catalyseur à base de cuivre, l'acétylacétonate de cuivre (II) dans le toluène. Le bifonazole ( $R=Ph$ ,  $R'=biPh$ ,  $R_2=H$ ) a pu être ainsi synthétisé avec un rendement de 52%.



$R = H$ , phényle     $R' =$  phényle, biphényle, 1,3-benzodioxolyle  
 $R_2 = H$ ,  $CH_3$ ,  $CO_2Et$      $Ts$  : tosyl

<sup>126</sup> Cuevas-Yañez, E. *et al.* Tetrahedron **2004**, *60*, 9391-9396.

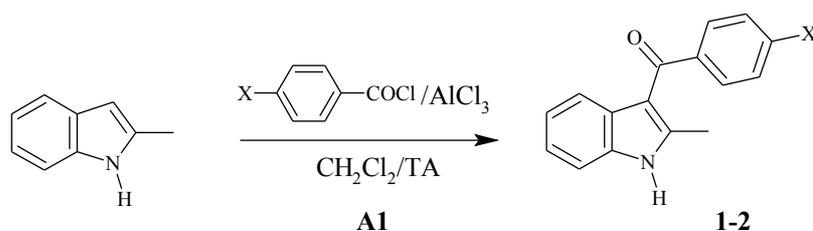
## II- TRAVAUX RÉALISÉS

### 1- Synthèse des 3-aroyle-1*H*-indoles

#### 1-1- Réaction d'acylation

##### 1-1-1- *Via* la réaction de Friedel-Crafts

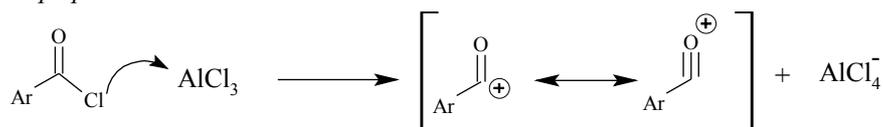
L'acylation de type Friedel-Crafts est une réaction de substitution électrophile aromatique. L'entité électrophile est préalablement générée « in situ » par action d'un acide de Lewis, le chlorure d'aluminium, sur un chlorure de benzoyle. Le 2-méthylindole est ensuite ajouté au milieu réactionnel. Après hydrolyse, on obtient les dérivés 3-benzoylés **1-2** avec des rendements moyens de 46 et 33%.<sup>90</sup>



N°	X	Rdt (%)
<b>1</b>	F	46
<b>2</b>	CN	33

La position 3 de l'indole est le site le plus réactif vis-à-vis d'un électrophile puisque la densité électronique est plus importante au niveau du carbone 3 du fait de la délocalisation possible du doublet électronique de l'azote (formes de résonance). Le mécanisme de la  $SE_{Ar}$  se déroule en deux étapes. Une étape préliminaire est nécessaire pour générer l'ion acylium qui peut être ensuite stabilisé par résonance. L'électrophile réagit ensuite sur la position nucléophile C-3 de l'indole. La seconde étape, plus rapide, est l'élimination d'un proton  $H^+$  qui permet de rétablir l'aromaticité du noyau indolique. Le proton permet de régénérer l'acide de Lewis en libérant de l'acide chlorhydrique (HCl). Une hydrolyse finale est nécessaire pour détruire le complexe que peut former l'indole et AL (**Schéma 6**).

Etape préliminaire :



$SE_{Ar}$  : 2 étapes

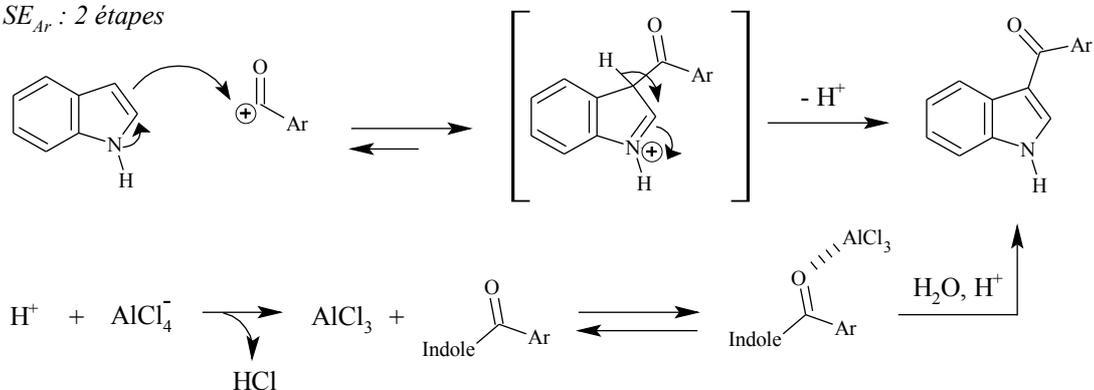
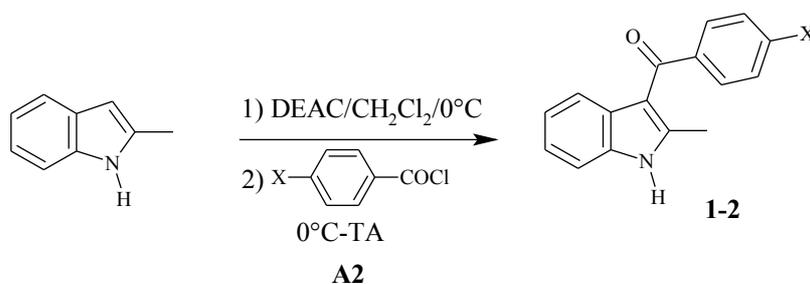


Schéma 6 : Mécanisme de la  $SE_{Ar}$

Les mêmes réactions de benzylation ont été effectuées en remplaçant le chlorure d'aluminium par le chlorure de diéthylaluminium. L'ajout de DEAC sur l'indole s'effectue à basse température, et ensuite le chlorure de benzoyle est additionné au milieu réactionnel.<sup>92</sup>

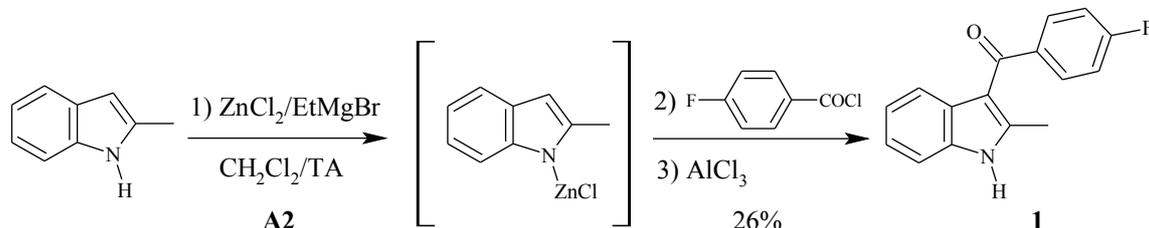


N°	X	Rdt (%)
1	F	60
2	CN	16

L'utilisation du DEAC permet d'améliorer le rendement pour le composé **1** alors que pour le dérivé cyano **2**, on observe une chute du rendement par rapport à l'emploi de  $AlCl_3$ .

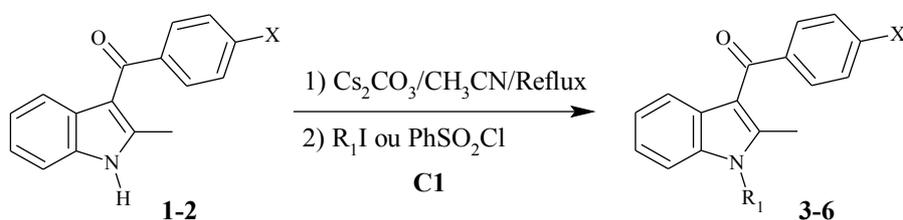
**1-1-2- Via un organozincique**

Le sel de zinc de l'indole est formé par transmétallation du magnésien de l'indole avec du chlorure de zinc. L'organozincique réagit sur le chlorure de 4-fluorobenzoyle en présence de chlorure d'aluminium. Le dérivé **1** est obtenu avec un faible rendement de 26%.<sup>87</sup>



## 1-2- N-Substitution

L'azote indolique est déprotoné en présence de carbonate de césium dans l'acétonitrile au reflux.<sup>75b</sup> Le sel ainsi formé réagit avec des halogénures d'alkyle ou du chlorure de benzènesulfonyle par un mécanisme de type  $\text{S}_{\text{N}}2$ . La présence d'un groupement électroattracteur en position C-3 de l'indole ne nécessite pas l'utilisation d'une base forte telle que l'hydrure de sodium car il rend le proton indolique plus labile.



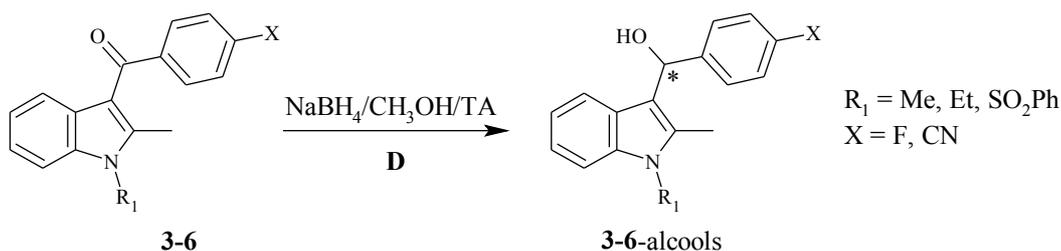
N°	R <sub>1</sub>	X	Rdt (%)
<b>3</b>	PhSO <sub>2</sub>	F	quantitatif
<b>4</b>	PhSO <sub>2</sub>	CN	95
<b>5</b>	Me	CN	quantitatif
<b>6</b>	Et	CN	99

## 2- Synthèse des dérivés azolés

La fixation des noyaux azolés s'effectue par l'utilisation du CDI ou du SDT et nécessite au préalable la réduction du groupement carbonyle des dérivés 3-aryloindoles.

## 2-1- Réduction chimique

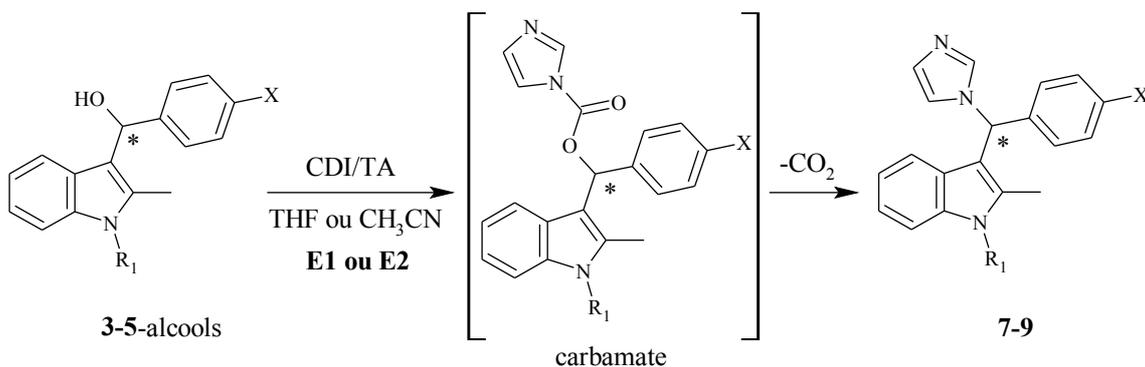
La réduction du groupement carbonyle s'effectue par le borohydrure de sodium ( $\text{NaBH}_4$ ) dans le méthanol à température ambiante (méthode **D**), suivant un mécanisme d'addition nucléophile sur un carbone  $\text{sp}^2$ .<sup>127</sup> L'hydrure ( $\text{H}^-$ ) s'additionne sur le carbone électrophile du carbonyle pour former, après hydrolyse, l'alcool correspondant. Cette réaction est exothermique et permet la synthèse d'alcools secondaires possédant un centre asymétrique.



Les alcools sont isolés, identifiés par RMN  $^1\text{H}$  et immédiatement employés dans l'étape suivante de fixation des noyaux azolés.

## 2-2- Synthèse des dérivés imidazolés

La condensation de l'alcool et du CDI dans le tétrahydrofurane (méthode **E1**)<sup>75a</sup> ou l'acétonitrile (méthode **E2**)<sup>121</sup> conduit *via* un intermédiaire carbamate, aux dérivés imidazolés **7-9** avec des rendements compris entre de 28 à 91% (**Tableau 6**).



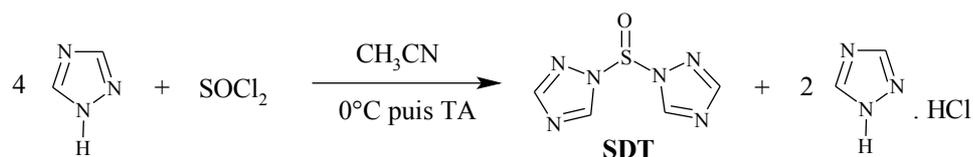
**Tableau 6**

N°	Méthode	$\text{R}_1$	X	Rdt (%)
<b>7</b>	E1	$\text{PhSO}_2$	F	28
<sup>127</sup> <b>7</b>	E2	$\text{PhSO}_2$	F	31
<b>8</b>	E2	$\text{PhSO}_2$	CN	58
<b>9</b>	E2	Me	CN	91

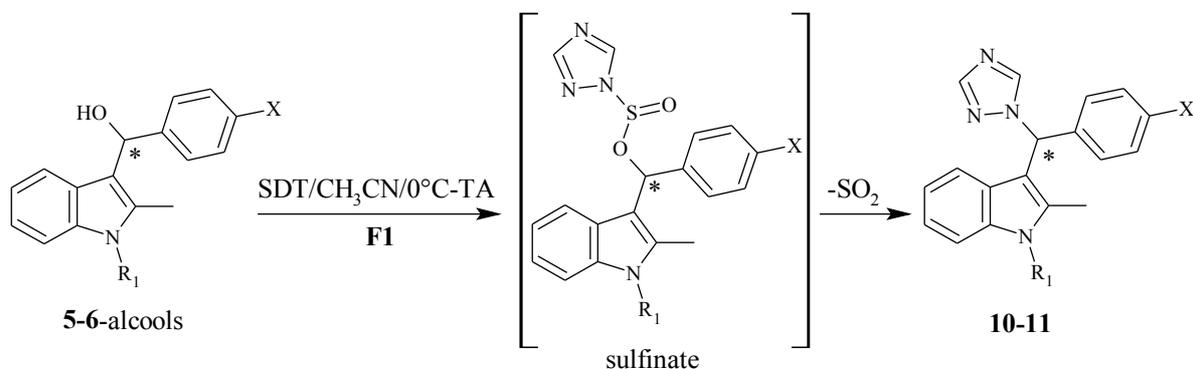
L'utilisation du THF (méthode **E1**) ou de CH<sub>3</sub>CN (méthode **E2**) pour l'obtention du composé **7** donne des rendements similaires. Les autres réactions ont été menées dans l'acétonitrile (**Tableau 6**).

### 2-3- Synthèse des dérivés triazolés

Le 1,1'-sulfinyl-di-(1,2,4-triazole) est préalablement préparé par action du chlorure de thionyle (SOCl<sub>2</sub>) sur le 1,2,4-1*H*-triazole.<sup>116</sup> L'acide chlorhydrique formé est capté par le triazole en excès pour former un chlorhydrate facilement éliminé par filtration.

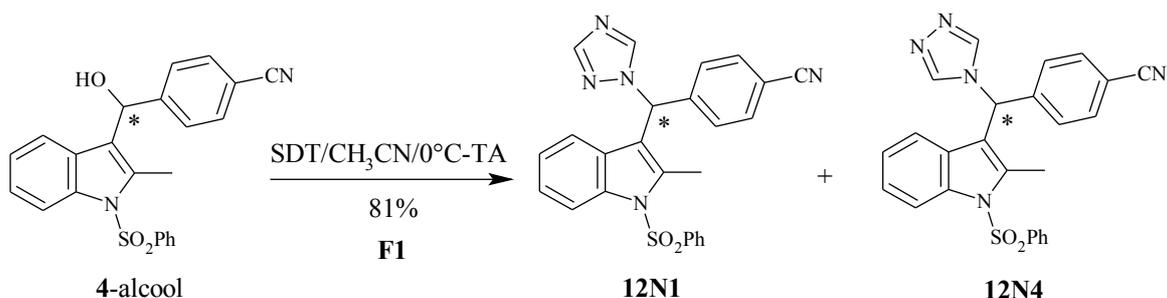


La condensation de l'alcool et du SDT dans l'acétonitrile conduit, *via* un intermédiaire sulfinate, aux dérivés triazolés N1, **10-11**, avec des rendements de 28 et 82% (méthode **F1**). L'alcool en solution dans l'acétonitrile est ajouté au SDT à 0°C puis la réaction se poursuit à température ambiante.<sup>116</sup>



N°	R <sub>1</sub>	X	Rdt (%)
<b>10</b>	Me	CN	28
<b>11</b>	Et	CN	82

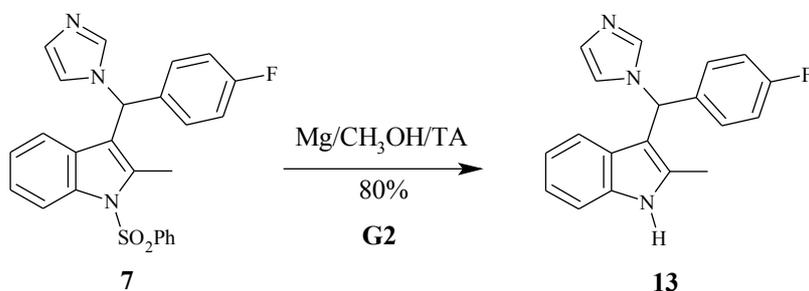
Dans le cas du dérivé **12**, nous avons pu isoler deux régioisomères appelés **12N1** et **12N4** du fait de leur site de fixation sur l'azote N1 ou N4 du triazole. Ces isomères ont été séparés par chromatographie sur gel de silice dans un rapport 70/30.



## 2-4- N-Déprotection

Les molécules comportant un groupement protecteur temporaire (PhSO<sub>2</sub>) sur l'azote indolique ont été déprotégées afin d'obtenir les molécules finales NH correspondantes. Ces réactions de déprotection ont été menées en même temps que celles de la série 2. Nous avons rencontré en séries 2 et 3 des problèmes identiques avec les dérivés benzonitrile où l'on observe une coupure de l'azolé.

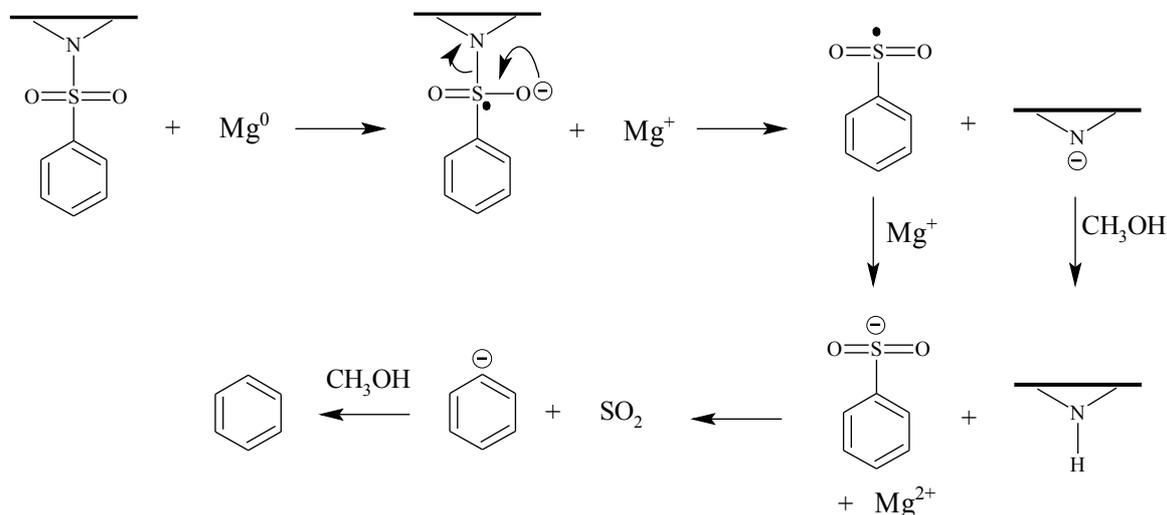
La déprotection du dérivé fluoré **7** par le magnésium (15 éq.) dans le méthanol a permis d'accéder au dérivé NH avec un rendement de 80% (méthode **G2**).<sup>128</sup>



La déprotection par le couple Mg<sup>0</sup>/CH<sub>3</sub>OH est une réaction de déprotection réductrice où le magnésium fournit les électrons nécessaires à ce processus (**Schéma 7**). Il se forme un

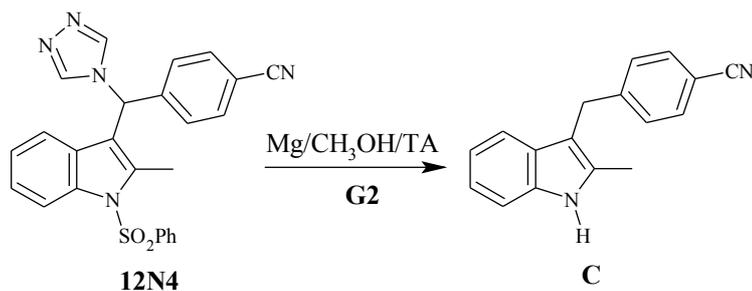
<sup>128</sup> Muratake, H. *et al.* Heterocycles **1989**, 29, 783-794.

premier anion radical puis cet anion donne un nouveau radical et un anion (indolique). Le méthanol permet de protoner l'azote indolique alors que le magnésium fournit un second électron. L'anion ainsi formé libère du dioxyde de soufre et un anion qui est protoné par  $\text{CH}_3\text{OH}$  pour fournir du benzène.

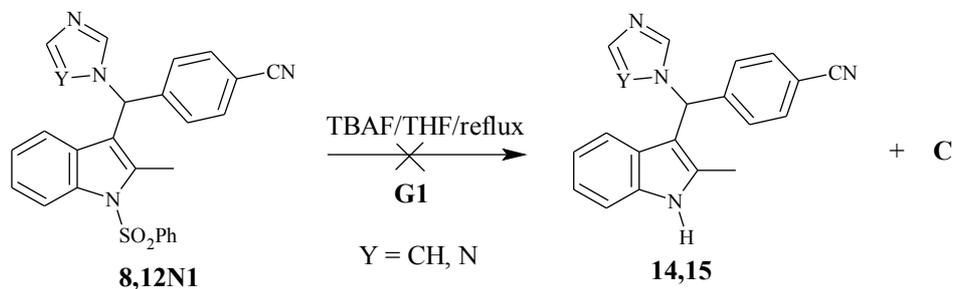


**Schéma 7** : Mécanisme de déprotection par  $\text{Mg}/\text{CH}_3\text{OH}$

En série 2, la déprotection des dérivés benzonitrile avec le magnésium entraîne non seulement la déprotection de l'azote indolique mais aussi la coupure du noyau triazole (cf. **B-III-3-3-2** p.128). De ce fait, en série 3, nous avons réalisé un essai en diminuant la quantité de magnésium utilisé (1 à 5 éq.). Malheureusement le composé **C** est isolé et le composé de départ **12N4** est également récupéré.

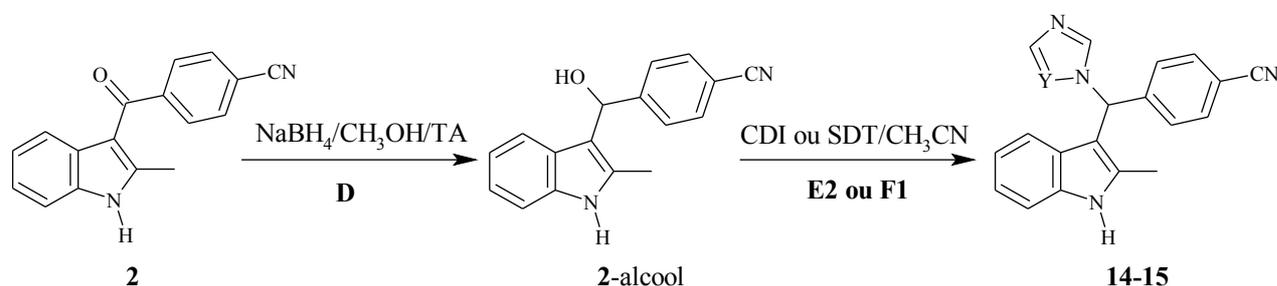


Nous avons essayé un autre agent de déprotection, le fluorure de tétrabutylammonium (TBAF, méthode **G1**).<sup>129</sup> Dans ce cas, des produits de dégradation et des traces du composé **C** ont été obtenus.



Après ces échecs, nous avons donc tenté d'obtenir les dérivés azolés sans protection préalable de l'azote indolique du dérivé carbonylé **2**.

Le carbonyle est réduit en alcool par NaBH<sub>4</sub> puis l'alcool obtenu est mis en réaction soit avec le CDI (méthode **E2**) soit avec le SDT (méthode **F1**) afin de fournir les dérivés azolés désirés.



N°	Y	Rdt (%)
<b>14</b>	CH	89
<b>15</b>	N	60

<sup>129</sup> Yasuhara, A. *et al.* Tetrahedron Lett. **1998**, 39, 575-596.



## PARTIE EXPÉRIMENTALE - GÉNÉRALITÉS

### Solvants

L'éther diéthylique et le tétrahydrofurane sont distillés sur sodium/benzophénone et conservés sous azote. Le dichlorométhane et l'acétonitrile sont distillés sur chlorure de calcium et conservés sous azote.

### Synthèse micro-ondes

Système Discover™ CEM, fréquence du magnétron 2450 MHz, puissance max. 300 W.

### Chromatographies

#### ✓ *Chromatographie préparative :*

Pour les chromatographies en phase liquide sur colonne ouverte, la phase stationnaire utilisée est le gel de silice 60 (70-230 mesh ASTM) (0,063-0,200  $\mu\text{m}$ ) Merck ou alumine neutre 90 Riedel-de Haën AG.

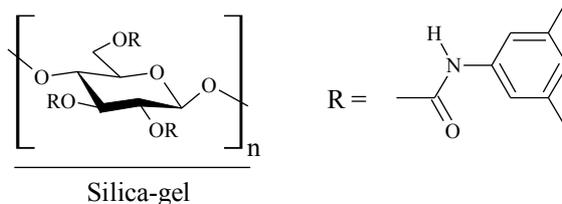
#### ✓ *Chromatographie analytique :*

Les réactions sont suivies par chromatographie sur couches minces (CCM) sur des plaques d'aluminium recouvertes de gel de silice 60 F<sub>254</sub> Merck ou sur des plaques d'aluminium recouvertes de gel de silice 60 Alugram® Macherey Nagel ou sur des plaques d'aluminium recouvertes d'alumine neutre 60 F<sub>254</sub> Merck.

#### ✓ *Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) :*

Les séparations CLHP ont été réalisées au moyen d'une pompe à gradient binaire SpectraSystem® P1000-010XR2 équipée d'un détecteur SpectraSystem® UV2000 standard. La résolution des composés a été obtenue par CLHP semi-préparative utilisant une colonne Chiralcel® OD-H (20x250 mm) Daicel Chemical Industries Ltd.

La phase stationnaire chirale est constituée de tris(diméthylphényl)carbamate de cellulose déposé sur gel de silice.



### Méthodes spectrométriques

✓ *Spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) :*

Les spectres de RMN du proton ( $^1\text{H}$ ) et du carbone ( $^{13}\text{C}$ ) ont été réalisés sur des spectromètres Bruker AC250 (250 MHz), Avance (400 MHz) et AM500 (500 MHz). Les valeurs des déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimées en parties par million (ppm) avec le tétraméthylsilane comme référence interne. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz.

La multiplicité des signaux est indiquée à l'aide des abréviations suivantes :

s = singulet	d = doublet	dd = doublet de doublet
t = triplet	q = quadruplet	m = massif
ddd = doublet de doublet de doublet		tt = triplet de triplet

✓ *Spectrométrie Infrarouge (IR) :*

Les spectres IR ont été enregistrés soit au moyen de pastilles de bromure de potassium (KBr) pour les solides et entre deux lames de chlorure de sodium (NaCl) pour les liquides, sur un spectromètre Paragon FTIR 1000 PC Perkin Elmer soit après dépôt direct sur un cristal Zn/Se du solide ou du liquide, sur un spectromètre Vektor 33 Bruker.

Les vibrations d'élongation ( $\nu$ ) sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$  et les bandes caractéristiques sont indiquées à l'aide des abréviations suivantes :

arom. = aromatiques  
aliph. = aliphatiques

✓ *Spectrométrie de Masse (SDM) :*

Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre H.P. 5889A quadripolaire en impact électronique sous 70 eV ou sur un spectromètre TSQ Quantum triple quadripôles Thermo Finnigan en mode électrospray (ESI).

## Mesures physiques

✓ *Température de fusion ( $F^\circ\text{C}$ ) :*

Les points de fusion sont déterminés en tube capillaire sur un appareil digital IA9300 Electrothermal ou sur un appareil digital Stuart SMP3.

✓ *Pouvoir rotatoire  $[\alpha]_D$  :*

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre Schmidt-Haensch polartronic NH8, à la longueur d'onde de la raie D du sodium (589 nm). La concentration  $c$  est exprimée en g/100 mL.

$$\left[ \alpha \right]_{\lambda}^T = \frac{100 \times \alpha_{\text{mesuré}}}{l \times c}$$

$\alpha$  : angle de rotation mesuré en degré  
 $l$  : longueur, en décimètres, du chemin parcouru par la lumière dans la solution  
 $c$  : g/100 mL de solution  
 $T$  : température  
 $\lambda$  : longueur d'onde de la lumière

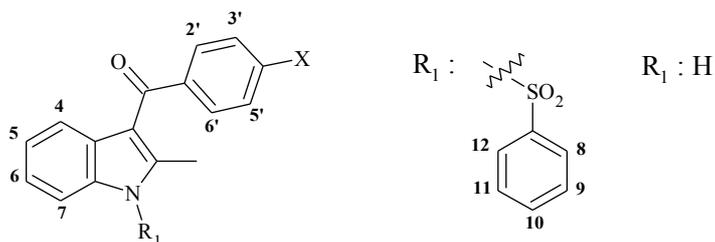
### PARTIE EXPÉRIMENTALE - SÉRIÉ 3

Tableau récapitulatif des modes opératoires

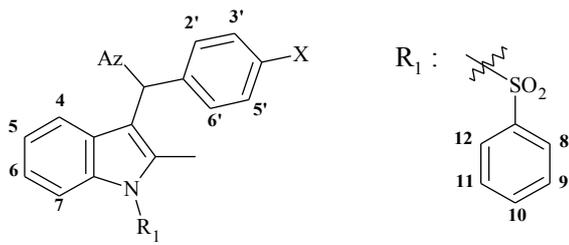
Type de Réaction	Méthode	Réactifs et Conditions	Page	Réf.
ACYLATION	A1	AlCl <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /ArCOCl/TA	93	90
	A2	DEAC/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /ArCOCl/TA	93	92
	A3	ZnCl <sub>2</sub> /EtMgBr/AlCl <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /ArCOCl/TA	93	87
N-SUBSTITUTION	C1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub> CN/reflux	96	75b
RÉDUCTION	D	NaBH <sub>4</sub> /CH <sub>3</sub> OH/TA	100	128
FIXATION IMIDAZOLE	E1	CDI/THF/TA	100	75a
	E2	CDI/CH <sub>3</sub> CN/TA	100	121
FIXATION TRIAZOLE	F1	SDT/CH <sub>3</sub> CN/0°C-TA	104	116
N-DÉPROTECTION	G1	TBAF/THF/TA ou reflux	110	130
	G2	Mg/CH <sub>3</sub> OH/TA	112	129

#### Numérotation employée pour la caractérisation en RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C

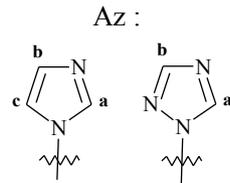
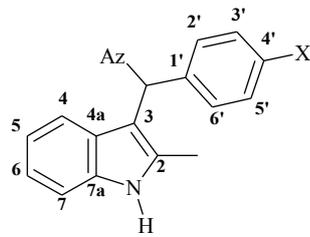
✓ Intermédiaires benzoylés : RMN <sup>1</sup>H



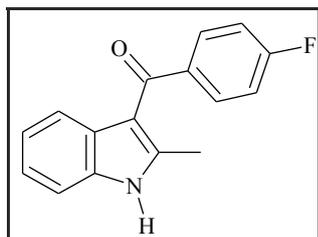
✓ Intermédiaires azolés : RMN <sup>1</sup>H



✓ Produits finals : RMN <sup>13</sup>C



**(4-FLUOROPHÉNYL)(2-MÉTHYL-1H-INDOL-3-YL)MÉTHANONE (1)**



Poudre marron



$$Mr = 253,28 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$F^{\circ}C = 195-196 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs.}$$

: 19/1)

$$R_f = 0,25 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$$

**Méthode A1 :**

A une suspension de 5,60 g (42 mmol/1,2 éq.) de chlorure d'aluminium dans 50 mL de dichlorométhane, ajouter 5 mL (42 mmol/1,2 éq.) de chlorure de 4-fluorobenzoyl. Agiter 30 minutes à température ambiante puis ajouter 4,59 g (35 mmol) de 2-méthylindole en solution dans 30 mL de dichlorométhane. Agiter 7 jours à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH abs. (19/1).

Verser le milieu réactionnel sur un mélange eau/glace/acétate d'éthyle. Extraire à l'acétate d'éthyle, laver avec une solution saturée en chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **46%**

**Méthode A2 :**

A une solution de 1 g (7,62 mmol) de 2-méthylindole dans 30 mL de dichlorométhane, ajouter goutte à goutte, à 0°C, 11,60 mL (11,60 mmol/1,52 éq.) de chlorure de diéthylaluminium (1M dans hexane). Agiter 30 minutes à 0°C puis ajouter goutte à goutte, 1,35 mL (11,43 mmol/1,50 éq.) de chlorure de 4-fluorobenzoyl en solution dans 20 mL de dichlorométhane. Agiter pendant 3 heures à 0°C puis une nuit à température ambiante.

Ajouter au milieu réactionnel une solution tampon phosphate pH=7. Extraire au dichlorométhane, laver avec une solution saturée en chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane puis par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **60%**

**Méthode A3 :**

A une solution de 6 g (45,74 mmol) de 2-méthylindole et 12,84 g (94,22 mmol/2,06 éq.) de chlorure de zinc dans 180 mL de dichlorométhane sous atmosphère d'azote, ajouter goutte à goutte, 33 mL (33 mmol/0,72 éq.) de bromure d'éthylmagnésium (1M dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Agiter 1 heure à température ambiante. Ajouter 6,82 mL (57,64 mmol/1,26 éq.) de chlorure de 4-

fluorobenzoyle. Agiter 1 heure à température ambiante. Ajouter 2,69 g (20,12 mmol/0,44 éq.) de chlorure d'aluminium. Agiter une nuit à température ambiante.

Ajouter 50 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. Laver la phase organique avec une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis avec une solution saturée en chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **26%**

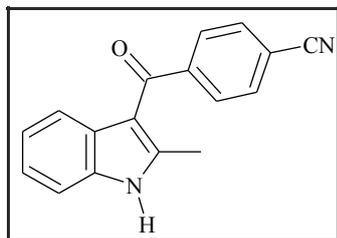
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3182 (ν NH) ; 3093 (ν CH<sub>arom.</sub>) ; 2969 (ν CH<sub>aliph.</sub>) ; 1603 (ν C=O) ; 1566 (ν C=C<sub>arom.</sub>) ; 1012 (ν C-F)

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

2,44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,07 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J<sub>HF</sub>=7,70Hz, H<sup>5</sup>), 7,16 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=7,70Hz, H<sup>6</sup>), 7,34-7,45 (m, 4H, H<sup>4,7</sup> H<sup>3'5'</sup>), 7,73 (dd, 2H, <sup>3</sup>J=8,54Hz, <sup>4</sup>J<sub>HF</sub>=5,60Hz, H<sup>2'6'</sup>), 12,01 (s, 1H, NH)

## 4-[(2-MÉTHYL-1H-INDOL-3-YL)CARBONYL]BENZONITRILE (2)



Poudre beige

$C_{17}H_{12}N_2O$

$M_r = 260,30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$F^\circ\text{C} = 202-203$

$(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs.} : 19/1)$

$R_f = 0,36 (\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs.} :$

19/1)

### Méthode A1 :

3-Méthylindole :	4 g (30,49 mmol/1 éq.)
$\text{AlCl}_3$ :	4,88 g (36,59 mmol/1,2 éq.)
Chlorure de 4-cyanobenzoyl :	6,06 g (36,59 mmol/1,2 éq.)

Temps de réaction : 7 jours à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane puis par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **33%**

### Méthode A2 :

2-Méthylindole :	4 g (30,49 mmol/1 éq.)
DEAC :	46,50 mL (46,50 mmol/1,52 éq.)
Chlorure de 4-cyanobenzoyl :	7,57 g (45,74 mmol/1,50 éq.)

Temps de réaction : 3 heures à  $0^\circ\text{C}$  puis une nuit à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **16%**

### IR (KBr), $\text{cm}^{-1}$ :

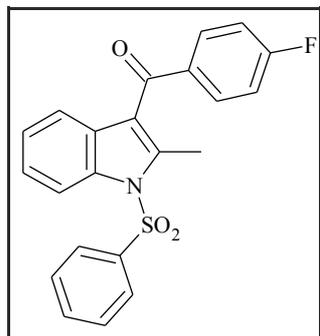
3185 (v NH) ; 3096, 3033 (v  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ) ; 2961 (v  $\text{CH}_{\text{aliph.}}$ ) ; 2229 (v  $\text{C}\equiv\text{N}$ ) ; 1600 (v  $\text{C}=\text{O}$ ) ; 1567 (v  $\text{C}=\text{C}_{\text{arom.}}$ )

### RMN $^1\text{H}$ (250 MHz, DMSO $d_6$ ), $\delta$ (ppm), multiplicité, J :

2,39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7,08 (dd, 1H,  $^3\text{J}=\text{J}^3=7,60\text{Hz}$ ,  $\text{H}^5$ ), 7,18 (dd, 1H,  $^3\text{J}=\text{J}^3=7,60\text{Hz}$ ,  $\text{H}^6$ ), 7,37 (d, 1H,  $^3\text{J}=\text{J}^3=7,60\text{Hz}$ ,  $\text{H}^7$ ), 7,44 (d, 1H,  $^3\text{J}=\text{J}^3=7,60\text{Hz}$ ,  $\text{H}^4$ ), 7,78 (d, 2H,  $^3\text{J}=\text{J}^3=7,95\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{3'5'}$ ), 8,03 (d, 2H,  $^3\text{J}=\text{J}^3=7,95\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{2'6'}$ ), 12,14 (s, 1H, NH)



**(1-BENZÈNESULFONYL-2-MÉTHYL-1H-INDOL-3-YL)(4-FLUOROPHÉNYL)MÉTHANONE (3)**



Huile orange



$$M_r = 393,44 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$R_f = 0,84 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs. :}$$

19/1)

**Méthode C1 :**

Dans 70 mL d'acétonitrile, ajouter 1 g (3,95 mmol) de (4-fluorophényl)(2-méthyl-1H-indol-3-yl)méthanone (**1**) et 2,57 g (7,90 mmol/2 éq.) de carbonate de césium. Agiter 2 heures au reflux. Ajouter 0,60 mL (4,35 mmol/1,1 éq.) de chlorure de benzènesulfonyle. Agiter 1 heure au reflux. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Filtrer le milieu réactionnel. Reprendre le résidu par de l'eau. Extraire au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Rdt : **quantitatif**

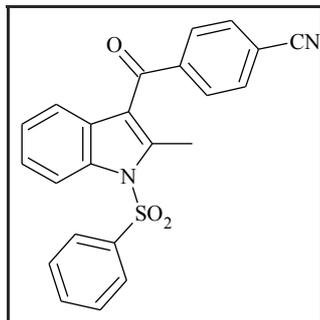
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3051 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2888 (v CH<sub>aliph.</sub>) ; 1668 (v C=O) ; 1583, 1454 (v C=C<sub>arom.</sub>) ; 1180 (v<sub>s</sub> SO<sub>2</sub>) ; 1087 (v C-F)

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J:**

2,62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,25-7,28 (m, 2H, H<sup>5,6</sup>), 7,36-7,43 (m, 3H, H<sup>3'5'</sup> H<sup>10</sup>), 7,69 (dd, 2H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=7,95Hz, H<sup>9,11</sup>), 7,78-7,85 (m, 3H, H<sup>7</sup> H<sup>2'6'</sup>), 8,04 (d, 2H, <sup>3</sup>J=7,95Hz, H<sup>8,12</sup>), 8,17 (d, 1H, H<sup>4</sup>)

**4-[(1-BENZÈNESULFONYL-2-MÉTHYL-1*H*-INDOL-3-YL)CARBONYL]BENZONITRILE (4)**



Poudre beige

$C_{23}H_{16}N_2O_3S$

$M_r = 400,46 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 75-65 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$

$R_f = 0,45 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$

**Méthode C1 :**

4-[(2-Méthyl-1*H*-indol-3-yl)carbonyl]benzonitrile (**2**) : 1 g (3,84 mmol/1 éq.)  
Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> : 2,50 g (7,68 mmol/2 éq.)  
Chlorure de benzènesulfonyle : 0,55 mL (4,22 mmol/1,1 éq.)

Rdt : **94%**

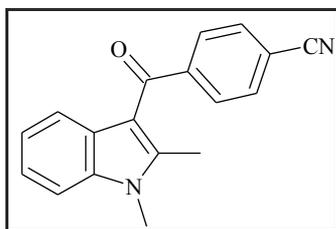
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3056 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2929 (v CH<sub>aliph.</sub>) ; 2230 (v C≡N) ; 1646 (v C=O) ; 1551, 1444 (v C=C<sub>arom.</sub>) ;  
1372 (v<sub>as</sub> SO<sub>2</sub>) ; 1178 (v<sub>s</sub> SO<sub>2</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

2,64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,23-7,31 (m, 2H, H<sup>5,6</sup>), 7,42 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=7,60Hz, <sup>4</sup>J=2,41Hz H<sup>10</sup>), 7,69 (dd, 2H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=7,60Hz, H<sup>9,11</sup>), 7,80 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,32Hz, H<sup>7</sup>), 7,88 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,30Hz, H<sup>3'5'</sup>), 8,03-8,07 (m, 4H, H<sup>8,12</sup> H<sup>2'6'</sup>), 8,16 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,60Hz, H<sup>4</sup>)

**4-[(1,2-DIMÉTHYL-1H-INDOL-3-YL)CARBONYL]BENZONITRILE (5)**



Poudre beige

$C_{18}H_{14}N_2O$

$M_r = 274,32 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 92-93 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

$R_f = 0,18 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

**Méthode C1 :**

4-[(2-Méthyl-1H-indol-3-yl)carbonyl]benzonitrile (2) : 1,20 g (4,61 mmol/1 éq.)  
Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> : 3 g (9,22 mmol/2 éq.)  
Iodure de méthyle : 0,31 mL (5,08 mmol/1,1 éq.)

Temps de réaction : 1 heure au reflux.

Rdt : **quantitatif**

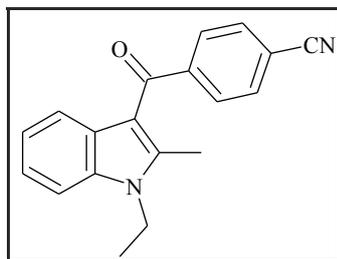
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3049 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2921 (v CH<sub>aliph.</sub>) ; 2219 (v C≡N) ; 1730 (v C=O) ; 1600 (v C=C<sub>arom.</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

2,49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,81 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7,11 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=7,50Hz, H<sup>5</sup>), 7,25 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=7,50Hz, H<sup>6</sup>), 7,26 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,50Hz, H<sup>7</sup>), 7,61 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,50Hz, H<sup>4</sup>), 7,79 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,22Hz, H<sup>3'5'</sup>), 8,03 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,22Hz, H<sup>2'6'</sup>)

**4-[(1-ETHYL-2-MÉTHYL-1H-INDOL-3-YL)CARBONYL]BENZONITRILE (6)**



Poudre jaune

$C_{19}H_{16}N_2O$

$M_r = 288,35 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$F^\circ\text{C} = 110-111$

$(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs.} : 19/1)$

$R_f = 0,76 (\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs.} :$

19/1)

**Méthode C1 :**

4-[(2-Méthyl-1H-indol-3-yl)carbonyl]benzonitrile (**2**) : 500 mg (1,92 mmol/1 éq.)  
Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> : 1,25 g (3,84 mmol/2 éq.)  
Iodure d'éthyle : 0,17 mL (2,11 mmol/1,1 éq.)

Temps de réaction : 1 heure au reflux.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **99%**

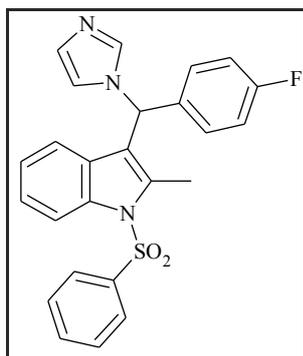
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3053 (ν CH<sub>arom.</sub>) ; 2970, 2930 (ν CH<sub>aliph.</sub>) ; 2226 (ν C≡N) ; 1612 (ν C=O) ; 1515, 1417 (ν C=C<sub>arom.</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

1,34 (t, 3H, <sup>3</sup>J=7,20Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,35 (q, 2H, <sup>3</sup>J=7,20Hz, NCH<sub>2</sub>), 7,10 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=8,00Hz, H<sup>5</sup>), 7,24-7,29 (m, 2H, H<sup>6,7</sup>), 7,63 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8,00Hz, H<sup>4</sup>), 7,79 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,21Hz, H<sup>3'5'</sup>), 8,03 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,21Hz, H<sup>2'6'</sup>)

## 1-BENZÈNESULFONYL-3-[(4-FLUOROPHÉNYL)(1H-IMIDAZOL-1-YL)MÉTHYL]-2-MÉTHYL-1H-INDOLE (7)



Poudre beige



$$M_r = 445,52 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$F^\circ\text{C} = 92-93 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs. :}$$

19/1)

$$R_f = 0,30 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs. :}$$

19/1)

### Méthodes D, E1 :

A une solution de 1,58 g (3,97 mmol) de (1-benzènesulfonyl-2-méthyl-1H-indol-3-yl)(4-fluorophényl)méthanone (**3**) dans 40 mL de méthanol, ajouter progressivement 451 mg (11,91 mmol/3 éq.) de borohydrure de sodium. La réaction est exothermique et effervescente. Agiter 1 heure à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs. (19/1).

Ajouter au milieu réactionnel de l'eau. Extraire à l'éther diéthylique, laver à l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Mettre 300 mg (3,97 mmol) de l'alcool (**3**-alcool) ainsi obtenu en solution dans 50 mL de tétrahydrofurane et ajouter 1,93 g (11,91 mmol/3 éq.) de 1,1'-carbonyldiimidazole. Agiter 16 heures à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs. (19/1).

Évaporer le solvant. Reprendre le résidu par de l'eau. Extraire au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **28%**

### Méthodes D, E2 :

Solvant : CH<sub>3</sub>CN

Temps de réaction : 18 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **31%**

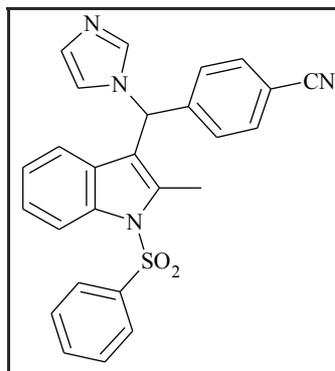
IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :

3062 ( $\nu$  CH<sub>arom.</sub>) ; 2929 ( $\nu$  CH<sub>aliph.</sub>) ; 1602, 1504, 1449 ( $\nu$  C=C<sub>arom.</sub> et  $\nu$  C=N) ; 1370 ( $\nu_{as}$  SO<sub>2</sub>)  
1232 ( $\nu$  C-N) ; 1175 ( $\nu_s$  SO<sub>2</sub>) ; 1082 ( $\nu$  C-F)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

2,57 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,79 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,60Hz, H<sup>4</sup>), 6,94 (dd, 2H, <sup>3</sup>J=8,60Hz, <sup>4</sup>J<sub>HF</sub>=5,60Hz, H<sup>2'6'</sup>),  
6,99 (s, 1H H<sup>b ou c</sup>), 7,01 (s, 1H H<sup>b ou c</sup>), 7,13 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=7,60Hz, H<sup>5</sup>), 7,17 (s, 1H, CH), 7,19  
(dd, 2H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J<sub>HF</sub>=8,60Hz, H<sup>3'5'</sup>), 7,29 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=7,60Hz, H<sup>6</sup>), 7,59 (s, 1H, H<sup>a</sup>), 7,59 (dd,  
2H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=7,70Hz, H<sup>9,11</sup>), 7,72 (t, 1H, <sup>3</sup>J=7,70Hz, H<sup>10</sup>), 7,84 (d, 2H, <sup>3</sup>J=7,70Hz, H<sup>8,12</sup>), 8,09 (d,  
1H, <sup>3</sup>J=7,60Hz, H<sup>7</sup>)

**4-[(1-BENZÈNESULFONYL-2-MÉTHYL-1H-INDOL-3-YL)(1H-IMIDAZOL-1-YL)MÉTHYL] BENZONITRILE (8)**



Huile jaune



$$M_r = 452,54 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$R_f = 0,24 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs. :}$$

19/1)

**Méthodes D, E2 :**

Dérivé benzoylé (4) : 600 mg (1,50 mmol/1 éq.)

NaBH<sub>4</sub> : 341 mg (9 mmol/6 éq.)

Alcool intermédiaire : 604 mg (1,50 mmol/1 éq.)

CDI : 320 g (1,95 mmol/1,3 éq.)

Temps de réaction : 48 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **58%**

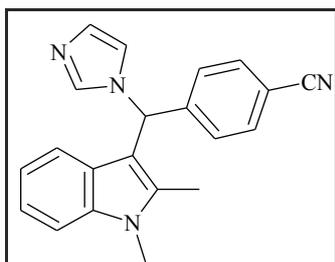
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3062 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2960 (v CH<sub>aliph.</sub>) 2229 (v C≡N) ; 1597, 1460 (v C=C<sub>arom.</sub> et v C=N) ; 1366 (v<sub>as</sub> SO<sub>2</sub>) ; 1238 (v C-N) ; 1173 (v<sub>s</sub> SO<sub>2</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

2,61 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,84 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,95Hz, H<sup>4</sup>), 6,96-7,07 (m, 4H, H<sup>b,c</sup> H<sup>2'6'</sup>), 7,16-7,29 (m, 3H, CH H<sup>5,6</sup>), 7,57-7,69 (m, 3H, H<sup>a</sup> H<sup>9,11</sup>), 7,73 (t, 1H, <sup>3</sup>J=8,25Hz, H<sup>10</sup>), 7,85-7,89 (m, 4H, H<sup>8,12</sup> H<sup>3'5'</sup>), 8,12 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8,52Hz, H<sup>7</sup>)

**4-[(1,2-DIMÉTHYL-1H-INDOL-3-YL)(1H-IMIDAZOL-1-YL)MÉTHYL]BENZONITRILE (9)**



Poudre blanche

$C_{21}H_{18}N_4$

$M_r = 326,41 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 127-128 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$

$R_f = 0,21 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs. :}$

19/1)

**Méthodes D, E2 :**

4-[(1,2-Diméthyl-1H-indol-3-yl)carbonyl]benzonitrile ( <b>5</b> ) :	420 mg (1,53 mmol/1 éq.)
NaBH <sub>4</sub> :	347 mg (9,18 mmol/6 éq.)
Alcool intermédiaire :	422 mg (1,53 mmol/1 éq.)
CDI :	322 mg (1,99 mmol/1,3éq.)

Temps de réaction : 19 heures à température ambiante.

Rdt : **91%**

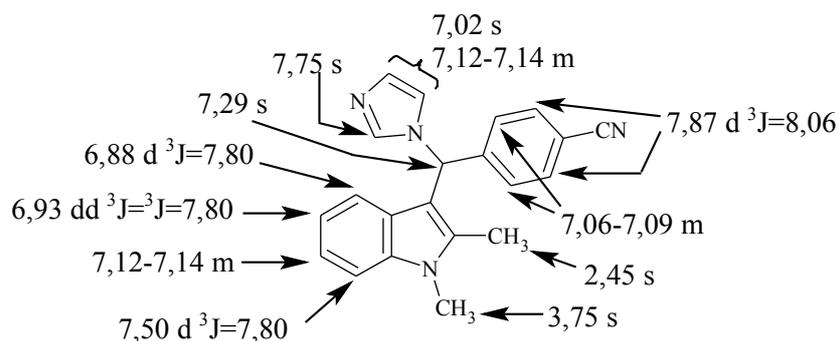
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3049 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2922 (v CH<sub>aliph.</sub>) ; 2225 (v C≡N) ; 1606, 1475 (v C=C<sub>arom.</sub> et v C=N) ;  
1224 (v C-N)

**SM m/z :**

259 (M<sup>+</sup>-67)

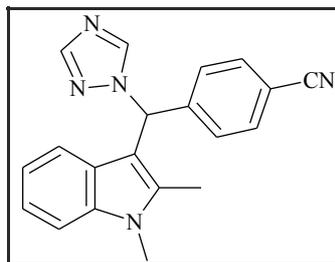
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité :**

10,17 (CH<sub>3</sub>), 29,51 (NCH<sub>3</sub>), 56,06 (CH), 107,68 (C<sup>3</sup>), 109,69 (C<sup>7</sup>), 109,97 (C<sup>4'</sup>), 117,82 (C<sup>4</sup>),  
118,62 (CN), 118,97 (C<sup>b ou c</sup>), 119,46 (C<sup>5</sup>), 120,65 (C<sup>6</sup>), 125,49 (C<sup>4a</sup>), 127,20 (s, 2C, C<sup>2'6'</sup>),  
128,81 (C<sup>b ou c</sup>), 132,50 (s, 2C, C<sup>3'5'</sup>), 136,43 (C<sup>7a</sup>), 136,91 (C<sup>2</sup>), 136,94 (C<sup>a</sup>), 147,11 (C<sup>1'</sup>)

#### 4-[(1,2-DIMÉTHYL-1H-INDOL-3-YL)(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-YL)MÉTHYL]BENZONITRILE (10)



Poudre ocre



$$M_r = 327,39 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$F^\circ C = 91-92$$

$$(CH_2Cl_2/EtOH_{abs.} : 19/1)$$

$$R_f = 0,39 (CH_2Cl_2/EtOH : 19/1)$$

#### **Méthodes D, F1 :**

A une solution de 861 mg (3,14 mmol) de 4-[(1,2-diméthyl-1H-indol-3-yl)carbonyl]benzotrile (**5**) dans 30 mL de méthanol, ajouter progressivement 712 mg (18,84 mmol/6 éq.) de borohydrure de sodium. La réaction est exothermique et effervescente. Agiter 2 heures à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par  $CH_2Cl_2$ .

Ajouter au milieu réactionnel de l'eau. Extraire à l'éther diéthylique, laver à l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

A une solution de 3,47 g (50,24 mmol/16 éq.) de 1H-1,2,4-triazole dans 20 mL d'acétonitrile, ajouter goutte à goutte, à 0°C, 0,91 mL (12,56 mmol/4éq.) de chlorure de thionyle. Agiter 1 heure à température ambiante. Filtrer le milieu réactionnel. Placer le filtrat dans un ballon et ajouter goutte à goutte, à 0°C, 864 mg (3,14 mmol) de l'alcool intermédiaire (**5**-alcool) en solution dans 12 mL d'acétonitrile. Agiter une nuit à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par  $CH_2Cl_2/EtOH_{abs.}$  (19/1).

Filtrer le milieu réactionnel. Evaporer le filtrat. Reprendre le résidu par de l'eau. Extraire au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **28%**

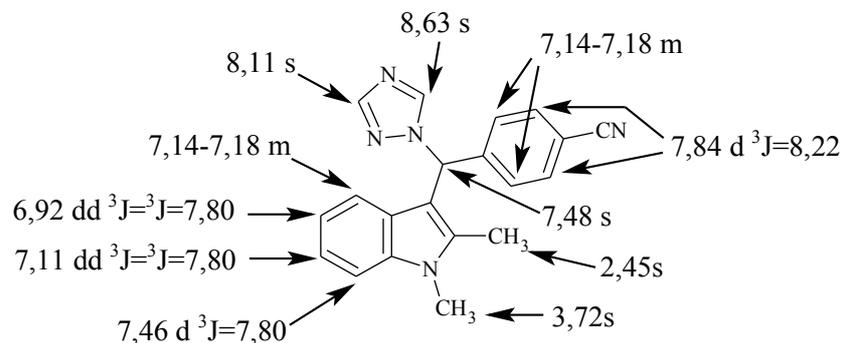
#### **IR (KBr), $cm^{-1}$ :**

3055 (v  $CH_{arom.}$ ) ; 2930 (v  $CH_{aliph.}$ ) ; 2229 (v  $C\equiv N$ ) ; 1610, 1560, 1499 (v  $C=C_{arom.}$  et v  $C=N$ ) ; 1273 (v C-N)

#### **SM m/z :**

259 ( $M^+-68$ )

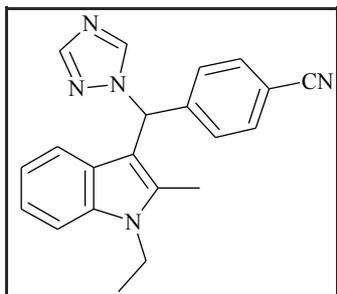
**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité :**

10,30 ( $\text{CH}_3$ ), 29,49 ( $\text{NCH}_3$ ), 58,56 ( $\text{CH}$ ), 106,87 ( $\text{C}^3$ ), 109,45 ( $\text{C}^7$ ), 110,01 ( $\text{C}^{4'}$ ), 118,59 ( $\text{CN}$ ), 118,72 ( $\text{C}^4$ ), 119,22 ( $\text{C}^5$ ), 120,56 ( $\text{C}^6$ ), 125,62 ( $\text{C}^{4a}$ ), 127,64 (s, 2C,  $\text{C}^{2'6'}$ ), 132,30 (s, 2C,  $\text{C}^{3'5'}$ ), 136,40 ( $\text{C}^{7a}$ ), 136,98 ( $\text{C}^2$ ), 144,29 ( $\text{C}^a$ ), 145,68 ( $\text{C}^{1'}$ ), 151,95 ( $\text{C}^b$ )

**4-[(1-Ethyl-2-méthyl-1H-indol-3-yl)(1H-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]benzonitrile (11)**



Poudre blanche



$$Mr = 341,42 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$F^\circ C = 130-131 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

$$R_f = 0,27 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs. :}$$

19/1)

**Méthodes D, F1 :**

4-[(1-Ethyl-2-méthyl-1H-indol-3-yl)carbonyl]-benzonitrile (6) :	530 mg (1,84 mmol/1 éq.)
NaBH <sub>4</sub> :	417 mg (11,04 mmol/6 éq.)
Alcool intermédiaire :	534 mg (1,84 mmol/1 éq.)
1H-1,2,4-triazole :	2,03 g (29,44 mmol/16 éq.)
SOCl <sub>2</sub> :	0,54 mL (7,36 mmol/4 éq.)

Temps de réaction : une nuit à température ambiante.

Rdt : **82%**

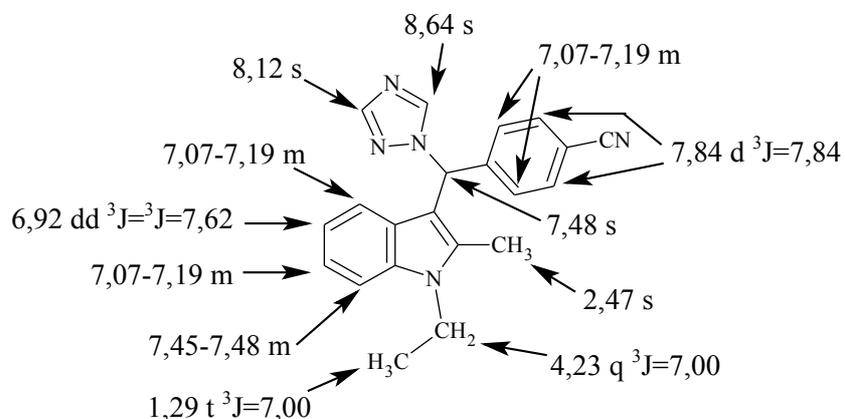
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3056 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2969, 2921 (v CH<sub>aliph.</sub>) ; 2230 (v C≡N) ; 1606, 1464 (v C=C<sub>arom.</sub> et v C=N) ;  
1273 (v C-N)

**SM m/z :**

273 (M<sup>+</sup>-68) ; 364 (M<sup>+</sup>+23)

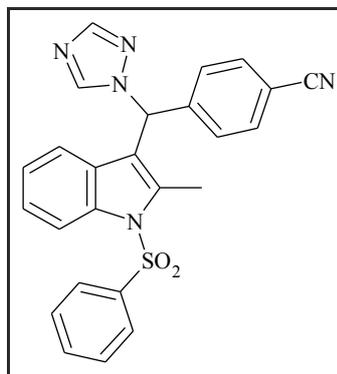
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité :**

8,54 ( $\text{CH}_3$ ), 13,52 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 35,95 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 57,07 ( $\text{CH}$ ), 105,60 ( $\text{C}^3$ ), 107,94 ( $\text{C}^7$ ), 108,55 ( $\text{C}^4$ ), 117,15 ( $\text{CN}$ ), 117,48 ( $\text{C}^4$ ), 117,75 ( $\text{C}^5$ ), 119,25 ( $\text{C}^6$ ), 124,36 ( $\text{C}^{4a}$ ), 128,17 (s, 2C,  $\text{C}^{2'6'}$ ), 130,87 (s, 2C,  $\text{C}^{3'5'}$ ), 133,90 ( $\text{C}^{7a}$ ), 134,64 ( $\text{C}^2$ ), 142,86 ( $\text{C}^a$ ), 144,24 ( $\text{C}^1$ ), 150,54 ( $\text{C}^b$ )

**4-[(1-BENZÈNESULFONYL-2-MÉTHYL-1H-INDOL-3-YL)(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-YL)MÉTHYL] BENZONITRILE  
(12N1)**



Poudre beige



$$M_r = 453,53 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$F^\circ\text{C} = 127-128 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs.}$$

: 19/1)

$$R_f = 0,52 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs. :}$$

19/1)

**Méthodes D, F1 :**

Dérivé benzoylé ( <b>4</b> ) :	600 mg (1,50 mmol)/1 éq.)
NaBH <sub>4</sub> :	170 mg (4,50 mmol/3 éq.)
Alcool intermédiaire :	604 mg (1,50 mmol) 1 éq.)
1H-1,2,4-triazole :	1,66 g (24 mmol/16 éq.)
SOCl <sub>2</sub> :	0,29 mL (3,94 mmol/4 éq.)

Temps de réaction : 19 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Deux produits sont obtenus : **12N1**, **12N4**

Rdt **12N1** : **56%**

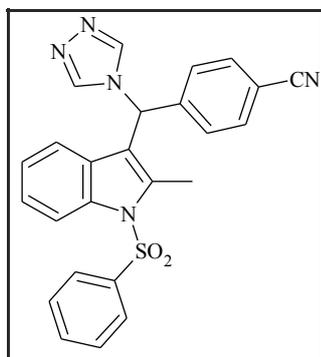
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3056 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2929 (v CH<sub>aliph.</sub>) ; 2222 (v C≡N) ; 1602, 1499 (v C=C<sub>arom.</sub> et v C=N) ; 1368 (v<sub>as</sub> SO<sub>2</sub>) ; 1241 (v C-N) ; 1174 (v<sub>s</sub> SO<sub>2</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

2,69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,04 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,40Hz, H<sup>2'6'</sup>), 7,15 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=7,60Hz, H<sup>5</sup>), 7,20 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,60Hz, H<sup>4</sup>), 7,31 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=7,60Hz, H<sup>6</sup>), 7,59 (s, 1H, CH), 7,64 (dd, 2H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=8,00Hz, H<sup>9,11</sup>), 7,76 (t, 1H, <sup>3</sup>J=8,00Hz, H<sup>10</sup>), 7,84 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,40Hz, H<sup>3'5'</sup>), 7,90 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,00Hz, H<sup>8,12</sup>), 8,10 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,60Hz, H<sup>7</sup>), 8,13 (s, 1H, H<sup>b</sup>), 8,78 (s, 1H, H<sup>a</sup>)

**4-[(1-BENZÈNESULFONYL-2-MÉTHYL-1H-INDOL-3-YL)(4H-1,2,4-TRIAZOL-4-YL)MÉTHYL]  
BENZONITRILE (12N4)**



Poudre beige



$$M_r = 453,53 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$F^\circ\text{C} = 99-100 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs. :}$$

19/1)

$$R_f = 0,26 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs. :}$$

19/1)

**Méthodes D, F1 :**

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Deux produits sont obtenus : **12N1**, **12N4**

Rdt **12N4** : **25%**

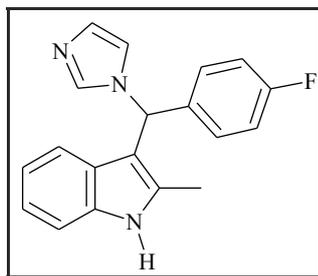
**IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$  :**

3060 (v  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ) ; 2927 (v  $\text{CH}_{\text{aliph.}}$ ) ; 2228 (v  $\text{C}\equiv\text{N}$ ) ; 1605, 1510, 1448 (v  $\text{C}=\text{C}_{\text{arom.}}$  et v  $\text{C}=\text{N}$ ) ;  
1371 (v<sub>as</sub>  $\text{SO}_2$ ) ; 1241 (v C-N) ; 1176 (v  $\text{SO}_2$ )

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

2,64 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6,95 (d, 1H,  $^3\text{J}=7,60\text{Hz}$ ,  $\text{H}^4$ ), 7,14-7,19 (m, 3H,  $\text{H}^5$   $\text{H}^{2'6'}$ ), 7,34 (dd, 1H,  $^3\text{J}=\text{H}^6$ ), 7,46 (s, 1H, CH), 7,63 (dd, 2H,  $^3\text{J}=\text{H}^9,11$ ), 7,77 (t, 1H,  $^3\text{J}=\text{H}^{10}$ ), 7,87-7,92 (m, 4H,  $^3\text{J}=\text{H}^{8,12}$   $\text{H}^{3'5'}$ ), 8,12 (d, 1H,  $^3\text{J}=\text{H}^7$ ), 8,53 (s, 2H,  $\text{H}^{\text{aa}'}$ )

### 3-[(4-FLUOROPHÉNYL)(1H-IMIDAZOL-1-YL)MÉTHYL]-2-MÉTHYL-1H-INDOLE (13)



19/1)

Poudre jaune pâle

$C_{19}H_{16}FN_3$

$M_r = 305,36 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 185-186 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs.}$

: 19/1)

$R_f = 0,16 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs. :}$

#### **Méthode G2 :**

Dans 25 mL de méthanol, ajouter 496 mg (1,11 mmol) de 1-benzènesulfonyl-3-[(4-fluorophényl)(1H-imidazol-1-yl)méthyl]-2-méthyl-1H-indole (**7**) et 405 mg (16,65 mmol/15 éq.) de magnésium anhydre en copeaux. Agiter 7 heures à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs.}$  (19/1). Au cours de la réaction, le milieu réactionnel se trouble et s'échauffe.

Ajouter au milieu réactionnel une solution saturée en chlorure d'ammonium. Extraire au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **80%**

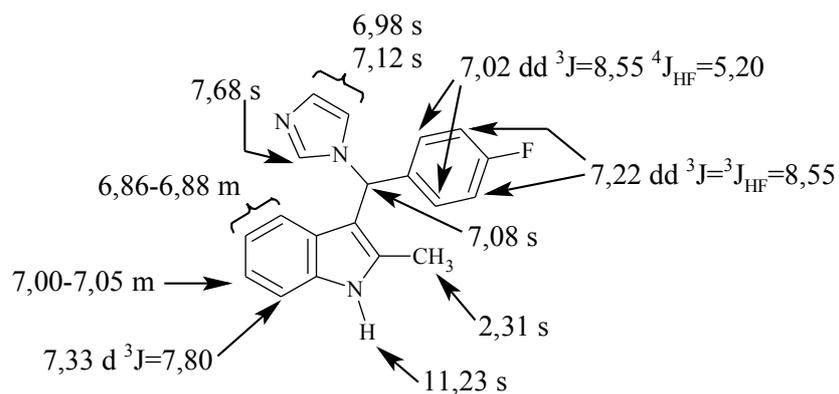
#### **IR (KBr), $\text{cm}^{-1}$ :**

3390 (v NH) ; 3112 (v  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ) ; 2913 (v  $\text{CH}_{\text{aliph.}}$ ) ; 1602, 1499 (v  $\text{C}=\text{C}_{\text{arom.}}$  et v  $\text{C}=\text{N}$ ) ; 1225 (v C-N) ; 1074 (v C-F)

#### **SM m/z :**

238 ( $\text{M}^+ - 67$ )

#### **RMN $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ), $\delta$ (ppm), multiplicité, J (Hz) :**

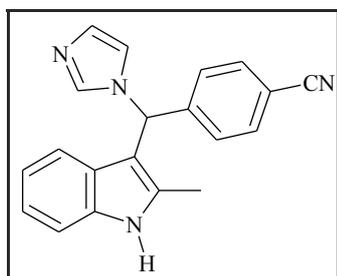


**RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

11,44 ( $\text{CH}_3$ ), 55,74 (CH), 108,54 ( $\text{C}^3$ ), 110,87 ( $\text{C}^7$ ), 115,24 (d, 2C,  $^2J_{CF}=21\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{3'5'}$ ), 117,83 ( $\text{C}^4$ ), 119,00 ( $\text{C}^5$ ), 119,08 ( $\text{C}^{\text{b ou c}}$ ), 120,43 ( $\text{C}^6$ ), 126,60 ( $\text{C}^{4a}$ ), 128,41 (d, 2C,  $^3J_{CF}=8,30\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{2'6'}$ ), 128,50 ( $\text{C}^{\text{b ou c}}$ ), 134,74 ( $\text{C}^{7a}$ ), 135,22 ( $\text{C}^2$ ), 136,91 ( $\text{C}^a$ ), 137,34 (d, 1C,  $^4J_{CF}=2,81\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{1'}$ ), 161,20 (d, 1C,  $^1J_{CF}=241\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{4'}$ )



**4-[1*H*-IMIDAZOL-1-YL(2-MÉTHYL-1*H*-INDOL-3-YL)MÉTHYL]BENZONITRILE (14)**



Poudre beige

$C_{20}H_{16}N_4$

$M_r = 312,38 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 195-196$

( $CH_2Cl_2/EtOH_{abs.} : 19/1$ )

$R_f = 0,14$  ( $CH_2Cl_2/EtOH_{abs.} :$

19/1)

**Méthode G1** : échec

**Méthodes D, E2** :

4-[(2-méthyl-1*H*-indol-3-yl)carbonyl]benzonitrile (**2**) :

400 mg (1,54 mmol/1 éq.)

$NaBH_4$  :

349 mg (9,24 mmol/6 éq.)

Alcool intermédiaire :

403 mg (1,54 mmol /1 éq.)

CDI :

375 mg (2,31mmol/1,5 éq.)

Temps de réaction : 22 heures à température ambiante.

Rdt : **89%**

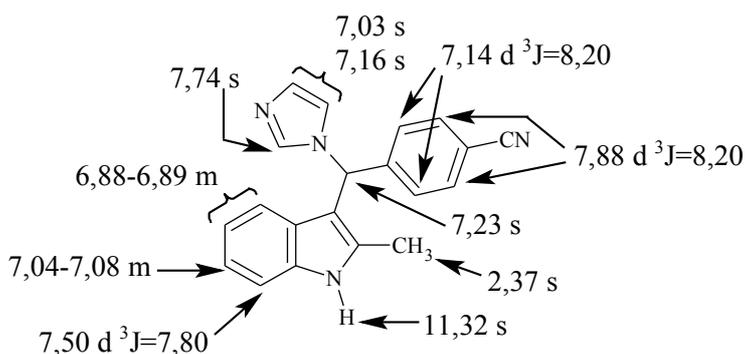
**IR (KBr),  $cm^{-1}$**  :

3136 (v NH) ; 3025 (v  $CH_{arom.}$ ) ; 2927 (v  $CH_{aliph.}$ ) ; 2223 (v  $C\equiv N$ ) ; 1603, 1499 (v  $C=C_{arom.}$  et v  $C=N$ ) ; 1237 (v C-N)

**SM m/z** :

245 ( $M^+ - 67$ )

**RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité :**

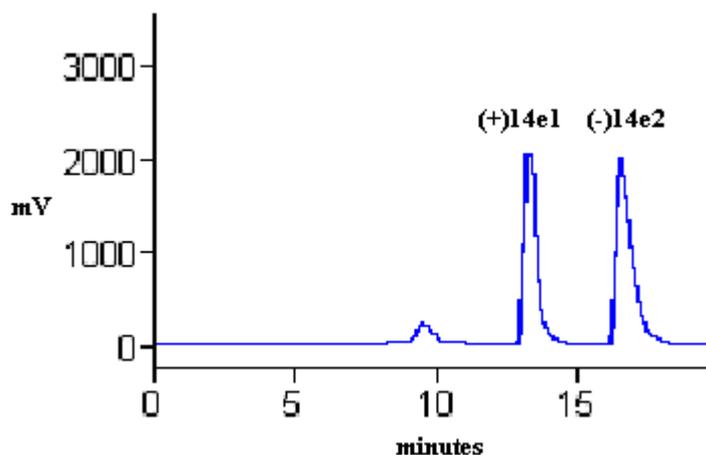
9,81 (CH<sub>3</sub>), 54,26 (CH), 106 (C<sup>3</sup>), 108,28 (C<sup>4'</sup>), 109,31 (C<sup>7</sup>), 115,98 (C<sup>4</sup>), 116,94 (CN), 117,34 (C<sup>b ou c</sup>), 117,51 (C<sup>5</sup>), 118,89 (C<sup>6</sup>), 124,76 (C<sup>4a</sup>), 125,58 (s, 2C, C<sup>2'6'</sup>), 127,08 (C<sup>b ou c</sup>), 130,77 (s, 2C, C<sup>3'5'</sup>), 133,57 (C<sup>2 ou 7a</sup>), 133,62 (C<sup>2 ou 7a</sup>), 135,28 (C<sup>a</sup>), 145 (C<sup>1'</sup>)

**Résolution chirale par CLHP :**

Les conditions opératoires de séparation sont indiquées ci-dessous :

Phase mobile	CH <sub>3</sub> CN/MeOH (90/10)
Débit	8 mL/min
Détection	UV 250 nm
Echantillon	1,5 mg/mL dans la PM, 5 mL

Les temps de rétention (minutes) des deux énantiomères **(+)**14e1 et **(-)**14e2 sont, respectivement, de 13,2 et 16,45.



Caractéristiques physico-chimiques de **(+)**14e1 et **(-)**14e2 :

**14e1** : poudre beige, F<sup>o</sup>C = 118-119 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs. : 19/1)

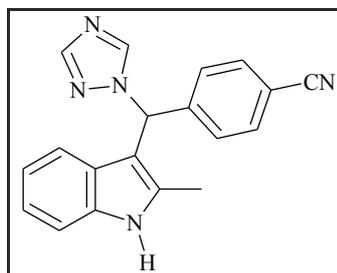
$$[\alpha]_D^{21} = +153,8 \text{ (c = 0,13, CHCl}_3\text{)}$$

**14e2** : poudre beige, F<sup>o</sup>C = 116-117 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs. : 19/1)

$$[\alpha]_D^{21} = -138,29 \text{ (c = 0,094, CHCl}_3\text{)}$$



**4-[(2-Méthyl-1H-indol-3-yl)(1H-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]benzonnitrile (15)**



Poudre ocre

$C_{19}H_{15}N_5$

$Mr = 313,36 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 106-107$

$(CH_2Cl_2/EtOH_{abs.} : 19/1)$

$R_f = 0,48 \text{ (} CH_2Cl_2/EtOH_{abs.} : 19/1)$

19/1)

**Méthode G1 : échec**

**Méthodes D, F1:**

4-[(2-Méthyl-1H-indol-3-yl)carbonyl]benzonnitrile ( <b>2</b> ):	300 mg (1,15 mmol/1 éq.)
NaBH <sub>4</sub> :	261 mg (6,90 mmol/6 éq.)
Alcool intermédiaire :	302 mg (1,15 mmol/1 éq.)
1H-1,2,4-triazole :	1,27 g (19,40 mmol/16 éq.)
SOCl <sub>2</sub> :	0,33 mL (4,60 mmol/4éq.)

Temps de réaction : une nuit à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane puis par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **60%**

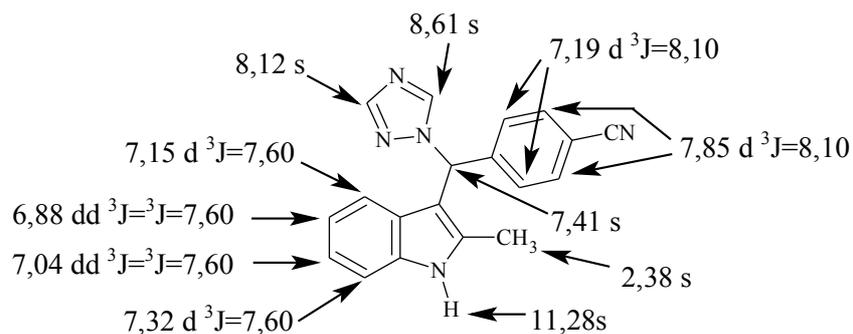
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3230 (ν NH) ; 3056 (ν CH<sub>arom.</sub>) ; 2913 (ν CH<sub>aliph.</sub>) ; 2229 (ν C≡N) ; 1610, 1495 (ν C=C<sub>arom.</sub> et ν C=N) ; 1278 (ν C-N)

**SM m/z :**

244 (M<sup>+</sup>-68)

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité :**

11,63 ( $\text{CH}_3$ ), 58,52 (CH), 106,61 ( $\text{C}^3$ ), 110,01 ( $\text{C}^{4'}$ ), 110,79 ( $\text{C}^7$ ), 118,46 ( $\text{C}^4$ ), 118,61 (CN),  
 119,00 ( $\text{C}^5$ ), 120,58 ( $\text{C}^6$ ), 126,53 ( $\text{C}^{4a}$ ), 127,70 (s, 2C,  $\text{C}^{2'6'}$ ), 132,30 (s, 2C,  $\text{C}^{3'5'}$ ), 135,19 ( $\text{C}^{7a}$  ou  
 $^2$ ), 135,48 ( $\text{C}^{7a}$  ou  $^2$ ), 144,27 ( $\text{C}^a$ ), 145,66 ( $\text{C}^{1'}$ ), 151,92 ( $\text{C}^b$ )



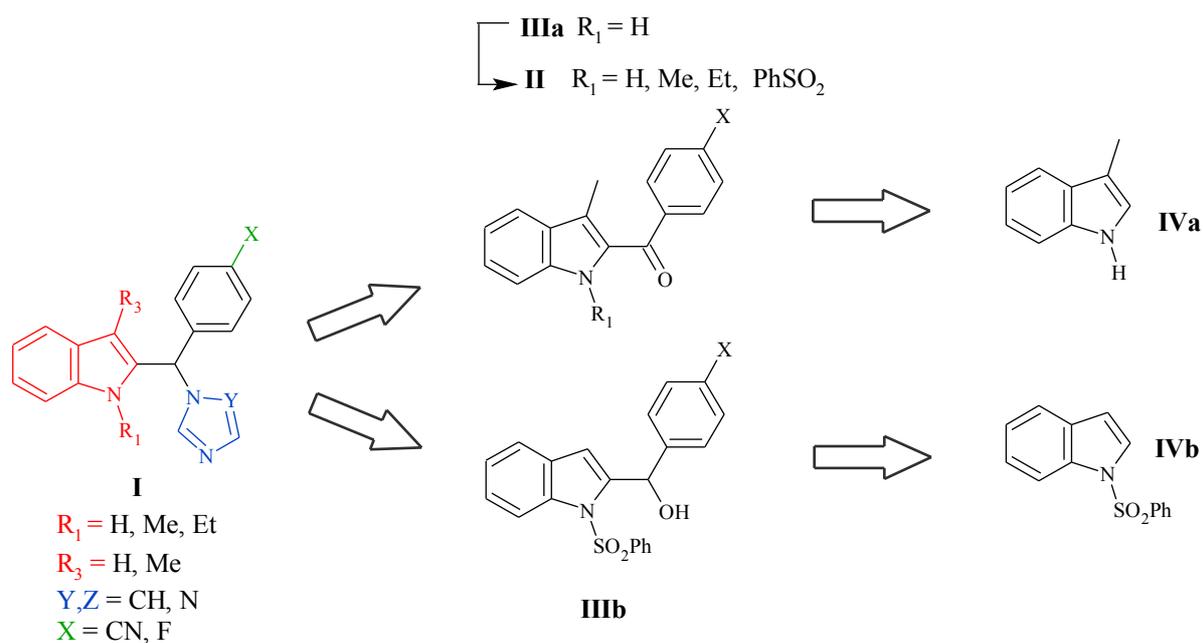
## B- SÉRIE 2-[(ARYL)(AZOLYL)MÉTHYL]-1H-INDOLES

### Schéma Rétrosynthétique

Dans cette partie, nous décrivons les travaux de synthèse et de pharmacomodulation mis en œuvre pour accéder aux **dérivés indoliques azolés** de structure générale **I**. Deux séquences réactionnelles ont été mises en place.

La première fait intervenir des intermédiaires clés, les 2-arylindoles **II** et **IIIa**, précurseurs des composés finals **I** par réduction du carbonyle et fixation de l'azolé. Les dérivés benzoylés **III** sont préparés par une acylation de type Friedel-Crafts sur le 3-méthylindole **IVa**.

La seconde fait intervenir des intermédiaires carbinols **IIIb** directement préparés par lithiation du 1-benzènesulfonylindole **IVb**. Cette séquence permet d'accéder à des dérivés non substitués en position 3.



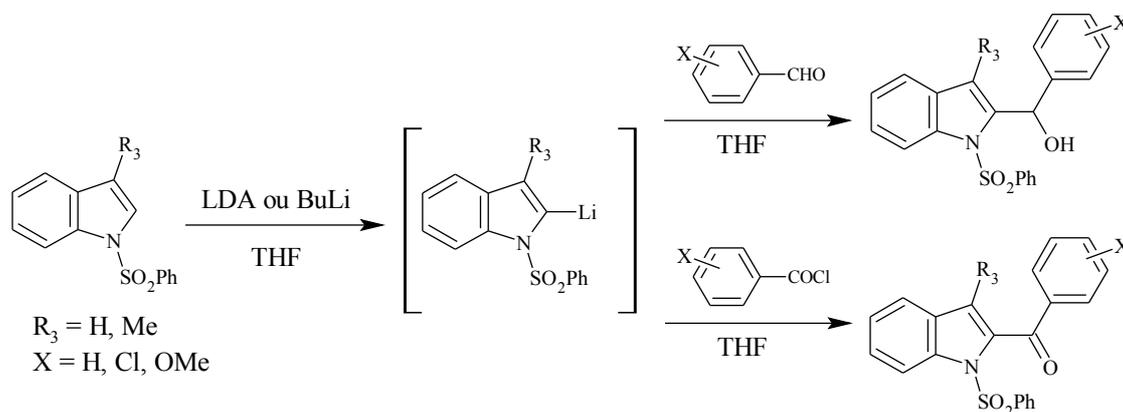
## I- APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE

L'utilisation de la lithiation d'indoles *N*-protégés permet d'accéder aux intermédiaires 2-acylindoles ou aux carbinols correspondants. L'accès aux dérivés 2-acylés est également envisageable par la réaction de type Friedel-Crafts sur des indoles substitués en position 3.

### 1- Lithiation

La voie des lithiens est la voie classique d'accès aux 2-acylindoles ou aux alcools correspondants, notamment lorsque la position 3 de l'indole est libre. Cette voie nécessite la protection préalable de l'azote indolique par des groupements méthyle,<sup>130</sup> *tert*-butoxycarbonyle (Boc),<sup>131</sup> (triméthylsilyl)éthoxyméthyle (SEM),<sup>132</sup> carboxy (CO<sub>2</sub>),<sup>133</sup> ou *N,N*-diméthylamino-méthyle.<sup>134</sup> L'utilisation du groupe protecteur benzènesulfonyle reste actuellement la plus fréquente.<sup>135a-i</sup>

Ensuite, le 2-lithioindole est formé par action du diisopropylamide de lithium (LDA) ou de *n*-butyllithium ou de *tert*-butyllithium sur l'indole protégé. L'intermédiaire lithié réagit finalement soit avec des chlorures ou anhydrides d'acides pour fournir les 2-arylindoles, soit avec des benzaldéhydes pour fournir les carbinols correspondants.



<sup>130</sup> Shirley, D.A. *et al.* J. Am. Chem. Soc. **1953**, *75*, 375-378.

<sup>131</sup> Hasan, I. *et al.* J. Org. Chem. **1981**, *46*, 157-164.

<sup>132</sup> Edwards, M.P. *et al.* Tetrahedron **1986**, *42*, 3723-3729.

<sup>133</sup> Katritzky, A.R. *et al.* Synth. Commun. **1988**, *18*, 1151-1158.

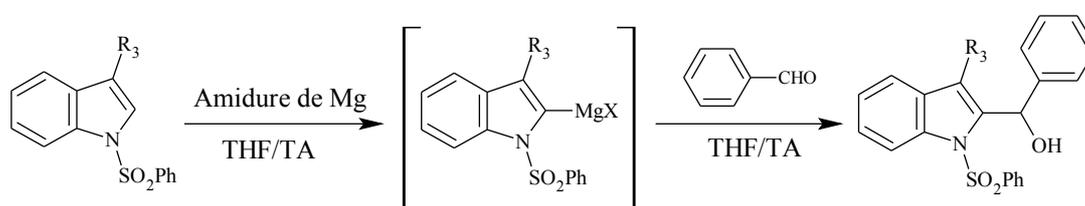
<sup>134</sup> Katritzky, A.R. *et al.* J. Org. Chem. **1990**, *55*, 3688-3691.

<sup>135</sup> (a) Sundberg, R. *et al.* J. Org. Chem. **1973**, *38*, 3324-3330. (b) Kano, S. *et al.* J. Chem. Soc. Commun. **1980**, 1241-1243. (c) Kano, S. *et al.* J. Org. Chem. **1981**, *46*, 2979-2981. (d) Saulnier, M.G. *et al.* J. Org. Chem. **1982**, *47*, 757-761. (e) Tolbert, L.M. *et al.* J. Org. Chem. **1982**, *47*, 2810-2812. (f) Gribble, G.W. *et al.* J. Org. Chem. **1992**, *57*, 5891-5899. (g) Jiang, J. *et al.* Synth. Commun. **2002**, *32*, 2035-2040. (h) Mahboobi, S. *et al.* J. Med. Chem. **2001**, *44*, 4535-4553. (i) Mahboobi, S. *et al.* J. Med. Chem. **2002**, *45*, 1002-1018.

La déprotection de l'azote indolique est ensuite effectuée. Dans le cas des alcools, ils sont oxydés pour obtenir les 2-arylindoles correspondants. Ces réactions de lithiation peuvent être réalisées avec la position 3 méthylée ou libre.

## 2- Via les organomagnésiens

Le magnésien de l'indole est formé en position 2 par action soit de diamidure de magnésium  $((R_2N)_2Mg)$ , soit d'une base de Hauser  $(R_2NMgBr)$  sur des 1-phénylsulfonylindoles (**Tableau 7**).<sup>136</sup> Ensuite, les magnésiens réagissent avec le benzaldéhyde pour former les alcools correspondants.

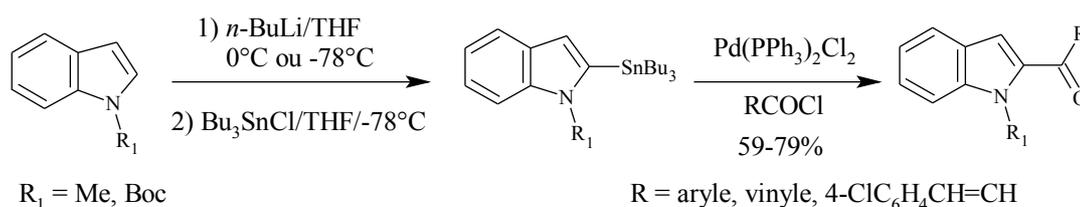


**Tableau 7**

<b>R<sub>3</sub></b>	<b>(di)-amidure de Mg</b>	<b>Rdt (%)</b>
H	<i>iso</i> -Pr <sub>2</sub> N) <sub>2</sub> Mg	93
H	<i>iso</i> -Pr <sub>2</sub> NMgBr	83
Me	<i>iso</i> -Pr <sub>2</sub> N) <sub>2</sub> Mg	80

## 3- Couplage palladié *via* un dérivé stannique

Une méthode alternative est l'utilisation d'intermédiaires stanniques du type indol-2-yltri-butylétain, formés par action de *N*-substitués 2-lithioindoles sur du chlorure de tributylétain. Les 2-acylindoles sont ensuite préparés par une réaction de couplage palladié entre les dérivés stanniques et des chlorures d'acides.<sup>137</sup>



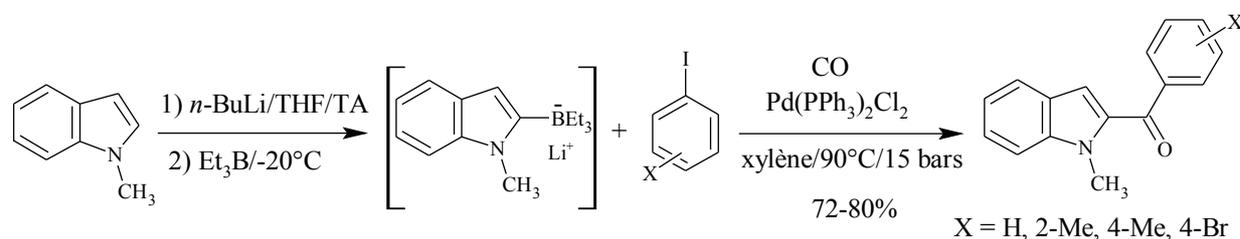
<sup>136</sup> Kondo, Y. *et al.* J. Chem. Soc. Perkin Trans 1 **1994**, 19, 2331-2332.

<sup>137</sup> Labadie, S. *et al.* J. Org. Chem. **1994**, 59, 4250-4254.

Le couplage est également réalisé avec des halogénures d'allyle, d'aryle, de benzyle. Ce procédé permet l'utilisation de dérivés contenant des groupements cyano, ester, formyle et nitro qui sont sensibles aux conditions expérimentales utilisées avec les lithiens.

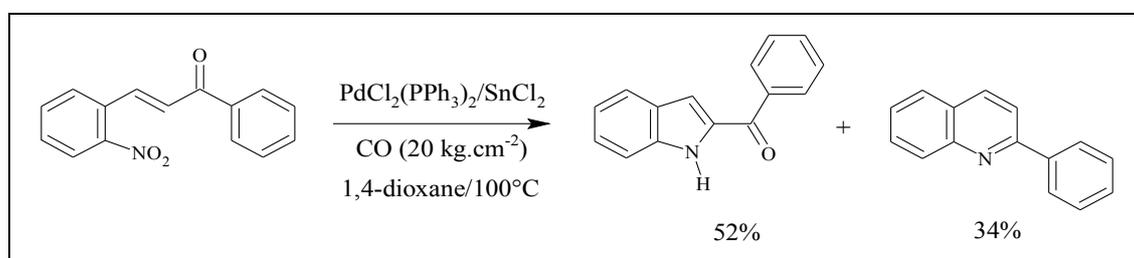
#### 4- Couplage palladié *via* un borate d'(indolyl-2-yl)lithium

Le borate de triéthyl(1-méthylindol-2-yl)lithium est obtenu *in situ* par action du 2-lithio-1-méthylindole sur le triéthylborane. Le borate réagit ensuite par une réaction de couplage palladié avec des iodoaryles et du monoxyde de carbone pour former les 2-aryloindoles désirés.<sup>138</sup>



#### 5- Cyclisation de nitrostyrènes

La 2-nitrochalcone subit une cyclisation réductive en présence d'un catalyseur au palladium, de chlorure d'étain et d'oxyde de carbone à haute température. Le CO permet la désoxygénation du groupement nitro et le passage par un intermédiaire carbène. Dans ce cas, il se forme le 2-benzoylindole mais aussi la 2-phénylquinoline issu du couplage réductif entre le nitro et le carbonyle.<sup>139</sup>



<sup>138</sup> (a) Ishibkura, M. *et al.* J. Org. Chem. **1994**, *59*, 2634-2637. (b) Brunet, J-J. *et al.* Chem. Soc. Rev. **1995**, *84*, 89-95.

<sup>139</sup> Akazome, M. *et al.* J. Org. Chem. **1994**, *59*, 3375-3380.

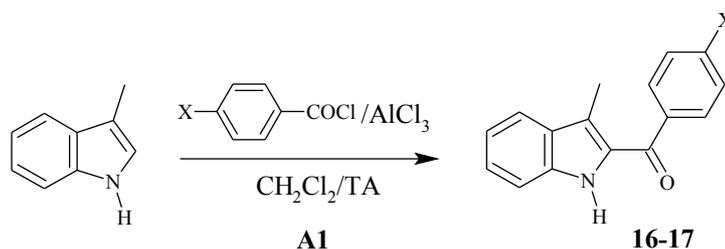


## II- TRAVAUX RÉALISÉS

### 1- Synthèse des 2-aryloyl-3-méthyl-1*H*-indoles

#### 1-1- Réaction d'acylation de Friedel-Crafts

Pour la synthèse des 2-aryloindoles méthylés sur la position 3 (position la plus réactive), nous avons réalisé des acylations de type Friedels-Crafts ( $SE_{Ar}$ ) selon la procédure décrite pour la série 3 (cf. **A-II-1-1** p.80).<sup>90</sup>



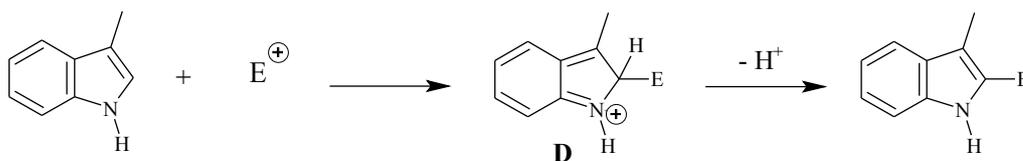
N°	X	Rdt (%)
<b>16</b>	F	75
<b>17</b>	CN	49

En parallèle, une réaction de benzoylation a été effectuée en remplaçant le chlorure d'aluminium par le chlorure de diéthylaluminium (méthode **A2**).<sup>92</sup> Le composé **16** a alors été obtenu avec un rendement de 55%.

La  $SE_{Ar}$  sur l'indole substitué en position 3 peut être envisagée selon deux mécanismes (**Schéma 8** p.122). Soit l'électrophile ( $E^+$ ) attaque directement la position 2 du 3-méthylindole puis l'élimination d'un proton permet de rétablir l'aromaticité du noyau indolique. Cette acylation directe suit le processus classique du mécanisme de  $SE_{Ar}$  en deux étapes (addition de  $E^+$  puis élimination de  $H^+$ ). Soit  $E^+$  attaque le site riche en électron, le C-3, et l'électrophile migre ensuite vers le carbone 2. Après perte d'un proton  $H^+$ , l'aromaticité est retrouvée. L'intermédiaire **E** peut être considéré comme plus stable que **D** en l'absence de répulsion stérique entre E et  $R_3$  (ici  $R_3=CH_3$ ).<sup>140</sup>

<sup>140</sup> Sunberg, R.J. The Chemistry of Indoles **1970**; pp 78-79.

Acylation directe :



Réarrangement :

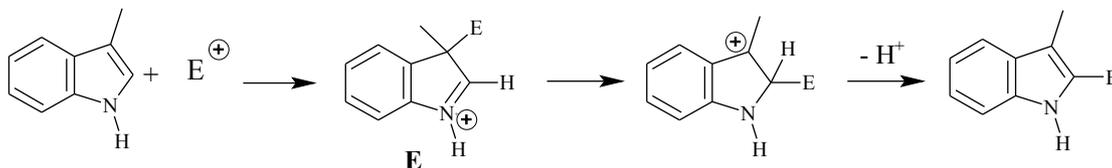


Schéma 8 : Mécanisme de la  $SE_{Ar}$  sur le 3-méthylindole

## 1-2- N-Substitution

L'introduction du groupement benzènesulfonyle sur l'azote indolique du dérivé **16** a été réalisée dans différentes conditions opératoires (**Tableau 8**). Dans les trois cas, la base déprotonne l'azote indolique, formant ainsi un sel qui réagit ensuite avec le chlorure de benzènesulfonyle.

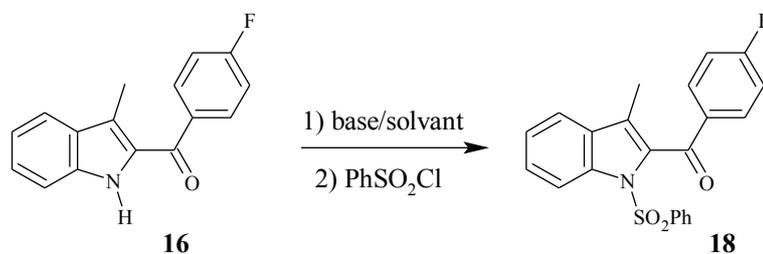


Tableau 8

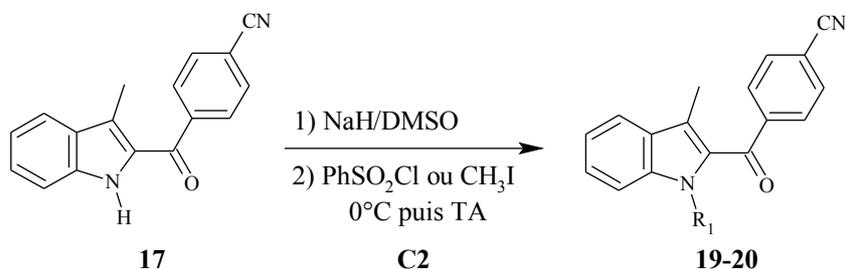
Méthode	base/solvant/température	Rdt (%)
C1	$CS_2CO_3/CH_3CN/reflux$	37
C2	$NaH/DMSO/THF/0^\circ C-TA$	97
C3	$NaOH/n-BuN_4^+HSO_4^-/CH_2Cl_2/TA$	35

L'utilisation d'une base forte telle que l'hydrure de sodium (NaH, méthode **C2**<sup>136c</sup>) permet d'augmenter le rendement de la réaction par rapport à l'utilisation du carbonate de césium (base plus faible, méthode **C1**<sup>75b</sup>). La méthode **C3**<sup>141</sup> met en œuvre l'hydroxyde de sodium

<sup>141</sup> Sunberg, R.J. *Indoles* **1996**; pp 93.

dans le dichlorométhane en présence d'un catalyseur de transfert de phase, l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium. Le rendement obtenu n'est que de 35%.

La méthode **C2** a été ensuite appliquée à la *N*-substitution du dérivé benzonitrile **17**.



N°	R <sub>1</sub>	Rdt (%)
<b>19</b>	PhSO <sub>2</sub>	86
<b>20</b>	Me	71

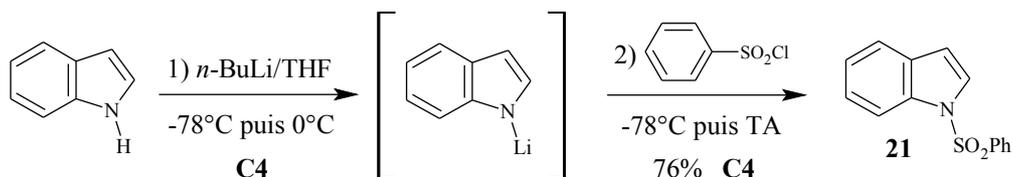
Le composé **20** a également été préparé par une réaction de benzylation de F-C (méthode **A1**) sur le 1,3-diméthyl-1*H*-indole avec un très faible rendement de 4%.

## 2- Synthèse des 2-[(aryl)(hydroxy)méthyl]-1*H*-indoles

La voie des lithiens a été utilisée pour substituer en position 2 l'indole ayant la position 3 libre. Nous avons pu ainsi obtenir divers carbinols **22-24**. Cette voie évite l'étape de réduction pour la fixation des azolés.

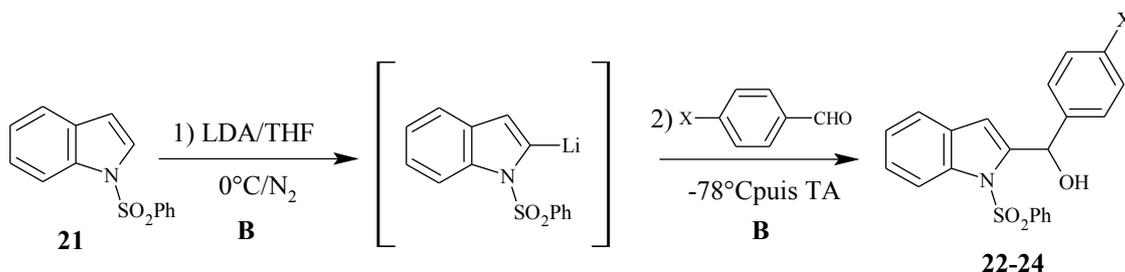
### 2-1- Préparation du 1-benzènesulfonyl-1*H*-indole (**21**)

La déprotonation de l'azote indolique s'effectue à basse température par une base forte le *n*-butyllithium. Le sel de lithium réagit ensuite avec le chlorure de benzènesulfonyle pour fournir le sulfonamide **21**.<sup>136d</sup>



## 2-2- Lithiation

Le diisopropylamidure de lithium permet la lithiation régiosélective du dérivé **21** en position 2. L'anion lithié s'additionne ensuite sur différents benzaldéhydes conduisant ainsi aux carbinols **22-24** (méthode **B**).<sup>136h</sup>



N°	X	Rdt (%)
<b>22</b>	F	41
<b>23</b>	Br	44
<b>24</b>	CN	17

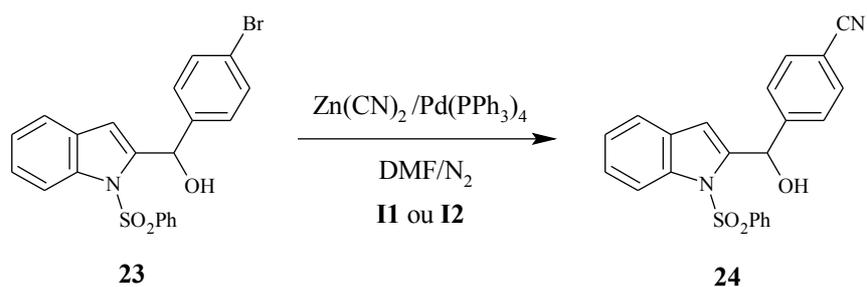
Malgré la présence de deux sites électrophiles sur le 4-cyanobenzaldéhyde, nous avons réalisé un essai d'addition du lithien. Le produit **24** résultant est isolé en mélange avec une impureté non identifiée et minoritaire. En parallèle, nous avons envisagé une autre voie de synthèse du dérivé **24**, décrite ci après.

## 2-3- Echange brome/nitrile

Cette autre voie consiste en un échange brome/nitrile sur le noyau aryle du composé **23**. Pour cette synthèse, nous avons suivi deux protocoles, l'un décrit par D.M. Tschaen *et al.*<sup>142</sup> (méthode **I1**), l'autre par M. Alterman *et al.*<sup>143</sup> (méthode **I2**). La réaction est conduite dans le DMF en présence de cyanure de zinc et d'une quantité catalytique de palladium tétrakis(triphénylphosphine). L'activation par chauffage thermique durant 6,5 heures permet d'accéder au composé **24** avec un rendement de 71% (méthode **I1**). Un essai non optimisé d'irradiation micro-ondes (MO) a permis en trois minutes d'obtenir le produit **24** avec un rendement de 32% (méthode **I2**). En augmentant le temps de réaction et/ou en changeant la puissance d'activation, le rendement pourrait être amélioré (**Tableau 9**).

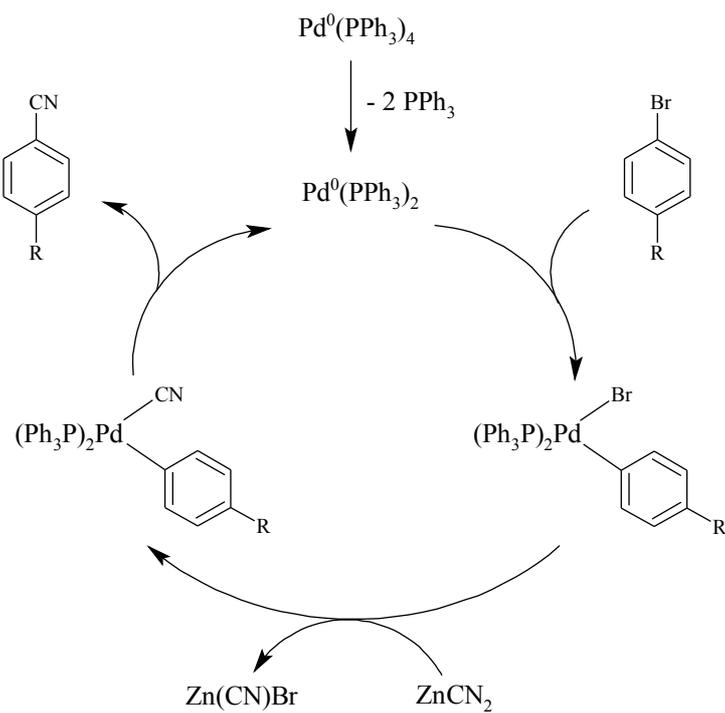
<sup>142</sup> Tschaen, D.M. *et al.* Synth. Commun. **1994**, 24, 887-890.

<sup>143</sup> Alterman, M. *et al.* J. Org. Chem. **2000**, 65, 7984-7989.



**Tableau 9**

Méthode	Activation	Conditions	Rdt (%)
<b>I1</b>	Δ	80°C/6,5 h	71
<b>I2</b>	MO	60W/153°C/3 min	32



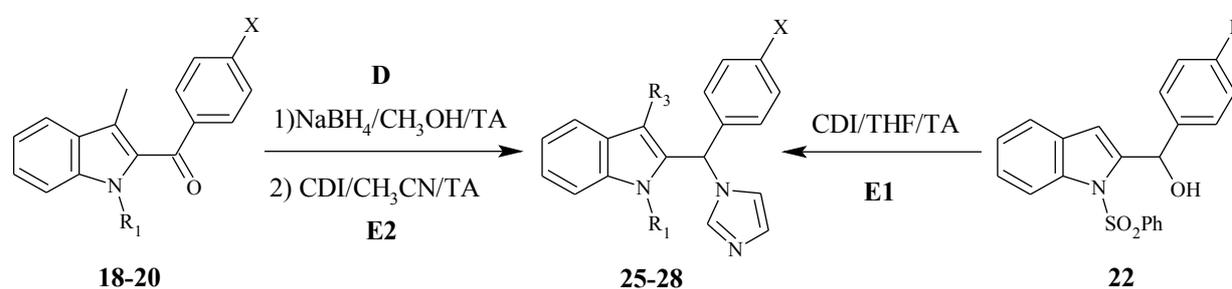
**Schéma 9** : Cycle catalytique de la réaction d'échange Br/CN

Le mécanisme de la réaction d'échange brome/nitrile est le suivant (**Schéma 9**). Le catalyseur subit tout d'abord deux éliminations non réductrices afin de libérer deux sites de coordination. Le palladium subit ensuite une addition oxydante par le dérivé arylé, suivie d'une modification de ligand, le brome étant remplacé par le groupement cyano. Le complexe palladié subit enfin une élimination réductrice permettant de régénérer le catalyseur actif et d'obtenir le dérivé nitrile.

### 3- Synthèse des dérivés azolés

#### 3-1- Synthèse des dérivés imidazolés

La séquence réactionnelle précédemment utilisée (cf. **A-II-2-2** p.83), à savoir réduction du carbonyle<sup>128</sup> puis fixation de l'imidazole par emploi du CDI permet d'accéder aux composés **25-27**. Pour le carbinol **22** directement obtenu par la lithiation, l'étape de réduction n'est pas nécessaire.

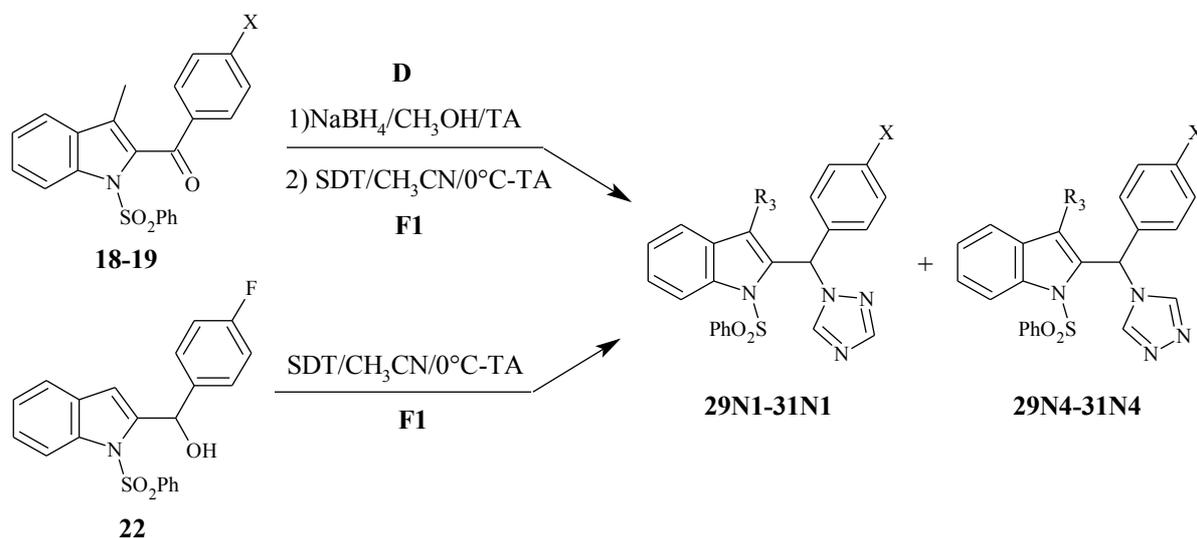


N°	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	X	Rdt (%)
<b>25</b>	PhSO <sub>2</sub>	Me	F	63
<b>26</b>	PhSO <sub>2</sub>	Me	CN	35
<b>27</b>	Me	Me	CN	50
<b>28</b>	PhSO <sub>2</sub>	H	F	33

Toutes les réactions ont été menées dans l'acétonitrile (méthode **E2**)<sup>121</sup> sauf pour le composé **28** où le solvant utilisé est le tétrahydrofurane (méthode **E1**).<sup>75a</sup> Les rendements sont très variables compris entre 33 à 63%.

#### 3-2- Synthèse des dérivés triazolés

Le triazole est fixé en utilisant le SDT suivant la procédure décrite pour la série 3 (cf. **A-II-2-3** p.84). Le SDT est préparé par action du triazole sur le chlorure de thionyle et est ensuite mis en réaction avec différents alcools **18-19**, **22** pour fournir les dérivés **29-31** (méthode **F1**).<sup>116</sup>



N°	R <sub>3</sub>	X	Ratio N1/N4	Rdt <sub>global</sub> (%)
<b>29N1/N4</b>	Me	F	50/40	25
<b>30N1/N4</b>	Me	CN	70/30	60
<b>31N1/N4</b>	H	F	53/46	59

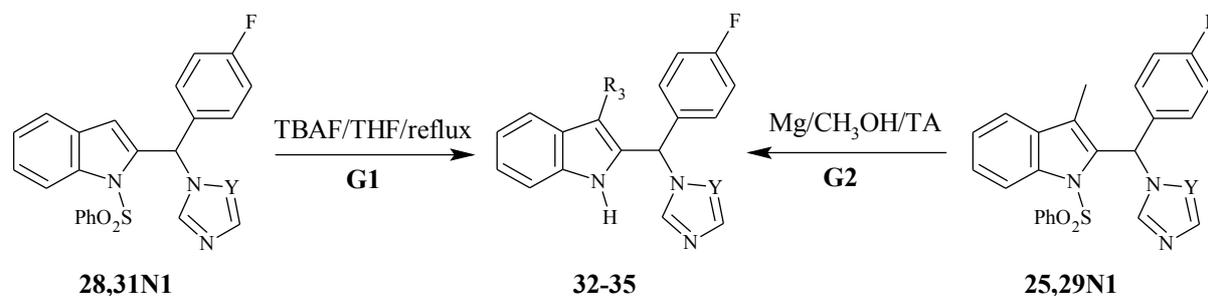
Dans les trois cas, les isomères N1 et N4 ont été isolés et ont été séparés par chromatographie sur gel de silice. Dans les trois cas, l'isomère N1 est le produit majoritaire.

### 3-3- N-Déprotection

Pour les molécules comportant un groupement protecteur temporaire sur l'azote indolique, nous avons tenté d'enlever ce groupement afin d'obtenir les molécules cibles NH correspondantes. Ces réactions de déprotection ont été menées en simultané avec celles de la série 3. Nous avons donc rencontré le même problème avec les dérivés de type benzonitrile.

#### 3-3-1- Dérivés fluorés

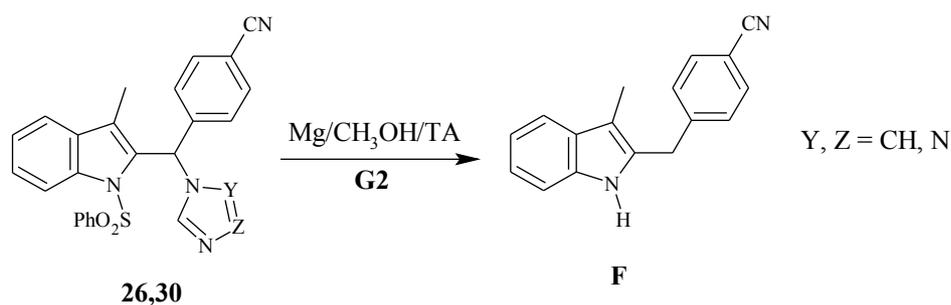
Les premières déprotections ont été réalisées par le fluorure de tétrabutylammonium dans le THF au reflux (méthode **G1**).<sup>130</sup> Le TBAF a été ensuite remplacé par le magnésium (méthode **G2**).<sup>129</sup> Cet agent a permis d'améliorer les rendements en obtenant quantitativement les composés **34** et **35**.



N°	Y	R <sub>3</sub>	Rdt (%)
<b>32</b>	CH	H	32
<b>33</b>	N	H	68
<b>34</b>	CH	Me	quantitatif
<b>35</b>	N	Me	quantitatif

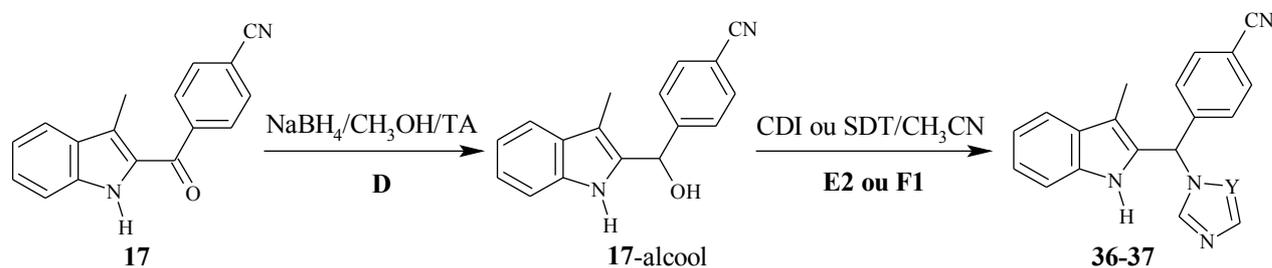
### 3-3-2- Dérivés benzonitrile

L'utilisation du magnésium (méthode **G2**) entraîne non seulement la déprotection de l'azote indolique mais aussi la coupure du noyau triazole ou imidazole menant au dérivé **F**.



En série 3, d'autres essais de déprotection ont été réalisés sans succès (notamment en employant le TBAF, cf. **A-II-2-4** p.85). Nous avons donc tenté d'obtenir les dérivés azolés sans protection préalable de l'azote indolique du dérivé carbonyle **17**. Le carbonyle est réduit

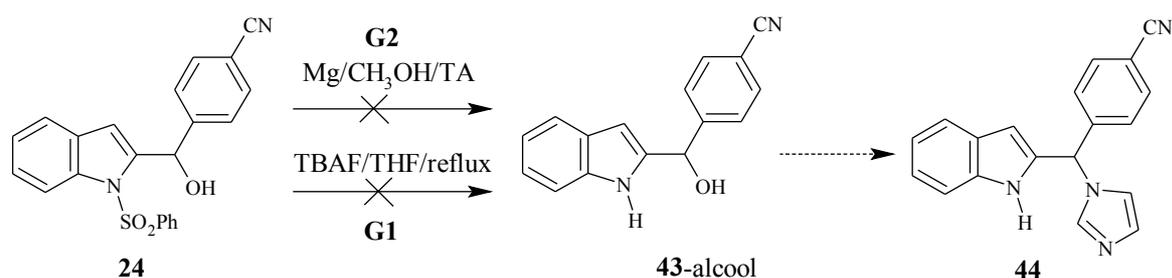
en alcool par NaBH<sub>4</sub> puis l'alcool est mis en réaction soit avec le CDI (méthode **E2**) soit avec le SDT (méthode **F1**) afin de fournir les dérivés azolés correspondants **36-37**.



N°	A	Rdt (%)
<b>36</b>	CH	55
<b>37</b>	N	36

### 3-4- Synthèse du 4-[(1H-imidazol-1-yl)(1H-indol-2-yl)méthyl]benzonitrile (**44**)

A la vue des résultats précédents, l'alcool **24** non substitué en position 3 n'a pas été engagé dans le même cycle de réaction : fixation de l'azolé et déprotection puisque cette séquence ne permet pas d'accéder au composé désiré lorsque X est un groupement cyano. Nous avons donc tout d'abord envisagé la séquence inverse : déprotection-fixation. La déprotection en présence de Mg (méthode **G2**) ne conduit pas au composé désiré **185**. On observe la déprotection de l'azote mais aussi la disparition de la fonction alcool. L'essai mené avec le TBAF (méthode **G1**) n'a pas permis d'accéder à l'alcool déprotégé **43-alcool**.



De ce fait, deux autres voies d'accès ont été mises en place pour synthétiser le dérivé **44** au départ du composé bromé **23** (Schéma 10).

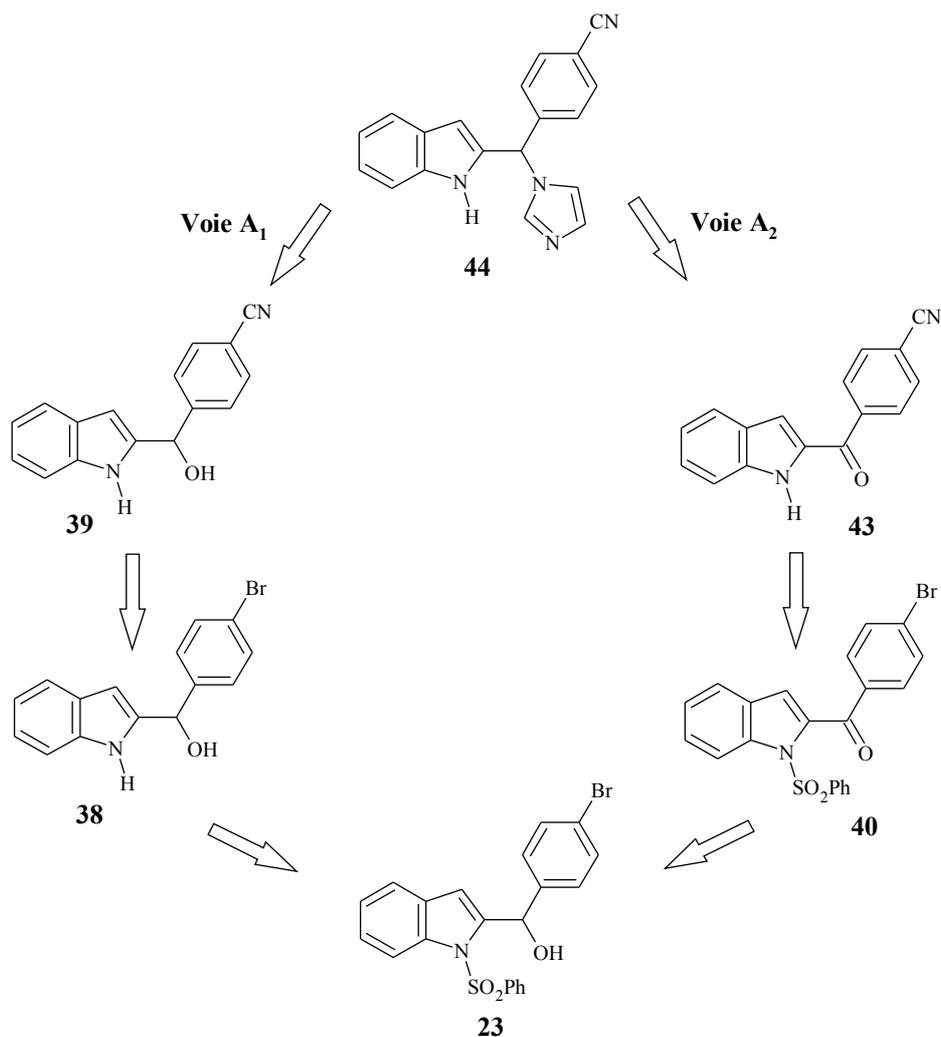


Schéma 10 : Voies d'accès au dérivé 44

### 3-4-1- Voie A<sub>1</sub>

La déprotection de l'azote indolique s'effectue en présence de magnésium dans le méthanol (méthode **G2**). Ensuite, nous avons effectué l'échange brome/nitrile en présence de cyanure de zinc et d'une quantité catalytique de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (**Tableau 10**).

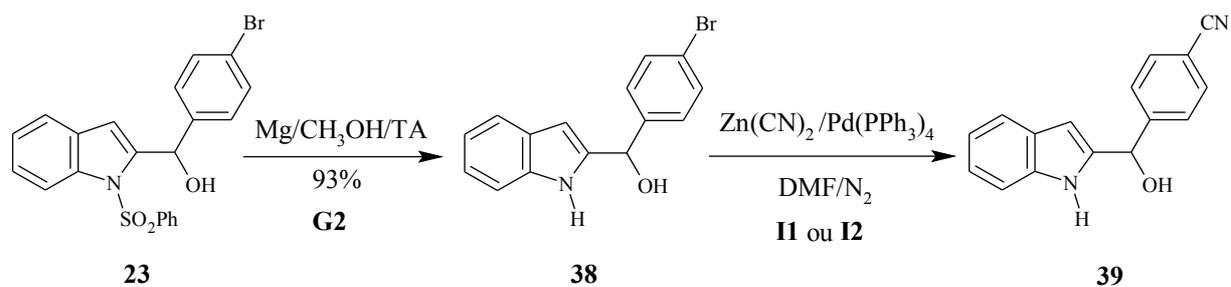


Tableau 10

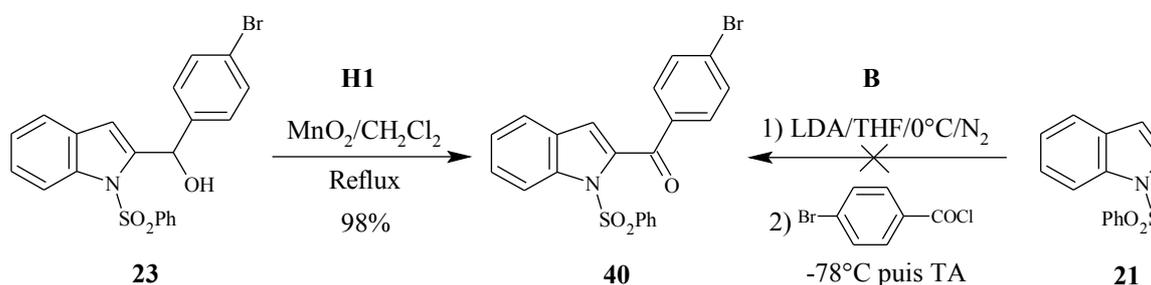
Méthode	Activation	Conditions	Rdt (%)
<b>I1</b>	$\Delta$	80°C/7 h	0
<b>I2</b>	MO	60W/153°C/5 min	3
<b>I2</b>	MO	20W/153°C/7 min	mélange
<b>I2</b>	MO	60W/153°C/9 min	17

L'activation par chauffage thermique conduit à des produits de dégradation (méthode **I1**).<sup>143</sup> Le premier essai par irradiation micro-ondes (méthode **I2**)<sup>144</sup> a permis d'obtenir le produit **39** avec un rendement très faible de 3%. Dans les essais suivants, nous avons rencontré des difficultés pour isoler le produit pur. Dans le deuxième essai, la puissance a été diminuée (20W) et le temps de réaction augmenté mais le produit isolé n'était pas pur. Le dernier essai a été réalisé trois fois avec des succès divers du fait d'un problème de reproductibilité de la réaction, toutefois, le composé **39** a pu être isolé avec un rendement un peu plus élevé de 17%.

### 3-4-2- Voie A<sub>2</sub>

Selon cette voie, nous avons envisagé de repasser par les dérivés carbonylés en espérant pouvoir effectuer l'échange et la déprotection dans de meilleures conditions.

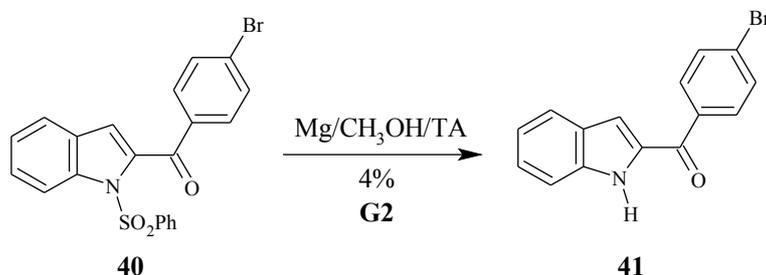
La première étape est l'oxydation de l'alcool **23** en présence de dioxyde de manganèse (MnO<sub>2</sub>) avec un rendement de 98% (méthode **H1**).<sup>144</sup> En parallèle, un essai d'addition du 2-lithioindole sur le chlorure de 4-bromobenzoyl (méthode **B**)<sup>136h</sup> n'a pas permis d'obtenir le dérivé carbonylé **40**.



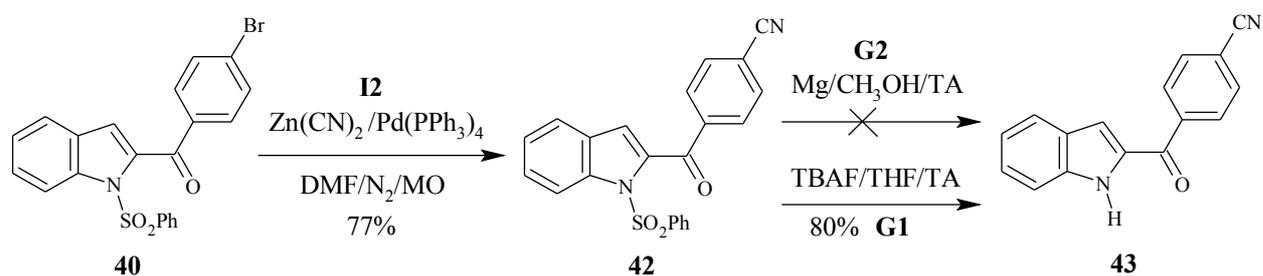
<sup>144</sup> Gribble, G.W. *et al.* Tetrahedron **2000**, 56, 10133-10140.

Les deux étapes qui suivent sont la déprotection de l'azote indolique et l'échange brome/cyano.

La déprotection par le magnésium du composé **40** fournit le composé **41** avec un faible rendement de 4%.

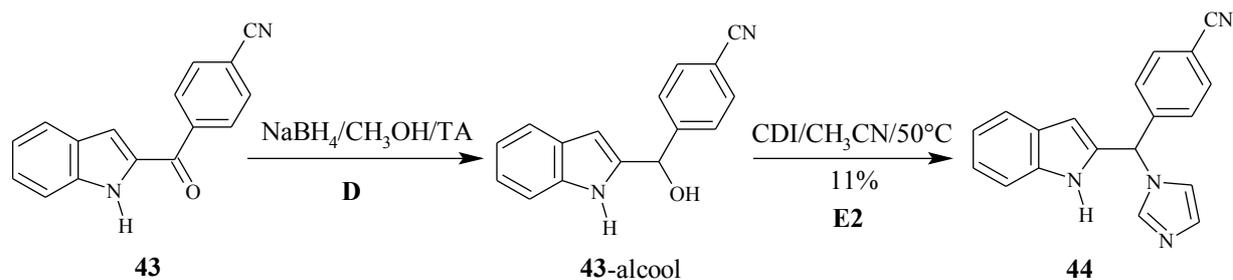


Nous avons donc d'abord réalisé l'échange brome/nitrile sur le composé **40** avec une activation micro-ondes (60W/153°C/4 minutes, méthode **I2**). Le rendement est nettement plus satisfaisant qu'au départ de l'alcool non protégé **38** (cf. voie A<sub>1</sub> **Tableau 10**).



L'utilisation de TBAF (méthode **G1**) à température ambiante permet d'accéder ensuite au dérivé **43** avec un rendement de 80%. L'essai de déprotection utilisant le couple magnésium/méthanol (méthode **G2**) s'est soldé par un échec.

L'étape finale suit la séquence réactionnelle précédemment utilisée, c'est-à-dire réduction du carbonyle puis fixation de l'imidazole *via* l'utilisation du CDI. La réaction a été menée à température ambiante puis à 50°C.



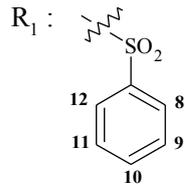
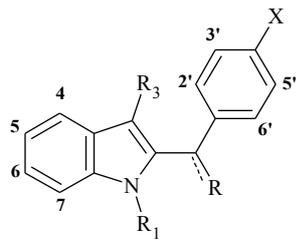
## PARTIE EXPÉRIMENTALE - SÉRIÉ 2

Tableau récapitulatif des modes opératoires

Type de Réaction	Méthode	Réactifs et Conditions	Page	Réf.
ACYLATION	A1	AlCl <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /ArCOCl/TA	135	90
	A2	DEAC/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /ArCOCl/TA	135	92
LITHIATION	B	LDA/ArCHO/THF/N <sub>2</sub> /-78°C-TA	143	136h
N-SUBSTITUTION	C1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /CH <sub>3</sub> CN/reflux	138	75b
	C2	NaH/DMSO/THF/0°C-TA	138	136c
	C3	NaOH/n-BuN <sub>4</sub> <sup>+</sup> HSO <sub>4</sub> <sup>-</sup> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /TA	138	142
	C4	n-BuLi/THF/N <sub>2</sub> /-78°C-TA	142	136d
RÉDUCTION	D	NaBH <sub>4</sub> /CH <sub>3</sub> OH/TA	151	128
FIXATION IMIDAZOLE	E1	CDI/THF/TA	147	75a
	E2	CDI/CH <sub>3</sub> CN/TA	147	121
FIXATION TRIAZOLE	F1	SDT/CH <sub>3</sub> CN/0°C-TA	152	116
N-DÉPROTECTION	G1	TBAF/THF/TA ou reflux	159	130
	G2	Mg/CH <sub>3</sub> OH/TA	162	129
OXYDATION	H1	MnO <sub>2</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /reflux	171	145
ECHANGE Br/CN	I1	Zn(CN) <sub>2</sub> /Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /DMF/N <sub>2</sub> /80°C	145	143
	I2	Zn(CN) <sub>2</sub> /Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /DMF/N <sub>2</sub> /MO	145	144

### Numérotation employée pour la caractérisation en RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C

✓ Intermédiaires benzoylés et alcools : RMN <sup>1</sup>H



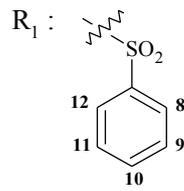
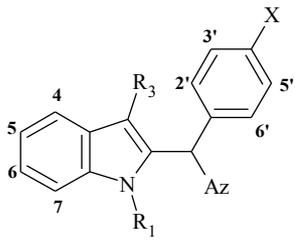
$R_1$  : H

$R_3$  : H<sup>3</sup>

$R_3$  : CH<sub>3</sub>

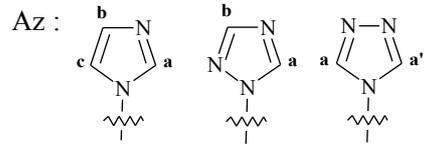
R : OH, =O

✓ *Intermédiaires azolés* : RMN <sup>1</sup>H

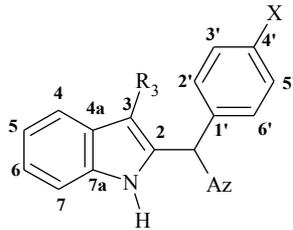


$R_3$  : H<sup>3</sup>

$R_3$  : CH<sub>3</sub>

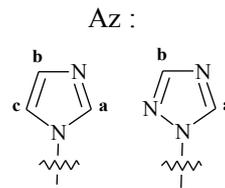


✓ *Produits finals* : RMN <sup>13</sup>C

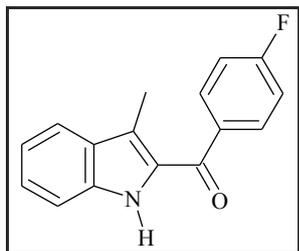


$R_3$  : H<sup>3</sup>

$R_3$  : CH<sub>3</sub>



**(4-FLUOROPHÉNYL)(3-MÉTHYL-1H-INDOL-2-YL)MÉTHANONE (16)**



Poudre jaune



$$M_r = 253,28 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$F^\circ C = 165-162 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs. : 19/1)}$$

$$R_f = 0,72 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs. : 19/1)}$$

**Méthode A1 :**

A une suspension de 1,22 g (9,15 mmol/1,2 éq.) de chlorure d'aluminium dans 30 mL de dichlorométhane, ajouter 1,08 mL (9,15 mmol/1,2 éq.) de chlorure de 4-fluorobenzoyl. Agiter 30 minutes à température ambiante puis ajouter 1 g (7,62 mmol) de 3-méthylindole en solution dans 10 mL de dichlorométhane. Agiter 5 jours à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH abs. (19/1).

Verser le milieu réactionnel sur un mélange eau/glace/acétate d'éthyle. Extraire à l'acétate d'éthyle, laver avec une solution saturée en chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **75%**

**Méthode A2 :**

A une solution de 1 g (7,62 mmol) de 3-méthylindole dans 30 mL de dichlorométhane, ajouter goutte à goutte, à 0°C, 11,43 mL (11,43 mmol/1,5 éq.) de chlorure de diéthylaluminium (1M dans hexane). Agiter 30 minutes à 0°C puis ajouter goutte à goutte, 1,35 mL (11,43 mmol/1,5 éq.) de chlorure de 4-fluorobenzoyl en solution dans 15 mL de dichlorométhane. Agiter pendant 3,75 heures à 0°C puis une nuit à température ambiante.

Ajouter au milieu réactionnel une solution tampon phosphate (pH=7). Extraire au dichlorométhane, laver avec une solution saturée en chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Triturer à froid le résidu avec de l'éthanol absolu. Filtrer la poudre ainsi formée.

Purifier le filtrat par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **55%**

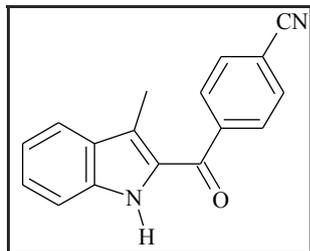
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3303 (ν NH) ; 3056 (ν CH<sub>arom.</sub>) ; 2929 (ν CH<sub>aliph.</sub>) ; 1614 (ν C=O) ; 1519, 1428 (ν C=C<sub>arom.</sub>) ; 943 (ν C-F)

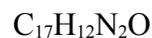
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

2,27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7,09 (dd, 1H,  $^3\text{J}=\text{}^3\text{J}=7,60\text{Hz}$ ,  $\text{H}^5$ ), 7,30 (dd, 1H,  $^3\text{J}=\text{}^3\text{J}=7,60\text{Hz}$ ,  $\text{H}^6$ ), 7,41 (dd, 2H,  $^3\text{J}=\text{}^3\text{J}_{\text{HF}}=8,80\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{3'5'}$ ), 7,44 (d, 1H,  $^3\text{J}=7,60\text{Hz}$ ,  $\text{H}^7$ ), 7,68 (d, 1H,  $^3\text{J}=7,60\text{Hz}$ ,  $\text{H}^4$ ), 7,84 (dd, 2H,  $^3\text{J}=8,80\text{Hz}$ ,  $^4\text{J}_{\text{HF}}=5,60\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{2'6'}$ ), 11,48 (s, 1H, NH)

**4-[(3-MÉTHYL-1H-INDOL-2-YL)CARBONYL]BENZONITRILE (17)**



Poudre jaune



$$Mr = 260,30 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$F^{\circ}C = 190-200 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs. :}$$

19/1)

$$R_f = 0,24 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$$

**Méthode A1 :**

3-Méthylindole :	3 g (22,90 mmol/1 éq.)
AlCl <sub>3</sub> :	3,66 g (27,48 mmol/1,2 éq.)
Chlorure de 4-cyanobenzoyle :	4,55 g (27,48 mmol/1,2 éq.)

Temps de réaction : 6 jours à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **49%**

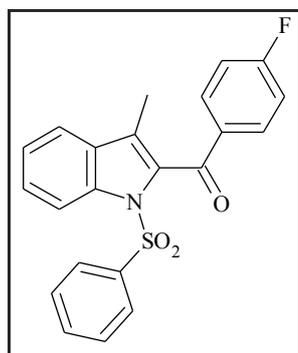
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3358 (v NH) ; 3056 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2913 (v CH<sub>aliph.</sub>) ; 2222 (v C≡N) ; 1714 (v C=O) ; 1600, 1519 (v C=C<sub>arom.</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

2,28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,14 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=7,50Hz, H<sup>5</sup>), 7,36 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=7,50Hz, H<sup>6</sup>), 7,47 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,50Hz, H<sup>7</sup>), 7,74 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,50Hz, H<sup>4</sup>), 7,92 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,00Hz, H<sup>3'5'</sup>), 8,09 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,00Hz, H<sup>2'6'</sup>), 11,56 (s, 1H, NH)

**(1-BENZÈNESULFONYL-3-MÉTHYL-1H-INDOL-2-YL)(4-FLUOROPHÉNYL)MÉTHANONE (18)**



Poudre beige

$C_{22}H_{16}FNO_3S$

$M_r = 393,44 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 139-140 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

$R_f = 0,60 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

**Méthode C1 :**

Dans 70 mL d'acétonitrile, ajouter 1,21 g (4,77 mmol) de (4-fluorophényl)(3-méthyl-1H-indol-2-yl)méthanone (**16**) et 3,10 g (9,54 mmol/2 éq.) de carbonate de césium. Agiter 2 heures au reflux. Ajouter 0,79 mL (6,20 mmol/1,3 éq.) de chlorure de benzènesulfonyle. Agiter 1,5 heure au reflux. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par  $CH_2Cl_2$ .

Filtrer le milieu réactionnel. Evaporer à sec le filtrat.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

Rdt : **37%**

**Méthode C2 :**

Dans 6 mL de diméthylsulfoxyde, ajouter 63 mg (1,56 mmol/1,10 éq.) d'hydrure de sodium (60% dans l'huile minérale) préalablement filtré et lavé avec de l'éther diéthylique. Agiter 5 minutes à température ambiante. Ajouter goutte à goutte, à  $0^\circ C$ , 360 mg (1,42 mmol) de (4-fluorophényl)(3-méthyl-1H-indol-2-yl)méthanone (**16**) en solution dans 10 mL de tétrahydrofurane. Agiter 1,5 heure à température ambiante. Ajouter 0,20 mL (8,82 mmol/1,1 éq.) de chlorure de benzènesulfonyle. On observe une décoloration du milieu réactionnel. Agiter 3 heures à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par  $CH_2Cl_2$ .

Verser le milieu réactionnel sur de l'eau. Extraire à l'acétate d'éthyle. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

Rdt : **97%**

**Méthode C3 :**

A une solution de 400 mg (1,58 mmol) de (4-fluorophényl)(3-méthyl-1H-indol-2-yl)méthanone (**16**) dans 15 mL de dichlorométhane, ajouter 1 pastille de soude (3,16 mmol/2 éq.) et 750 mg (2,21 mmol/1,4 éq.) d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium. Agiter 1 heure à

température ambiante. Ajouter 0,22 mL (1,74 mmol/1,1 éq.) de chlorure de benzènesulfonyle. Agiter 64 heures. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Ajouter au milieu réactionnel de l'eau. Extraire au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

Rdt : 35%

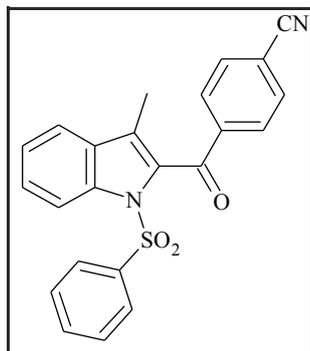
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3049 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2929 (v CH<sub>aliph.</sub>) ; 1654 (v C=O) ; 1585 (v C=C<sub>arom.</sub>) ; 1356 (v<sub>as</sub> SO<sub>2</sub>) ; 1171 (v<sub>s</sub> SO<sub>2</sub>) ; 947 (v C-F)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

2,14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,38 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=7,60Hz, H<sup>5</sup>), 7,41 (dd, 2H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J<sub>HF</sub>=8,80Hz, H<sup>3'5'</sup>), 7,52 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=7,60Hz, H<sup>6</sup>), 7,55 (dd, 2H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=8,00Hz, H<sup>9,11</sup>), 7,64-7,67 (m, 2H, H<sup>4</sup> H<sup>10</sup>), 7,76 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,00Hz, H<sup>8,12</sup>), 7,90 (dd, 2H, <sup>3</sup>J=8,80Hz, <sup>4</sup>J<sub>HF</sub>=5,40Hz, H<sup>2'6'</sup>), 8,01 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,60Hz, H<sup>7</sup>)

**4-[(1-BENZÈNESULFONYL-3-MÉTHYL-1H-INDOL-2-YL)CARBONYL]BENZONITRILE (19)**



Poudre marron

$C_{23}H_{16}N_2O_3S$

$M_r = 400,46 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 171-172 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

$R_f = 0,48 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

**Méthode C2 :**

4-[(3-Méthyl-1H-indol-2-yl)carbonyl]benzonitrile (17) : 1,30 g (5 mmol/1 éq.)  
NaH (60% dans l'huile minérale) : 0,22 g (5,5 mmol/1,1 éq.)  
Chlorure de benzènesulfonyle : 0,70 mL (5,5 mmol/1,1 éq.)

Temps de réaction : 30 minutes à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

Rdt : 86%

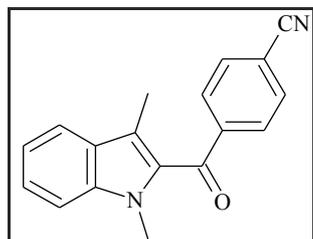
**IR (KBr),  $cm^{-1}$  :**

3064 (v  $CH_{arom.}$ ) ; 2929 (v  $CH_{aliph.}$ ) ; 2222 (v  $C\equiv N$ ) ; 1656 (v  $C=O$ ) ; 1569 (v  $C=C_{arom.}$ ) ; 1362 (v<sub>as</sub>  $SO_2$ ) ; 1178 (v<sub>s</sub>  $SO_2$ )

**RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

2,23 (s, 3H,  $CH_3$ ), 7,42 (dd, 1H,  $^3J=^3J=7,30\text{Hz}$ ,  $H^5$ ), 7,53 (m, 3H,  $H^6$   $H^{9,11}$ ), 7,65-7,74 (m, 4H,  $H^{4,10}$   $H^{3',5'}$ ), 7,96-8,02 (m, 3H,  $H^7$   $H^{8,12}$ ), 8,08 (d, 2H,  $^3J=8,55\text{Hz}$ ,  $H^{2',6'}$ )

**4-[(1,3-DIMÉTHYL-1H-INDOL-2-YL)CARBONYL]BENZONITRILE (20)**



Poudre beige

$C_{18}H_{14}N_2O$

$M_r = 274,32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$F^\circ C = 171-172 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$

$R_f = 0,44 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$

**Méthode C2 :**

4-[(3-Méthyl-1H-indol-2-yl)carbonyl]benzonitrile (**17**) : 270 mg (1,03 mmol/1 éq.)  
NaH (60% dans l'huile minérale) : 6 mg (1,13 mmol/1,1 éq.)  
Iodure de méthyle : 0,071 mL (1,13 mmol/1,1 éq.)

Temps de réaction : 30 minutes à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

Rdt : **71%**

**Méthode A1 :**

1,3-Diméthylindole : 1,07 g (7,35 mmol/1 éq.)  
 $AlCl_3$  : 1,18 g (8,82 mmol/1,2 éq.)  
Chlorure de 4-cyanobenzoyl : 1,46 g (8,82 mmol/1,2 éq.)

Temps de réaction : 48 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

Rdt : **4%**

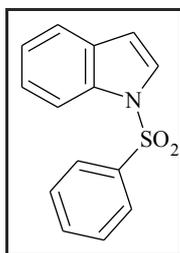
**IR (KBr),  $cm^{-1}$  :**

3040 (v  $CH_{arom.}$ ) ; 2936 (v  $CH_{aliph.}$ ) ; 2222 (v  $C\equiv N$ ) ; 1631 (v  $C=O$ ) ; 1520 (v  $C=C_{arom.}$ )

**RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

2,03 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3,86 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 7,19 (dd, 1H,  $^3J=^3J=7,30\text{Hz}$ ,  $H^5$ ), 7,44 (dd, 1H,  $^3J=^3J=7,30\text{Hz}$ ,  $H^6$ ), 7,61 (d, 1H,  $^3J=7,30\text{Hz}$ ,  $H^7$ ), 7,72 (d, 1H,  $^3J=7,30\text{Hz}$ ,  $H^4$ ), 7,95 (d, 2H,  $^3J=8,30\text{Hz}$ ,  $H^{3'5'}$ ), 8,08 (d, 2H,  $^3J=8,30\text{Hz}$ ,  $H^{2'6'}$ )

## 1-BENZÈNESULFONYL-1H-INDOLE (21)



Poudre jaune

$C_{14}H_{11}NO_2S$

$Mr = 257,30 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 63-64$  (Hex./Et<sub>2</sub>O : 2/1)

$F^\circ C$  (lit. <sup>136a</sup>) = 77-79,5 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hex.)

$R_f = 0,77$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs. : 19/1)

### **Méthode C4 :**

A une solution de 5,63 g (48,06 mmol) d'indole dans 40 mL de tétrahydrofurane sec sous atmosphère d'azote, ajouter goutte à goutte, à -78°C, 32 mL (50 mmol/1,05 éq.) de *n*-butyllithium (1,6 M dans du tétrahydrofurane). Agiter 1 heure en laissant la température remonter à 0°C. Ajouter goutte à goutte, à -78°C, 6,80 mL (53 mmol/1,1 éq.) de chlorure de benzènesulfonyle en maintenant une température inférieure à -60°C. Agiter une nuit à température ambiante.

Verser le milieu réactionnel sur une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium (2%). Extraire à l'éther diéthylique, laver avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium (2%) et avec une solution saturée en chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur carbonate de potassium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Triturer à froid le résidu huileux avec un mélange hexane/éther diéthylique (2/1). Filtrer la poudre ainsi formée.

Rdt : 76%

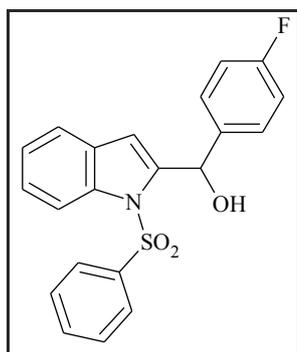
### **IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3060 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 1440 (v C=C<sub>arom.</sub>) ; 1360 (v<sub>as</sub> SO<sub>2</sub>) ; 1174 (v<sub>s</sub> SO<sub>2</sub>)

### **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

6,88 (d, 1H, <sup>3</sup>J=3,66Hz, H<sup>3</sup>), 7,29 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=7,30Hz, H<sup>5</sup>), 7,38 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=7,30Hz, H<sup>6</sup>), 7,59-7,66 (m, 3H, H<sup>4</sup> H<sup>9,11</sup>), 7,73 (t, 1H, <sup>3</sup>J=7,25Hz, H<sup>10</sup>), 7,85 (d, 1H, <sup>3</sup>J=3,66Hz, H<sup>2</sup>), 7,98 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,30Hz, H<sup>7</sup>), 8,02 (d, 2H, <sup>3</sup>J=7,55Hz, H<sup>8,12</sup>)

**(1-BENZÈNESULFONYL-1H-INDOL-2-YL)(4-FLUOROPHÉNYL)MÉTHANOL (22)**



Poudre beige

$C_{21}H_{16}FNO_3S$

$M_r = 381,43 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 118-119 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

$R_f = \text{(CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

**Méthode B :**

A une solution de 6,6 mL (13,25 mmol/1,13 éq.) de diisopropylamide de lithium (2 M dans du tétrahydrofurane) dans 10 mL de tétrahydrofurane anhydre sous atmosphère d'azote, ajouter goutte à goutte à 0°C, 3 g (11,66 mmol) de 1-benzènesulfonyl-1H-indole (**21**) en solution dans 12 mL de tétrahydrofurane anhydre. Agiter 30 minutes à 0°C puis ajouter goutte à goutte, à -78°C, 1,59 g (12,82 mmol/1,1 éq.) de 4-fluorobenzaldéhyde en solution dans 12 mL de tétrahydrofurane anhydre. Agiter une nuit à température ambiante.

Verser le milieu réactionnel sur une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1%). Extraire à l'acétate d'éthyle, laver avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium (2%) et avec une solution saturée en chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

Rdt : **41%**

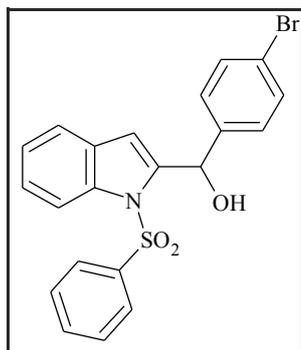
**IR (KBr),  $cm^{-1}$  :**

3564 (v OH) ; 3067 (v  $CH_{arom.}$ ) ; 2926 (v  $CH_{aliph.}$ ) ; 1605, 1503 (v  $C=C_{arom.}$ ) ; 1166 (vs  $SO_2$ ) ; 1000 (v C-F)

**RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

6,29 (d 1H,  $^3J=5,50\text{Hz}$ , CH), 6,45 (d, 1H,  $^3J=5,50\text{Hz}$ , OH), 6,70 (s, 1H,  $H^3$ ), 7,19 (dd, 2H,  $^3J=^3J_{HF}=8,55\text{Hz}$ ,  $H^{3'5'}$ ), 7,25-7,36 (m, 2H,  $H^{5,6}$ ), 7,44 (dd, 2H,  $^3J=8,55\text{Hz}$ ,  $^4J_{HF}=5,80\text{Hz}$ ,  $H^{2'6'}$ ), 7,52-7,60 (m, 3H,  $H^4$   $H^{9,11}$ ), 7,69 (t, 1H,  $^3J=7,30\text{Hz}$ ,  $H^{10}$ ), 7,85 (d, 2H,  $^3J=7,85\text{Hz}$ ,  $H^{8,12}$ ), 8,01 (d, 1H,  $^3J=8,25\text{Hz}$ ,  $H^7$ )

**(1-BENZÈNESULFONYL-1H-INDOL-2-YL)(4-BROMOPHÉNYL)MÉTHANOL (23)**



Poudre beige

$C_{21}H_{16}BrNO_3S$

$M_r = 442,43 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 117-118 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

$R_f = 0,40 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

**Méthode B:**

1-Benzènesulfonyl-1H-indole (21) :	3,60 g (14 mmol/1 éq.)
LDA :	7,95 mL (15,89 mmol/1,13 éq.)
7-Bromobenzaldéhyde :	2,85 g (15,40 mmol/1,1 éq.)

Temps de réaction : 1 nuit à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

Rdt : 44%

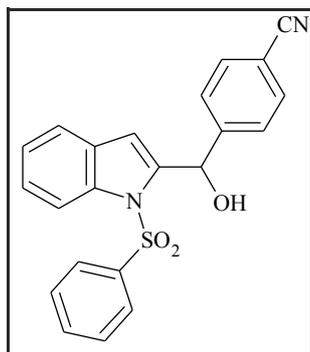
**IR (KBr),  $cm^{-1}$  :**

3486 (v OH) ; 3030 (v  $CH_{arom.}$ ) ; 1457 (v  $C=C_{arom.}$ ) ; 1362 ( $v_{as} SO_2$ ) ; 1172 ( $v_s SO_2$ ) ; 583 (v C-Br)

**RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

6,34 (d 1H,  $^3J=6,40\text{Hz}$ , CH), 6,43 (d, 1H,  $^3J=6,40\text{Hz}$ , OH), 6,70 (s, 1H,  $H^3$ ), 7,23-7,32 (m, 2H,  $H^{5,6}$ ), 7,34 (d, 2H,  $^3J=8,24\text{Hz}$ ,  $H^{2,6'}$ ), 7,52-7,59 (m, 5H,  $H^4$   $H^{9,11}$   $H^{3,5'}$ ), 7,69 (t, 1H,  $^3J=7,90\text{Hz}$ ,  $H^{10}$ ), 7,85 (d, 2H,  $^3J=7,94\text{Hz}$ ,  $H^{8,12}$ ), 8,02 (d, 1H,  $^3J=8,24\text{Hz}$ ,  $H^7$ )

#### 4-[(1-BENZÈNESULFONYL-1H-INDOL-2-YL)(HYDROXY)MÉTHYL]BENZONITRILE (24)



Poudre blanche

$C_{22}H_{16}N_2O_3S$

$M_r = 388,45 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 127-128 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

$R_f = 0,23 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

#### **Méthode B :**

1-Benzènesulfonyl-1H-indole ( <b>21</b> ) :	1,50 g (5,83 mmol/1 éq.)
LDA :	2,90 ml (5,83 mmol/1 éq.)
4-Cyanobenzaldéhyde :	765 mg (5,83 mmol/1 éq.)

Temps de réaction : 1 nuit à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane puis par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **17%**

#### **Méthode I1 :**

Dans 15 mL de *N,N*-diméthylformamide sous atmosphère d'azote, placer 1,4 g (3,17 mmol) de (1-benzènesulfonyl-1H-indol-2-yl)(4-bromophényl)méthanol (**23**), 223 mg (1,90 mmol/0,6 éq.) de cyanure de zinc et 146 mg (0,12 mmol/4% éq.) de palladium tétrakis(triphénylphosphine). Agiter 6,5 heures à 80°C. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par  $CH_2Cl_2$ .

Après un retour à température ambiante, ajouter 40 mL de toluène. Laver avec une solution d'hydroxyde d'ammonium (2M) puis avec une solution saturée en chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **75%**

#### **Méthode I2 :**

Dans un tube spécial micro-ondes, placer 600 mg (1,36 mmol) de (1-benzènesulfonyl-1H-indol-2-yl)(4-bromophényl)méthanol (**23**), 160 mg (1,36 mmol) de cyanure de zinc, 47 mg (0,041 mmol/3% éq.) de palladium tétrakis(triphénylphosphine) et 2 mL de *N,N*-diméthylformamide.

Faire passer un courant d'azote puis sceller le tube. Agiter sous irradiation micro-ondes en programmant : 3 minutes/153°C/60W.

Diluer le milieu réactionnel avec de l'acétate d'éthyle. Laver à l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **32%**

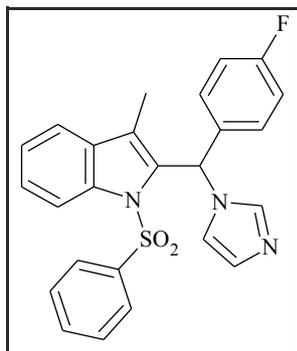
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3391 (v OH) ; 3067 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2930 (v CH<sub>aliph.</sub>) ; 2231 (v C≡N) ; 1665, 1447 (v C=C<sub>arom.</sub>) ;  
1368 (v<sub>as</sub> SO<sub>2</sub>) ; 1143 (v<sub>s</sub> SO<sub>2</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

6,53 (s, 2H, CH OH), 6,68 (s, 1H, H<sup>3</sup>), 7,27 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=7,63Hz, <sup>3</sup>J=7,33Hz, H<sup>5</sup>), 7,35 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=7,93Hz, <sup>3</sup>J=7,33Hz, H<sup>6</sup>), 7,54-7,63 (m, 5H, H<sup>4</sup> H<sup>9,11</sup> H<sup>2'6'</sup>), 7,70 (t, 1H, <sup>3</sup>J=7,32Hz, H<sup>10</sup>),  
7,84-7,92 (m, 4H, H<sup>3'5'</sup> H<sup>8,12</sup>), 8,03 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,93Hz, H<sup>7</sup>)

**1-BENZÈNESULFONYL-2-[(4-FLUOROPHÉNYL)(1H-IMIDAZOL-1-YL)MÉTHYL]-3-MÉTHYL-1H-INDOLE  
(25)**



Poudre blanche



$$Mr = 445,52 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$F^{\circ}C = 70-80 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs. :}$$

19/1)

$$R_f = 0,50 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs. :}$$

19/1)

**Méthodes D, E2 :**

A une solution de 700 mg (1,78 mmol) de (1-benzènesulfonyl-3-méthyl-1H-indol-2-yl)(4-fluorophényl)méthanone (**18**) dans 35 mL de méthanol, ajouter progressivement 404 mg (10,86 mmol/6 éq.) de borohydrure de sodium. La réaction est exothermique et effervescente. Agiter 3 heures à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Ajouter au milieu réactionnel de l'eau. Extraire à l'éther diéthylique, laver à l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Mettre 704 mg (1,78 mmol) de l'alcool ainsi obtenu en solution dans 30 mL d'acétonitrile et ajouter 375 mg (2,31 mmol/1,3 éq.) de 1,1'-carbonyldiimidazole. Agiter 72 heures à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs. (19/1)}$ .

Evaporer le solvant. Reprendre le résidu par de l'eau. Extraire au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **63%**

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

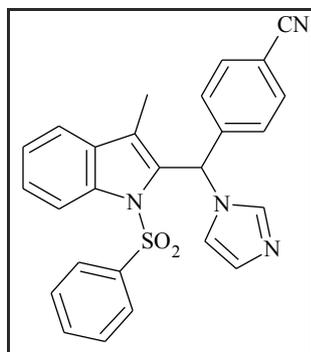
3064 (v  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ) ; 2969 (v  $\text{CH}_{\text{aliph.}}$ ) ; 1599, 1503 (v  $\text{C}=\text{C}_{\text{arom.}}$  et v  $\text{C}=\text{N}$ ) ; 1364 ( $\nu_{\text{as}}$   $\text{SO}_2$ ) ; 1166 ( $\nu_{\text{s}}$   $\text{SO}_2$ ) ; 1229 (v  $\text{C}-\text{N}$ ) ; 1015 (C-F)

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

1,60 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6,85 (dd, 2H,  $^3J=8,60\text{Hz}$ ,  $^4J_{\text{HF}}=5,60\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{2'6'}$ ), 7,08 (s, 1H,  $\text{H}^{\text{b ou c}}$ ), 7,08 (s, 1H,  $\text{H}^{\text{b ou c}}$ ), 7,25 (dd, 2H,  $^3J=^3J_{\text{HF}}=8,60\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{3'5'}$ ), 7,38 (dd, 1H,  $^3J=^3J=7,80\text{Hz}$ ,  $\text{H}^5$ ), 7,42 (dd, 2H,  $^3J=^3J=8\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{9,11}$ ), 7,50 (dd, 1H,  $^3J=^3J=7,80\text{Hz}$ ,  $\text{H}^6$ ), 7,55 (d, 2H,  $^3J=8\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{8,12}$ ), 7,60 (d,

1H,  $^3J=7,80\text{Hz}$ , H<sup>4</sup>), 7,64 (s, 1H, H<sup>a</sup>), 7,69 (t, 2H,  $^3J=8\text{Hz}$ , H<sup>10</sup>), 7,73 (s, 1H, CH), 8,21 (d, 1H,  $^3J=7,80\text{Hz}$ , H<sup>7</sup>)

**4-[(1-BENZÈNESULFONYL-3-MÉTHYL-1H-INDOL-2-YL)(1H-IMIDAZOL-1-YL)MÉTHYL] BENZONITRILE  
(26)**



Poudre blanche



$$Mr = 452,54 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$F^{\circ}C = 97-98 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs. :}$$

19/1)

$$R_f = 0,46 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs. :}$$

19/1)

**Méthodes D, E2 :**

Dérivé benzoylé ( <b>19</b> ) :	1 g (2,49 mmol/1 éq.)
NaBH <sub>4</sub> :	283 mg (7,47 mmol/3 éq.)
Alcool intermédiaire :	1 g (2,48 mmol/1 éq.)
CDI :	2,09 g (12,90 mmol/5,2 éq.)

Temps de réaction : 64 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **35%**

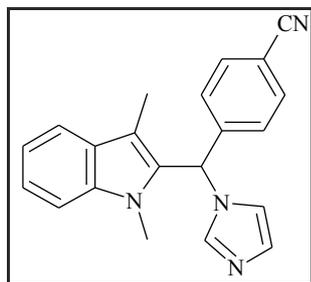
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3050 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2925 (v CH<sub>aliph.</sub>) ; 2228 (v C≡N) ; 1602, 1450 (v C=C<sub>arom.</sub> et v C=N) ; 1354 (v<sub>as</sub> SO<sub>2</sub>) ; 1235 (v C-N) ; 1165 (v<sub>s</sub> SO<sub>2</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

1,60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,93 (d, 2H, <sup>3</sup>J=7,92Hz, H<sup>2'6'</sup>), 7,12 (s, 1H, H<sup>b ou c</sup>), 7,16 (s, 1H, H<sup>b ou c</sup>), 7,38(dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=7,30Hz, H<sup>5</sup>), 7,47-7,55 (m, 5H, H<sup>6</sup> H<sup>9,11</sup> H<sup>3'5'</sup>), 7,60 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,30Hz, H<sup>4</sup>), 7,68 (t, 1H, <sup>3</sup>J=7,60Hz, H<sup>10</sup>), 7,73 (s, 1H, H<sup>a</sup>), 7,86 (s, 1H, CH), 7,88 (d, 2H, <sup>3</sup>J=7,92Hz, H<sup>8,12</sup>), 8,22 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8,80Hz, H<sup>7</sup>)

#### 4-[(1*H*-IMIDAZOL-1-YL)(1,3-DIMÉTHYL-1*H*-INDOL-2-YL)MÉTHYL]BENZONITRILE (27)



19/1)

Poudre beige



$$Mr = 326,41 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$F^\circ C = 184-185 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs.)}$$

: 19/1)

$$R_f = 0,32 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs. :}$$

#### Méthodes D, E2 :

Dérivé benzoylé (20) :	500 mg (1,82 mmol/1 éq.)
NaBH <sub>4</sub> :	420 mg (11,10 mmol/6 éq.)
Alcool intermédiaire :	503 mg (1,82 mmol/1 éq.)
CDI :	472 mg (2,91 mmol/1,6 éq.)

Temps de réaction : 20 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **50%**

#### IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :

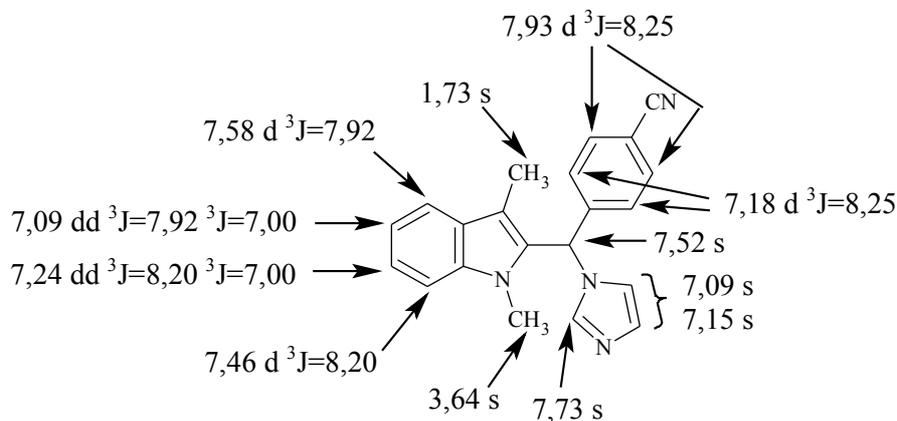
3090 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2930 (v CH<sub>aliph.</sub>) ; 2227 (v C≡N) ; 1560, 1508, 1474 (v C=C<sub>arom.</sub> et v C=N)

1222 (v C-N)

#### SM m/z :

259 (M<sup>+</sup>-67)

#### RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :



**RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité :**

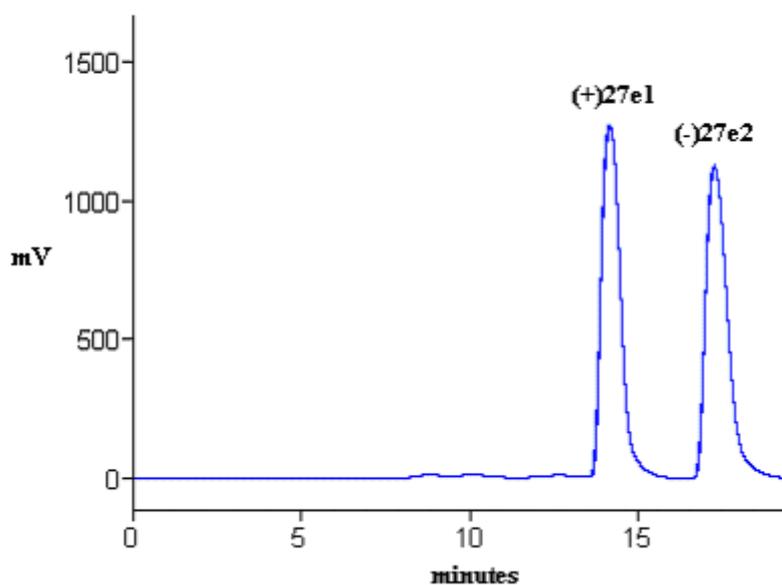
8,59 (CH<sub>3</sub>), 29,83 (NCH<sub>3</sub>), 55,60 (CH), 109,64 (C<sup>7</sup>), 109,69 (C<sup>3</sup>), 110,60 (C<sup>4'</sup>), 118,50 (CN), 118,66 (C<sup>4</sup>), 118,91 (C<sup>5</sup>), 119,15 (C<sup>b ou c</sup>), 122,37 (C<sup>6</sup>), 127,52 (s, 2C, C<sup>2'6'</sup>), 127,64 (C<sup>4a</sup>), 129,29 (C<sup>b ou c</sup>), 131,25 (C<sup>2</sup>), 132,78 (s, 2C, C<sup>3'5'</sup>), 136,50 (C<sup>7a</sup>), 137,17 (C<sup>a</sup>), 144,82 (C<sup>1</sup>)

**Résolution chirale par CLHP :**

Les conditions opératoires de séparation sont indiquées ci-dessous :

Phase mobile	CH <sub>3</sub> CN/MeOH (95/5)
Débit	8 mL/min
Détection	UV 250 nm
Echantillon	1,5 mg/mL dans la PM, 5 mL

Les temps de rétention (minutes) des deux énantiomères (+)27e1 et (-)27e2 sont, respectivement, de 17,8 et 18,1



Caractéristiques physico-chimiques de (+)27e1 et (-)27e2 :

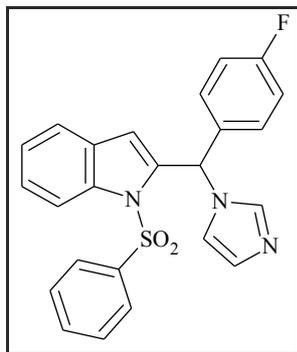
**27e1** : poudre blanche, F<sup>o</sup>C = 145-146 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs. : 19/1)  
[α]<sup>21</sup> = +121,21 (c = 0,033, CHCl<sub>3</sub>)

D

**27e2** : poudre blanche, F°C = 147-148 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs. : 19/1)

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -131,58$  (c = 0,038, CHCl<sub>3</sub>)

**1-BENZÈNESULFONYL-2-[(4-FLUOROPHÉNYL)(1H-IMIDAZOL-1-YL)MÉTHYL]-1H-INDOLE (28)**



Poudre jaune



$$Mr = 431,49 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$F^{\circ}C = 82-83 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs. :}$$

19/1)

$$R_f = 0,25 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs. :}$$

19/1)

**Méthode E1 :**

A une solution de 1,08 g (2,83 mmol) de (1-benzènesulfonyl-1H-indol-2-yl)(4-fluorophényl)méthanol (**22**) dans 30 mL de tétrahydrofurane, ajouter 690 mg (4,25 mmol/1,5 éq.) de 1,1'-carbonyldiimidazole. Agiter 64 heures à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs. (19/1).

Evaporer le solvant. Reprendre le résidu par de l'eau. Extraire au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **33%**

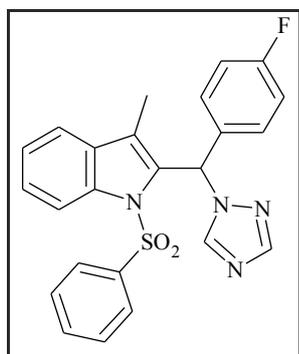
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3064 (ν CH<sub>arom.</sub>) ; 1602, 1507, 1448 (ν C=C<sub>arom.</sub> et ν C=N) ; 1364 (ν<sub>as</sub> SO<sub>2</sub>) ; 1146 (ν<sub>s</sub> SO<sub>2</sub>) ; 1051 (ν C-F)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

6,33 (s, 1H, H<sup>3</sup>), 7,06 (s, 2H, H<sup>b,c</sup>), 7,19 (dd, 2H, <sup>3</sup>J=8,40Hz, <sup>4</sup>J<sub>HF</sub>=5,60Hz, H<sup>2'6'</sup>), 7,25-7,29 (dd, 2H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J<sub>HF</sub>=8,40Hz, H<sup>3'5'</sup>), 7,28 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=7,60Hz, H<sup>5</sup>), 7,39 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=7,60Hz, H<sup>6</sup>), 7,52 (dd, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=8Hz, H<sup>9,11</sup>), 7,54 (s, 1H, CH), 7,56 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,60Hz, H<sup>4</sup>), 7,68 (t, 1H, <sup>3</sup>J=8Hz, H<sup>10</sup>), 7,69 (s, 1H, H<sup>a</sup>), 7,79 (d, 3H, <sup>3</sup>J=7,60Hz, H<sup>8,12</sup>), 8,06 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,92 Hz, H<sup>7</sup>)

**1-BENZÈNESULFONYL-2-[(4-FLUOROPHÉNYL)(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-YL)MÉTHYL]-3-MÉTHYL-1H-INDOLE (29N1)**



Poudre beige



$$M_r = 446,51 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$F^\circ C = 113-114 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs. : 19/1)}$$

19/1)

$$R_f = 0,43 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs. : 19/1)}$$

**Méthodes D, F1 :**

A une solution de 388 mg (0,99 mmol) de (1-benzènesulfonyl-3-méthyl-1H-indol-2-yl)(4-fluorophényl)méthanone (**18**) dans 20 mL de méthanol, ajouter progressivement 225 mg (5,94 mmol/6 éq.) de borohydrure de sodium. La réaction est exothermique et effervescente. Agiter 3 heures à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Ajouter au milieu réactionnel de l'eau. Extraire à l'éther diéthylique, laver à l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

A une solution de 1,10 g (15,78 mmol/16 éq.) de 1H-1,2,4-triazole dans 10 mL d'acétonitrile, ajouter goutte à goutte, à 0°C, 0,29 mL (3,94 mmol/4 éq.) de chlorure de thionyle. Agiter 1 heure à température ambiante. Filtrer le milieu réactionnel. Placer le filtrat dans un ballon et ajouter goutte à goutte, à 0°C, 390 mg (0,99 mmol) de l'alcool intermédiaire (**18**-alcool) en solution dans 10 mL d'acétonitrile. Agiter 36 heures à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH abs. (19/1).

Filtrer le milieu réactionnel. Evaporer le filtrat. Reprendre le résidu par de l'eau. Extraire au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Deux produits sont obtenus : **29N1**, **29N4**

Rdt **29N1** : 14%

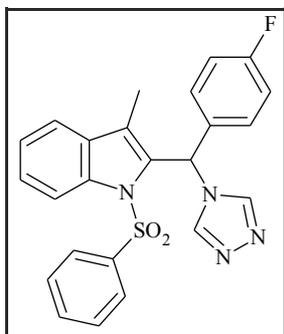
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3039 (ν CH<sub>arom.</sub>) ; 2913 (ν CH<sub>aliph.</sub>) ; 1602, 1499 (ν C=C<sub>arom.</sub> et ν C=N) ; 1220 (ν C-N) ; 1134 (ν s SO<sub>2</sub>) ; 1011 (ν C-F)

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

1,67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,86 (dd, 2H, <sup>3</sup>J=7,70Hz, <sup>4</sup>J<sub>HF</sub>=5,20Hz, H<sup>2'6'</sup>), 7,21 (dd, 2H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J<sub>HF</sub>=7,70Hz, H<sup>3'5'</sup>), 7,38 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=7,50Hz, H<sup>5</sup>), 7,49-7,58 (m, 6H, H<sup>4,6</sup> H<sup>9,11</sup> H<sup>8,12</sup>), 7,66 (t, 1H, <sup>3</sup>J=7,00Hz, H<sup>10</sup>), 7,95 (s, 1H, CH), 8,17 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8,25Hz, H<sup>7</sup>), 8,18 (s, 1H, H<sup>b</sup>), 8,64 (s, 1H, H<sup>a</sup>)

**1-BENZÈNESULFONYL-2-[(4-FLUOROPHÉNYL)(4H-1,2,4-TRIAZOL-4-YL)MÉTHYL]-3-MÉTHYL-1H-INDOLE (29N4)**



Poudre blanc cassé



$$M_r = 446,51 \text{ g.mol}^{-1}$$

F° C = non déterminé

R<sub>f</sub> = 0,10 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs. :

19/1)

**Méthodes D, F1 :**

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Deux produits sont obtenus : **29N1**, **29N4**

Rdt **29N4** : 11%

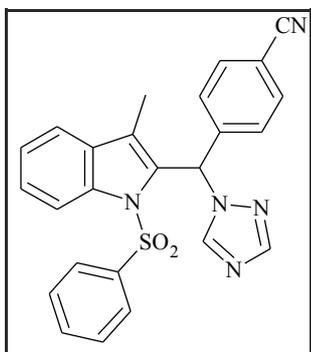
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3060 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2916 (v CH<sub>aliph.</sub>) ; 1602 (v C=C<sub>arom.</sub> et v C=N) ; 1138 (v<sub>s</sub> SO<sub>2</sub>) ; 1017 (v C-F)

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

1,67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,90 (dd, 2H, <sup>3</sup>J=8,80Hz, <sup>4</sup>J<sub>HF</sub>=5,17Hz, H<sup>2'6'</sup>), 7,28 (dd, 2H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J<sub>HF</sub>=8,80Hz, H<sup>3'5'</sup>), 7,39 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=7,70Hz, H<sup>5</sup>), 7,48-7,55 (m, 3H, H<sup>6</sup> H<sup>9,11</sup>), 7,61-7,64 (m, 3H, H<sup>4</sup> H<sup>8,12</sup>), 7,72 (t, 1H, <sup>3</sup>J=7,32Hz, H<sup>10</sup>), 7,81 (s, 1H, CH), 8,20 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8,22Hz, H<sup>7</sup>), 8,54 (s, 2H, H<sup>aa'</sup>)

**4-[(BENZÈNESULFONYL-3-MÉTHYL-1H-INDOL-2-YL)(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-YL)MÉTHYL] BENZONITRILE  
(30N1)**



Poudre beige



$$M_r = 453,53 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$F^\circ C = 129-130 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs. : 19/1)}$$

19/1)

$$R_f = 0,58 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs. : 19/1)}$$

**Méthodes D, F1 :**

Dérivé benzoylé ( <b>19</b> ) :	470 mg (1,17 mmol/1 éq.)
NaBH <sub>4</sub> :	266 mg (7,02 mmol/6 éq.)
Alcool intermédiaire :	473 mg (1,17 mmol/1 éq.)
1H-1,2,4-triazole :	1,30 g (18,72 mmol/16 éq.)
SOCl <sub>2</sub> :	0,34 mL (4,68 mmol/4 éq.)

Temps de réaction : 22 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Deux produits sont obtenus : **30N1**, **30N4**

Rdt **30N1** : **42%**

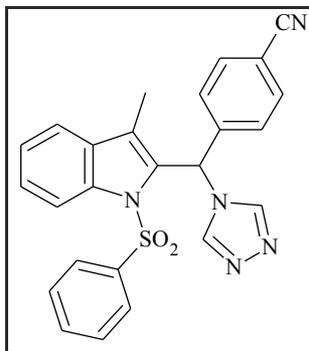
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3039 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2926 (v CH<sub>aliph.</sub>) ; 2228 (v C≡N) ; 1606, 1501, 1445 (v C=C<sub>arom.</sub> et v C=N) ;  
1367 (v<sub>as</sub> SO<sub>2</sub>) ; 1174 (v<sub>s</sub> SO<sub>2</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

1,68 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,93 (d, 2H, <sup>3</sup>J=7,92Hz, H<sup>2'6'</sup>), 7,37 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=7,62Hz, H<sup>5</sup>), 7,46-7,53 (m, 5H, H<sup>6</sup> H<sup>9,11</sup> H<sup>3'5'</sup>), 7,60 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,62Hz, H<sup>4</sup>), 7,69 (t, 1H, <sup>3</sup>J=6,70Hz, H<sup>10</sup>), 7,87 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,25Hz, H<sup>8,12</sup>), 8,08 (s, 1H, CH), 8,17 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8,55Hz, H<sup>7</sup>), 8,22 (s, 1H, H<sup>b</sup>), 8,76 (s, 1H, H<sup>a</sup>)

**4-[(1-BENZÈNESULFONYL-3-MÉTHYL-1H-INDOL-2-YL)(4H-1,2,4-TRIAZOL-4-YL)MÉTHYL]  
BENZONITRILE (30N4)**



Paillettes blanche



$$M_r = 453,53 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$F^\circ\text{C} = 100-101$$

$$(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs.} : 19/1)$$

$$R_f = 0,54 (\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs.} : 19/1)$$

**Méthodes D, F1:**

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Deux produits sont obtenus : **30N1**, **30N4**

Rdt **30N4** : **18%**

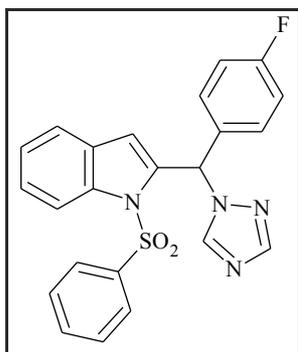
**IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$  :**

3091 ( $\nu$   $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ) ; 2927 ( $\nu$   $\text{CH}_{\text{aliph.}}$ ) ; 2226 ( $\nu$   $\text{C}\equiv\text{N}$ ) ; 1630, 1456 ( $\nu$   $\text{C}=\text{C}_{\text{arom.}}$  et  $\nu$   $\text{C}=\text{N}$ ) ; 1368 ( $\nu_{\text{as}}$   $\text{SO}_2$ ) ; 1164 ( $\nu_{\text{s}}$   $\text{SO}_2$ )

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

1,60 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6,99 (d, 2H,  $^3\text{J}=8,25\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{2'6'}$ ), 7,40 (dd, 1H,  $^3\text{J}=\text{J}=7,50\text{Hz}$ ,  $\text{H}^5$ ), 7,49-7,56 (m, 3H,  $\text{H}^6$   $\text{H}^{9,11}$ ), 7,61-7,64 (m, 3H,  $\text{H}^4$   $\text{H}^{3'5'}$ ), 7,72 (t, 1H,  $^3\text{J}=7,20\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{10}$ ), 7,91 (d, 2H,  $^3\text{J}=8,22\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{8,12}$ ), 7,94 (s, 1H, CH), 8,20 (d, 1H,  $^3\text{J}=8,50\text{Hz}$ ,  $\text{H}^7$ ), 8,61 (s, 2H,  $\text{H}^{\text{aa}'}$ )

**1-BENZÈNESULFONYL-2-[(4-FLUOROPHÉNYL)(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-YL)MÉTHYL]-1H-INDOLE (31N1)**



Huile beige



$$M_r = 432,48 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$R_f = 0,49 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs. :}$$

19/1)

**Méthode F1 :**

Alcool protégé (**22**) : 611 mg (1,59 mmol /1 éq.)

1H-1,2,4-triazole : 1,77 g (25,67 mmol/16 éq.)

SOCl<sub>2</sub> : 0,46 mL (6,41 mmol/4 éq.)

Temps de réaction : 16 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Deux produits sont obtenus : **31N1**, **31N4**

Rdt **31N1** : **32%**

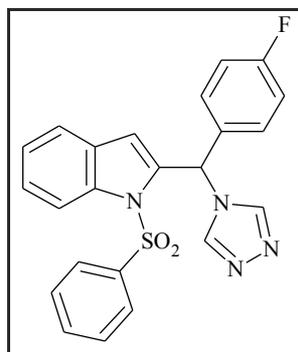
**IR (NaCl), cm<sup>-1</sup> :**

3056 (ν CH<sub>arom.</sub>) ; 2921 (ν CH<sub>aliph.</sub>) ; 1602, 1507 (ν C=C<sub>arom.</sub> ν C=N) ; 1368 (ν<sub>as</sub> SO<sub>2</sub>) ; 1146 (ν<sub>s</sub> SO<sub>2</sub>) ; 1015 (ν C-F)

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

6,46 (s, 1H, H<sup>3</sup>), 7,24-7,45 (m, 6H, H<sup>5,6</sup> H<sup>3'5'</sup> H<sup>2'6'</sup>), 7,53-7,62 (m, 3H, H<sup>4</sup> H<sup>9,11</sup>), 7,71 (t, 1H, <sup>3</sup>J=7,00Hz, H<sup>10</sup>), 7,79 (s, 1H, CH), 7,81 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,20Hz, H<sup>8,12</sup>), 8,05 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8,20Hz, H<sup>7</sup>), 8,10 (s, 1H, H<sup>b</sup>), 8,76 (s, 1H, H<sup>a</sup>)

**1-BENZÈNESULFONYL-2-[(4-FLUOROPHÉNYL)(4H-1,2,4-TRIAZOL-4-YL)MÉTHYL]-1H-INDOLE (31N4)**



Huile beige



$$M_r = 432,48 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$R_f = 0,30 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs.)}$$

: 19/1)

**Méthodes D, F1 :**

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichloroméhan/éthanol absolu (19/1).

Deux produits sont obtenus : **31N1**, **31N4**

Rdt **31N4** : 27%

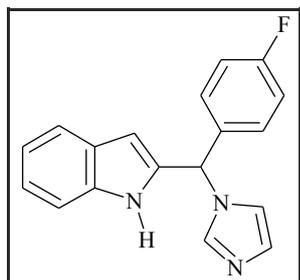
**IR (NaCl), cm<sup>-1</sup> :**

3072 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2961 (v CH<sub>aliph.</sub>) ; 1602, 1511 (v C=C<sub>arom.</sub> v C=N) ; 1372 (v<sub>as</sub> SO<sub>2</sub>) ; 1150 (v<sub>s</sub> SO<sub>2</sub>) ; 1051 (v C-F)

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

6,38 (s, 1H, H<sup>3</sup>), 7,28-7,35 (m, 5H, H<sup>5</sup> H<sup>3'5'</sup> H<sup>2'6'</sup>), 7,44 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,70Hz, H<sup>6</sup>), 7,55-7,61 (m, 3H, H<sup>4</sup> H<sup>9,11</sup>), 7,67 (s, 1H, CH), 7,73 (t, 1H, <sup>3</sup>J=7,32Hz, H<sup>10</sup>), 7,84 (d, 2H, <sup>3</sup>J=7,62Hz, H<sup>8,12</sup>), 8,07 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,70Hz, H<sup>7</sup>), 8,62 (s, 1H, H<sup>aa'</sup>)

## 2-[(4-FLUOROPHÉNYL)(1H-IMIDAZOL-1-YL)MÉTHYL]-1H-INDOLE (32)



Poudre blanche



$$Mr = 291,33 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$F^\circ C = 186-187 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs. : 19/1)}$$

19/1)

$$R_f = 0,31 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs. : 19/1)}$$

### Méthode G1 :

A une solution de 205 mg (0,43 mmol) de 1-benzènesulfonyl-2-[(4-fluorophényl)(1H-imidazol-1-yl)méthyl]-1H-indole (**28**) dans 10 mL de tétrahydrofurane, ajouter progressivement 0,43 mL (0,43 mmol) d'une solution de fluorure de tétrabutylammonium (1M dans THF). Agiter 24 heures au reflux. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs. (19/1).

Evaporer le solvant. Reprendre le résidu par de l'eau. Extraire à l'éther diéthylique. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Triturer à froid le résidu avec du dichlorométhane. Filtrer la poudre ainsi formée.

Rdt : 32%

### IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :

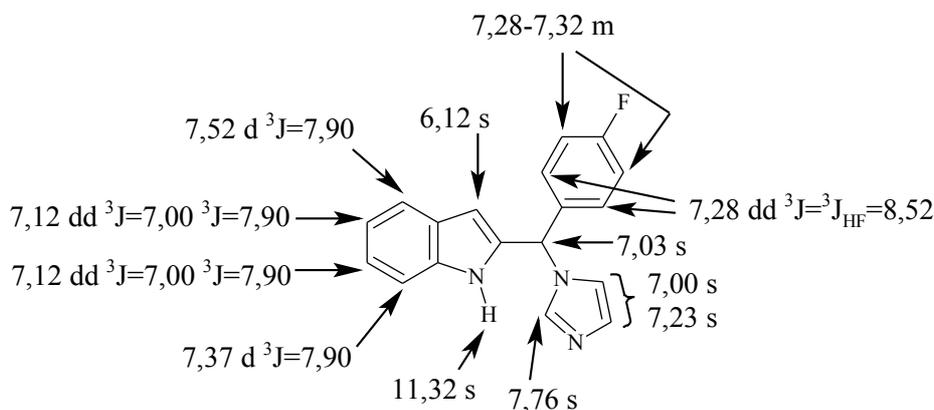
3461 (ν NH) ; 3064 (ν CH<sub>arom.</sub>) ; 2977, 2905 (ν CH<sub>aliph.</sub>) ; 1607, 1507 (ν C=C<sub>arom.</sub> et ν C=N)

1230 (ν C-N)

### SM m/z :

224 (M<sup>+</sup>-67)

### RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :



**RMN  $^{13}\text{C}$  (250 MHz, DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

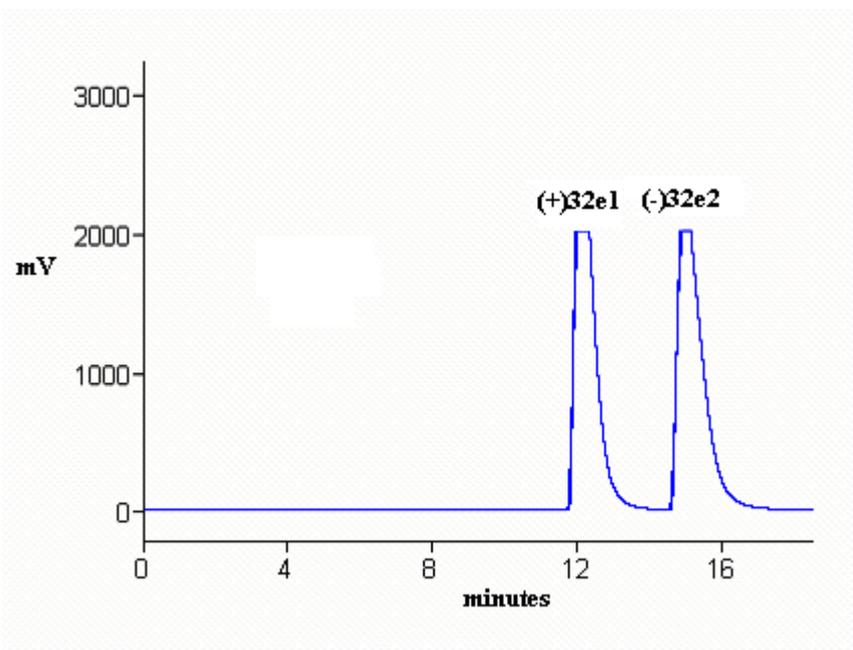
57,64 (CH), 102,13 ( $\text{C}^3$ ), 111,56 ( $\text{C}^7$ ), 115,68 (d, 2C,  $^2J_{\text{CF}}=21\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{3'5'}$ ), 119,15 ( $\text{C}^{\text{b ou c}}$ ), 119,37 ( $\text{C}^5$ ), 120,41 ( $\text{C}^4$ ), 121,90 ( $\text{C}^6$ ), 127,28 ( $\text{C}^{4a}$ ), 128,86 ( $\text{C}^{\text{b ou c}}$ ), 129,65 (d, 2C,  $^3J_{\text{CF}}=8,60\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{2'6'}$ ), 135,66 (d, 1C,  $^4J_{\text{CF}}=3,34\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{1'}$ ), 136,93 ( $\text{C}^{2 \text{ ou } 7a}$ ), 136,99 ( $\text{C}^{2 \text{ ou } 7a}$ ), 137,24 ( $\text{C}^a$ ), 161,98 (d, 1C,  $^1J_{\text{CF}}=244\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{4'}$ )

**Résolution chirale par CLHP :**

Les conditions opératoires de séparation sont indiquées ci-dessous :

Phase mobile	$\text{CH}_3\text{CN}$
Débit	8 mL/min
Détection	UV 250 nm
Echantillon	1,5 mg/mL dans la PM, 5 mL

Les temps de rétention (minutes) des deux énantiomères (+)**32e1** et (-)**32e2** sont, respectivement, de 12,10 et 14.



Caractéristiques physico-chimiques de (+)**32e1** et (-)**32e2** :

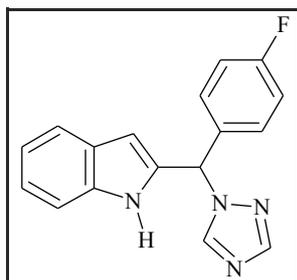
**32e1** : poudre blanche,  $F^\circ\text{C} = 190-191$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ abs. : 19/1)

$$[\alpha]_D^{21} = +162,1 \text{ (c = 0,037, CHCl}_3\text{)}$$

**32e2** : poudre blanche, F°C = 147-148 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs. : 19/1)

$[\alpha]_D^{21} = -34,48$  (c = 0,029, CHCl<sub>3</sub>)

**2-[(4-FLUOROPHÉNYL)(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-YL)MÉTHYL]-1H-INDOLE (33)**



Poudre rose

$C_{17}H_{13}FN_4$

$Mr = 292,32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$F^\circ C = 171-172$  (Ether

diisopropylique)

$R_f = 0,35$  ( $CH_2Cl_2/EtOH$ abs. :

19/1)

**Méthode G1 :**

Dérivé indolique protégé (**31N1**) : 217 mg (0,50 mmol/1 éq.)

TBAF (1M dans THF) : 0,50 mL (0,50 mmol/1 éq.)

Temps de réaction : 17 heures à température ambiante.

Rdt : **68%**

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

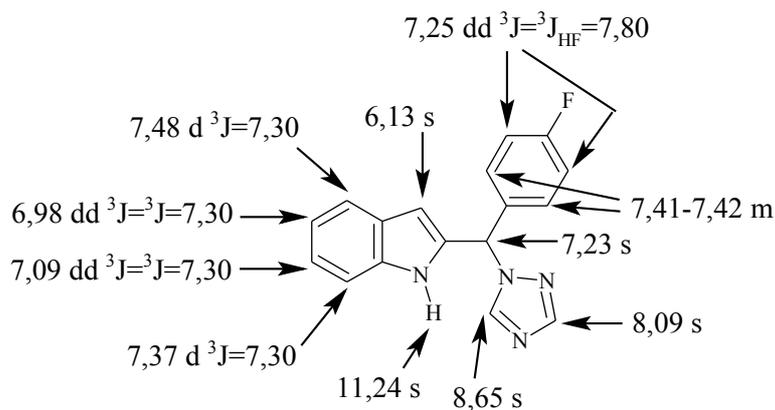
3184 (v NH) ; 3080 (v  $CH_{arom.}$ ) ; 1606, 1507, 1440 (v  $C=C_{arom.}$  et v  $C=N$ ) ; 1225 (v C-N) ;

1019 (v C-F)

**SM m/z :**

224 ( $M^+ - 68$ )

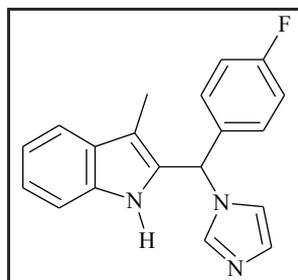
**RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN  $^{13}C$  (400 MHz, DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

60,07 (CH), 102,31 (C<sup>3</sup>), 111,63 (C<sup>7</sup>), 115,60 (d, 2C, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub>=22Hz, C<sup>3'5'</sup>), 119,37 (C<sup>5</sup>), 120,42 (C<sup>4</sup>), 121,90 (C<sup>6</sup>), 127,26 (C<sup>4a</sup>), 130,62 (d, 2C, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub>=8,58Hz, C<sup>2'6'</sup>), 134,48 (d, 1C, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub>=2,86Hz, C<sup>1'</sup>), 135,93 (C<sup>2</sup>), 136,93 (C<sup>7a</sup>), 144,37 (C<sup>a</sup>), 152,04 (C<sup>b</sup>), 162,06 (d, 1C, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub>=244Hz, C<sup>4'</sup>)

**2-[(4-FLUOROPHÉNYL)(1H-IMIDAZOL-1-YL)MÉTHYL]-3-MÉTHYL-1H-INDOLE (34)**



Poudre blanche

C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>

Mr = 305,36 g.mol<sup>-1</sup>

F°C = 180-181

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs. : 19/1)

R<sub>f</sub> = 0,33 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs. :

19/1)

**Méthode G2 :**

Dans 15 mL de méthanol, ajouter 284 mg (0,64 mmol) 1-benzènesulfonyl-2-[(4-fluorophényl)(1H-imidazol-1-yl)méthyl]-3-méthyl-1H-indole (**25**) et 234 mg (9,60 mmol/15 éq.) de magnésium anhydre en copeaux. Agiter 7 heures à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs. (19/1). Au cours de la réaction, le milieu réactionnel se trouble et s'échauffe.

Ajouter au milieu réactionnel une solution saturée en chlorure d'ammonium. Extraire au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Rdt : **quantitatif**

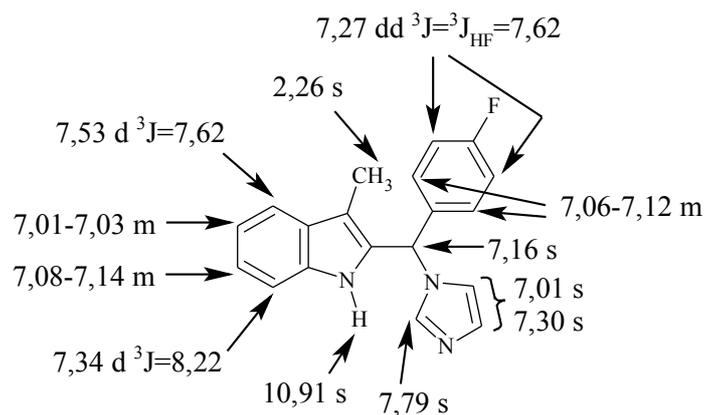
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3412 (ν NH) ; 3111 (ν CH<sub>arom.</sub>) ; 2919, 2858 (ν CH<sub>aliph.</sub>) ; 1603, 1502 (ν C=C<sub>arom.</sub> et ν C=N) ; 1230 (ν C-N) ; 1086 (ν C-F)

**SM m/z :**

237 (M<sup>+</sup>-67)

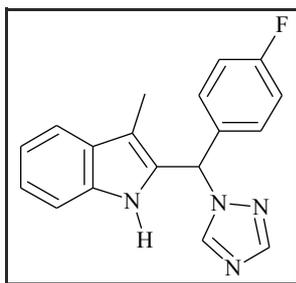
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN  ${}^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

$8,13$  ( $\text{CH}_3$ ),  $55,32$  ( $\text{CH}$ ),  $109$  ( $\text{C}^3$ ),  $111,29$  ( $\text{C}^7$ ),  $115,49$  (d, 2C,  ${}^2J_{\text{CF}}=21\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{3'5'}$ ),  $118,60$  (s, 2C,  $\text{C}^{4,5}$ ),  $119,01$  ( $\text{C}^{\text{b ou c}}$ ),  $121,87$  ( $\text{C}^6$ ),  $127,78$  ( $\text{C}^{4a}$ ),  $128,75$  ( $\text{C}^{\text{b ou c}}$ ),  $128,88$  (d, 2C,  ${}^3J_{\text{CF}}=8,45\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{2'6'}$ ),  $131,22$  ( $\text{C}^2$ ),  $135,50$  (d, 1C,  ${}^4J_{\text{CF}}=2,81\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{1'}$ ),  $135,99$  ( $\text{C}^{7a}$ ),  $137,12$  ( $\text{C}^a$ ),  $161,58$  (d, 1C,  ${}^1J_{\text{CF}}=244\text{Hz}$ ,  $\text{C}^4$ )

**2-[(4-FLUOROPHÉNYL)(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-YL)MÉTHYL]-3-MÉTHYL-1H-INDOLE (35)**



Poudre beige

$C_{18}H_{15}FN_4$   
 $M_r = 306,35 \text{ g.mol}^{-1}$   
 $T_m = 103-104 \text{ }^\circ\text{C}$  ( $CH_2Cl_2/EtOH_{abs.}$ )  
: 19/1)  
 $R_f = 0,31$  ( $CH_2Cl_2/EtOH_{abs.}$  :

19/1)

**Méthode G2 :**

Dérivé benzoylé protégé **29N1** : 48 mg (0,107 mmol/1 éq.)

Mg : 39 mg (1,61 mmol/15 éq.)

Temps de réaction : 7 heures à température ambiante

Rdt : **quantitatif**

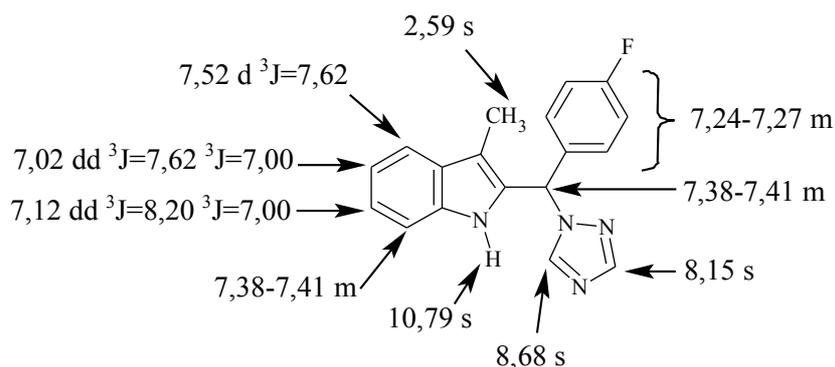
**IR (KBr),  $cm^{-1}$  :**

3407 (v NH) ; 2924, 2850 (v  $CH_{aliph.}$ ) ; 1602, 1504 (v  $C=C_{arom.}$  et v  $C=N$ ) ; 1019 (v C-F)

**SM m/z :**

238,10 ( $M^+-68$ )

**RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J (Hz):**

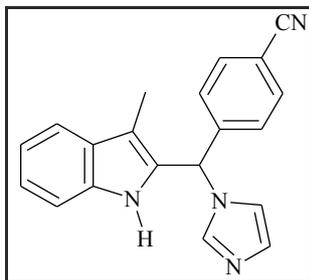


**RMN  $^{13}C$  (400 MHz, DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

8,16 ( $CH_3$ ), 57,82 (CH), 108,73 ( $C^3$ ), 111,57 ( $C^7$ ), 115,45 (d, 2C,  $^2J_{CF}=21,50\text{Hz}$ ,  $C^{3'5'}$ ), 118,50 ( $C^4$  ou  $5$ ), 118,55 ( $C^4$  ou  $5$ ), 121,79 ( $C^6$ ), 127,68 ( $C^{4a}$ ), 129,32 (d, 2C,  $^3J_{CF}=8,55\text{Hz}$ ,  $C^{2'6'}$ ), 130,20 ( $C^2$ ), 135,48 ( $C^{1'}$ ), 136,00 ( $C^{7a}$ ), 144,20 ( $C^a$ ), 151,94 ( $C^b$ ), 161,56 (d, 1C,  $^1J_{CF}=242\text{Hz}$ ,  $C^4$ )



**4-[(1*H*-IMIDAZOL-1-YL)(3-MÉTHYL-1*H*-INDOL-2-YL)MÉTHYL]BENZONITRILE (36)**



Poudre blanche



$$M_r = 312,38 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$F^\circ\text{C} = 186-187$$

$$(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs.} : 19/1)$$

$$R_f = 0,20 (\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs.} :$$

19/1)

**Méthode G2** : échec

**Méthodes D, E2** :

4-[(3-méthyl-1 <i>H</i> -indol-2-yl)carbonyl]benzonitrile ( <b>17</b> ) :	500 mg (1,68 mmol/1 éq.)
NaBH <sub>4</sub> :	145 mg (3,94 mmol/2 éq.)
Alcool intermédiaire :	504 mg (1,92 mmol/1 éq.)
CDI :	311 mg (1,92 mmol/1 éq.)

Temps de réaction : 6 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **55%**

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

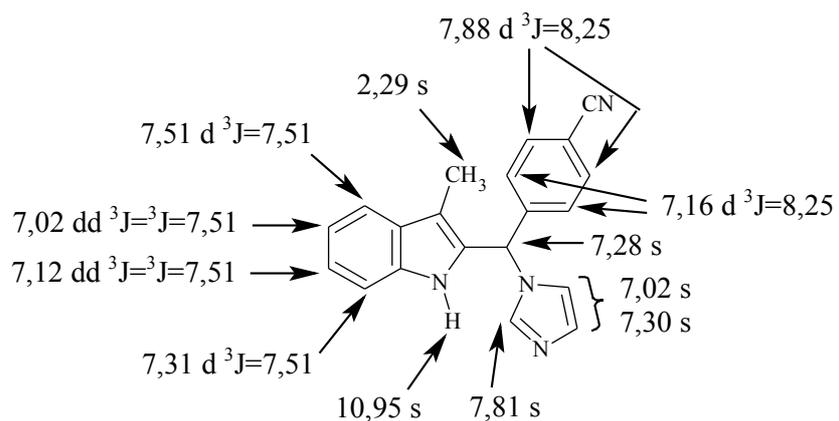
3382 (v NH) ; 3049 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2993, 2921, 2858 (v CH<sub>aliph.</sub>) ; 2222 (v C≡N) ; 1602 (v

C=C<sub>arom.</sub> et v C=N) ; 1220 (v C-N)

**SM m/z** :

244,80 (M<sup>+</sup>-67)

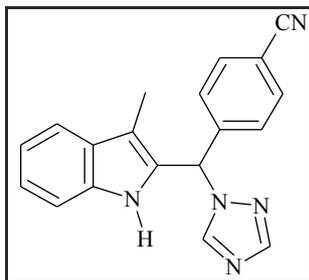
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz)** :



**RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité :**

$8,20$  ( $\text{CH}_3$ ),  $55,54$  ( $\text{CH}$ ),  $109,69$  ( $\text{C}^3$ ),  $110,55$  ( $\text{C}^{4'}$ ),  $111,33$  ( $\text{C}^7$ ),  $118,54$  ( $\text{CN}$ ),  $118,73$  (s, 2C,  $\text{C}^{4,5}$ ),  $119,09$  ( $\text{C}^{\text{b ou c}}$ ),  $122,10$  ( $\text{C}^6$ ),  $127,65$  (s, 2C,  $\text{C}^{2'6'}$ ),  $127,67$  ( $\text{C}^{4a}$ ),  $128,97$  ( $\text{C}^{\text{b ou c}}$ ),  $130,32$  ( $\text{C}^2$ ),  $132,67$  (s, 2C,  $\text{C}^{3'5'}$ ),  $136,09$  ( $\text{C}^{7a}$ ),  $137,22$  ( $\text{C}^a$ ),  $144,91$  ( $\text{C}^{1'}$ )

**4-[(3-MÉTHYL-1H-INDOL-2-YL)(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-YL)MÉTHYL]BENZONITRILE (37)**



Poudre ocre

$C_{19}H_{15}N_5$

$M_r = 313,37 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 81-82 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs. :}$

19/1)

$R_f = 0,47 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs. :}$

19/1)

**Méthode G2** : échec

**Méthodes D, F1** :

4-[(3-méthyl-1H-indol-2-yl)carbonyl]benzonitrile ( <b>17</b> ) :	400 mg (1,54 mol/1 éq.)
NaBH <sub>4</sub> :	145 mg (3,94 mmol/2 éq.)
Alcool intermédiaire :	404 mg (1,54 mmol/1 éq.)
1H-1,2,4-triazole :	1,70 g (24,64 mmol/16 éq.)
SOCl <sub>2</sub> :	0,45 mL (6,16 mmol/4 éq.)

Temps de réaction : 48 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **36%**

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

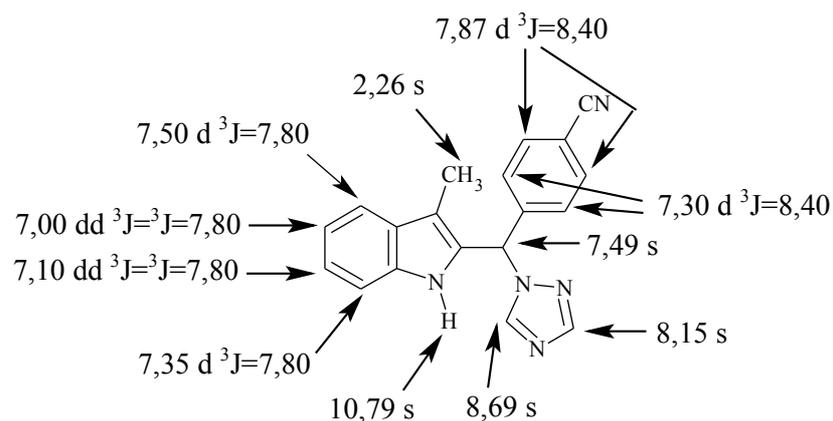
3374 (v NH) ; 2921 (v CH<sub>aliph.</sub>) ; 2230 (v C≡N) ; 1602,1460 (v C=C<sub>arom.</sub> et v C=N) ; 1273

(v C-N)

**SM m/z** :

245 (M<sup>+</sup>-68)

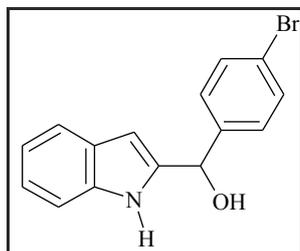
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz)** :



**RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité :**

$6,30$  ( $\text{CH}_3$ ),  $56,00$  (CH),  $107,56$  ( $\text{C}^3$ ),  $108,76$  ( $\text{C}^{4'}$ ),  $109,69$  ( $\text{C}^7$ ),  $116,58$  (CN),  $116,73$  (s, 2C,  $\text{C}^{4,5}$ ),  $120,01$  ( $\text{C}^6$ ),  $125,64$  ( $\text{C}^{4a}$ ),  $126,12$  (s, 2C,  $\text{C}^{2'6'}$ ),  $127,34$  ( $\text{C}^2$ ),  $130,70$  (s, 2C,  $\text{C}^{3'5'}$ ),  $134,22$  ( $\text{C}^{7a}$ ),  $141,77$  ( $\text{C}^{1'}$ ),  $142,60$  ( $\text{C}^a$ ),  $150,23$  ( $\text{C}^b$ )

**(4-BROMOPHÉNYL)(1H-INDOL-2-YL)MÉTHANOL (38)**



Huile translucide

$C_{15}H_{12}BrNO$

$M_r = 302,26 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0,33 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

**Méthode G2 :**

Alcool protégé **23** :

500 mg (1,13 mmol/1 éq.)

Mg :

412 mg (16,95 mmol/15 éq.)

Temps de réaction : 5,25 heures à température ambiante

Rdt : **93%**

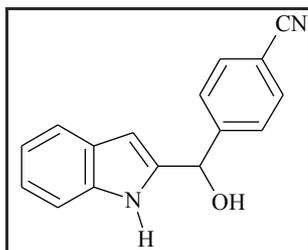
**IR (NaCl),  $cm^{-1}$  :**

3411(v OH) ; 3328 (v NH) ; 3050 (v  $CH_{arom.}$ ) ; 2870 (v  $CH_{aliph.}$ ) ; 1482, 1451 (v  $C=C_{arom.}$ )

**RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

5,88 (d, 1H,  $^3J=4,27\text{Hz}$ , CH), 6,18 (s, 1H,  $H^3$ ), 6,19 (d, 1H,  $^3J=4,27\text{Hz}$ , OH), 6,95 (dd, 1H,  $^3J=7,00\text{Hz}$ ,  $^3J=7,92\text{Hz}$ ,  $H^5$ ), 7,04 (dd, 1H,  $^3J=7,00\text{Hz}$ ,  $^3J=7,92\text{Hz}$ ,  $H^6$ ), 7,34 (d, 1H,  $^3J=7,92\text{Hz}$ ,  $H^7$ ), 7,43-7,46 (m, 3H,  $H^4$   $H^{2'6'}$ ), 7,57 (d, 2H,  $^3J=8,25\text{Hz}$ ,  $H^{3'5'}$ ), 11,02 (s, 1H, NH)

### 4-[HYDROXY(1H-INDOL-2-YL)MÉTHYL]BENZONITRILE (39)



Poudre marron

$C_{16}H_{12}N_2O$

$M_r = 248,28 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 137-138 \text{ (CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O)}$

$R_f = 0,15 \text{ (CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O)}$

**Méthodes G1, G2, I1** : échecs

#### **Méthode I2** :

Dans un tube spécial micro-ondes, placer 306 mg (1,01 mmol) de (4-bromophényl)(1H-indol-2-yl)méthanol (**38**), 118 mg (1,01 mmol) de cyanure de zinc, 35 mg (0,030 mmol/3% éq.) de palladium tétrakis(triphénylphosphine) et 2 mL de *N,N*-diméthylformamide.

Faire passer un courant d'azote puis sceller le tube. Agiter sous irradiation micro-ondes en programmant : 5 minutes/153°C/60W.

Diluer le milieu réactionnel avec de l'acétate d'éthyle. Laver à l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **3%**

Variante : 9 minutes/153°C/60W

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange chloroforme/éther diéthylique (9/1).

Rdt : **17%**

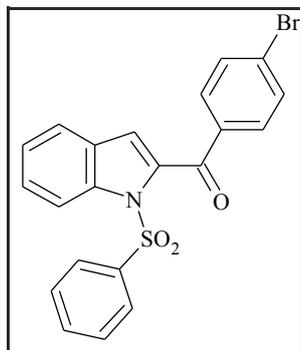
#### **IR (KBr), $\text{cm}^{-1}$ :**

3390(v OH, v NH) ; 3060 (v  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ) ; 2968, 2916 (v  $\text{CH}_{\text{aliph.}}$ ) ; 2226 (v  $\text{C}\equiv\text{N}$ ) ; 1451 (v  $\text{C}=\text{C}_{\text{arom.}}$ )

#### **RMN $^1\text{H}$ (250 MHz, DMSO $d_6$ ), $\delta$ (ppm), multiplicité, J :**

5,99 (d, 1H,  $^3J=4,25\text{Hz}$ , CH), 6,21 (s, 1H,  $\text{H}^3$ ), 6,36 (d, 1H,  $^3J=4,25\text{Hz}$ , OH), 6,95 (dd, 1H,  $^3J=^3J=7,60\text{Hz}$ ,  $\text{H}^5$ ), 7,05 (dd, 1H,  $^3J=^3J=7,60\text{Hz}$ ,  $\text{H}^6$ ), 7,34 (d, 1H,  $^3J=7,60\text{Hz}$ ,  $\text{H}^7$ ), 7,46 (d, 1H,  $^3J=7,60\text{Hz}$ ,  $\text{H}^4$ ), 7,69 (d, 2H,  $^3J=7,92\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{2'6'}$ ), 7,85 (d, 2H,  $^3J=7,92\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{3'5'}$ ), 11,08 (s, 1H, NH)

**(1-BENZÈNESULFONYL-1H-INDOL-2-YL)(4-BROMOPHÉNYL)MÉTHANONE (40)**



Poudre blanche

$C_{21}H_{14}BrNO_3S$

$M_r = 440,33 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 140-141 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

$R_f = 0,68 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

**Méthode B** : échec

**Méthode H1** :

Dans 30 mL de dichlorométhane, ajouter 400 mg (0,91 mmol) de (1-benzènesulfonyl-1H-indol-2-yl)(4-bromophényl)méthanone (**23**) et 1,18 g (13,57 mmol/15 équ.) d'oxyde de manganèse. Agiter 20 heures à 40°C. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par  $CH_2Cl_2$ .

Après un retour à température ambiante, filtrer le milieu réactionnel sur Célite. Evaporer à sec.

Rdt : **98%**

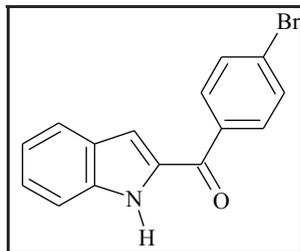
**IR (KBr),  $cm^{-1}$**  :

3065 (v  $CH_{arom.}$ ) ; 1662 (v  $C=O$ ) ; 1582, 1445 (v  $C=C_{arom.}$ ) ; 1371 ( $v_{as} SO_2$ ) ; 1177 ( $v_s SO_2$ ) ; 584 (v C-Br)

**RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

7,38 (s 1H,  $H^3$ ), 7,40 (dd, 1H,  $^3J=^3J=7,33\text{Hz}$ ,  $H^5$ ), 7,57 (dd, 1H,  $^3J=^3J=7,33\text{Hz}$ ,  $H^6$ ), 7,66 (dd, 2H,  $^3J=^3J=7,63\text{Hz}$ ,  $H^{9,11}$ ), 7,73-7,77 (m, 2H,  $H^4$   $H^{10}$ ), 7,87 (s, 4H,  $H^{2'6'}$   $H^{3'5'}$ ), 7,99 (d, 2H,  $^3J=7,63\text{Hz}$ ,  $H^{8,12}$ ), 8,09 (d, 1H,  $^3J=7,33\text{Hz}$ ,  $H^7$ )

**(4-BROMOPHÉNYL)(1H-INDOL-2-YL)MÉTHANONE (41)**



Poudre jaune

$C_{15}H_{10}NOBr$

$M_r = 300,17 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = \text{non déterminé}$

$R_f = 0,41 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

**Méthode G2 :**

Dérivé benzoylé protégé **40** : 500 mg (0,107 mmol/1 éq.)

Mg : 415 mg (17,10 mmol/15 éq.)

Temps de réaction : 22 heures à température ambiante

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

Rdt : **4%**

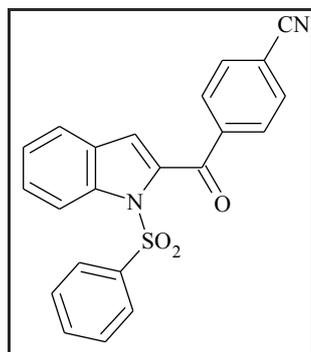
**IR (KBr),  $cm^{-1}$  :**

3315 (v NH) ; 3060 (v  $CH_{\text{arom.}}$ ) ; 1630 (v C=O) ; 1520 (v  $C=C_{\text{arom.}}$ ) ; 584 (v C-Br)

**RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

7,14 (dd, 1H,  $^3J=^3J=7,60\text{Hz}$ ,  $H^5$ ), 7,19 (s 1H,  $H^3$ ), 7,37 (dd, 1H,  $^3J=^3J=7,60\text{Hz}$ ,  $H^6$ ), 7,54 (d, 1H,  $^3J=7,60\text{Hz}$ ,  $H^7$ ), 7,76 (d, 1H,  $^3J=7,60\text{Hz}$ ,  $H^4$ ), 7,84 (d, 2H,  $H^{3'5'}$ ), 7,92 (d, 2H,  $H^{2'6'}$ ), 12,05 (s, 1H, NH)

**4-[(1-BENZÈNESULFONYL-1H-INDOL-2-YL)CARBONYL]BENZONITRILE (42)**



Poudre ocre

$C_{22}H_{14}N_2O_3S$

$M_r = 386,43 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 173-174 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

$R_f = 0,73 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

**Méthode I2 :**

Dérivé benzoylé protégé **40** : 350 mg (0,79 mmol/1 éq.)  
Zn(CN)<sub>2</sub> : 93 mg (0,79 mmol)/1 éq.)  
Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> : 28 mg (0,024 mmol/3% éq.)

Programme : 4 minutes/153°C/60W.

Rdt : **77%**

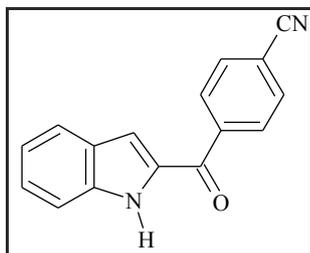
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3060 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2232 (v C≡N) ; 1670 (v C=O) ; 1445 (v C=C<sub>arom.</sub>) ; 1369 (v<sub>as</sub> SO<sub>2</sub>) ; 1178 (v<sub>s</sub> SO<sub>2</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

7,38 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=7,60Hz H<sup>5</sup>), 7,42 (s 1H, H<sup>3</sup>), 7,55 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=7,60Hz, H<sup>6</sup>), 7,63 (dd, 2H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=8,00Hz, H<sup>9,11</sup>), 7,72 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,60Hz, H<sup>4</sup>), 7,73 (t, 1H, <sup>3</sup>J=8,00Hz, H<sup>10</sup>), 7,94 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,00Hz, H<sup>3'5'</sup>), 8,03-8,09 (m, 5H, H<sup>7</sup> H<sup>8,12</sup> H<sup>2'6'</sup>)

**4-(1H-INDOL-2-YLCARBONYL)BENZONITRILE (43)**



Poudre jaune

$C_{16}H_{10}N_2O$

$M_r = 246,27 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 155-156 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

$R_f = 0,38 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

**Méthode G2** : échec

**Méthode G1** :

Dérivé benzoylé protégé (**42**) : 807 mg (2,09 mmol/1 éq.)

TBAF (1M dans THF) : 2,09 mL (2,09 mmol/1 éq.)

Temps de réaction : 2 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

Rdt : **80%**

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

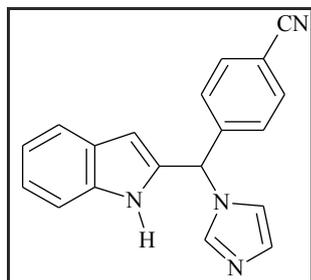
3317 ( $\nu$  NH) ; 3060 ( $\nu$   $CH_{\text{arom.}}$ ) ; 2226 ( $\nu$   $C\equiv N$ ) ; 1618 ( $\nu$   $C=O$ ) ; 1520 ( $\nu$   $C=C_{\text{arom.}}$ )

**RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

7,15 (dd, 1H,  $^3J=7,93\text{Hz}$ ,  $^3J=7,02\text{Hz}$ ,  $H^5$ ), 7,18 (s 1H,  $H^3$ ), 7,38 (dd, 1H,  $^3J=8,24\text{Hz}$ ,  $^3J=7,02\text{Hz}$ ,  $H^6$ ), 7,55 (d, 1H,  $^3J=8,24\text{Hz}$ ,  $H^7$ ), 7,76 (d, 1H,  $^3J=7,93\text{Hz}$ ,  $H^4$ ), 8,10 (s, 4H,  $H^{2'6'}$   $H^{3'5'}$ ), 12,13 (s, 1H, NH)



**4-[(1*H*-IMIDAZOL-1-YL)(1*H*-INDOL-2-YL)MÉTHYL]BENZONITRILE (44)**



Poudre rose



$$Mr = 298,35 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$F^\circ C = 221-222 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs. :}$$

19/1)

$$R_f = 0,204 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs. :}$$

19/1)

**Méthodes D, E2 :**

4-(1 <i>H</i> -Indol-2-ylcarbonyl)benzonitrile (43) :	415 mg (1,68 mmol)/1 éq.)
NaBH <sub>4</sub> :	127 mg (3,36 mmol/2 éq.)
Alcool intermédiaire :	339 mg (1,36 mmol/1 éq.)
CDI :	331 mg (2,04 mmol/1,5 éq.)

Temps de réaction : 54 heures dont 46 heures à température ambiante et 8 heures à 50°C.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **11%**

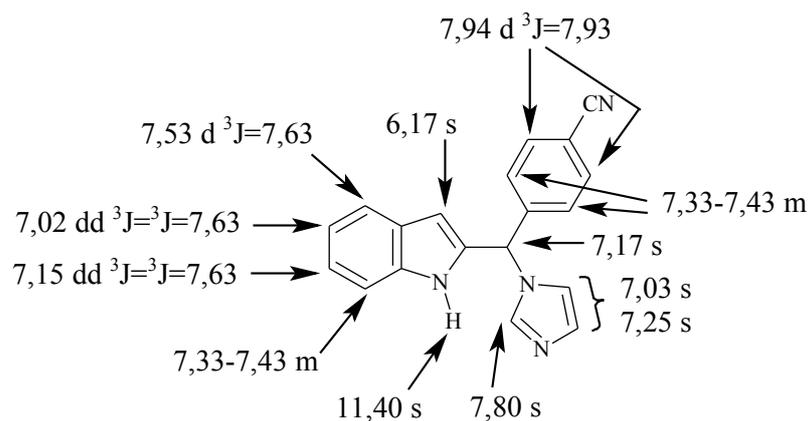
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3434 (v NH) ; 3066 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2224 (v C≡N) ; 1610, 1498 (v C=C<sub>arom.</sub>, v C=N) ; 1224 (v C-N)

**SM m/z :**

230 (M<sup>+</sup>-67)

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN  $^{13}\text{C}$  (250 MHz, DMSO  $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité :**

57,59 (CH), 102,49 ( $\text{C}^3$ ), 110,91 ( $\text{C}^{4'}$ ), 111,40 ( $\text{C}^7$ ), 118,50 (CN), 119,03 ( $\text{C}^{\text{b ou c}}$ ), 119,28 ( $\text{C}^5$ ),  
 120,32 ( $\text{C}^4$ ), 121,92 ( $\text{C}^6$ ), 127,01 ( $\text{C}^{4\text{a}}$ ), 128,13 (s, 2H,  $\text{C}^{2'6'}$ ), 128,68 ( $\text{C}^{\text{b ou c}}$ ), 132,66 (s, 2H,  
 $\text{C}^{3'5'}$ ), 135,57 ( $\text{C}^2$ ), 136,81 ( $\text{C}^{7\text{a}}$ ), 137,15 ( $\text{C}^{\text{a}}$ ), 144,53 ( $\text{C}^{1'}$ )

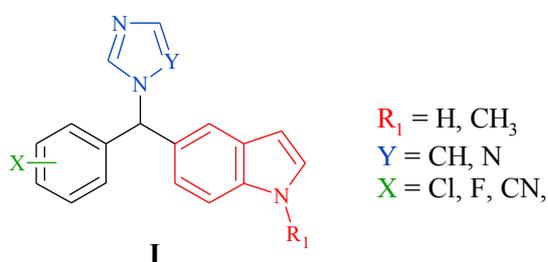
## Chapitre II : SÉRIES 5 ET 7-[(ARYL)(AZOLYL)MÉTHYL]-1H-INDOLES

---

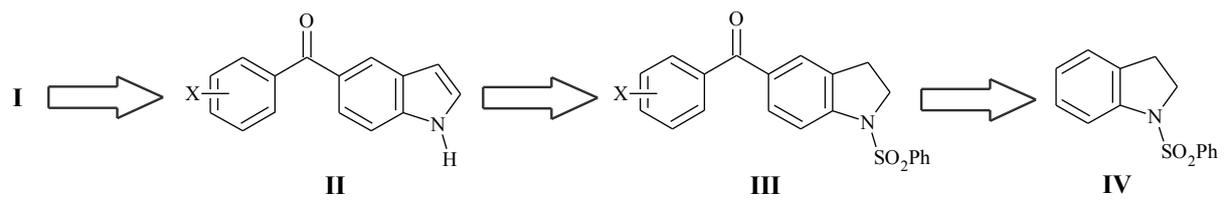
### A- SÉRIE 5-[(ARYL)(AZOLYL)MÉTHYL]-1H-INDOLES

#### *Schéma Rétrosynthétique*

Dans cette partie, nous décrivons les travaux de synthèse et de pharmacomodulation mis en œuvre pour accéder aux **dérivés indoliques azolés** de structure générale **I**.



La séquence réactionnelle mise en place fait intervenir des intermédiaires clés, les 5-aryloindoles **II**, précurseurs des composés finals **I** par réduction du carbonyle et fixation de l'azolé. Les dérivés benzoylés **II** sont obtenus à partir de dérivés de l'indoline **III** préparés par une acylation de type Friedel-Crafts sur le composé **IV**.



## I- APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE

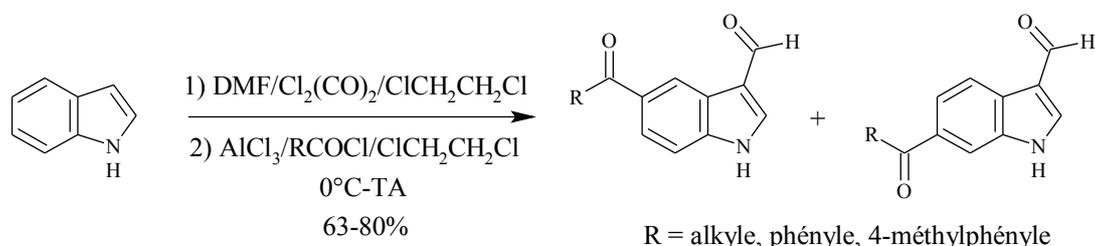
L'accès aux 5-acylindoles par une réaction d'acylation de F-C nécessite la protection des positions 1 à 3 de l'indole. De plus, on observe souvent des mélanges d'acylations en position 5 et 6.

Pour obtenir des indoles acylés sur l'homocycle sans groupement sur le noyau pyrrole, les 4 à 7-bromoindoles sont des réactifs de départ très intéressants.

Enfin, une alternative est l'acylation de dérivés de l'indoline, qui après oxydation, forment les 5-acylindoles.

### 1- Réaction d'acylation de type Friedel-Crafts *via* l'indole

V.J. Demopoulos *et al.*<sup>145</sup> ont étudié la réaction d'acylation de type Friedel-Crafts *via* un intermédiaire 3-formylindole. Les deux réactions, formylation de l'indole et acylation sont réalisées « one-pot ». L'acylation est menée dans le dichloroéthane en présence de chlorure d'aluminium et différents chlorures d'acides. La réaction conduit à la formation de deux isomères de position C-5 (majoritaire) et C-6. Dans le cas où R est un groupement alkyle, on observe des traces de l'isomère C-7.

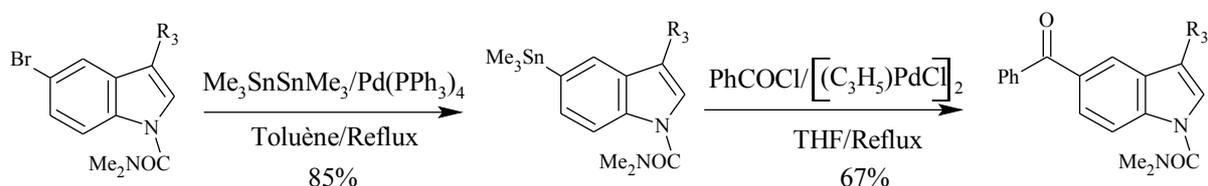


Seuls les isomères C-5 et C-6 des aroylindoles ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice. Le groupement formyle peut être ensuite clivé avec du palladium sur charbon au reflux du mésitylène.

### 2- Couplage palladié *via* un dérivé stannique

<sup>145</sup> Demopoulos, V.J. *et al.* Synthesis **1998**, 1519-1522.

A partir du 5-bromoindole, protégé sur l'azote indolique et acylé en position 3, il se forme un dérivé stannique par action de l'hexaméthyl-diétain en présence de palladium tétrakis(triphénylphosphine) au reflux du toluène. Le 5-benzoylindole est ensuite préparé par un couplage palladié en présence de chlorure de benzoyle avec un rendement de 67%.<sup>146</sup>

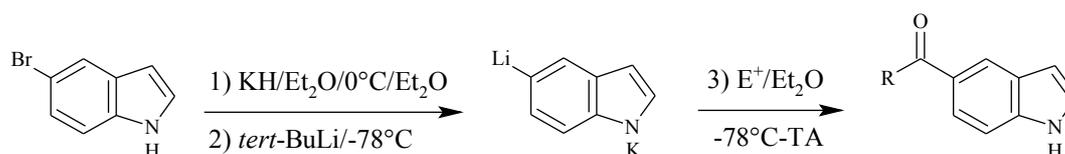


R<sub>3</sub> = 2-(3-pyridinyl)thiazolidin-4-carbonyle

L'azote indolique peut être ensuite déprotégé par l'utilisation d'acide trifluoroacétique.

### 3- Echange brome/métal

M.P. Moyer *et al.*<sup>147</sup> ont synthétisé des dérivés indoliques monosubstitués en position 5. Le 5-bromoindole réagit tout d'abord avec l'hydruire de potassium pour former un sel d'indole puis l'ajout de *tert*-butyllithium (*tert*-BuLi) à basse température permet l'échange entre le brome et le lithium. Enfin, l'addition de différents électrophiles au milieu réactionnel permet d'accéder, après hydrolyse, aux 5-acylindoles (**Tableau 1**).



**Tableau 1**

E <sup>+</sup>	R	Rdt (%)
DMF	H	53
	PhCH=CH	16

<sup>146</sup> Sheppard, G.S. *et al.* J. Med. Chem. **1994**, 37, 2011-2032.

<sup>147</sup> Moyer, M.P. *et al.* J. Org. Chem. **1986**, 51, 5106-5110.

Ils ont réalisé différents essais de lithiation afin d'obtenir les meilleures conditions opératoires. L'utilisation de *n*-BuLi ou de *sec*-Buli ne permet pas de réaliser l'échange brome/lithium. De plus, il convient de refroidir le *tert*-BuLi à -78°C avant son addition afin de réduire la formation de bisindoles. Une autre réaction parasite est la déprotonation de l'azote indolique par le *tert*-BuLi. Afin d'éviter ces désagréments, un sel d'indole est préalablement formé, ce sel de potassium indolique constitue une protection temporaire de l'azote. D'autres bases que KH ont été testées (NaH, CH<sub>3</sub>MgI...) mais seule la première permet des réactions reproductibles et un sel soluble dans l'éther diéthylique.

En résumé, trois facteurs sont primordiaux pour former le lithien : (i) le contrôle de la température, (ii) la déprotonation de l'azote avant l'échange et (iii) l'homogénéité du milieu réactionnel.

Lors de la réaction avec l'électrophile, M.P. Moyer *et al.*<sup>3</sup> constatent aucune formation de produit en position N-1, C-2 ou C-3, la réaction est donc régiospécifique. De ce fait, l'anion de l'azote est capable d'empêcher la C-2 lithiation et le caractère anionique de l'azote et de la position 3 n'est pas suffisant pour réagir avec l'électrophile.

Les auteurs ont décrit la mise au point et la réalisation de cet échange pour les 4 positions de l'homocycle au départ des 4 à 7-bromoindoles.

Y. Yang *et al.*<sup>148</sup> ont appliqué la procédure décrite précédemment pour synthétiser une série d'indoles 5-substitués en utilisant d'autres électrophiles tels que le diméthylacétamide, l'acétone, le chlorure de triméthylsilyle, le disulfure de diméthyle, le borate de tributyle et le chlorure de triméthylétain.

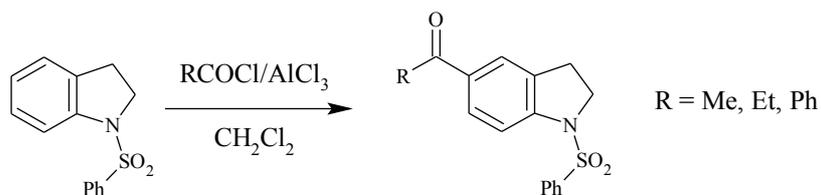
#### 4- Réaction d'acylation de type Friedel-Crafts *via* l'indoline

Cette voie indirecte consiste à acyler régiospécifiquement l'indoline protégée au niveau de l'azote par un groupement benzènesulfonyl.<sup>149</sup> Il convient ensuite de déprotéger l'azote et d'oxyder l'indoline en indole au moyen par exemple d'oxyde de manganèse (MnO<sub>2</sub>).<sup>150</sup>

<sup>148</sup> Yang, Y. *et al.* Heterocycles **1992**, *34*, 1169-1175.

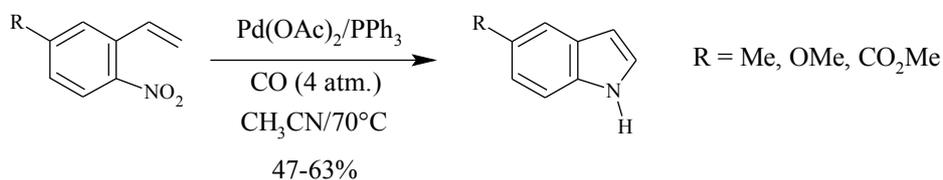
<sup>149</sup> Ketcha, D.M. *et al.* J. Org. Chem. **1989**, *54*, 4350-4356.

<sup>150</sup> Lo, Y.S. *et al.* J. Heterocyclic Chem. **1980**, *17*, 1663-1664.



## 5- Cyclisation de nitrostyrènes

B.C. Söderberg *et al.*<sup>151</sup> ont modifié la méthode de M. Akazome *et al.*<sup>140</sup> (cf. **chapI-B-I-5** p.120) en changeant notamment le solvant et le catalyseur de la réaction de réduction cyclisante du 2-nitrostyrène afin d'obtenir des indoles 5-substitués.



Ils obtiennent avec ce même protocole des indoles substitués en positions 4, 6 et 7. Les meilleurs rendements sont observés en série 4.

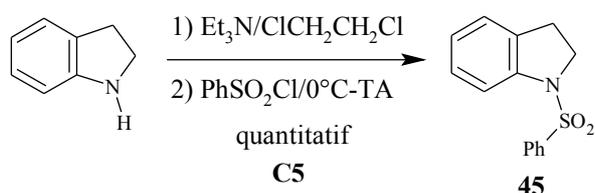
<sup>151</sup> Söderberg, B.C. *et al.* J. Org. Chem. **1997**, *62*, 5838-5845.

## II- TRAVAUX RÉALISÉS

### 1- Synthèse des 5-aryyl-1*H*-indoles

#### 1-1- Préparation du 1-benzènesulfonyl-1*H*-indoline (45)

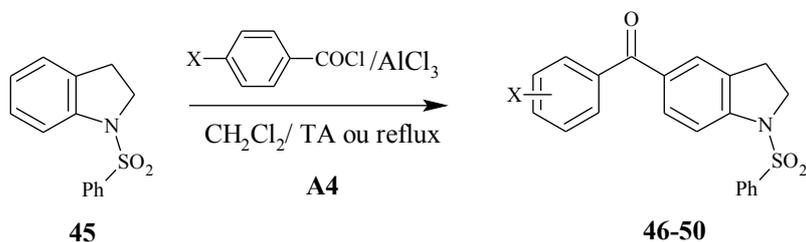
L'azote de l'indoline est déprotoné par la triéthylamine dans le dichloroéthane. Le sel ainsi formé réagit avec le chlorure de benzènesulfonyle par un mécanisme de substitution nucléophile d'ordre 2.<sup>150</sup>



Le sulfonamide **45** est préparé quantitativement et isolé sans purification.

#### 1-2- Réaction de Friedel-Crafts

Le dérivé **45** subit une réaction d'acylation de type Friedel-Crafts suivant un mécanisme de SE<sub>Ar</sub>. L'acide de Lewis utilisé est le chlorure d'aluminium. La position la plus réactive vis-à-vis de l'électrophile est la position *para* de l'azote qui permet d'obtenir régiospécifiquement des 5-aryylindolines.<sup>150</sup>

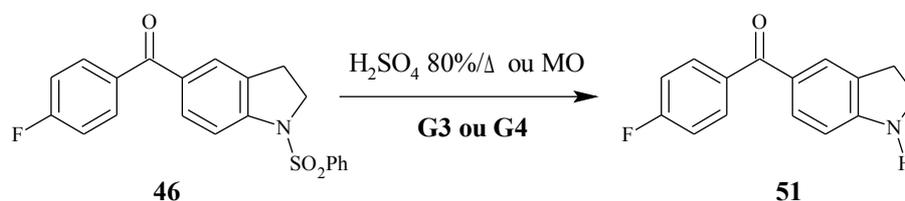


N°	X	Rdt (%)
46	4-F	88
47	3-Cl	84
48	4-Cl	90
49	4-Br	78
50	4-CN	44

Les dérivés benzoylés **46-50** sont obtenus par trituration à froid du résidu réactionnel avec de l'éther diisopropylique avec de bons rendements. Seul le dérivé benzonitrile **50** est obtenu après chromatographie sur gel de silice avec un rendement plus faible de 44% malgré une réaction menée à TA puis au reflux pendant 7,5 jours.

### 1-3- Hydrolyse du sulfonamide

Deux essais préliminaires ont été réalisés pour hydrolyser le sulfonamide du dérivé **46**. Cette réaction nécessite l'utilisation d'acide sulfurique et d'un chauffage. La première méthode **G3** utilise un chauffage thermique. La montée en température (10 min) jusqu'à 110°C permet de solubiliser le milieu réactionnel et ensuite le chauffage se poursuit jusqu'à 120°C. Après refroidissement, le milieu réactionnel est traité pour obtenir l'amine. Le second essai utilise un chauffage par micro-ondes (méthode **G4**). Le temps de réaction est alors de 5 minutes et après refroidissement, le milieu réactionnel est traité pour obtenir l'amine. Les rendements sont similaires et quasi-quantitatifs. L'utilisation du MO permet de réduire le temps de réaction (**Tableau 2**).<sup>152</sup>

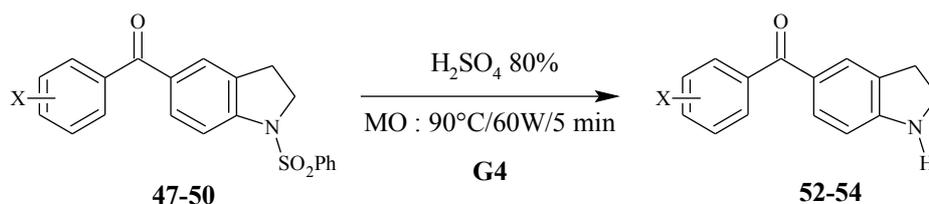


**Tableau 2**

Méthode	Activation	Conditions	Rdt (%)
<b>G3</b>	Δ	TA à 120°C/40 min	quantitatif
<b>G4</b>	MO	90°C/40W/5 min	quantitatif

L'emploi de la méthode **G4** a donc été appliqué aux autres des sulfonamides **47-50**.

<sup>152</sup> Furniss, B.S. *et al.* Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Ed., **1989**; pp 1230.

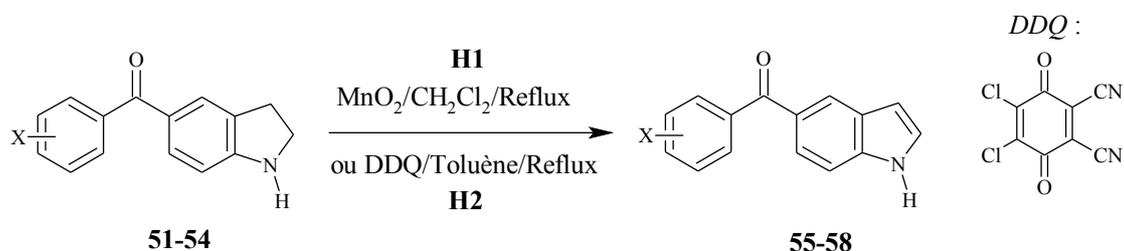


N°	X	Rdt (%)
<b>52</b>	3-Cl	quantitatif
<b>53</b>	4-Cl	85
<b>54</b>	4-Br	95
-	4-CN	0

L'hydrolyse du dérivé benzonitrile **50** fut un échec et conduit à un produit de dégradation non identifiable par RMN  $^1\text{H}$ .

#### 1-4- Oxydation de l'indoline

L'aromatisation des 5-aryloxyindolines **51-54** est réalisée par l'oxyde de manganèse ou par la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ).



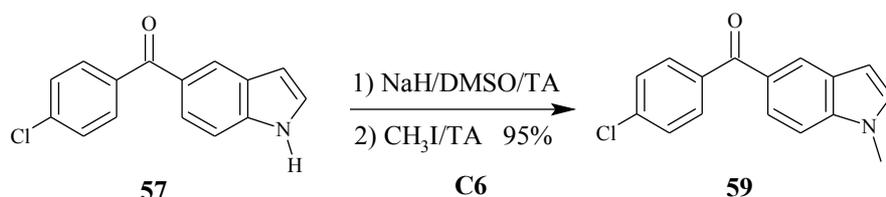
N°	X	Rdt (%)	
		MnO <sub>2</sub>	DDQ
<b>55</b>	4-F	quantitatif	91
<b>56</b>	3-Cl	99	69
<b>57</b>	4-Cl	99	61
<b>58</b>	4-Br	73	-

L'utilisation de MnO<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (méthode **H1**)<sup>151</sup> est une méthode très pratique puisque le solvant s'élimine facilement et les composés indoliques **55-58** sont obtenus sans purification par chromatographie sur gel de silice contrairement à celle employant le DDQ (méthode **H2**).<sup>153</sup>

<sup>153</sup> Menciú, C.C. Thèse de Doctorat, Université de Nantes, 1997.

### 1-5- N-Substitution

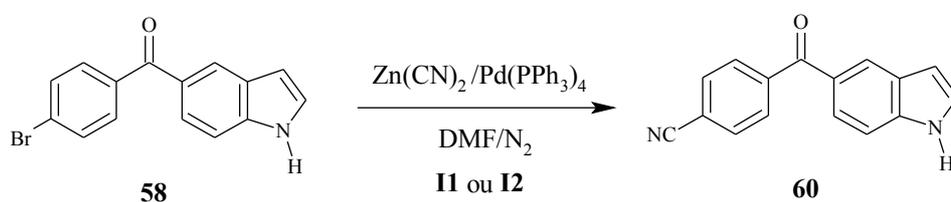
A un mélange d'hydrure de sodium dans le diméthylsulfoxyde est ajouté le composé **57** qui est alors déprotoné au niveau de l'azote. L'anion attaque l'iodure de méthyle suivant un mécanisme  $S_N2$  pour former un dérivé indolique *N*-alkylé **59** (méthode **C6**).<sup>75b</sup>



### 1-6- Echange brome/nitrile

L'hydrolyse du sulfonamide comportant un groupement nitrile **50** (cf. **I-1-3** p.183) n'avait pas permis d'obtenir le dérivé indolinique déprotégé au niveau de l'azote. Afin d'obtenir le benzonitrile **60** correspondant nous avons réalisé l'échange brome/nitrile sur le noyau aryle du composé **58**. Cette méthode, décrite pour la première fois en série 2 (cf. **chapl-B-II-2-3** p.124), permet par une réaction de couplage palladiée de substituer l'atome de brome par un groupement cyano. La réaction a été menée suivant deux modes opératoires en fonction du mode d'activation : chauffage thermique (méthode **I1**)<sup>143</sup> ou micro-ondes (méthode **I2**)<sup>144</sup>, **Tableau 3**).

L'utilisation du MO a dans ce cas un double avantage : amélioration du rendement et diminution du temps de réaction.



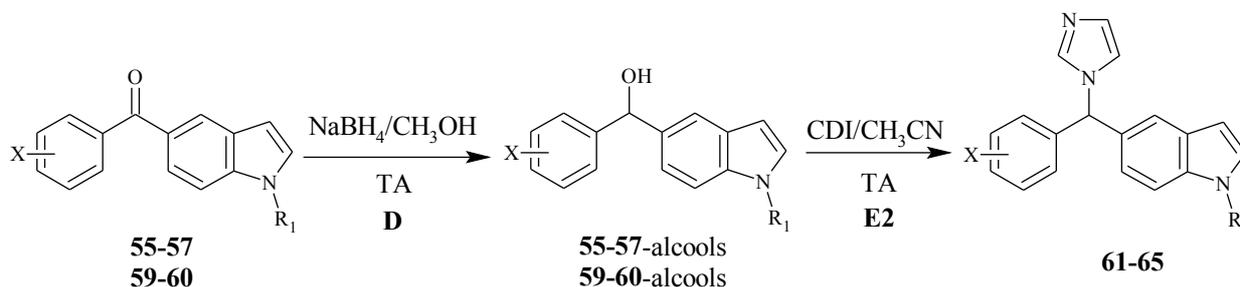
**Tableau 3**

Méthode	Activation	Conditions	Rdt (%)
<b>I1</b>	$\Delta$	80°C/5 h	46
<b>I2</b>	MO	60W/153°C/4 min	68

## 2- Synthèse des dérivés azolés

### 2-1- Synthèse des dérivés imidazolés

La séquence réactionnelle précédemment utilisée, de réduction du carbonyle (méthode **D**)<sup>128</sup> puis de fixation de l'imidazole par le CDI (méthode **E2**),<sup>121</sup> permet de clore la séquence réactionnelle.



N°	R <sub>1</sub>	X	Rdt (%)
61	H	4-F	39
62	H	3-Cl	35
63	H	4-Cl	53
64	CH <sub>3</sub>	4-Cl	30
65	H	4-CN	54

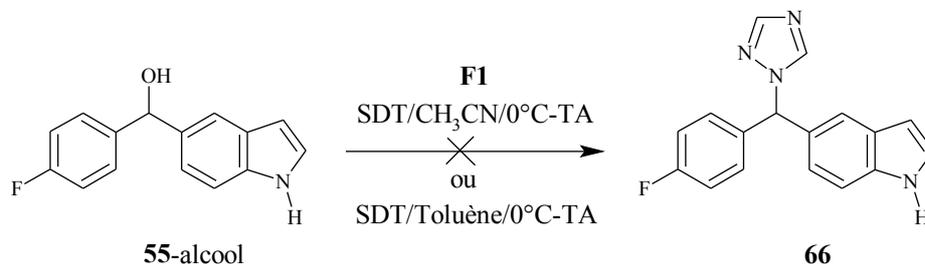
Les rendements varient de 30 à 54%. Dans le cas où X = CN, la réaction a tout d'abord été menée 18 heures à température ambiante puis 5 heures à 50°C afin d'accélérer la réaction. Le composé **62** correspond à l'analogue indolique du liarozole.

### 2-2- Synthèse des dérivés triazolés

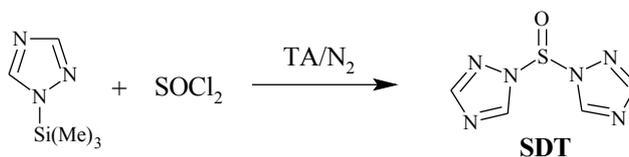
La fixation du triazole nous a posé quelques problèmes et a nécessité de nombreuses tentatives, soit à partir des alcools soit à partir des halogénures de benzhydryle ou de sulfonates correspondants.

#### 2-2-1- Utilisation du 1,1'-sulfinyl-di-(1,2,4-triazole)

Les deux premiers essais ont consisté à appliquer la méthode utilisée en séries 2 et 3 en employant le SDT (méthode **F1**).<sup>116</sup> L'alcool du dérivé carbonylé **55** est mis en réaction avec le SDT dans l'acétonitrile à 0°C ou dans le toluène à 0°C.<sup>154</sup> Dès l'ajout de cet alcool, on constate un changement de couleur, la solution devient rosé rouge.



Deux essais ont été réalisés en modifiant la préparation du SDT, soit suivant le protocole décrit en série 3 (**chapI-A-II-2-3** p.84) à partir du triazole et du chlorure de thionyle (méthode **F1**), soit à partir du 1-(triméthylsilyl)triazole. Ce dernier est placé sous atmosphère inerte à température ambiante et le  $\text{SOCl}_2$  est ajouté. En 15 minutes, un précipité blanc (SDT) se forme, il est ensuite séché sous vide (**Schéma 1**). Le SDT est ensuite mis en solution dans le toluène et l'alcool **55** est ajouté.<sup>155</sup> Cette seconde préparation évite la formation d'acide chlorhydrique.



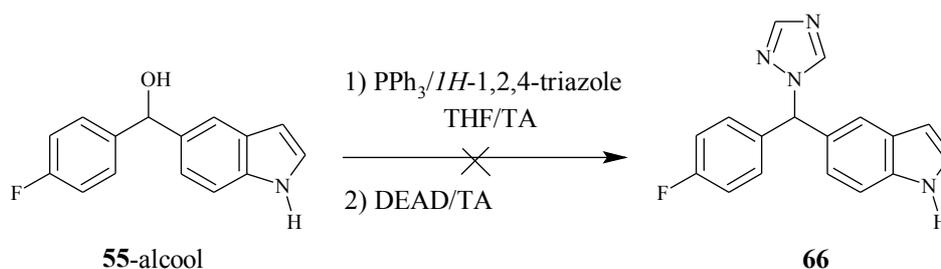
**Schéma 1** : Préparation du SDT

Ces deux essais de fixation du triazole sont des échecs, menant à une pâte rouge ne migrant pas en CCM et correspondant sans doute à des produits de dégradation (polymérisation) du carbinol.

## 2-2-2- Réaction de Mitsunobu

<sup>154</sup> Katritzky, A.R. *et al.* *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, 37, 743-745.

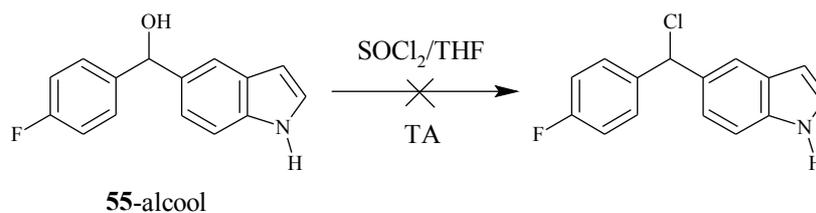
L'introduction du groupement triazole à la place de hydroxyle s'effectue en présence de triphénylphosphine et d'azodicarboxylate d'éthyle dans le THF. Aucune réaction n'est observée et les produits de départ sont récupérés. Un deuxième essai, sous atmosphère inerte d'argon, conduit au même résultat. Un dernier essai en changeant l'ordre d'addition des réactifs ne permet pas d'obtenir le dérivé triazolé. Il serait envisageable d'activer la réaction par un chauffage thermique au reflux du THF.<sup>110</sup>



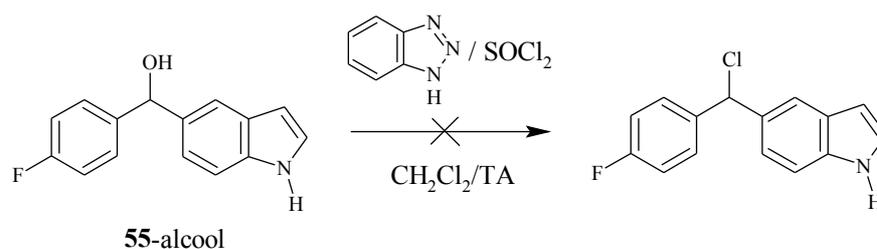
### 2-2-3- Via des halogénures de benzhydryle

L'objectif est de transformer les carbinols en dérivés halogénés, pour ensuite, par un mécanisme de type  $\text{S}_{\text{N}}2$ , substituer l'halogène par le triazole.

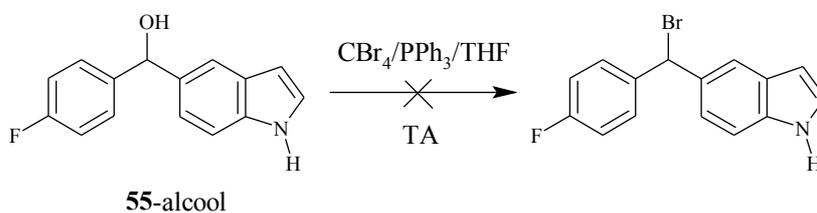
Selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du vorozole et d'analogues, nous avons essayé de substituer le groupement hydroxyle de l'alcool issu de **55** par un chlore en utilisant du chlorure de thionyle (0,6 éq.) dans le THF.<sup>110</sup> L'essai n'a pas été concluant ; l'acidité du milieu réactionnel entraîne la dégradation de l'alcool.



Une seconde méthode préconisée par S.C. Chaudhari *et al.*<sup>155</sup> utilise une solution de benzotriazole-SOCl<sub>2</sub> dans du dichlorométhane. Cette dernière est préalablement préparée dans un rapport équimolaire pour les deux réactifs. Quelques minutes après l'ajout du mélange sur l'alcool, un précipité se forme devant correspondre à la formation d'un sel entre le benzotriazole et l'acide chlorhydrique libéré lors de cet ajout. Cet essai s'est aussi soldé par un échec.



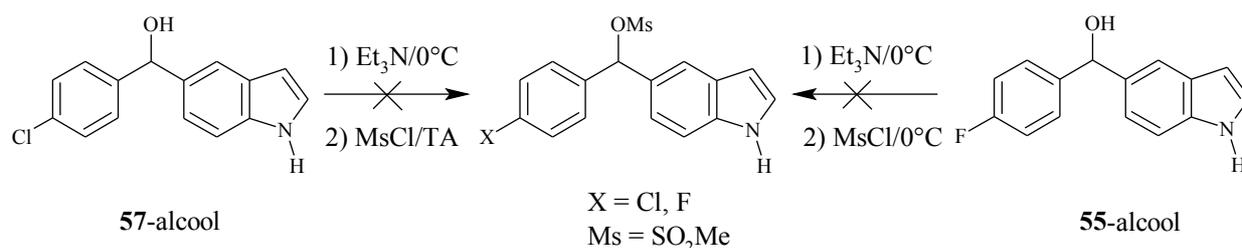
Nous avons finalement envisagé de substituer l'hydroxyle par un autre halogène, le brome. L'alcool est mis en réaction avec le tétrabromure de carbone en présence de triphénylphosphine dans le THF.<sup>91b</sup> Après 30 minutes, l'alcool a disparu. Une poudre rose est recueillie après purification, elle ne correspond pas à des produits de dégradation à l'image des réactions précédentes mais ce produit ne correspond toutefois pas au dérivé souhaité. Les analyses RMN n'ont pas permis d'identifier la structure de ce produit, la RMN du <sup>13</sup>C met notamment en évidence un surplus de carbones aromatiques couplés avec un fluor.



#### 2-2-4- Via un mésylate

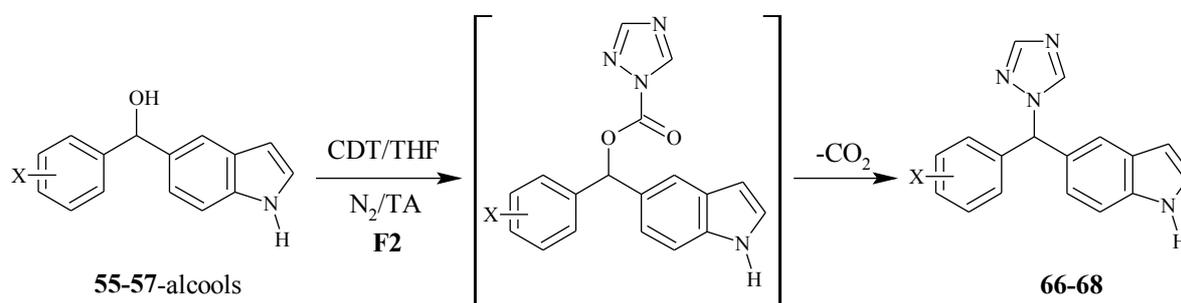
<sup>155</sup> Chaudhari, S.C. *et al.* Synlett **1999**, 11, 1763-1765.

Avant de substituer le sulfonate par le triazole, il convient de synthétiser le mésylate.<sup>112</sup> Deux essais ont été réalisés au départ des carbinols chloré (**57**-alcool) et fluoré (**55**-alcool). Dans le premier cas (X=Cl), l'addition du chlorure de mésyle est effectuée à température ambiante. Après traitement, on observe la formation de produits de dégradation de l'indole. Dans le second essai (X=F), dès l'ajout du chlorure de mésyle à 0°C, la solution est devenue rouge correspondant à la dégradation du dérivé indolique. En RMN <sup>1</sup>H, on constate la disparition du proton H-3 de l'indole.



### 2-2-5- Utilisation du 1,1'-carbonyl-di-(1,2,4-triazole)

Finalement, la condensation de l'alcool et du CDT dans le tétrahydrofur permet d'accéder *via* un intermédiaire carbamate aux dérivés triazolés **66-68** (méthode **F2**).<sup>121</sup> Les rendements sont assez faibles à cause de difficultés rencontrées lors de la purification. Ainsi, pour le dérivé **68**, plusieurs purifications par chromatographie sur gel de silice ou alumine neutre ou par trituration ont été accomplies.



N°	X	Rdt (%)
<b>66</b>	4-F	25
<b>67</b>	3-Cl	10
<b>68</b>	4-Cl	15

## PARTIE EXPÉRIMENTALE - SÉRIÉ 5

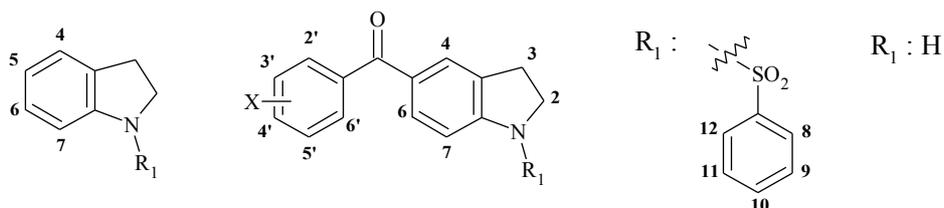
**Tableau récapitulatif des modes opératoires**

Type de Réaction	Méthode	Réactifs et Conditions	Page	Réf.
ACYLATION	<b>A4</b>	AlCl <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /ArCOCl/TA et/ou reflux	193	150
<i>N</i> -SUBSTITUTION	<b>C5</b>	Et <sub>3</sub> N/ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl/PhSO <sub>2</sub> Cl/0°C-TA	192	150
	<b>C6</b>	NaH/DMSO ou DMF/TA	206	75b
RÉDUCTION	<b>D</b>	NaBH <sub>4</sub> /CH <sub>3</sub> OH/TA	208	128
FIXATION IMIDAZOLE	<b>E2</b>	CDI/CH <sub>3</sub> CN/TA	208	121
FIXATION TRIAZOLE	<b>F1</b>	SDT/CH <sub>3</sub> CN/0°C-TA	215	116
	<b>F2</b>	CDT/THF/N <sub>2</sub> /TA	215	121
<i>N</i> -DÉPROTECTION	<b>G3</b>	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 80%/110-120°C	198	153
	<b>G4</b>	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 80%/MO	198	-

OXYDATION	<b>H1</b>	MnO <sub>2</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /reflux	202	151
	<b>H2</b>	DDQ/xylène/reflux	202	154
ECHANGE Br/CN	<b>I1</b>	Zn(CN) <sub>2</sub> /Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /DMF/N <sub>2</sub> /80°C	207	143
	<b>I2</b>	Zn(CN) <sub>2</sub> /Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /DMF/N <sub>2</sub> /MO	207	144

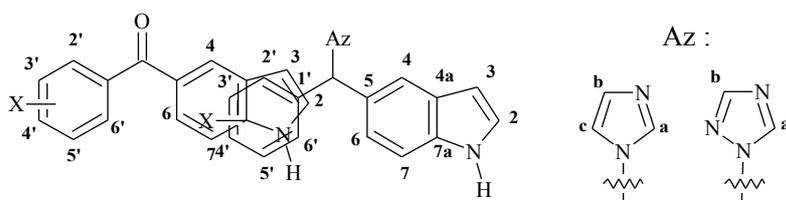
### Numérotation employée pour la caractérisation en RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C

✓ Intermédiaires indoliniques : RMN <sup>1</sup>H

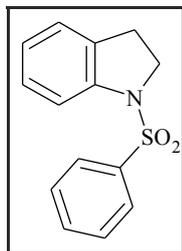


✓ Intermédiaires benzoylés : RMN <sup>1</sup>H

✓ Produits finals : RMN <sup>13</sup>C



## 1-BENZÈNESULFONYL-2,3-DIHYDRO-1H-INDOLE (45)



Poudre beige

$C_{14}H_{13}NO_2S$

$Mr = 259,33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$F^\circ C = 129-130 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$

$R_f = 0,46 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$

### Méthode C5 :

A une solution de 4,7 mL (42 mmol) d'indoline et 5,85 mL de triéthylamine (42 mmol) dans 50 mL de dichloroéthane, ajouter goutte à goutte, à 0°C, 5,36 mL (42 mmol) de chlorure de benzènesulfonyle. Agiter 15 minutes à 0°C puis 1 heure à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Filtrer le milieu réactionnel et évaporer à sec.

Rdt : **quantitatif**

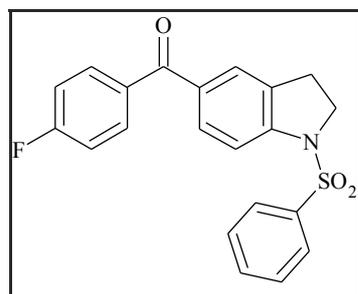
### IR (KBr), $\text{cm}^{-1}$ :

3056 (v  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ) ; 2969, 2937 (v  $\text{CH}_{\text{aliph.}}$ ) ; 1595, 1467 (v  $\text{C}=\text{C}_{\text{arom.}}$ ) ; 1343 ( $\nu_{\text{as}} \text{SO}_2$ ) ; 1233 (v C-N) ; 1166 ( $\nu_{\text{s}} \text{SO}_2$ )

### RMN $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ), $\delta$ (ppm), multiplicité, J :

2,92 (t, 2H,  $^3J=8,40\text{Hz}$ ,  $\text{H}^3$ ), 3,95 (t, 2H,  $^3J=8,40\text{Hz}$ ,  $\text{H}^2$ ), 7,01 (dd, 1H,  $^3J=7,00\text{Hz}$ ,  $^3J=7,25\text{Hz}$ ,  $\text{H}^5$ ), 7,20 (dd, 1H,  $^3J=7,00\text{Hz}$ ,  $^3J=7,51\text{Hz}$ ,  $\text{H}^6$ ), 7,25 (d, 1H,  $^3J=7,25\text{Hz}$ ,  $\text{H}^4$ ), 7,51 (d, 1H,  $^3J=7,51\text{Hz}$ ,  $\text{H}^7$ ), 7,60 (dd, 2H,  $^3J=^3J=7,30\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{9,11}$ ), 7,71 (t, 1H,  $^3J=7,30\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{10}$ ), 7,84 (d, 2H,  $^3J=7,30\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{8,12}$ )

**(1-BENZÈNESULFONYL-2,3-DIHYDRO-1H-INDOL-5-YL)(4-FLUOROPHÉNYL)MÉTHANONE (46)**



Poudre beige

$C_{21}H_{16}FNO_3S$   
 $M_r = 381,43 \text{ g.mol}^{-1}$   
 $F^\circ C = 97-98$  (éther  
diisopropylique)  
 $R_f = 0,42$  ( $CH_2Cl_2$ )

**Méthode A4 :**

A une suspension de 2,47 g (18,51 mmol/1,6 éq.) de chlorure d'aluminium dans 60 mL de dichlorométhane, ajouter 2,18 mL (18,51 mmol/1,6 éq.) de chlorure de 4-fluorobenzoyle. Agiter 1,25 heure à température ambiante puis ajouter goutte à goutte 3 g (11,57 mmol) de 1-benzènesulfonyl-2,3-dihydro-1H-indole (**45**) en solution dans 30 mL de dichlorométhane. Agiter 2 heures au reflux puis 72 heures à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par  $CH_2Cl_2$ .

Verser le milieu réactionnel sur un mélange eau/glacé/dichlorométhane. Extraire au dichlorométhane, laver avec une solution saturée en chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Triturer à froid le résidu avec de l'éther diisopropylique. Filtrer la poudre ainsi formée.

Rdt : **98%**

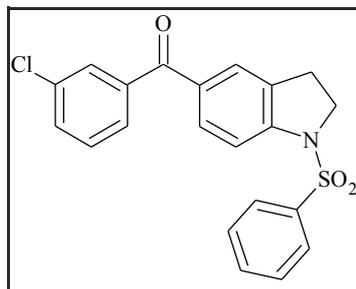
**IR (KBr),  $cm^{-1}$  :**

3066 (v  $CH_{arom.}$ ) ; 2978, 2885 (v  $CH_{aliph.}$ ) ; 1649 (v  $C=O$ ) ; 1599, 1483 (v  $C=C_{arom.}$ ) ; 1358 (v<sub>as</sub>  $SO_2$ ) ; 1282 (v  $C-N$ ) ; 1166 (v<sub>s</sub>  $SO_2$ ) ; 1096 (C-F)

**RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

3,09 (t, 2H,  $^3J=8,60\text{Hz}$ ,  $H^3$ ), 4,05 (t, 2H,  $^3J=8,60\text{Hz}$ ,  $H^2$ ), 7,40 (dd, 2H,  $^3J=^3J=8,55\text{Hz}$ ,  $H^{3'5'}$ ), 7,60-7,69 (m, 5H,  $H^{4,6,7}$   $H^{9,11}$ ), 7,76 (t, 1H,  $^3J=6,70\text{Hz}$ ,  $H^{10}$ ), 7,79 (dd, 2H,  $^3J=8,55\text{Hz}$ ,  $^4J_{HF}=5,60\text{Hz}$ ,  $H^{2'6'}$ ), 7,95 (d, 2H,  $^3J=7,02\text{Hz}$ ,  $H^{8,12}$ )

**(1-BENZÈNESULFONYL-2,3-DIHYDRO-1H-INDOL-5-YL)(3-CHLOROPHÉNYL)MÉTHANONE (47)**



Poudre marron



$$M_r = 397,89 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

F°C = 156-157 (éther diisopropylique)

$$R_f = 0,35 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$$

**Méthode A4:**

1-Benzènesulfonyl-2,3-dihydro-1H-indole (45) :	3 g (11,57 mmol/1 éq.)
Chlorure de 3-chlorobenzoyl :	2,37 mL (18,51 mmol/1,6 éq.)
AlCl <sub>3</sub> :	2,47 g (18,51 mmol/1,6 éq.)

Temps de réaction : 45 heures dont 21 heures à température ambiante et 24 heures au reflux.  
Triturer à froid le résidu avec de l'éther diisopropylique. Filtrer la poudre ainsi formée.  
Rdt : **84%**

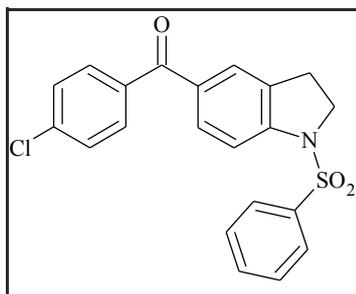
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3064 (ν CH<sub>arom.</sub>) ; 2947, 2885 (ν CH<sub>aliph.</sub>) ; 1649 (ν C=O) ; 1599, 1478 (ν C=C<sub>arom.</sub>) ; 1353 (ν<sub>as</sub> SO<sub>2</sub>) ; 1318, 1264 (ν C-N) ; 1173 (ν<sub>s</sub> SO<sub>2</sub>) ; 752 (ν C-Cl)

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

3,10 (t, 2H, <sup>3</sup>J=8,23Hz, H<sup>3</sup>), 4,05 (t, 2H, <sup>3</sup>J=8,23Hz, H<sup>2</sup>), 7,62-7,76 (m, 10H, H<sup>4,6,7</sup> H<sup>2'4'5'6'</sup> H<sup>9,10,11</sup>), 7,95 (d, 2H, <sup>3</sup>J=7,63Hz, H<sup>8,12</sup>)

**(1-BENZÈNESULFONYL-2,3-DIHYDRO-1H-INDOL-5-YL)(4-CHLOROPHÉNYL) (48)**



Poudre beige



$$M_r = 397,89 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$F^\circ C = 111-112 \text{ (éther}$$

diisopropylique)

$$R_f = 0,48 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$$

**Méthode A4 :**

1-Benzènesulfonyl-2,3dihydro-1H-indoline (45) :

4 g (15,42 mmol/1 éq.)

Chlorure de 4-chlorobenzoyle :

4,32 mL (24,67 mmol/1,6 éq.)

AlCl<sub>3</sub> :

3,29 g (24,67 mmol/1,6 éq.)

Temps de réaction : 1 nuit à température ambiante.

Triturer à froid le résidu avec de l'éther diisopropylique. Filtrer la poudre ainsi formée.

Rdt : **95%**

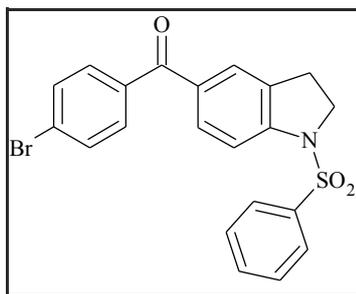
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3060 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2937 (v CH<sub>aliph.</sub>) ; 1648 (v C=O) ; 1595 (v C=C<sub>arom.</sub>) ; 1359 (v<sub>as</sub> SO<sub>2</sub>) ; 1280 (v C-N) ; 1168 (v<sub>s</sub> SO<sub>2</sub>) ; 758 (C-Cl)

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

3,09 (t, 2H, <sup>3</sup>J=8,55Hz, H<sup>3</sup>), 4,05 (t, 2H, <sup>3</sup>J=8,55Hz, H<sup>2</sup>), 7,61-7,76 (m, 10H, H<sup>4,6,7,9,10,11</sup> H<sup>2',6',3',5'</sup>), 7,95 (d, 2H, <sup>3</sup>J=7,32Hz, H<sup>8,12</sup>)

**(1-BENZÈNESULFONYL-2,3-DIHYDRO-1H-INDOL-5-YL)(4-BROMOPHÉNYL)MÉTHANONE (49)**



Poudre marron



$$M_r = 442,35 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$F^\circ\text{C} = 176-177 \text{ (éther}$$

diisopropylique)

$$R_f = 0,43 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$$

**Méthode A4 :**

1-Benzènesulfonyl-2,3-dihydro-1H-indole (**45**) :

3 g (11,57 mmol/1 éq.)

Chlorure de 4-bromobenzoyl :

4,06 mL (18,51 mmol/1,6 éq.)

AlCl<sub>3</sub> :

2,47 g (18,51 mmol/1,6 éq.)

Temps de réaction : 4,5 heures au reflux.

Triturer à froid le résidu avec de l'éther diisopropylique. Filtrer la poudre ainsi formée.

Rdt : **78%**

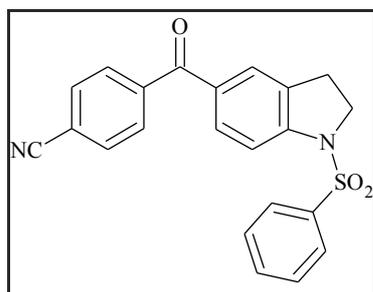
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3071 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2980 (v CH<sub>aliph.</sub>) ; 1650 (v C=O) ; 1583 (v C=C<sub>arom.</sub>) ; 1358 (v<sub>as</sub> SO<sub>2</sub>) ; 1260 (v C-N) ; 1168 (v<sub>s</sub> SO<sub>2</sub>) ; 570 (C-Br)

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

3,09 (t, 2H, <sup>3</sup>J=8,54Hz, H<sup>3</sup>), 4,05 (t, 2H, <sup>3</sup>J=8,54Hz, H<sup>2</sup>), 7,62-7,79 (m, 10H, H<sup>4,6,7,9,10,11</sup> H<sup>2'6'</sup> H<sup>3'5'</sup>), 7,95 (d, 2H, <sup>3</sup>J=7,32Hz, H<sup>8,12</sup>)

**4-[(1-BENZÈNESULFONYL-2,3-DIHYDRO-1H-INDOL-5-YL)CARBONYL]BENZONITRILE (50)**



Poudre beige

$C_{22}H_{16}N_2O_3S$   
 $M_r = 388,45 \text{ g.mol}^{-1}$   
 $F^\circ C = 152-153 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$   
 $R_f = 0,30 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$

**Méthode A4 :**

1-Benzènesulfonyl-2,3-dihydro-1H-indole (**45**) : 2 g (7,70 mmol/1 éq.)  
Chlorure de 4-cyanobenzoyl : 2,04 g (12,32 mmol/1,6 éq.)  
 $AlCl_3$  : 1,64 g (12,32 mmol/1,6 éq.)

Temps de réaction : 7,5 jours dont 4,5 jours au reflux et 3 jours température ambiante.  
Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane.  
Rdt : 44%

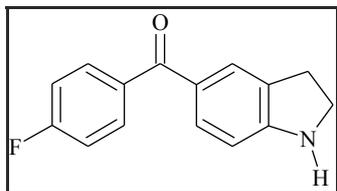
**IR (KBr),  $cm^{-1}$  :**

3060 (v  $CH_{arom.}$ ) ; 2978 (v  $CH_{aliph.}$ ) ; 2229 (v  $C\equiv N$ ) ; 1650 (v  $C=O$ ) ; 1602, 1481 (v  $C=C_{arom.}$ ) ;  
1362 (v<sub>as</sub>  $SO_2$ ) ; 1281 (v  $C-N$ ) ; 1172 (v<sub>s</sub>  $SO_2$ )

**RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

3,10 (t, 2H,  $^3J=8,55\text{Hz}$ ,  $H^3$ ), 4,06 (t, 2H,  $^3J=8,55\text{Hz}$ ,  $H^2$ ), 7,62-7,69 (m, 5H,  $H^{4,6,7} H^{9,11}$ ), 7,77 (t, 1H,  $^3J=7,02\text{Hz}$ ,  $H^{10}$ ), 7,83 (d, 2H,  $^3J=8,30\text{Hz}$ ,  $H^{3'5'}$ ), 7,95 (d, 2H,  $^3J=7,30\text{Hz}$ ,  $H^{8,12}$ ), 8,04 (d, 2H,  $^3J=8,30\text{Hz}$ ,  $H^{2'6'}$ )

**(2,3-DIHYDRO-1H-INDOL-5-YL)(4-FLUOROPHÉNYL)MÉTHANONE (51)**



19/1)

Poudre rouge clair



$$M_r = 241,27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$F^\circ C = 133-134 (\text{EtO}_2)$$

$$R_f = 0,64 (\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs.} :$$

**Méthode G3 :**

Dans 2 mL d'acide sulfurique (solution aqueuse 80%), ajouter 1 g (2,62 mmol) de (1-benzènesulfonyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)(4-fluorophényl)méthanone (**46**). Agiter et chauffer à 110°C pour solubiliser le produit puis à 120°C (temps de montée en température : 10 minutes). Le suivi de la réaction s'effectue alors par CCM sur silice en éluant par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs. (19/1).

Après un retour à température ambiante, verser le milieu réactionnel sur 25 mL d'eau. Ajouter de l'eau et 35 mL de soude (solution aqueuse 25%) pour obtenir une solution alcaline pH 9. Extraire à l'éther diéthylique, laver à l'eau puis avec une solution saturée en chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Rdt : **quantitatif**

**Méthode G4 :**

Dans un ballon surmonté d'un reflux à air, placer 1 g (2,62 mmol) de (1-benzènesulfonyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)(4-fluorophényl)méthanone (**46**) et 2 mL d'acide sulfurique (solution aqueuse 80%). Agiter sous irradiation micro-ondes en programmant : 5 minutes/90°C/40W.

Ajouter de l'eau et 35 mL de soude (solution aqueuse 25%) pour obtenir une solution alcaline pH 9. Extraire à l'éther diéthylique, laver à l'eau puis avec une solution saturée en chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Rdt : **98%**

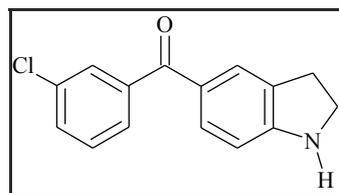
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3303 (v NH) ; 3060 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2879 (v CH<sub>aliph.</sub>) ; 1600 (v C=O) ; 1584 (v C=C<sub>arom.</sub>) ; 1290 (v C-N) ; 1091 (v C-F)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

2,99 (t, 2H,  $^3J=8,60\text{Hz}$ , H<sup>3</sup>), 3,57 (t, 2H,  $^3J=8,60\text{Hz}$ , H<sup>2</sup>), 6,48 (d, 1H,  $^3J=8,40\text{Hz}$ , H<sup>7</sup>), 6,64 (s, 1H, NH), 7,33 (dd, 2H,  $^3J=^3J=8,80\text{Hz}$ , H<sup>3'5'</sup>), 7,40 (dd, 1H,  $^3J=8,40\text{Hz}$ ,  $^4J=2,00\text{Hz}$ , H<sup>6</sup>), 7,47 (s, 1H, H<sup>4</sup>), 7,68 (dd, 2H,  $^3J=8,80\text{Hz}$ ,  $^4J_{\text{HF}}=5,60\text{Hz}$ , H<sup>2'6'</sup>)

**(3-CHLOROPHÉNYL)(2,3-DIHYDRO-1H-INDOL-5-YL)MÉTHANONE (52)**



Poudre ocre

$C_{15}H_{12}ClNO$

$M_r = 257,72 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$F^\circ C = 136-137 \text{ (Et}_2\text{O)}$

$R_f = 0,66 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs. :}$

19/1)

**Méthode G4 :**

Dérivé indolinique protégé (**47**) :

1 g (2,51 mmol)

$H_2SO_4$  (80%) :

2 mL

Programme : 5 minutes/90°C/40W

Rdt : **quantitatif**

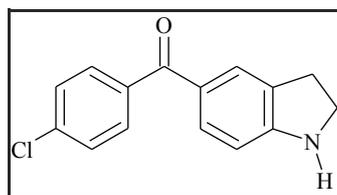
**IR (KBr),  $cm^{-1}$  :**

3300 (v NH) ; 3056 (v  $CH_{\text{arom.}}$ ) ; 2921, 2881 (v  $CH_{\text{aliph.}}$ ) ; 1626 (v C=O) ; 1568, 1446 (v  $C=C_{\text{arom.}}$ ) ; 1295 (v C-N) ; 748 (v C-Cl)

**RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

3,03 (t, 2H,  $^3J=8,50\text{Hz}$ ,  $H^3$ ), 3,62 (t, 2H,  $^3J=8,50\text{Hz}$ ,  $H^2$ ), 6,51 (d, 1H,  $^3J=7,92\text{Hz}$ ,  $H^7$ ), 6,77 (s, 1H, NH), 7,43 (d, 1H,  $^3J=7,92\text{Hz}$ ,  $H^6$ ), 7,50 (s, 1H,  $H^4$ ), 7,55-7,60 (m, 3H,  $H^{4'5'6'}$ ), 7,66 (s, 1H,  $H^2'$ )

(4-CHLOROPHÉNYL)(2,3-DIHYDRO-1H-INDOL-5-YL)MÉTHANONE (53)



Poudre ocre

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClNO

$M_r = 257,72 \text{ g.mol}^{-1}$

F°C = 146-147 (Et<sub>2</sub>O)

R<sub>f</sub> = 0,25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Méthode G4 :**

Dérivé indolinique protégé (48) : 1 g (2,51 mmol)

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (80%) : 2 mL

Programme : 5 minutes/90°C/40W

Rdt : 85%

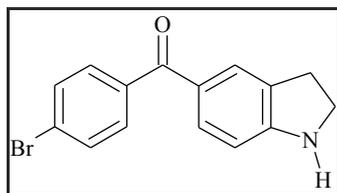
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3305 (v NH) ; 3072 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2937, 2865 (v CH<sub>aliph.</sub>) ; 1610 (v C=O) ; 1579 (v C=C<sub>arom.</sub>) ;  
1287 (v C-N) ; 755 (v C-Cl)

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

3,03 (t, 2H, <sup>3</sup>J=8,55Hz, H<sup>3</sup>), 3,61 (t, 2H, <sup>3</sup>J=8,55Hz, H<sup>2</sup>), 6,51 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8,10Hz, H<sup>7</sup>), 6,73 (s, 1H, NH), 7,44 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=8,10Hz, <sup>4</sup>J=1,83Hz, H<sup>6</sup>), 7,50 (s, 1H, H<sup>4</sup>), 7,60 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,55Hz, H<sup>3'5</sup>), 7,65 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,55Hz, H<sup>2'6'</sup>)

**(4-BROMOPHÉNYL)(2,3-DIHYDRO-1H-INDOL-5-YL)MÉTHANONE (54)**



Poudre grise

$C_{15}H_{12}BrNO$

$M_r = 302,18 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^{\circ}C = 148-149 \text{ (Et}_2\text{O)}$

$R_f = 0,24 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$

**Méthode G4 :**

Dérivé indolinique protégé (**49**) : 2 g (4,29 mmol)

$H_2SO_4$  (80%) : 4 mL

Programme : 5 minutes/90°C/40W

Rdt : **95%**

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

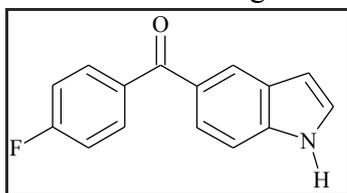
3312 (v NH) ; 3060 (v  $CH_{arom.}$ ) ; 2924 (v  $CH_{aliph.}$ ) ; 1636 (v C=O) ; 1589, 1503, 1442 (v  $C=C_{arom.}$ ) ; 1281 (v C-N) ; 576 (v C-Br)

**RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

3,02 (t, 2H,  $^3J=8,54\text{Hz}$ ,  $H^3$ ), 3,61 (t, 2H,  $^3J=8,54\text{Hz}$ ,  $H^2$ ), 6,50 (d, 1H,  $^3J=8,22\text{Hz}$ ,  $H^7$ ), 6,74 (s, 1H, NH), 7,43 (d, 1H,  $^3J=8,22\text{Hz}$ ,  $H^6$ ), 7,49 (s, 1H,  $H^4$ ), 7,56 (d, 2H,  $^3J=7,95\text{Hz}$ ,  $H^{3'5'}$ ), 7,74 (d, 2H,  $^3J=7,95\text{Hz}$ ,  $H^{2'6'}$ )

**(4-FLUOROPHÉNYL)(1H-INDOL-5-YL)MÉTHANONE (55)**

Poudre grise



$C_{15}H_{10}FNO$

$M_r = 239,25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$F^\circ C = 146-147 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$

$F^\circ C \text{ (lit. }^{75b}) = 154-156 \text{ (Ether diisopropylique)}$

$R_f = 0,26 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$

**Méthode H1 :**

Dans 40 mL de dichlorométhane, ajouter 0,50 mg (2,07 mmol) de (2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)(4-fluorophényl)méthanone (**51**) et 1,62 g (18,63 mmol/9 éq.) d'oxyde de manganèse. Agiter une nuit à 40°C. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Après un retour à température ambiante, filtrer le milieu réactionnel sur Célite. Evaporer à sec.

Rdt : **quantitatif**

**Méthode H2 :**

Dans 20 mL de toluène, ajouter 0,50 mg (2,07 mmol) de (2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)(4-fluorophényl)méthanone (**51**) et 470 mg (2,07 mmol) de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone. Agiter 15 heures au reflux. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs. (19/1).

Après un retour à température ambiante, évaporer le solvant. Reprendre le résidu par du dichlorométhane, laver avec une solution de soude (1M) puis avec de l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Rdt : **91%**

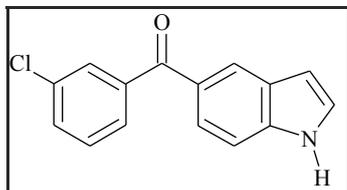
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3247 (v NH) ; 3033 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 1606 (v C=O) ; 1499 (v C=C<sub>arom.</sub>) ; 1094 (v C-F)

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

6,65 (s, 1H, H<sup>3</sup>), 7,42 (dd, 2H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J<sub>HF</sub>=8,54Hz, H<sup>3'5'</sup>), 7,54 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=2,75Hz, H<sup>2</sup>), 7,53-7,64 (m, 2H, H<sup>6,7</sup>), 7,84 (dd, 2H, <sup>3</sup>J=8,54Hz, <sup>4</sup>J<sub>HF</sub>=5,60Hz, H<sup>2'6'</sup>), 8,02 (s, 1H, H<sup>4</sup>), 11,59 (s, 1H, NH)

**(3-CHLOROPHÉNYL)(1H-INDOL-5-YL)MÉTHANONE (56)**



Poudre marron

C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ClNO

$M_r = 255,71 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

F°C = 182-183 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

R<sub>f</sub> = 0,31 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Méthode H1 :**

(3-Chlorophényl)(2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)méthanone (**52**) : 369 mg (1,43 mmol/1 éq.)

MnO<sub>2</sub> : 1,24 g (14,30 mmol/10 éq.)

Temps de réaction : 1 nuit à 40°C.

Rdt : **99%**

**Méthode H2 :**

(3-Chlorophényl)(2,3-dihydro-1H-indol-5-yl) méthanone (**52**) : 455 mg (1,77 mmol/1 éq.)

DDQ : 401 mg (1,77 mmol/1 éq.)

Temps de réaction : 1 nuit au reflux.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

Rdt : **69%**

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

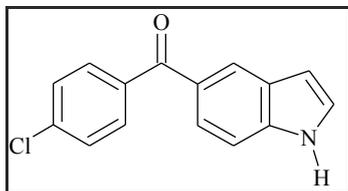
3327 (v NH) ; 3060 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 1639 (v C=O) ; 1593, 1419 (v C=C<sub>arom.</sub>) ; 749 (v C-Cl)

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

6,66 (s, 1H, H<sup>3</sup>), 7,54 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=2,75Hz, H<sup>2</sup>), 7,59 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=8,00Hz, H<sup>5</sup>), 7,63 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8,51Hz, H<sup>7</sup>), 7,64 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=8,51Hz, <sup>4</sup>J=1,89Hz, H<sup>6</sup>), 7,68 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J=8,00Hz, <sup>4</sup>J=<sup>4</sup>J=1,26Hz, H<sup>4</sup>), 7,73-7,75 (m, 2H, H<sup>2'6</sup>), 8,04 (s, 1H, H<sup>4</sup>), 11,60 (s, 1H, NH)

**(4-CHLOROPHÉNYL)(1H-INDOL-5-YL)MÉTHANONE (57)**

Poudre marron



$C_{15}H_{10}ClNO$

$Mr = 255,71 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$F^{\circ}C = 159-160 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$

$F^{\circ}C \text{ (litt. }^{75b}) = 130-132 \text{ (Ether diisopropylique)}$

$R_f = 0,28 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$

**Méthode H1 :**

(4-Chlorophényl)(2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)méthanone (**53**) : 303 mg (1,18 mmol/1 éq.)  
MnO<sub>2</sub> : 1,23 g (14,16 mmol/12 éq.)

Temps de réaction : 1 nuit à 40°C.

Rdt : **99%**

**Méthode H2 :**

(4-Chlorophényl)(2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)méthanone (**53**) : 662 mg (2,57 mmol/1 éq.)  
DDQ : 583 mg (2,57 mmol/1 éq.)

Temps de réaction : 1 nuit au reflux.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

Rdt : **61%**

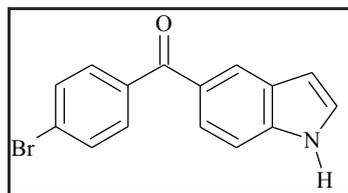
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3397 (v NH) ; 3060 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 1646 (v C=O) ; 1592 (v C=C<sub>arom.</sub>) ; 751 (v C-Cl)

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

6,65 (d, 1H, <sup>3</sup>J=2,75Hz, H<sup>3</sup>), 7,54 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=2,75Hz, H<sup>2</sup>), 7,60 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8,20Hz, H<sup>7</sup>),  
7,64 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=8,20Hz, <sup>4</sup>J=1,80Hz, H<sup>6</sup>), 7,66 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,55Hz, H<sup>3'5'</sup>), 7,77 (d, 2H,  
<sup>3</sup>J=8,55Hz, H<sup>2'6'</sup>), 8,03 (s, 1H, H<sup>4</sup>), 11,60 (s, 1H, NH)

**4-BROMOPHÉNYL)(1H-INDOL-5-YL)MÉTHANONE (58)**



Poudre beige

$C_{15}H_{10}BrNO$

$M_r = 300,17 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^{\circ}C = 79-80 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$

$R_f = 0,27 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$

**Méthode H1 :**

(4-Bromophényl)(2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)méthanone (**54**) : 1,21 mg (4 mmol/1 éq.)

$MnO_2$  : 4,17 g (48 mmol/12 éq.)

Temps de réaction : 1 nuit à 40°C.

Rdt : **73%**

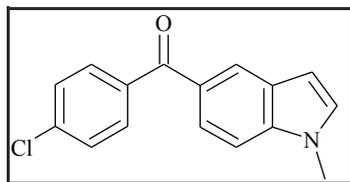
**IR (KBr),  $cm^{-1}$  :**

3256 (v NH) ; 3060 (v  $CH_{arom.}$ ) ; 1634 (v C=O) ; 1585 (v  $C=C_{arom.}$ ) ; 1280 (v C-N) ; 756 (v C-Br)

**RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

6,65 (s, 1H,  $H^3$ ), 7,54 (s, 1H,  $H^2$ ), 7,60 (d, 2H,  $^3J=8,52\text{Hz}$ ,  $H^{6,7}$ ), 7,69 (d, 2H,  $^3J=8,00\text{Hz}$ ,  $H^{3,5}$ ), 7,81 (d, 2H,  $^3J=8,00\text{Hz}$ ,  $H^{2,6}$ ), 8,03 (s, 1H,  $H^4$ ), 11,60 (s, 1H, NH)

**(4-CHLOROPHÉNYL)(1-MÉTHYL-1H-INDOL-5-YL)MÉTHANONE (59)**



Liquide orange

$C_{16}H_{12}ClNO$

$M_r = 269,74 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$R_f = 0,52 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

**Méthode C6 :**

Dans 15 mL de diméthylsulfoxyde, ajouter 92 mg (2,30 mmol/2 éq.) d'hydrure de sodium (60% dans l'huile minérale) préalablement filtré et lavé avec de l'éther diéthylique. Agiter 10 minutes à température ambiante. Ajouter progressivement 294 mg (1,15 mmol) de (4-chlorophényl)(1H-indol-5-yl)méthanone (**57**). Agiter 1 heure à température ambiante. Ajouter 0,15 mL (2,30 mmol/2 éq.) d'iodure de méthyle et agiter 1 heure à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Ajouter au milieu réactionnel de l'eau. Extraire au dichlorométhane, laver avec de l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Rdt : **95%**

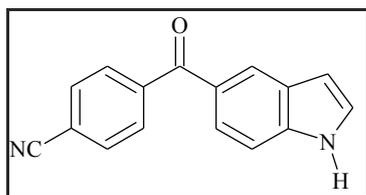
**IR (NaCl),  $\text{cm}^{-1}$  :**

3060 (v  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ) ; 2967 (v  $\text{CH}_{\text{aliph.}}$ ) ; 1643 (v  $\text{C=O}$ ) ; 1506 (v  $\text{C=C}_{\text{arom.}}$ ) ; 742 (v  $\text{C-Cl}$ )

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

3,86 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6,62 (d, 1H,  $^3\text{J}=2,74\text{Hz}$ ,  $\text{H}^3$ ), 7,48 (d, 1H,  $^3\text{J}=2,74\text{Hz}$ ,  $\text{H}^2$ ), 7,58-7,64 (m, 4H,  $\text{H}^{6,7}$   $\text{H}^{3'5'}$ ), 7,73 (d, 2H,  $^3\text{J}=8,24\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{2'6'}$ ), 7,99 (s, 1H,  $\text{H}^4$ )

#### 4-(1H-INDOL-5-YLCARBONYL)BENZONITRILE (60)



Poudre beige

$C_{16}H_{10}N_2O$

$M_r = 246,27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$F^\circ\text{C} = 185-186 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

$R_f = 0,25 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

#### Méthode I1 :

Dans 15 mL de *N,N*-diméthylformamide sous atmosphère d'azote, placer 0,83 g (2,75 mmol) de (4-bromophényl)(1*H*-indol-5-yl)méthanone (**58**), 194 mg (1,65 mmol/0,6 éq.) de cyanure de zinc et 127 mg (0,11 mmol/4% éq.) de palladium tétrakis(triphénylphosphine). Agiter 5 heures à 80°C. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Après un retour à température ambiante, ajouter 30 mL de toluène. Laver avec une solution d'hydroxyde d'ammonium (2M) puis avec une solution saturée en chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

Rdt : **46%**

#### Méthode I2 :

Dans un tube spécial micro-ondes, placer 500 mg (1,66 mmol) de (4-bromophényl)(1*H*-indol-5-yl)méthanone (**141**), 195 mg (1,66 mmol) de cyanure de zinc 57 mg (0,05 mmol/3% éq.) de palladium tétrakis(triphénylphosphine) et 2 mL de *N,N*-diméthylformamide.

Faire passer un courant d'azote puis sceller le tube. Agiter sous irradiation micro-ondes en programmant : 4 minutes/153°C/60W.

Diluer le milieu réactionnel avec de l'acétate d'éthyle. Laver à l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

Rdt : **68%**

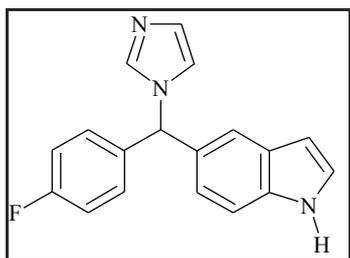
#### IR (KBr), $\text{cm}^{-1}$ :

3380 (v NH) ; 3268 (v  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ) ; 2223 (v  $\text{C}\equiv\text{N}$ ) ; 1644 (v  $\text{C}=\text{O}$ ) ; 1592, 1423 (v  $\text{C}=\text{C}_{\text{arom.}}$ )

#### RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ (ppm), multiplicité, J :

6,66 (d, 1H,  $^3\text{J}=2,73\text{Hz}$ ,  $\text{H}^3$ ), 7,55 (dd, 1H,  $^3\text{J}=\text{H}^3$ ,  $^3\text{J}=2,73\text{Hz}$ ,  $\text{H}^2$ ), 7,58 (d, 1H,  $^3\text{J}=8,58\text{Hz}$ ,  $\text{H}^7$ ), 7,66 (dd, 1H,  $^3\text{J}=8,58\text{Hz}$ ,  $^4\text{J}=1,68\text{Hz}$ ,  $\text{H}^6$ ), 7,88 (d, 2H,  $^3\text{J}=8,46\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{3'5'}$ ), 8,02 (s, 1H,  $\text{H}^4$ ), 8,08 (d, 2H,  $^3\text{J}=8,46\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{2'6'}$ ), 11,61 (s, 1H, NH)

**5-[(4-FLUOROPHÉNYL)(1H-IMIDAZOL-1-YL)MÉTHYL]-1H-INDOLE (61)**



Poudre beige



$$M_r = 291,33 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$F^\circ C = 172-173 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs. :}$$

19/1)

$$R_f = 0,16 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs. : 19/1)}$$

**Méthodes D, E2 :**

A une solution de 430 mg (1,80 mmol) de (4-fluorophényl)(1H-indol-5-yl)méthanone (**55**) dans 25 mL de méthanol, ajouter progressivement 204 mg (5,40 mmol/3 éq.) de borohydrure de sodium. La réaction est exothermique et effervescente. Agiter 1,5 heure à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Ajouter au milieu réactionnel de l'eau. Extraire à l'éther diéthylique et laver à l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Mettre 434 mg (1,80 mmol) de l'alcool (**55**-alcool) ainsi obtenu en solution dans 25 mL d'acétonitrile et ajouter 379 mg (2,34 mmol/1,3 éq.) de 1,1'-carbonyldiimidazole. Agiter 4 jours à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH abs. (19/1).

Évaporer le solvant. Reprendre le résidu par de l'eau. Extraire au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **39%**

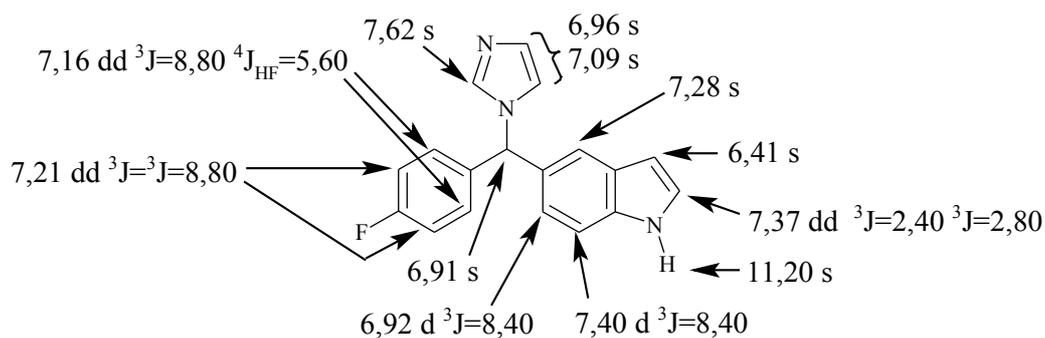
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3398 (ν NH) ; 3093 (ν CH<sub>arom.</sub>) ; 1599, 1495 (ν C=C<sub>arom.</sub> et ν C=N) ; 1225 (ν C-N) ; 1078 (C-F)

**SM m/z :**

224 (M<sup>+</sup>-67)

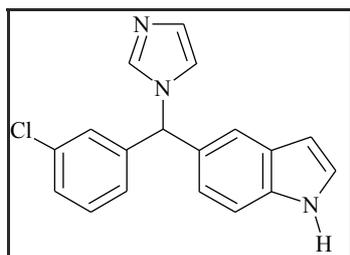
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN  ${}^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J (Hz) :**

$63,21$  (CH),  $101,32$  ( $\text{C}^3$ ),  $111,67$  ( $\text{C}^7$ ),  $115,32$  (d, 2C,  ${}^2J_{CF}=21\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{3'5'}$ ),  $119,20$  ( $\text{C}^{\text{b ou c}}$ ),  $119,48$  ( $\text{C}^4$ ),  $121,15$  ( $\text{C}^6$ ),  $126,20$  ( $\text{C}^2$ ),  $127,52$  ( $\text{C}^{4a}$ ),  $128,49$  ( $\text{C}^{\text{b ou c}}$ ),  $129,60$  (d, 2C,  ${}^3J_{CF}=8,25\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{2'6'}$ ),  $130,14$  ( $\text{C}^5$ ),  $135,27$  ( $\text{C}^{7a}$ ),  $137,10$  ( $\text{C}^a$ ),  $137,24$  (d, 1C,  ${}^4J_{CF}=3,01\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{1'}$ ),  $161,41$  (d, 1C,  ${}^1J_{CF}=242\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{4'}$ )

**5-[(3-CHLOROPHÉNYL)(1H-IMIDAZOL-1-YL)MÉTHYL]-1H-INDOLE (62)**



Poudre beige



$$Mr = 307,79 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$F^{\circ}C = 83-84$$

$$(CH_2Cl_2/EtOH_{abs.} : 19/1)$$

$$R_f = 0,29 (CH_2Cl_2/EtOH_{abs.} :$$

19/1)

**Méthodes D, E2 :**

(3-Chlorophényl)(1H-indol-5-yl)méthanone ( <b>56</b> ) :	230 mg (0,90 mmol/1 éq.)
NaBH <sub>4</sub> :	136 mg (3,60 mmol/4 éq.)
Alcool intermédiaire :	232 mg (0,90 mmol/1 éq.)
CDI :	146 mg (0,90 mmol/1 éq.)

Temps de réaction : 72 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **35%**

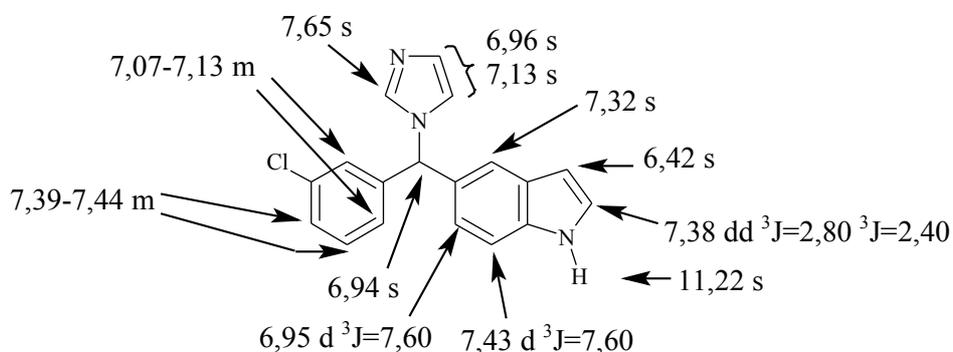
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3421 (v NH) ; 3120 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 1583, 1477 (v C=C<sub>arom.</sub> et v C=N) ; 744 (v C-Cl)

**SM m/z :**

241,40 (M<sup>+</sup>-67) ; 239,60 (M<sup>+</sup>-67)

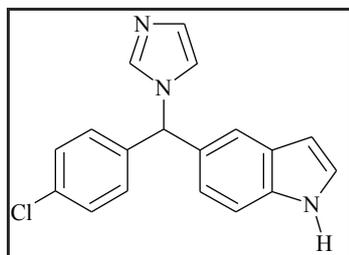
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm) :**

63,26 (CH), 101,37 (C<sup>3</sup>), 111,76 (C<sup>7</sup>), 119,24 (C<sup>b ou c</sup>), 119,79 (C<sup>4</sup>), 121,29 (C<sup>6</sup>), 126,17 (C<sup>2' ou 6'</sup>), 126,30 (C<sup>2</sup>), 127,15 (C<sup>2' ou 6'</sup>), 127,52 (C<sup>4a</sup>), 127,59 (C<sup>4'</sup>), 128,61 (C<sup>b ou c</sup>), 129,51 (C<sup>5</sup>), 130,49 (C<sup>5'</sup>), 133,22 (C<sup>3'</sup>), 135,31 (C<sup>7a</sup>), 137,17 (C<sup>a</sup>), 143,66 (C<sup>1'</sup>)

**5-[(4-CHLOROPHÉNYL)(1H-IMIDAZOL-1-YL)MÉTHYL]-1H-INDOLE (63)**



19/1)

Poudre beige

C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>

Mr = 307,79 g.mol<sup>-1</sup>

F°C = 172-173 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs.)

: 19/1)

R<sub>f</sub> = 0,22 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs. :

**Méthodes D, E2 :**

(4-Chlorophényl)(1H-indol-5-yl)méthanone ( <b>57</b> ) :	360 mg (1,41 mmol/1 éq.)
NaBH <sub>4</sub> :	107 mg (2,82 mmol/2 éq.)
Alcool intermédiaire :	363 mg (1,41 mmol/1 éq.)
CDI :	342 mg (2,11 mmol/1,5 éq.)

Temps de réaction : 40 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **53%**

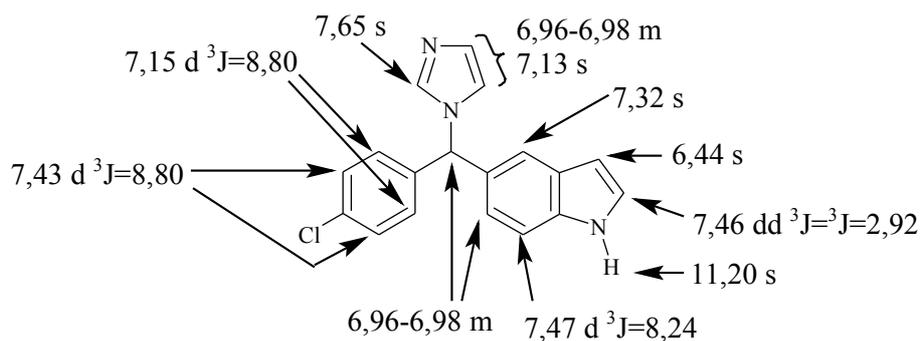
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3449 (ν NH) ; 3120 (ν CH<sub>arom.</sub>) ; 1490 (ν C=C<sub>arom.</sub> et ν C=N) ; 1231 (ν C-N) ; 785 (ν C-Cl)

**SM m/z :**

307,80 (M<sup>+</sup>) ; 238,20 (M<sup>+</sup>-68)

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN  $^{13}\text{C}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité :**

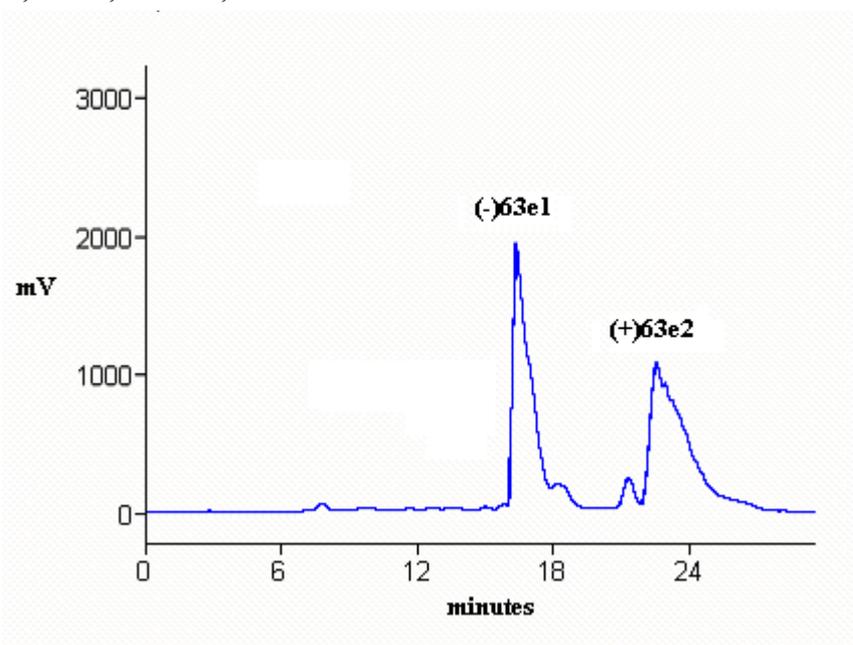
63,49 (CH), 101,60 ( $\text{C}^3$ ), 111,97 ( $\text{C}^7$ ), 119,46 ( $\text{C}^{\text{b ou c}}$ ), 119,91 ( $\text{C}^4$ ), 121,48 ( $\text{C}^6$ ), 126,49 ( $\text{C}^2$ ), 127,78 ( $\text{C}^{4\text{a}}$ ), 128,77 (s, 3C,  $\text{C}^{\text{b ou c}}$   $\text{C}^{3'5'}$ ), 129,60 (s, 2C,  $\text{C}^{2'6'}$ ), 130,05 ( $\text{C}^5$ ), 132,45 ( $\text{C}^4$ ), 135,55 ( $\text{C}^{7\text{a}}$ ), 137,35 ( $\text{C}^{\text{a}}$ ), 140,33 ( $\text{C}^1$ )

**Résolution chirale par CLHP :**

Les conditions opératoires de séparation sont indiquées ci-dessous :

Phase mobile	$\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$ (95/5)
Débit	10 mL/min
Détection	UV 250 nm
Echantillon	1,5 mg/mL dans la PM, 5 mL

Les temps de rétention (minutes) des deux énantiomères **(-)**63e1 et **(+)**63e2 sont, respectivement, de 16,05 et 21,6.



Caractéristiques physico-chimiques de (-)**63e1** et (+)**63e2** :

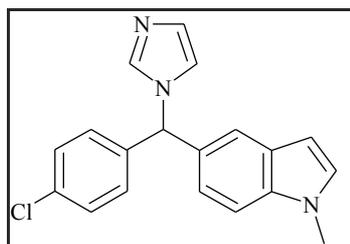
**63e1** : poudre blanche, F°C = 190-191 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs. : 19/1)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -76,9 \text{ (c = 0,052, CHCl}_3\text{)}$$

**63e2** : poudre blanche, F°C = 181-182 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs. : 19/1)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +50,9 \text{ (c = 0,059, CHCl}_3\text{)}$$

**5-[(4-CHLOROPHÉNYL)(1H-IMIDAZOL-1-YL)MÉTHYL]-1-MÉTHYL-1H-INDOLE (64)**



Pâte beige

$C_{19}H_{16}ClN_3$

$M_r = 321,82 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$F^\circ C = 75-76 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs.}$

: 19/1)

$R_f = 0,30 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs. :}$

19/1)

**Méthodes D, E2 :**

(4-Chlorophényl)(1-méthyl-1H-indol-5-yl)méthanone (**59**) : 590 mg (2,18mmol/1 éq.)  
NaBH<sub>4</sub> : 330 mg (8,72 mmol/4 éq.)  
Alcool intermédiaire : 592 mg (2,18 mmol/1 éq.)  
CDI : 353 mg (2,18 mmol/1 éq.)

Temps de réaction : 21 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **30%**

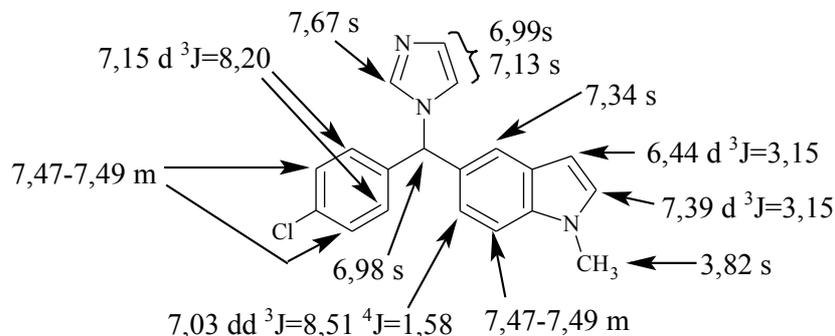
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3091 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2916 (v CH<sub>aliph.</sub>) ; 1654, 1489 (v C=C<sub>arom.</sub> et v C=N) ; 731 (v C-Cl)

**SM m/z :**

255,20 [<sup>37</sup>Cl] et 253,20 [<sup>35</sup>Cl] (M<sup>+</sup>-67)

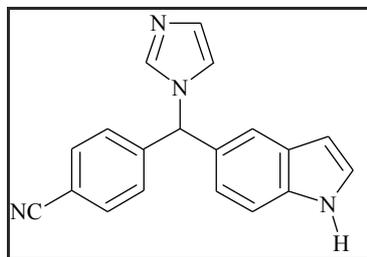
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN <sup>13</sup>C (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité :**

32,74 (CH<sub>3</sub>), 63,76 (CH), 100,84 (C<sup>3</sup>), 110,30 (C<sup>7</sup>), 119,45 (C<sup>b ou c</sup>), 120,15 (C<sup>4</sup>), 121,52 (C<sup>6</sup>), 128,11 (C<sup>4a</sup>), 128,76 (s, 3C, C<sup>b ou c</sup> C<sup>3'5'</sup>), 129,59 (s, 2C, C<sup>2'6'</sup>), 130,20 (C<sup>5</sup>), 130,76 (C<sup>2</sup>), 132,47 (C<sup>4'</sup>), 136,05 (C<sup>7a</sup>), 137,33 (C<sup>a</sup>), 140,22 (C<sup>1'</sup>)

**4-[(1H-IMIDAZOL-1-YL)(1H-INDOL-5-YL)MÉTHYL]BENZONITRILE (65)**



Poudre blanche

C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>

*M*<sub>r</sub> = 298,35 g.mol<sup>-1</sup>

F<sup>°</sup>C = 92-93

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs. : 19/1)

R<sub>f</sub> = 0,39 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs. :

19/1)

**Méthodes D, E2 :**

4-(1H-Indol-5-ylcarbonyl)benzotrile (**60**) : 250 mg (1,01 mmol/1 éq.)  
NaBH<sub>4</sub> : 76 mg (2,02 mmol/2 éq.)  
Alcool intermédiaire : 230 mg (0,93 mmol/1 éq.)  
CDI : 453 mg (2,79 mmol/3 éq.)

Temps de réaction : 23 heures dont 18 heures à température ambiante puis 5 heures à 50°C.  
Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **54%**

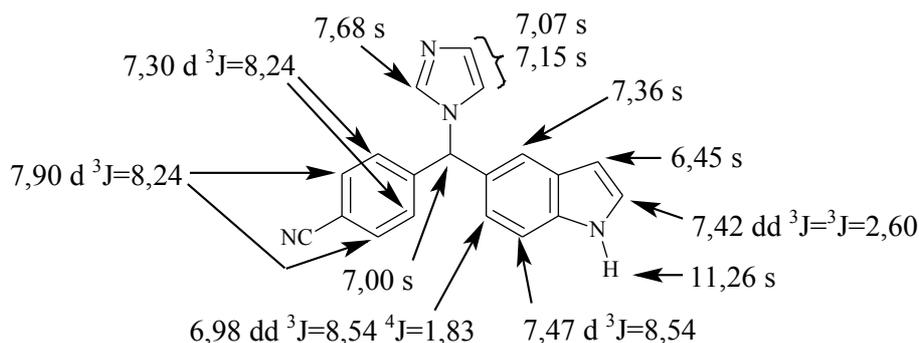
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3400 (v NH) ; 3126 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2229 (v C≡N) ; 1610, 1493 (v C=C<sub>arom.</sub> et v C=N) ; 1228 (v C-N)

**SM m/z :**

230 (M<sup>+</sup>-67)

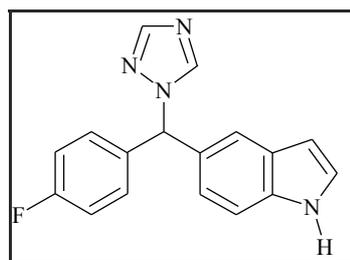
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN <sup>13</sup>C (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité :**

63,69 (CH), 101,59 (C<sup>3</sup>), 110,57 (C<sup>4</sup>), 112,05 (C<sup>7</sup>), 118,78 (CN), 119,41 (C<sup>b ou c</sup>), 120,27 (C<sup>4</sup>), 121,63 (C<sup>6</sup>), 126,57 (C<sup>2</sup>), 127,78 (C<sup>4a</sup>), 128,50 (s, 2C, C<sup>2'6'</sup>), 128,92 (C<sup>b ou c</sup>), 129,35 (C<sup>5</sup>), 132,75 (s, 2C, C<sup>3'5'</sup>), 135,59 (C<sup>7a</sup>), 137,39 (C<sup>a</sup>), 146,82 (C<sup>1</sup>)

**5-[(4-FLUOROPHÉNYL)(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-YL)MÉTHYL]-1H-INDOLE (66)**



19/1)

Poudre blanche

C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>4</sub>

Mr = 292,32 g.mol<sup>-1</sup>

F°C = 84-85 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs.

: 19/1)

R<sub>f</sub> = 0,12 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs. :

**Méthodes D, F1 :** échec

**Méthodes D, F2 :**

A une solution de 0,50 g (2,09 mmol) de (4-fluorophényl)(1H-indol-5-yl)méthanone (**55**) dans 30 mL de méthanol, ajouter progressivement 316 mg (8,36 mmol/4 éq.) de borohydrure de sodium. La réaction est exothermique et effervescente. Agiter 4 heures à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH abs. (19/1).

Ajouter au milieu réactionnel de l'eau. Extraire à l'éther diéthylique, laver à l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Mettre 468 mg (1,94 mmol) de l'alcool (**55**-alcool) ainsi obtenu en solution dans 25 mL DE tétrahydrofurane et ajouter 318 mg (1,94 mmol/1 éq.) de 1,1'-carbonyl-di-(1H-1,2,4-triazole). Agiter sous atmosphère d'azote 6 heures à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs. (19/1). On observe également un changement total de couleur du milieu réactionnel (passage du jaune à l'orange).

Evaporer le solvant. Prendre le résidu par de l'eau. Extraire au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **25%**

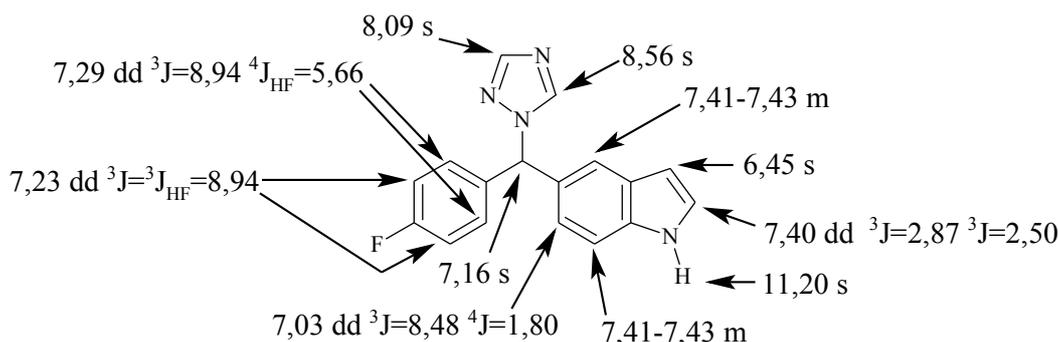
**IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$  :**

3380 (v NH) ; 3043 (v  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ) ; 1607, 1508 (v  $\text{C}=\text{C}_{\text{arom.}}$  et v  $\text{C}=\text{N}$ ) ; 1221 (v C-N) ; 1068 (C-F)

**SM m/z :**

291,70 ( $\text{M}^+$ ) ; 290,75 ( $\text{M}^+$ )

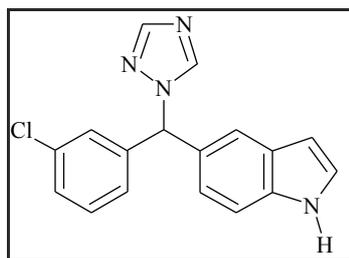
**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN  $^{13}\text{C}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

65,93 (CH), 101,66 ( $\text{C}^3$ ), 111,90 ( $\text{C}^7$ ), 115,17 (d, 2C,  $^2J_{\text{CF}}=21\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{3'5'}$ ), 120,04 ( $\text{C}^4$ ), 121,52 ( $\text{C}^6$ ), 126,52 ( $\text{C}^2$ ), 127,70 ( $\text{C}^{4a}$ ), 129,57 ( $\text{C}^5$ ), 130,24 (d, 2C,  $^3J_{\text{CF}}=8,64\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{2'6'}$ ), 135,64 ( $\text{C}^{7a}$ ), 136,58 ( $\text{C}^1$ ), 144,48 ( $\text{C}^a$ ), 152,04 ( $\text{C}^b$ ), 161,50 (d, 1C,  $^1J_{\text{CF}}=241\text{Hz}$ ,  $\text{C}^4$ )

**5-[(3-CHLOROPHÉNYL)(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-YL)MÉTHYL]-1H-INDOLE (67)**



19/1)

Poudre violette

$C_{17}H_{13}ClN_4$

$Mr = 308,78 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 73-74 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs.}$

: 19/1)

$R_f = 0,39 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs. :}$

**Méthodes D, F2 :**

(3-Chlorophényl)(1H-indol-5-yl)méthanone ( <b>56</b> ) :	344 mg (1,34 mmol/1 éq.)
NaBH <sub>4</sub> :	203 mg (5,36 mmol/4 éq.)
Alcool intermédiaire :	346 mg (1,34 mmol/1 éq.)
CDT :	220 mg (1,34 mmol/1 éq.)

Temps de réaction : 4 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **10%**

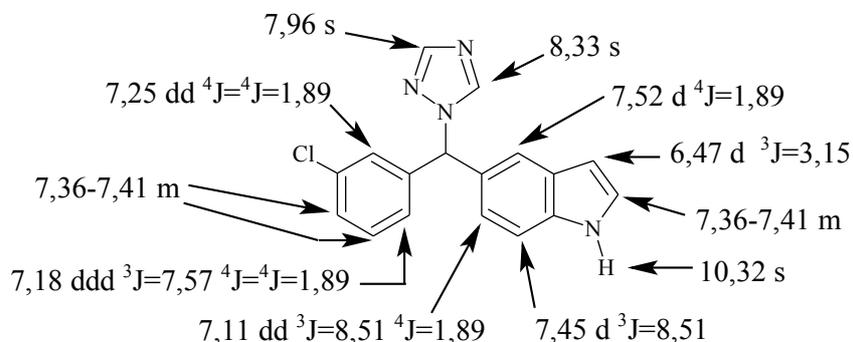
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3244 (v NH) ; 3050 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 1575, 1476 (v C=C<sub>arom.</sub> et v C=N) ; 1275 (v C-N) ; 762 (v C-Cl)

**SM m/z :**

309,20 (MH<sup>+</sup>) ; 242,16 [<sup>37</sup>Cl] et 240,17 [<sup>35</sup>Cl] (M<sup>+</sup>-68)

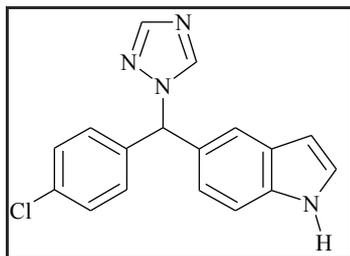
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, acetone-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN <sup>13</sup>C (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité :**

65,77 (CH), 101,14 (C<sup>3</sup>), 111,85 (C<sup>7</sup>), 120,13 (C<sup>4</sup>), 121,47 (C<sup>6</sup>), 126,46 (C<sup>2</sup>), 126,69 (C<sup>6'</sup>),  
127,65 (C<sup>4a</sup>), 127,69 (C<sup>4'</sup>), 127,82 (C<sup>2'</sup>), 130,55 (s, 2C, C<sup>5</sup> C<sup>5'</sup>), 133,23 (C<sup>3'</sup>), 135,57 (C<sup>7a</sup>),  
142,71 (C<sup>1'</sup>), 144,51 (C<sup>a</sup>), 152,01 (C<sup>b</sup>)

**5-[(4-CHLOROPHÉNYL)(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-YL)MÉTHYL]-1H-INDOLE (68)**



19/1)

Poudre violette



$$Mr = 308,78 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$F^{\circ}C = 124-125 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs.}$$

: 19/1)

$$R_f = 0,34 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs. :}$$

**Méthodes D, F2 :**

(4-Chlorophényl)(1H-indol-5-yl)méthanone ( <b>57</b> ) :	460 mg (1,80 mmol/1 éq.)
NaBH <sub>4</sub> :	136 mg (3,60 mmol/2 éq.)
Alcool intermédiaire :	454 mg (1,76 mmol/1 éq.)
CDT :	289 mg (1,76 mmol/1 éq.)

Temps de réaction : 6,25 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : 15%

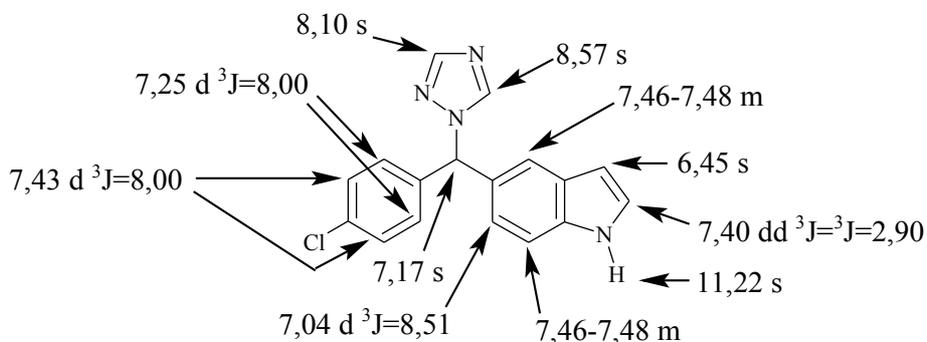
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3131 (v NH) ; 3060 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 1491 (v C=C<sub>arom.</sub> et v C=N) ; 1275 (v C-N) ; 762 (v C-Cl)

**SM m/z :**

308,80 (M<sup>+</sup>)

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN <sup>13</sup>C (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm) :**

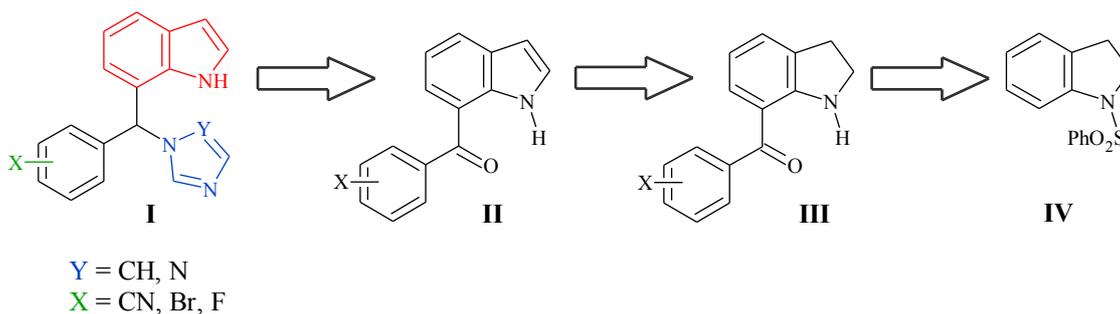
65,77 (CH), 101,53 (C<sup>3</sup>), 111,79 (C<sup>7</sup>), 120,06 (C<sup>4</sup>), 121,44 (C<sup>6</sup>), 126,40 (C<sup>2</sup>), 127,64 (C<sup>4a</sup>), 128,56 (s, 2C, C<sup>3'5'</sup>), 129,08 (C<sup>5</sup>), 129,81 (s, 2C, C<sup>2'6'</sup>), 132,46 (C<sup>4'</sup>), 135,53 (C<sup>7a</sup>), 139,23 (C<sup>1'</sup>), 144,40 (C<sup>a</sup>), 151,93 (C<sup>b</sup>)

## B- SÉRIE 7-[(ARYL)(AZOLYL)MÉTHYL]-1H-INDOLES

### Schéma Rétrosynthétique

Dans cette partie, nous décrivons les travaux de synthèse et de pharmacomodulation mis en œuvre pour accéder aux **dérivés indoliques azolés** de structure générale **I**.

La séquence réactionnelle mise en place fait intervenir des intermédiaires clés, les 7-aryloindoles **II**, précurseurs des composés finals **I** par réduction du carbonyle et fixation de l'azolé. Les dérivés benzoylés **II** sont obtenus par oxydation des dérivés **III** préparés par une réaction d'*ortho*-benzoylation de l'indoline protégée **IV**.

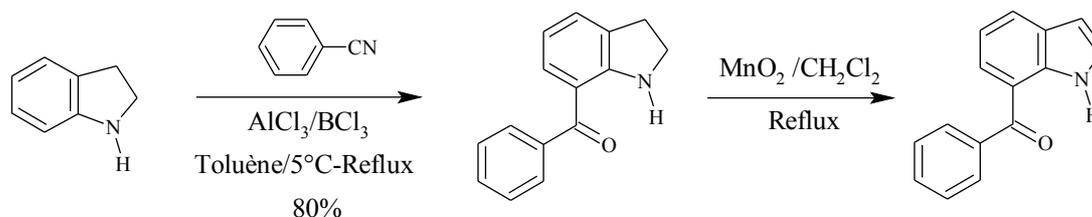


## I- APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE

L'accès aux 7-acylindoles peut être réalisé au départ soit de l'indoline, soit de l'indole ou par cyclisation de noyau indolique.

### 1- Réaction d'*ortho*-benzoylation de l'indoline

D'après la méthode modifiée de Sugawawa *et al.*,<sup>156</sup> l'indoline est acylée en présence de benzonitrile, de trichlorure de bore (BCl<sub>3</sub>) et de chlorure d'aluminium.<sup>151</sup> La 7-benzoylindoline est obtenue après hydrolyse, avec un rendement de 80%. L'indoline est ensuite oxydée par du dioxyde de manganèse pour fournir le dérivé indolique correspondant.<sup>151</sup>



Selon la procédure précédente, D.A. Walsh *et al.*<sup>157</sup> ont réalisé d'autres acylations d'indoline avec des substituants halogénés (brome, chlore et iode) sur le benzonitrile. Les rendements de l'acylation varient de 55 à 91%.

### 2- Lithiation de l'indoline

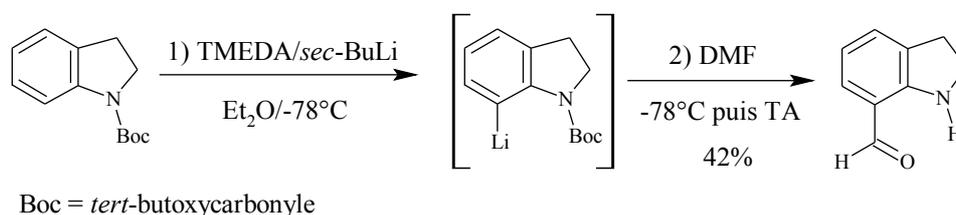
M. Iwao *et al.*<sup>158</sup> ont réalisé une lithiation sélective de la 1-(*tert*-butoxycarbonyl)indoline en position C-7 en présence de *sec*-butyllithium et de *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) à basse température. Le groupement Boc est un élément essentiel à la régiosélectivité de la réaction. Le lithien réagit ensuite avec un électrophile comme le DMF. Dans ce cas, le dérivé formylé obtenu a été déprotégé lors de la réaction. Les auteurs ont utilisé d'autres agents électrophiles (chlorure de triméthylsilyle, chlorure de tributylétain,

<sup>156</sup> Sugawawa, T. *et al.* J. Am. Chem. Soc. **1978**, *100*, 4842-4852.

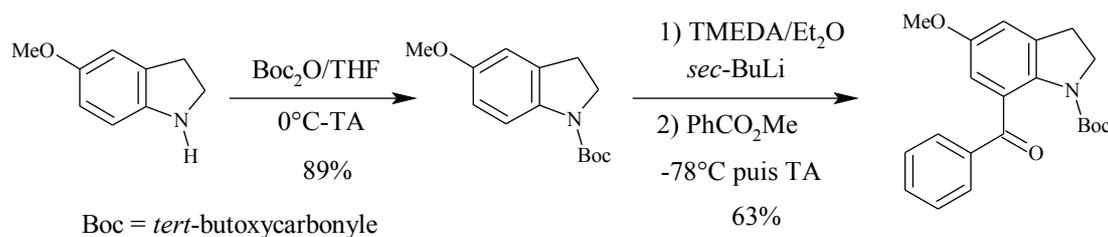
<sup>157</sup> Walsh, D.A. *et al.* J. Med. Chem. **1984**, *27*, 1379-1388.

<sup>158</sup> Iwao, M. *et al.* Heterocycles **1992**, *34*, 1031-1038.

iode, dioxyde de carbone...) et les dérivés 7-substitués correspondants sont obtenus, protégés, avec des rendements variants de 57 à 83%.



La 5-méthoxyindoline protégée par un groupement Boc peut être lithiée régiosélectivement en présence de *sec*-butyllithium et TMEDA. Le lithien réagit ensuite avec le benzoate de méthyle pour fournir le dérivé benzoylé correspondant avec un rendement de 63%.<sup>159</sup>



L'azote indolinique peut être ensuite déprotégé par de l'acide trifluoroacétique<sup>160</sup> ou par de l'acide chlorhydrique concentré<sup>160</sup> et le noyau indoline peut être aromatisé par un oxydant tel que MnO<sub>2</sub>.

### 3- Echange brome-lithium régiosélectif

L. Li et A. Martins ont réalisé des lithiations régiosélectives de 5,7-dibromoindoles<sup>161</sup> et de 4,7-dibromoindoles.<sup>162</sup>

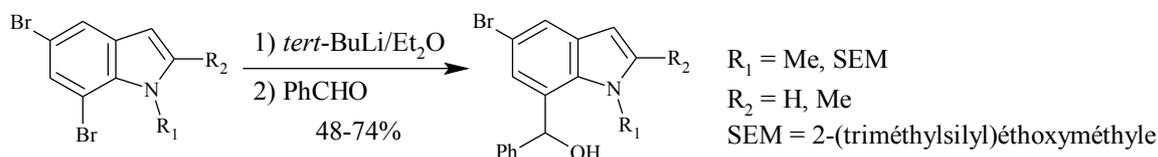
<sup>159</sup> Burnouf, C. *et al.* J. Med. Chem. **2000**, *43*, 4850-4867.

<sup>160</sup> Iwao, M. *et al.* Org. Synth. Coll. Vol. IX **1998**; pp 124-128.

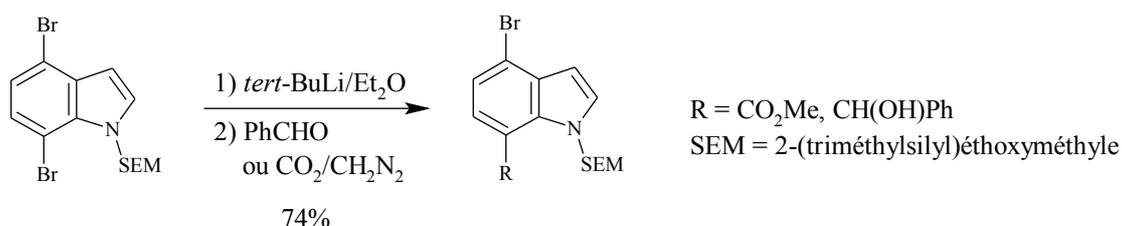
<sup>161</sup> Li, L. *et al.* Tetrahedron Lett. **2003**, *44*, 689-692.

<sup>162</sup> Li, L. *et al.* Tetrahedron Lett. **2003**, *44*, 5987-5990.

Les 5,7-dibromoindoles sont lithiés en position 7 par le *tert*-butyllithium et les intermédiaires réagissent ensuite avec un électrophile, le benzaldéhyde, pour fournir les carbinols correspondants avec des rendements de 48 à 74%.



Les auteurs ont fait également des lithiations avec le 4,7-dibromoindole protégé par un groupement SEM sur l'azote indolique. Le lithien en position 7 peut ensuite réagir avec des électrophiles tels que le dioxyde de carbone ou le benzaldéhyde pour former soit un ester soit un carbinol.

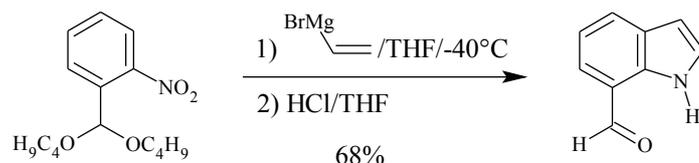


L'intérêt est de lithier ensuite la seconde position bromée (4 ou 5) et de la faire réagir avec des électrophiles pour obtenir des indoles disubstitués.

#### 4- Synthèse de Bartoli

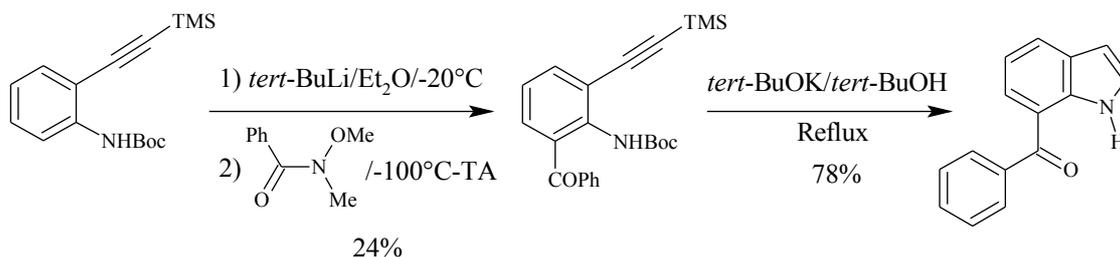
Le 7-formylindole est préparé suivant la méthode de Bartoli faisant réagir un nitrobenzène substitué en position *ortho* et le bromure de vinylmagnésium (3 éq.) à  $-40^\circ\text{C}$ . D.R. Dobson *et al.*<sup>163</sup> ont utilisé un nitrobenzène acétal où la fonction formyle est donc protégée. Après formation du noyau indolique l'acétal est hydrolysé par de l'acide chlorhydrique dans le THF.

<sup>163</sup> Dobson, D.R. *et al.* Synlett **1992**, 79-80.



## 5- Cyclisation d'un dérivé triméthylsilyléthynyle

Y. Kondo *et al.*<sup>164</sup> ont synthétisé le 7-benzoylindole *via* une lithiation suivie d'une cyclisation du noyau indolique. Le 2-(triméthylsilyléthynyl)phénylcarbamate de *tert*-butyle est lithié régiosélectivement en position 6 par le *tert*-butyllithium dans l'éther diéthylique puis le lithien formé réagit sur un amide de Weinreb afin de fixer le groupement benzoyle. Le *tert*-butanolate de potassium, dans le *tert*-butanol, déprotone ensuite l'azote du carbamate qui réagit alors avec l'alcyne pour former le noyau indolique. Le groupement Boc est éliminé lors de la cyclisation.



Boc = *tert*-butoxycarbonyle  
 TMS = Triméthylsilyle

Nous avons choisi d'utiliser la réaction d'*ortho*-benzylation pour accéder aux 7-*aroylindoles*.

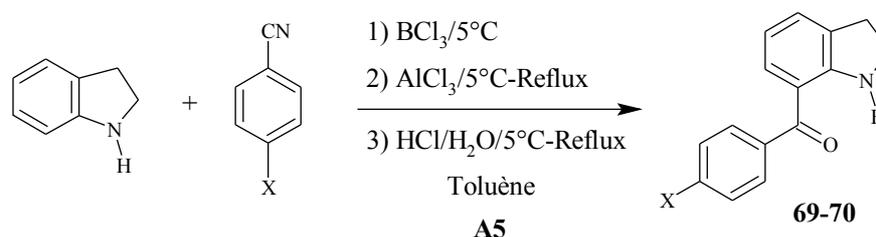
<sup>164</sup> Kondo, Y. *et al.* Heterocycles **1996**, 43, 2741-2746.

## II- TRAVAUX RÉALISÉS

### 1- Synthèse des 7-aryol-1*H*-indoles

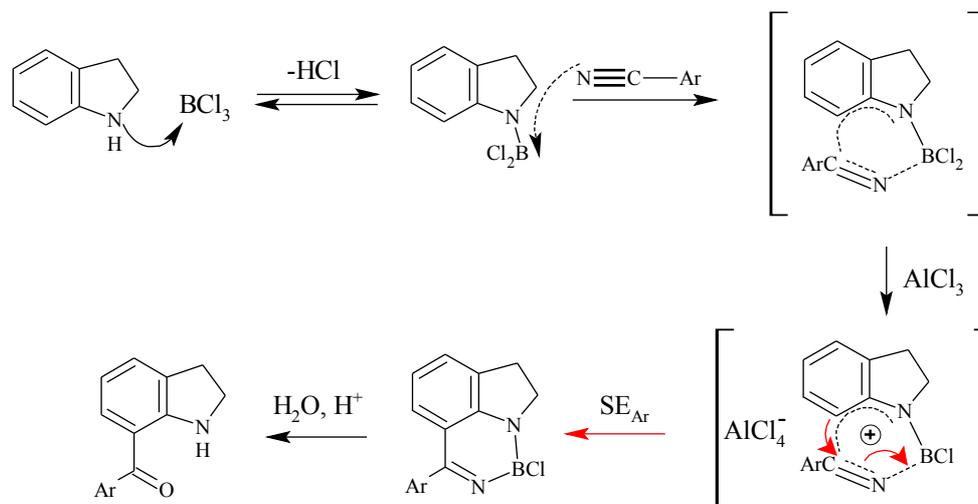
#### 1-1- Réaction d'*ortho*-benzoylation

L'indoline est mise en réaction avec différents halogénobenzonitriles en présence d'acides de Lewis, BCl<sub>3</sub> et AlCl<sub>3</sub>, au reflux du toluène (méthode **A5**).<sup>151</sup>



N°	X	Rdt (%)
<b>69</b>	F	57
<b>70</b>	Br	55

Le mécanisme fait intervenir un complexe indoline/BCl<sub>3</sub>/benzonitrile provoquant un dégagement gazeux d'HCl lors de sa formation par l'ajout de BCl<sub>3</sub>. La présence d'AlCl<sub>3</sub> pourrait stabiliser le complexe (**Schéma 2**).

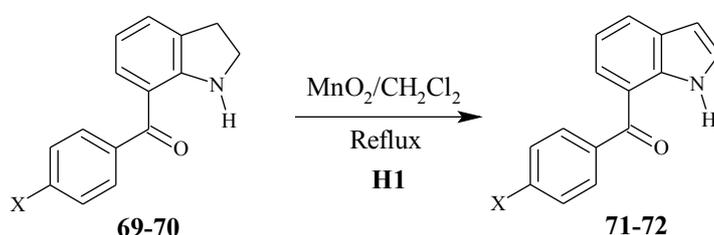


**Schéma 2** : Mécanisme d'*ortho*-benzoylation de l'indoline

Le cation pourrait ensuite réagir avec le noyau aromatique suivant un mécanisme de  $SE_{Ar}$ . Enfin, les 7-aryloindolines sont obtenus après une hydrolyse acide (**Schéma 2**).<sup>157</sup> Le complexe permet au benzonitrile de substituer préférentiellement la position *ortho* de l'indoline.

### 1-2- Réaction d'oxydation de l'indoline

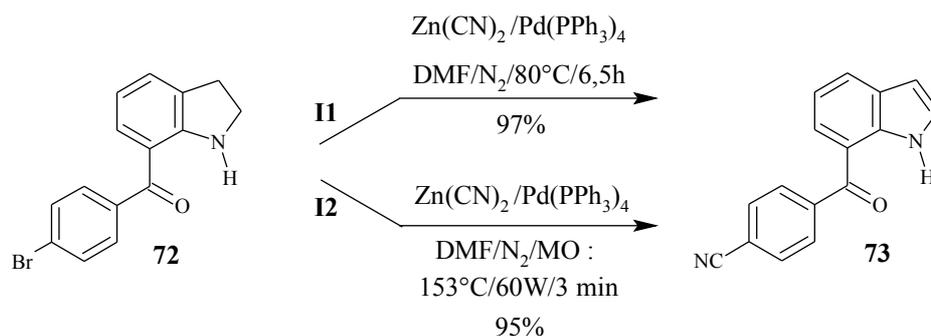
L'indoline est aromatisée en indole par l'oxyde de manganèse au reflux. Les produits **71-72** sont isolés directement après filtration du milieu réactionnel sur Célite.<sup>151</sup>



N°	X	Rdt (%)
<b>71</b>	F	86
<b>72</b>	Br	82

### 1-3- Echange brome/nitrile

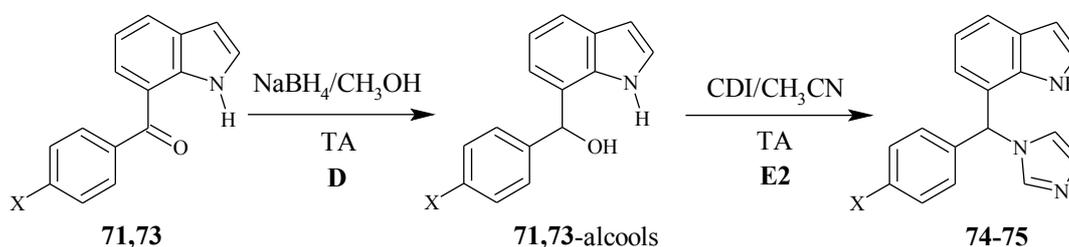
Nous avons appliqué, pour la synthèse du benzonitrile **73**, les méthodes précédemment décrites d'échange brome/nitrile (cf. **A-II-1-5** p.185). La réaction a lieu sur le dérivé indolique bromé **72** soit par chauffage thermique (méthode **I1**)<sup>143</sup> soit par activation micro-ondes (méthode **I2**)<sup>144</sup> en présence de cyanure de zinc et de palladium tétrakis(triphénylphosphine). Les rendements sont ici similaires. Dans ce cas, l'avantage de l'utilisation du micro-ondes réside dans un gain de temps.



## 2- Synthèse des dérivés azolés

### 2-1- Synthèse des dérivés imidazolés

La séquence réactionnelle précédemment utilisée (cf. **A-II-2-1** p.185), à savoir réduction du carbonyle puis fixation de l'imidazole par l'emploi du CDI (méthode **E2**),<sup>121</sup> permet d'accéder aux composés cibles **74-75**.

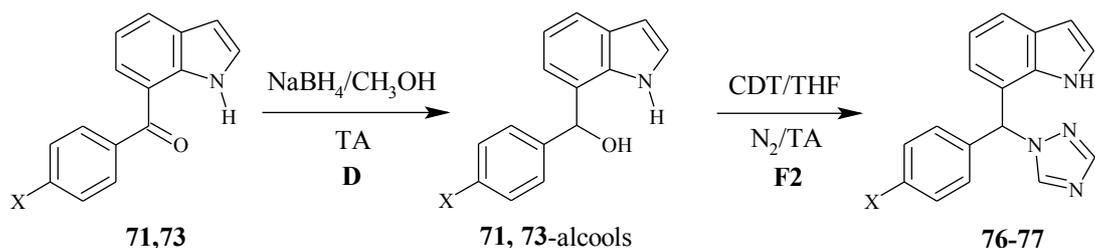


N°	X	Rdt (%)
<b>74</b>	F	39
<b>75</b>	CN	29

Les dérivés imidazolés sont obtenus avec des rendements faibles, après chromatographie sur gel de silice.

### 2-2- Synthèse des dérivés triazolés

Un essai de fixation sur le dérivé fluoré **71**, en utilisant le SDT,<sup>116</sup> a échoué tout comme en série 5. De ce fait, les dérivés triazolés ont été synthétisés en utilisant le CDT (méthode **F2**)<sup>121</sup> suivant la procédure décrite pour la série 5 (cf. **A-II-2-2-5** p.189).



N°	X	Rdt (%)
76	F	28
77	CN	18

Les rendements sont faibles malgré le fait que nous n'avons pas rencontré les problèmes de purification de la série 5.

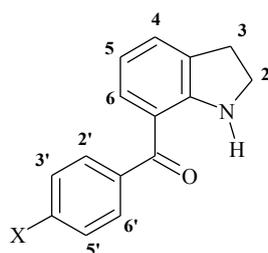
### PARTIE EXPÉRIMENTALE - SÉRIE 7

**Tableau récapitulatif des modes opératoires**

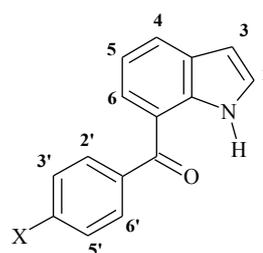
Type de Réaction	Méthode	Réactifs et Conditions	Page	Réf.
ACYLATION	<b>A5</b>	ArCN/BCl <sub>3</sub> /AlCl <sub>3</sub> /toluène/reflux	228	151
RÉDUCTION	<b>D</b>	NaBH <sub>4</sub> /CH <sub>3</sub> OH/TA	233	128
FIXATION IMIDAZOLE	<b>E2</b>	CDI/CH <sub>3</sub> CN/TA	233	121
FIXATION TRIAZOLE	<b>F1</b>	SDT/CH <sub>3</sub> CN/0°C-TA	236	116
	<b>F2</b>	CDT/THF/N <sub>2</sub> /TA	236	121
OXYDATION	<b>H1</b>	MnO <sub>2</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /reflux	230	151
ECHANGE BR/CN	<b>I1</b>	Zn(CN) <sub>2</sub> /Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /DMF/N <sub>2</sub> /80°C	232	143
	<b>I2</b>	Zn(CN) <sub>2</sub> /Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /DMF/N <sub>2</sub> /MO	232	144

### Numérotation employée pour la caractérisation en RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C

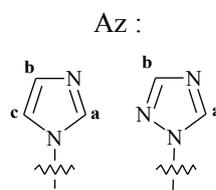
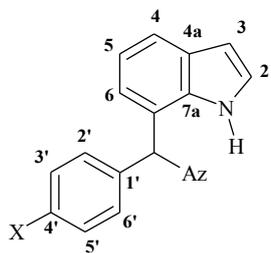
✓ Intermédiaire indolinique : RMN <sup>1</sup>H



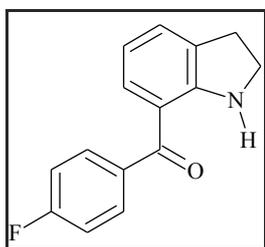
✓ Intermédiaire benzoylés : RMN <sup>1</sup>H



✓ Produits finals : RMN  $^{13}C$



**(2,3-DIHYDRO-1H-INDOL-7-YL)(4-FLUOROPHÉNYL)MÉTHANONE (69)**



Poudre jaune

$C_{15}H_{12}FNO$

$M_r = 241,27 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 133-134$  (EtOHabs.) 131-133

$F^\circ C$  (lit.<sup>176</sup>) = 131-133 ( $CH_2Cl_2$ )

$R_f = 0,49$  ( $CH_2Cl_2$ )

**Méthode A5 :**

A une solution de 2,50 g (21 mmol) d'indoline et 3,05 g (25 mmol/1,2 éq.) de 4-fluorobenzonitrile dans 50 mL de toluène, ajouter goutte à goutte, à 5°C, 21 mL (21 mmol/1,1 éq.) de trichlorure de bore (1 M dans de l'hexane). Agiter jusqu'à cessation du dégagement gazeux, à 6°C, puis ajouter progressivement 2,80 g (21 mmol/1,1 éq.) de chlorure d'aluminium. Agiter 2,5 heures au reflux. Après refroidissement, ajouter, à 7°C, 50 mL d'eau et 150 mL d'acide chlorhydrique (1M). Agiter 2 heures au reflux.

Après un retour à température ambiante, extraire au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Ajouter au résidu 200 mL d'hydroxyde de sodium (solution aqueuse 25%) et agiter 1 heure à température ambiante.

Extraire au dichlorométhane, laver à l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Triturer à froid le résidu avec de l'éthanol absolu. Filtrer la poudre ainsi formée.

Rdt : **57%**

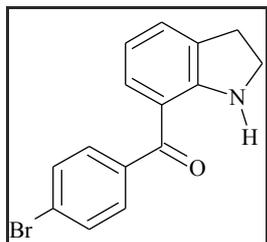
**IR (KBr),  $cm^{-1}$  :**

3385 (v NH) ; 3060 (v  $CH_{arom.}$ ) ; 2916, 2881 (v  $CH_{aliph.}$ ) ; 1600 (v C=O) ; 1569, 1467 (v C=C<sub>arom.</sub>) ; 1224 (v C-N) ; 1010 (v C-F)

**RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J (Hz) :**

3,05 (t, 2H,  $^3J=8,50\text{Hz}$ ,  $H^3$ ), 3,71 (t, 2H,  $^3J=8,50\text{Hz}$ ,  $H^2$ ), 6,49 (dd, 1H,  $^3J=7,70\text{Hz}$ ,  $^3J=7,00\text{Hz}$ ,  $H^5$ ), 7,12 (d, 1H,  $^3J=7,70\text{Hz}$ ,  $H^4$ ), 7,24 (d, 1H,  $^3J=7,00\text{Hz}$ ,  $H^6$ ), 7,34-7,41 (m, 3H,  $H^{3'5'}$  NH), 7,68 (dd, 2H,  $^3J=7,32\text{Hz}$ ,  $^4J_{HF}=5,77\text{Hz}$ ,  $H^{2'6'}$ )

**(4-BROMOPHÉNYL)(2,3-DIHYDRO-1H-INDOL-7-YL)MÉTHANONE (70)**



Poudre jaune



$$Mr = 302,18 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$F^{\circ}C = 128-129 \text{ (EtOHabs.)}$$

$$F^{\circ}C \text{ (lit.}^{158}) = 128-129 \text{ (2-propanol)}$$

$$R_f = 0,42 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$$

**Méthode A5 :**

Indoline :	2,35 mL (21 mmol/1 éq.)
4-Bromobenzonitrile :	4,59 g (25,20 mmol/1,2 éq.)
BCl <sub>3</sub> :	23 mL (23,10 mmol/1,1 éq.)
AlCl <sub>3</sub> :	3,08 g (23,10 mmol/1,1 éq.)

Temps de réaction : 1 nuit au reflux.

Triturer à froid le résidu avec de l'éthanol absolu. Filtrer la poudre ainsi formée.

Rdt : **50%**

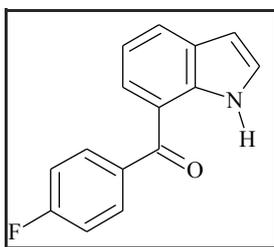
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3357 (ν NH) ; 3100 (ν CH<sub>arom.</sub>) ; 2906, 2872 (ν CH<sub>aliph.</sub>) ; 1618 (ν C=O) ; 1574, 1468 (ν C=C<sub>arom.</sub>) ; 1227 (ν C-N) ; 576 (ν C-Br)

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :**

3,05 (t, 2H, <sup>3</sup>J=8,55Hz, H<sup>3</sup>), 3,72 (t, 2H, <sup>3</sup>J=8,55Hz, H<sup>2</sup>), 6,48 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=8,00Hz, <sup>3</sup>J=7,00Hz H<sup>5</sup>), 7,11 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8,00Hz, H<sup>4</sup>), 7,25 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,00Hz, H<sup>6</sup>), 7,42 (s, 1H, NH), 7,55 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,24Hz, H<sup>3'5'</sup>), 7,76 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,24Hz, H<sup>2'6'</sup>)

**(4-FLUOROPHÉNYL)(1H-INDOL-7-YL)MÉTHANONE (71)**



$R_f = 0,63$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

Poudre rose pâle

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FNO}$

$M_r = 239,25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$F^\circ\text{C} = 116-117$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

$F^\circ\text{C}$  (lit.<sup>176</sup>) = 110-113 (Ether diisopropylique)

**Méthode H1 :**

Dans 50 mL de dichlorométhane, ajouter 1 g (4,14 mmol) de (2,3-dihydro-1H-indol-7-yl)(4-fluorophényl)méthanone (**69**) et 1,08 g (12,42 mmol/3 éq.) d'oxyde de manganèse. Agiter 20 heures à 40°C. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Après un retour à température ambiante, filtrer le milieu réactionnel sur Célite. Evaporer à sec.

Rdt : **86%**

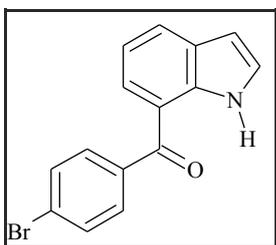
**IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$  :**

3380 (v NH) ; 3056 (v  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ) ; 1592 (v C=O) ; 1497 (v C=C<sub>arom.</sub>) ; 1039 (v C-F)

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J (Hz) :**

6,65 (s, 1H,  $\text{H}^3$ ), 7,18 (dd, 1H,  $^3\text{J}=7,80\text{Hz}$ ,  $^3\text{J}=7,30\text{Hz}$ ,  $\text{H}^5$ ), 7,44 (dd, 2H,  $^3\text{J}=\text{J}=8,50\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{3'5'}$ ), 7,44-7,48 (m, 2H,  $\text{H}^{2,6}$ ), 7,87 (dd, 2H,  $^3\text{J}=8,50\text{Hz}$ ,  $^4\text{J}_{\text{HF}}=5,65\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{2'6'}$ ), 7,97 (d, 1H,  $^3\text{J}=7,80\text{Hz}$ ,  $\text{H}^4$ ), 11,55 (s, 1H, NH)

**(4-BROMOPHÉNYL)(1H-INDOL-7-YL)MÉTHANONE (72)**



Poudre grise



$$M_r = 300,17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$F^\circ\text{C} = 155-156 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$$

$$F^\circ\text{C (lit.}^{158}) = 161-163 \text{ (AcOEt)}$$

$$R_f = 0,76 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$$

**Méthode H1 :**

(4-Bromophényl)(2,3-dihydro-1H-indol-7-yl)méthanone (**70**) : 1,50 g (4,96 mmol/1 éq.)

MnO<sub>2</sub> : 1,72 g (29,76 mmol/6 éq.)

Temps de réaction : 72 heures à 40°C.

Rdt : **82%**

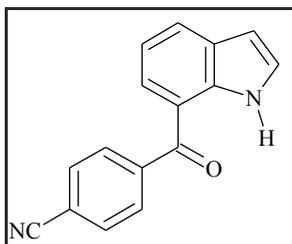
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3378 (v NH) ; 3070 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 1628 (v C=O) ; 1583 (v C=C<sub>arom.</sub>) ; 576 (v C-Br)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :**

6,66 (s, 1H, H<sup>3</sup>), 7,18 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=7,60Hz, H<sup>5</sup>), 7,45 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,60Hz, H<sup>6</sup>), 7,49 (s, 1H, H<sup>2</sup>), 7,71 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,20Hz, H<sup>3'5'</sup>), 7,83 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,20Hz, H<sup>2'6'</sup>), 7,98 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,60Hz, H<sup>4</sup>), 11,57 (s, 1H, NH)

#### 4-(1H-INDOL-7-YLCARBONYL)BENZONITRILE (73)



Poudre jaune

$C_{16}H_{10}N_2O$

$M_r = 246,27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$F^\circ\text{C} = 139-140 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$

$R_f = 0,46 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$

#### **Méthode I1 :**

Dans 12 mL de *N,N*-diméthylformamide sous atmosphère d'azote, placer 1 g (3,33 mmol) de (4-bromophényl)(1*H*-indol-7-yl)méthanone (**72**), 235 mg (2 mmol/0,6 éq.) de cyanure de zinc et 154 mg (0,13 mmol/4% éq.) de palladium tétrakis(triphénylphosphine). Agiter 6,5 heures à 80°C. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Après un retour à température ambiante, ajouter 30 mL de toluène. Laver avec une solution d'hydroxyde d'ammonium (2M) puis avec une solution saturée en chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Rdt : 97%

#### **Méthode I2 :**

Dans un tube spécial micro-ondes, placer 60 mg (0,20 mmol) de (4-bromophényl)(1*H*-indol-7-yl)méthanone (**72**), 23 mg (0,20 mmol) de cyanure de zinc, 6,9 mg (0,006 mmol/3% éq.) de palladium tétrakis(triphénylphosphine) et 2 ml de *N,N*-diméthylformamide. Faire passer un courant d'azote puis sceller le tube. Agiter sous irradiation micro-ondes en programmant : 3 minutes/153°C/60W. Diluer le milieu réactionnel avec de l'acétate d'éthyle. Laver à l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Rdt : 95%

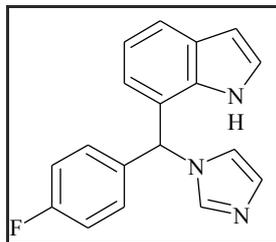
#### **IR (KBr), $\text{cm}^{-1}$ :**

3366 (v NH) ; 3056 (v  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ) ; 2214 (v  $\text{C}\equiv\text{N}$ ) ; 1610 (v  $\text{C}=\text{O}$ ) ; 1491 (v  $\text{C}=\text{C}_{\text{arom.}}$ )

#### **RMN $^1\text{H}$ (250 MHz, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ (ppm), multiplicité, J (Hz) :**

6,67 (dd, 1H,  $^3\text{J}=3,00\text{Hz}$ ,  $^4\text{J}=1,83\text{Hz}$ ,  $\text{H}^3$ ), 7,18 (dd, 1H,  $^3\text{J}=\text{H}^5$ ,  $^3\text{J}=\text{H}^6$ ), 7,40 (d, 1H,  $^3\text{J}=\text{H}^6$ ), 7,50 (dd, 1H,  $^3\text{J}=\text{H}^2$ ,  $^3\text{J}=\text{H}^5$ ), 7,92 (d, 2H,  $^3\text{J}=\text{H}^{3'5'}$ ), 8,01 (d, 1H,  $^3\text{J}=\text{H}^4$ ), 8,09 (d, 2H,  $^3\text{J}=\text{H}^{2'6'}$ ), 11,66 (s, 1H, NH)

**7-[(4-FLUOROPHÉNYL)(1H-IMIDAZOL-1-YL)MÉTHYL]-1H-INDOLE (74)**



Poudre beige

19/1)



$$Mr = 291,33 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$F^\circ C = 78-79 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs. :}$$

$$R_f = 0,18 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs. :}$$

19/1)

**Méthodes D, E2 :**

A une solution de 0,50 g (2,09 mmol) de (4-fluorophényl)(1H-indol-7-yl)méthanone (**71**) dans 25 mL de méthanol, ajouter progressivement 158 mg (4,18 mmol/2 éq.) de borohydrure de sodium. La réaction est exothermique et effervescente. Agiter 30 minutes à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Ajouter au milieu réactionnel de l'eau. Extraire à l'éther diéthylique, laver à l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Mettre 505 mg (2,09 mmol) de l'alcool (**71**-alcool) ainsi obtenu en solution dans 20 mL d'acétonitrile et ajouter 440 mg (2,72 mmol/1,3 éq.) de 1,1'-carbonyldiimidazole. Agiter 40 heures à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH abs. (19/1).

Évaporer le solvant. Reprendre le résidu par de l'eau. Extraire au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **39%**

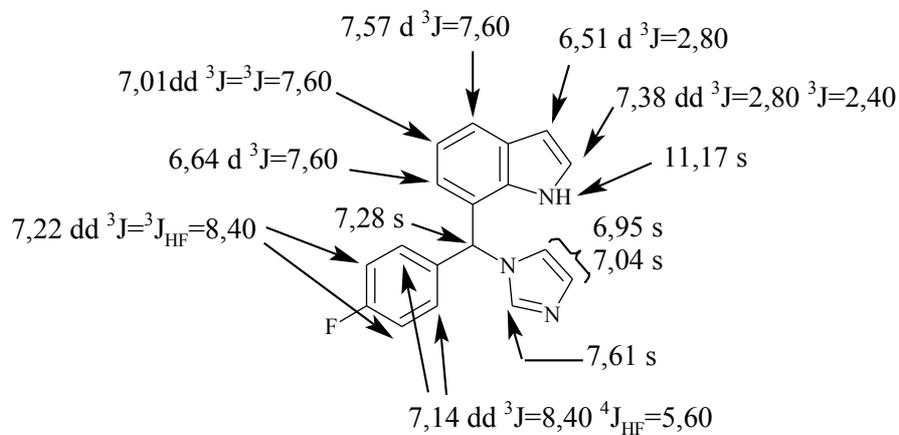
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3431 (ν NH) ; 3161, 3009 (ν CH<sub>arom.</sub>) ; 1601, 1504 (ν C=C<sub>arom.</sub> et ν C=N) ; 1223 (ν C-N) ; 1079 ν C-F)

**SM m/z :**

223 (M<sup>+</sup>-67)

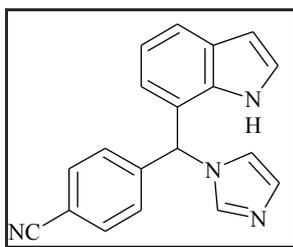
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J (Hz) :**

59,05 (CH), 101,90 ( $\text{C}^3$ ), 115,60 (d, 2C,  $^2J_{\text{CF}}=21\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{3'5'}$ ), 119,19 ( $\text{C}^5$ ), 119,64 ( $\text{C}^{\text{b ou c}}$ ), 120,11 ( $\text{C}^6$ ), 120,57 ( $\text{C}^4$ ), 123,00 ( $\text{C}^7$ ), 126,03 ( $\text{C}^2$ ), 128,58 ( $\text{C}^{4\text{a}}$ ), 128,62 ( $\text{C}^{\text{b ou c}}$ ), 129,79 (d, 2C,  $^3J_{\text{CF}}=8,45\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{2'6'}$ ), 133,84 ( $\text{C}^{7\text{a}}$ ), 135,69 (d, 1C,  $^4J_{\text{CF}}=2,91\text{Hz}$ ,  $\text{C}^1$ ), 137,52 ( $\text{C}^{\text{a}}$ ), 161,80 (d, 1C,  $^1J_{\text{CF}}=244\text{Hz}$ ,  $\text{C}^4$ )

#### 4-[(1H-IMIDAZOL-1-YL)(1H-INDOL-7-YL)MÉTHYL]BENZONITRILE (75)



Poudre beige



$$Mr = 298,35 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$F^\circ C = 199-200 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs.}$$

: 19/1)

$$R_f = 0,16 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs. :}$$

19/1)

#### Méthodes D, E2 :

4-(1H-Indol-7-ylcarbonyl)benzotrile (73) :	0,70 g (2,84 mmol/1 éq.)
NaBH <sub>4</sub> :	430 mg (11,36 mmol/4 éq.)
Alcool intermédiaire :	705 mg (2,84 mmol/1 éq.)
CDI :	460 mg (2,84 mmol/1 éq.)

Temps de réaction : 16 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : 29%

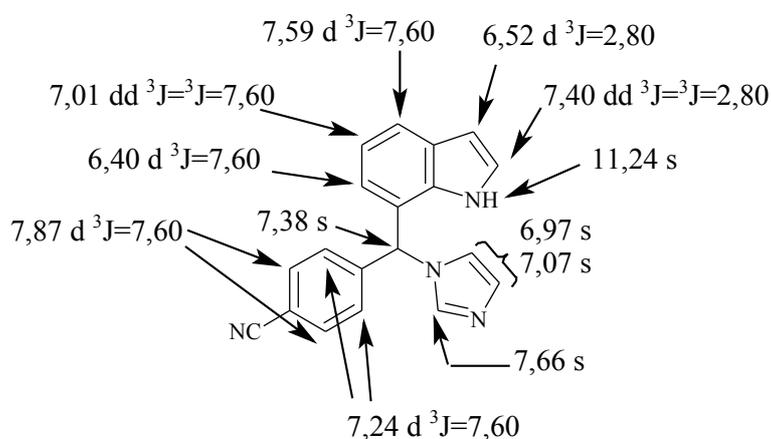
#### IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :

3433 (ν NH) ; 3122, 3071 (ν CH<sub>arom.</sub>) ; 2224 (ν C≡N) ; 1609, 1498 (ν C=C<sub>arom.</sub> et ν C=N) ;  
1223 (ν C-N)

#### SM m/z :

298,7 (M<sup>+</sup>)

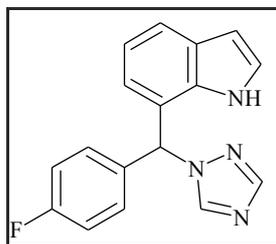
#### RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :



#### RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité :

59,09 (CH), 101,78 (C<sup>3</sup>), 110,70 (C<sup>4</sup>), 118,51 (CN), 119,05 (C<sup>5</sup>), 119,43 (C<sup>b ou c</sup>), 120,44 (C<sup>6</sup>),  
120,69 (C<sup>4</sup>), 121,78 (C<sup>7</sup>), 125,96 (C<sup>2</sup>), 128,28 (s, 2C, C<sup>2'6'</sup>), 128,49 (C<sup>4a</sup>), 128,61 (C<sup>b ou c</sup>),  
132,62 (s, 2C, C<sup>3'5'</sup>), 133,80 (C<sup>7a</sup>), 137,45 (C<sup>a</sup>), 144,99 (C<sup>1</sup>)

## 7-[(4-FLUOROPHÉNYL)(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-YL)MÉTHYL]-1H-INDOLE (76)



Poudre blanche



$$Mr = 292,32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$F^{\circ}C = 166-167 \text{ (AcOEt/Hex. : 7/3)}$$

7/3)

$$R_f = 0,42 \text{ (AcOEt/Hex. : 7/3)}$$

**Méthodes D, F1** : échec

**Méthodes D, F2** :

A une solution de 149 g (0,62 mmol) de (4-fluorophényl)(1H-indol-7-yl)méthanone (**71**) dans 40 mL de méthanol, ajouter progressivement 47 mg (1,24 mmol/2 éq.) de borohydrure de sodium. La réaction est exothermique et effervescente. Agiter 30 minutes à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par  $CH_2Cl_2$ .

Ajouter au milieu réactionnel de l'eau. Extraire à l'éther diéthylique, laver à l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Mettre 127 mg (0,53 mmol) de l'alcool (**71**-alcool) ainsi obtenu en solution dans 15 mL de tétrahydrofurane et ajouter 174 mg (1,06 mmol/2 éq.) de 1,1'-carbonyl-di-(1,2,4-triazole). Agiter sous atmosphère d'azote pendant 44 heures à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant  $CH_2Cl_2$ /EtOHabs. (19/1).

Evaporer le solvant. Reprendre le résidu par de l'eau. Extraire à au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle/hexane (7/3).

Rdt : **28%**

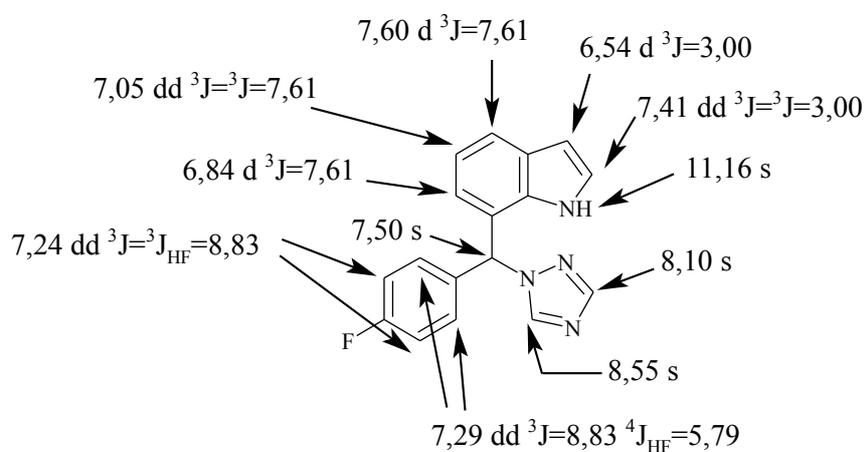
**IR (KBr),  $cm^{-1}$**  :

3308 ( $\nu$  NH) ; 3100 ( $\nu$   $CH_{arom.}$ ) ; 1509, 1494 ( $\nu$   $C=C_{arom.}$  et  $\nu$   $C=N$ ) ; 1230 ( $\nu$  C-N) ; 1107 ( $\nu$  C-F)

**SM m/z** :

292,12 ( $M^+$ ) ; 291,12 ( $M^+$ )

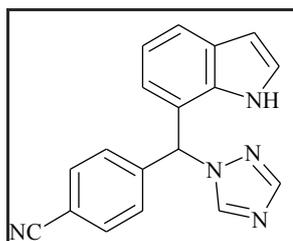
**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN  $^{13}\text{C}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J (Hz) :**

61,66 (CH), 101,93 ( $\text{C}^3$ ), 115,51 (d, 2C,  $^2\text{J}_{\text{CF}}=22\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{3'5'}$ ), 119,13 ( $\text{C}^5$ ), 120,54 ( $\text{C}^6$ ), 120,61 ( $\text{C}^4$ ), 121,87 ( $\text{C}^7$ ), 126,06 ( $\text{C}^2$ ), 128,63 ( $\text{C}^{4a}$ ), 130,17 (d, 2C,  $^3\text{J}_{\text{CF}}=8,64\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{2'6'}$ ), 133,63 ( $\text{C}^{7a}$ ), 134,58 (d, 1C,  $^4\text{J}_{\text{CF}}=2,91\text{Hz}$ ,  $\text{C}^1$ ), 144,54 ( $\text{C}^a$ ), 151,91 ( $\text{C}^b$ ), 161,85 (d, 1C,  $^1\text{J}_{\text{CF}}=245\text{Hz}$ ,  $\text{C}^4$ )

#### 4-[(1H-INDOL-7-YL)(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-YL)MÉTHYL]BENZONITRILE (77)



Poudre blanche

$C_{18}H_{13}N_5$

$M_r = 299,34 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 254-255$  (AcOEt/Hex. : 7/3)

$R_f = 0,35$  (AcOEt/Hex. : 7/3)

#### Méthodes D, F2 :

4-(1H-Indol-7-ylcarbonyl)benzonitrile (73) :	411 mg (1,67 mmol/1 éq.)
NaBH <sub>4</sub> :	379 mg (10,02 mmol/6 éq.)
Alcool intermédiaire :	330 mg (1,33 mmol/1 éq.)
CDT :	437 mg (2,66 mmol/2 éq.)

Temps de réaction : 16 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle/hexane (7/3).

Rdt : 18%

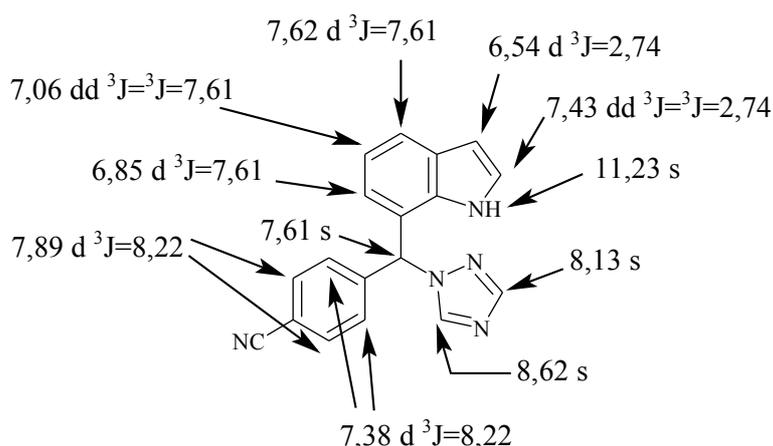
#### IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :

3364 (v NH) ; 3060 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2230 (v C≡N) ; 1503 (v C=C<sub>arom.</sub> et v C=N) ; 1261 (v C-N)

#### SM m/z :

300,30 (MH<sup>+</sup>) ; 232,21 (MH<sup>+</sup>-68) ; 231,22 (M<sup>+</sup>-68)

#### RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :



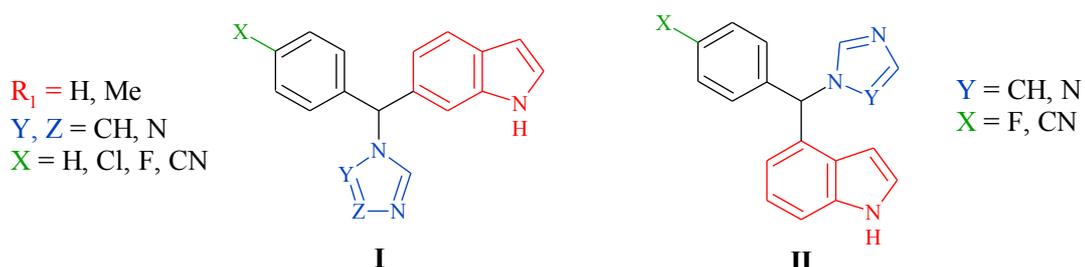
#### RMN <sup>13</sup>C (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité :

61,79 (CH), 102,02 (C<sup>3</sup>), 110,98 (C<sup>4</sup>), 118,67 (CN), 119,23 (C<sup>5</sup>), 120,89 (C<sup>6</sup>), 120,96 (C<sup>4</sup>), 121,06 (C<sup>7</sup>), 126,21 (C<sup>2</sup>), 128,75 (C<sup>4a</sup>), 128,85 (s, 2C, C<sup>2'6'</sup>), 132,69 (s, 2C, C<sup>3'5'</sup>), 133,77 (C<sup>7a</sup>), 143,98 (C<sup>1'</sup>), 144,88 (C<sup>a</sup>), 152,13 (C<sup>b</sup>)

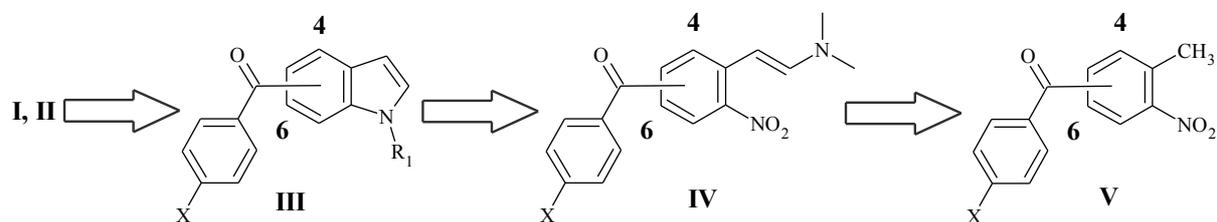
## Chapitre III : SÉRIES 6 ET 4-[(ARYL)(AZOLYL)METHYL]-1H-INDOLES

### Schéma Rétrosynthétique

Dans ce chapitre, nous décrivons les travaux de synthèse et de pharmacomodulation mis en œuvre pour accéder aux **dérivés indoliques azolés** de structure générale **I** en série 6 et **II** en série 4.



La séquence réactionnelle mise en place est la même pour ces deux séries. Les intermédiaires clés, les 4 et 6-aryloindoles **III** conduisent aux dérivés finals **I, II** après réduction du carbonyle et fixation de l'azolé. Les dérivés benzoylés **III** sont obtenus par la réaction de Leimgruber-Batcho, en deux étapes, *via* une énamine **IV**, au départ de benzophénones. Ces dernières résultent d'une réaction de Friedel-Crafts sur des halogénobenzènes.



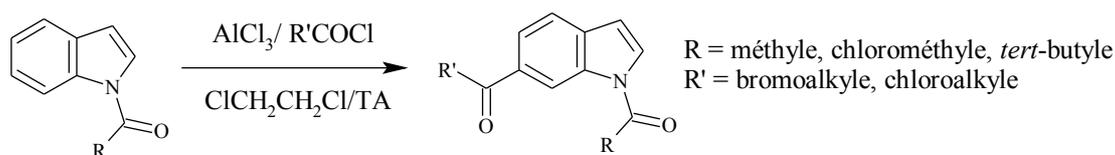
## A- SÉRIE 6-[(ARYL)(AZOLYL)MÉTHYL]-1H-INDOLES

### I- APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE

L'accès aux intermédiaires 6-acylindoles peut être réalisé par deux types de synthèse. Soit par des réactions d'acylation ou d'échange brome/lithium sur des dérivés de l'indole soit par la construction du noyau indolique *via* notamment la réaction de Leimgruber-Batcho.

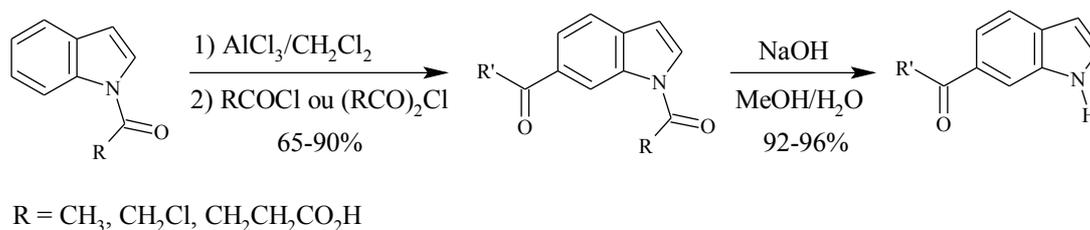
#### 1- Réaction d'acylation de type Friedel-Crafts

S-I. Nakatsuka *et al.*<sup>165</sup> ont réalisé des acylations régiosélectives de type Friedel-Crafts ( $SE_{Ar}$ ) en position 6 du 1-acylindole. La réaction est menée dans le dichloroéthane en présence de chlorure d'aluminium et d'un chlorure d'acide halogéné.



Lorsque ces réactions sont réalisées avec le chlorure d'acétyl il se forme préférentiellement le produit de C-3 substitution.

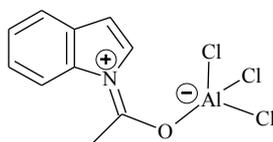
Plus récemment, R.P.A. Cruz *et al.*<sup>166</sup> ont décrit d'autres acylations régiosélectives du 1-acétylindole avec des chlorures ou des anhydrides d'acides en présence d'un large excès de chlorure d'aluminium (4 éq.).



<sup>165</sup> Nakatsuka, S-I. *et al.* Tetrahedron Lett. **1994**, 35, 2699-2700.

<sup>166</sup> Cruz, R.P.A. *et al.* Tetrahedron Lett. **2001**, 42, 1467-1469.

Il se formerait un complexe  $\text{AlCl}_3$ -*N*-acétylindole qui dans un même temps favoriserait l'orientation de l'acylation en position *mé*ta de l'azote sur le noyau benzénique (C-6, C-4) et désactiverait l'hétérocycle vis-à-vis d'une substitution électrophile (**Figure 1**).

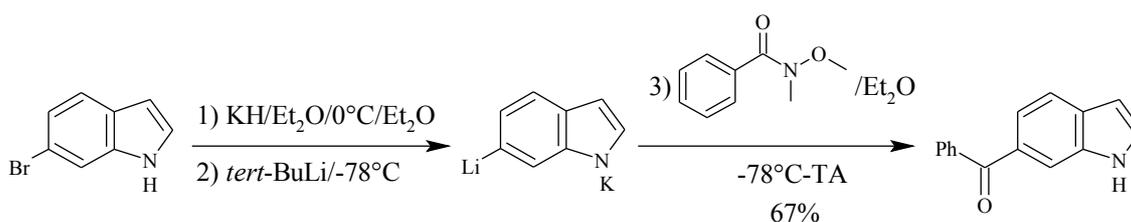


**Figure 1** : Complexe  $\text{AlCl}_3$ -carbonyle

Dans ces deux études, aucun essai n'a été effectué avec un chlorure de benzoyle afin d'obtenir des 6-arylindoles.

## 2- Echange brome/métal

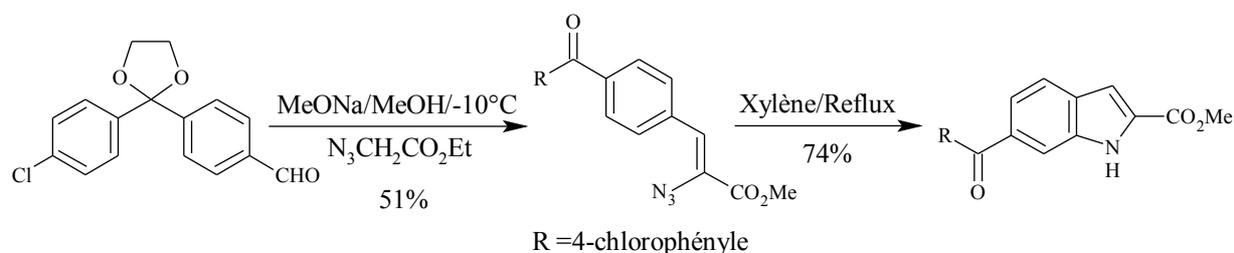
D'après les travaux de M.P. Moyer *et al.*<sup>148</sup> décrits dans le chapitre précédent (cf. **chapII-A-I-3** p.178), le 6-benzoylindole a pu être synthétisé *via* un lithien. Ce dernier est mis en réaction avec l'amide de Weinreb correspondant au chlorure de benzoyle suivant une réaction de type Grignard (addition électrophile-élimination).



## 3- Réaction de Hemetsberger

Cette réaction consiste à construire le noyau indolique par cyclisation.

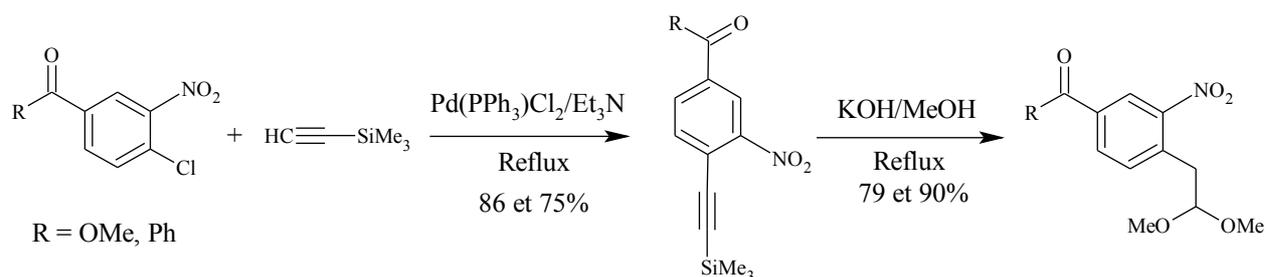
L'aldéhyde dioxolanne se condense avec l'azidoacétate d'éthyle pour conduire au 2-azidocinnamate d'éthyle qui au cours de cette étape est transestérifié par le méthanol pour fournir le 2-azidocinnamate de méthyle. L'acétal est aussi hydrolysé lors de cette réaction. Ensuite, l'azoture est cyclisée dans le xylène bouillant *via* un intermédiaire azirine pour former l'ester d'indole correspondant.



Finalement, l'ester en position 2 est saponifié par la potasse (68%) et l'acide correspondant est décarboxylé en présence de chromite de cuivre et de baryum dans la quinoléine pour donner le 6-(4-chlorobenzoyl)indole avec un rendement de 70%.<sup>167</sup>

#### 4- Cyclisation acide d'aminophénylacétaldéhyde diméthylacétal

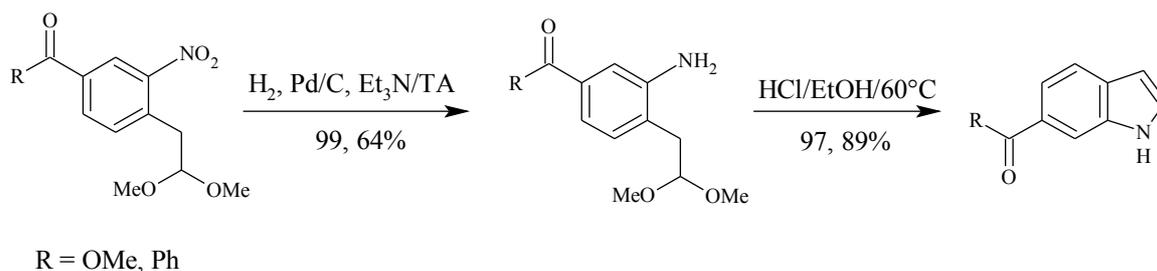
Les produits de départ sont des 2-chloronitrobenzènes sur lesquels réagit l'éthynyltriméthylsilane par un couplage de type Sonogashira. L'intermédiaire triméthyléthyne est ensuite transformé en diméthylacétal par la potasse méthanolique : clivage du groupement silylé suivi de l'addition du méthanol sur la triple liaison.



Le groupement nitro est ensuite réduit catalytiquement pour fournir l'aniline correspondante. Finalement, les 6-acétylindoles sont obtenus par cyclisation acide des anilines acétals. Le 6-benzoylindole a été préparé avec un rendement de 89%.<sup>168</sup>

<sup>167</sup> Ta Kim, P. *et al.* J. Heterocyclic Chem. **1981**, 18, 1365-1371.

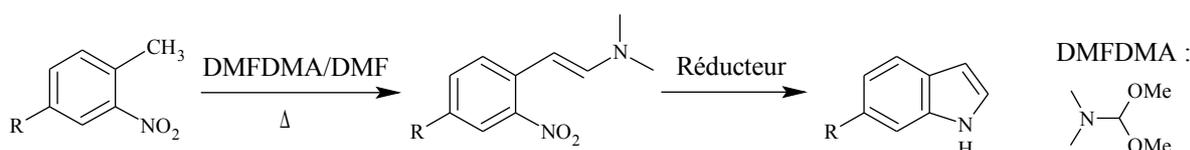
<sup>168</sup> Tischler, A.N. *et al.* Tetrahedron Lett. **1986**, 27, 1653-1656.



## 5- Réaction de Leimgruber-Batcho

La synthèse de Leimgruber-Batcho est une méthode largement utilisée pour accéder aux indoles 4, 5 et 6-substitués.<sup>169,170</sup>

La première étape est la condensation de 2-nitrotoluènes sur le *N,N*-diméthylformamide diméthylacétal (DMFDMA) pour donner des énamines. La seconde étape est une réduction cyclisante. Pour cette étape de nombreux agents de réduction peuvent être utilisés, le choix du réducteur dépend en partie de la nature des substituants sur le noyau benzénique.<sup>171</sup>



Dans le **Tableau 1**, sont présentés les groupements R les plus souvent rencontrés ainsi qu'une liste des agents réducteurs employés, le Nickel de Raney/hydrazine et l'hydrogène/palladium sur charbon (H<sub>2</sub>-Pd/C) étant les plus couramment utilisés.

**Tableau 1**

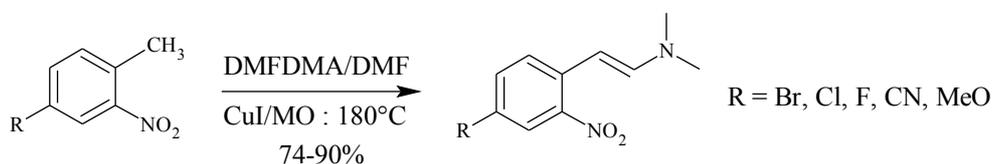
<b>R</b>	Br, Cl, F
	CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> O, PhCH <sub>2</sub> O
<b>Agents Réducteurs</b>	CN, CHO, CO <sub>2</sub> Me, CO <sub>2</sub> Et, NO <sub>2</sub>
	Ni Raney/NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , Ni Raney/H <sub>2</sub>
	H <sub>2</sub> -Pd/C
	Zn, Fe
	TiCl <sub>3</sub> , SnCl <sub>2</sub>

<sup>169</sup> Batcho, A.D. *et al.* Org. Synth. Coll. Vol. VII, **1990**, pp 34-40.

<sup>170</sup> Sundberg, R.J. Indoles **1996**; pp 7-11.

<sup>171</sup> Clark, R.D. *et al.* Heterocycles **1984**, 22, 195-221.

Récemment, J. Siu *et al.*<sup>172</sup> ont synthétisé des indoles 4 à 6-substitués par la réaction de Leimgruber-Batcho en utilisant une activation micro-ondes lors de la première étape. Les réactifs sont placés dans un tube scellé en présence d'iodure de cuivre (I) et activés par MO à 180°C.



L'avantage du MO est la diminution du temps de réaction. Pour les halogènes et le nitrile, ce temps est de 10 à 20 minutes et de 3 heures pour le groupement méthoxy.

Les énamines sont ensuite réduites soit par le couple Zn/AcOH soit par hydrogénation en présence de Pd/C.

<sup>172</sup> Siu, J. *et al.* *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 160-167.

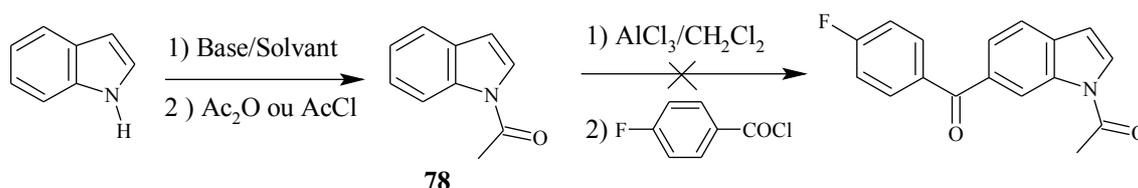
## II- TRAVAUX RÉALISÉS

### 1- Synthèse des 6-aroyle-1*H*-indoles

#### 1-1- Réaction d'acylation de Friedel-Crafts

Nous avons appliqué le mode opératoire décrit par R.P.A. Cruz *et al.*<sup>167</sup> permettant d'acyler régiosélectivement le 1-acétylindole en position 6.

Le 1-acétyl-1*H*-indole **78** doit être préalablement synthétisé. Le premier essai utilise la soude dans le dichlorométhane et le chlorure d'acétyle, cette réaction conduit à des produits de dégradation.<sup>173</sup> Les deux autres méthodes sont menées en présence d'hydrure de sodium dans le diméthylsulfoxyde avec soit le chlorure d'acétyle soit l'anhydride acétique. Seul ce dernier réactif permet d'accéder au composé désiré **78**, avec un rendement de 63% (méthode **C6**, **Tableau 2**).



**Tableau 2**

Méthode	base/solvant/température	Rdt (%)
-	NaOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /AcCl/TA	dégradation
<b>C2</b> <sup>136c</sup>	NaH/DMSO, AcCl/THF, 0°C-TA	-
<b>C6</b> <sup>75b</sup>	NaH/DMSO, Ac <sub>2</sub> O, 0°C-TA	63

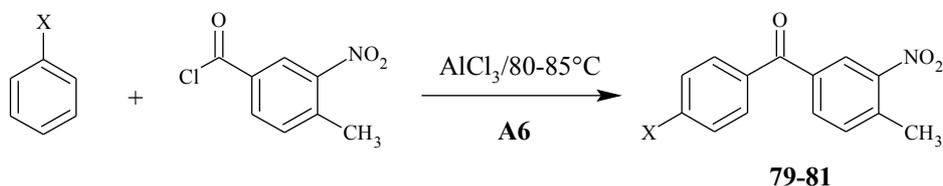
Le dérivé **78** est ensuite mis en réaction avec un excès d'AlCl<sub>3</sub> (4 éq.) puis le chlorure de benzoyle est ajouté. Cet essai aboutit à la formation de produits de dégradation pouvant comporter un azote déprotégé. Un autre essai au départ du 1-*tert*-butoxycarbonyl-1*H*-indole s'est également soldé par un échec.

<sup>173</sup> Ottoni, O. *et al.* Tetrahedron **1998**, 54, 13915-13928.

## 1-2- Réaction de Leimgruber-Batcho

### 1-2-1- Préparation des benzophénones

Pour cette synthèse, nous avons suivi le mode opératoire décrit par J. Astoin *et al.*<sup>174</sup> préconisant l'acylation d'un halogénobenzène par un chlorure d'acide en présence de chlorure d'aluminium et en l'absence de solvant (méthode **A6**). Un essai mené au reflux du dichlorométhane permet d'accéder au dérivé **79** avec un rendement plus faible de 33% dû à une température de réaction moins élevée avec l'utilisation de ce solvant.



N°	X	Rdt (%)
<b>79</b>	F	77
<b>80</b>	Br	66
<b>81</b>	Cl	72

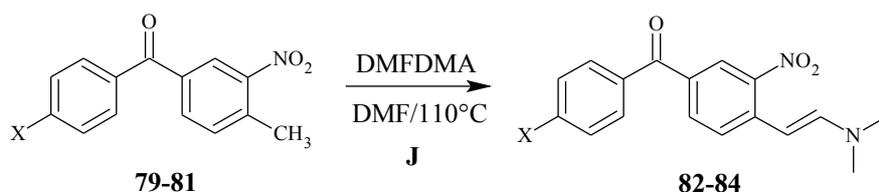
Les benzophénones **79-81**

sont isolées après trituration à froid du résidu réactionnel avec de l'éthanol absolu. Le composé **80** a été purifié par chromatographie sur gel de silice avant trituration.

### 1-2-2- Préparation des énamines

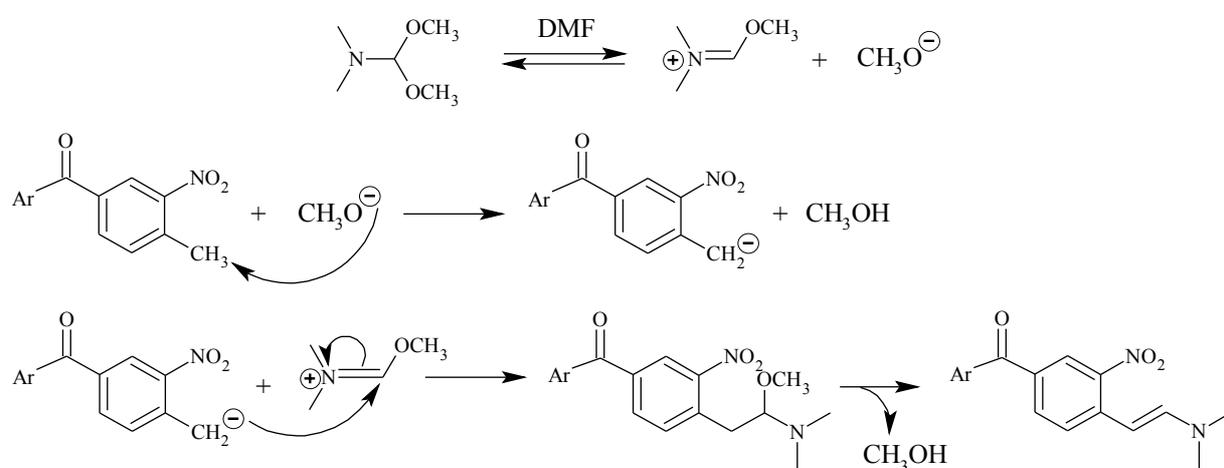
La réaction de condensation entre les benzophénones et le DMFDMA dans le DMF à 110-115°C permet d'accéder aux énamines **82-84** avec des rendements de 73 à 91%.<sup>172</sup> L'ajout d'éther diéthylique au mélange réactionnel à TA conduit à la précipitation de poudres violettes correspondant aux énamines.

<sup>174</sup> Astoin, J. *et al.* Eur. J. Med. Chem. **1980**, *15*, 457-462.



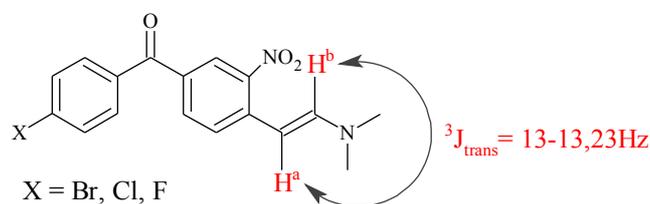
N°	X	Rdt (%)
<b>82</b>	F	89
<b>83</b>	Br	73
<b>84</b>	Cl	91

Le DMFDMA est en équilibre dans le DMF avec une forme cationique libérant ainsi du méthanolate ( $\text{CH}_3\text{O}^-$ ). Cette entité, basique, déprotone le groupement méthyle formant un carbanion qui s'additionne sur la forme cationique du DMFDMA. Après élimination d'une molécule de méthanol, l'énamine se forme. La rapidité de cette synthèse dépend de l'acidité des protons méthyliques. Ainsi, la présence de groupements électroattracteurs sur le noyau benzénique facilite cette réaction de condensation (**Schéma 1**).



**Schéma 1** : Mécanisme de la 1<sup>ère</sup> étape de la réaction de Leimgruber-Batcho

On observe exclusivement la formation d'énamines *trans*. La configuration (*E*) de la double liaison est déterminée par la valeur de la constante de couplage entre les protons éthyléniques H<sup>a</sup> et H<sup>b</sup> qui est de l'ordre de 13 Hz (**Figure 2**).

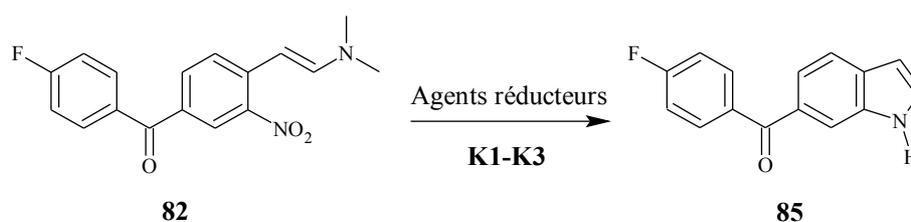


**Figure 2** : Configuration des énamines

### 1-2-3- Réduction cyclisante

Les 6-arylindoles sont ensuite obtenus par une réduction cyclisante. Plusieurs réducteurs ont été testés afin d'obtenir le dérivé fluoré **85**. L'hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon dans le toluène s'avère la méthode la plus efficace avec un rendement de 72% (méthode **K1**).<sup>175</sup> L'utilisation du zinc en milieu acide conduit à un mélange de produits ne contenant que des traces du dérivé souhaité (méthode **K2**).<sup>148</sup> Enfin, l'utilisation d'une solution aqueuse de chlorure de titane (TiCl<sub>3</sub>) conduit au produit attendu avec un rendement de 24% (méthode **K3**, **Tableau 3**).<sup>176</sup>

Un premier essai d'hydrogénation catalytique, réalisé à une pression de 5 bars, a conduit au composé **85** avec un rendement de 50% du fait de la formation d'un produit secondaire dans lequel la double liaison et le groupement nitro ont été réduits. Il convient donc de travailler à plus faible pression (P<1 bar).



<sup>175</sup> Na, Y.M. Thèse de Doctorat, Université de Nantes, 2000.

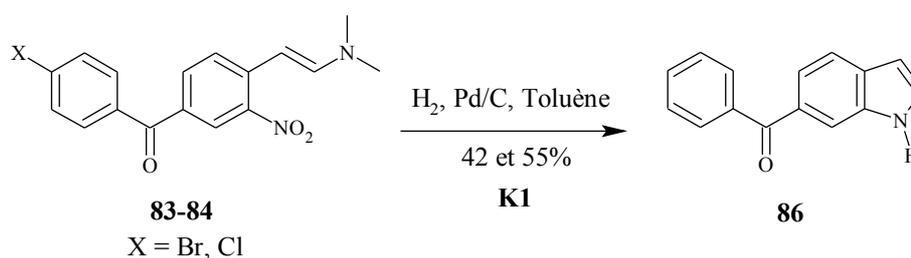
<sup>176</sup> Schumacher, R.W. *et al.* Tetrahedron **1999**, 55, 935-942.

**Tableau 3**

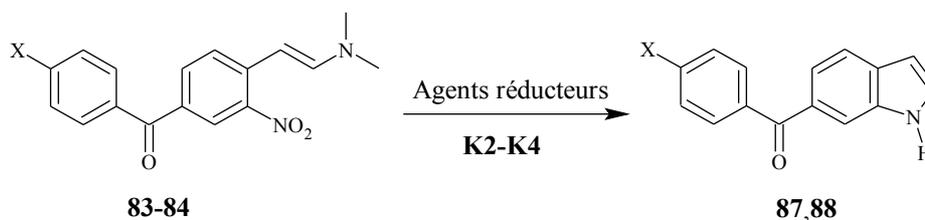
Méthode	Conditions	Rdt (%)
<b>K1</b>	H <sub>2</sub> , Pd/C, toluène/TA	74
<b>K2</b>	Zn/AcOH/75-85°C	traces
<b>K3</b>	TiCl <sub>3</sub> /AcONH <sub>4</sub> /TA	24

Lors cette étape de réduction, il est probable qu'un intermédiaire amino (réduction du nitro) se forme et que ce dernier s'additionne ensuite sur la double liaison de l'énamine menant à la cyclisation du noyau indolique.

L'hydrogénation catalytique des ènamines bromée et chlorée **83-84** conduit simultanément à la formation du noyau indolique et à la déshalogénéation de l'aryle menant ainsi au dérivé **86**.



Nous avons donc essayé d'autres agents réducteurs afin d'éviter la déshalogénéation. Les méthodes **K2** et **K3** précédemment décrites n'ont pas permis d'accéder aux dérivés souhaités. En effet, avec le zinc on observe après purification deux mélanges de produits non identifiés alors que l'utilisation de TiCl<sub>3</sub> ne provoque aucune réaction et le produit de départ **83** est récupéré. Finalement, l'emploi du nickel de Raney dans l'éthanol à température ambiante (méthode **K4**)<sup>177</sup> permet d'accéder aux 6-arylindoles halogénés **87,88** avec des rendements modestes (**Tableau 4**).



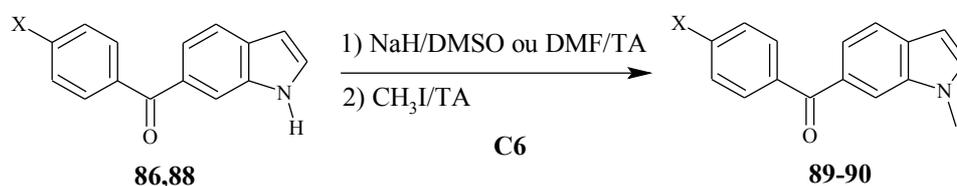
<sup>177</sup> Dellar, G. *et al.* J. Chem. Soc. Perkin I **1981**, 1679-1680.

Tableau 4

N°	X	Méthode	Conditions	Rdt (%)
87	Br	K2	Zn/AcOH/75-85°C	-
87	Br	K3	TiCl <sub>3</sub> /AcONH <sub>4</sub> /TA	-
87	Br	K4	H <sub>2</sub> /Ni Raney/EtOH/TA	32
88	Cl	K4	H <sub>2</sub> /Ni Raney/EtOH/TA	50

### 1-3- N-Substitution

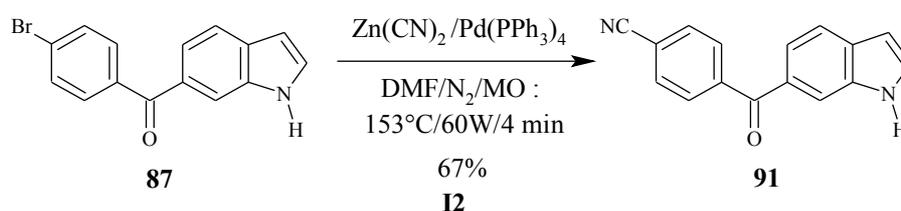
L'azote indolique est déprotoné par l'hydruure de sodium en solution dans le diméthylsulfoxyde ou le *N,N*-diméthylformamide. Ensuite, le sel de sodium réagit sur l'iodure de méthyle suivant un mécanisme S<sub>N</sub>2 pour former un dérivé indolique *N*-alkylé.



N°	X	Rdt (%)
89	H	66
90	Cl	78

### 1-4- Echange brome/nitrile

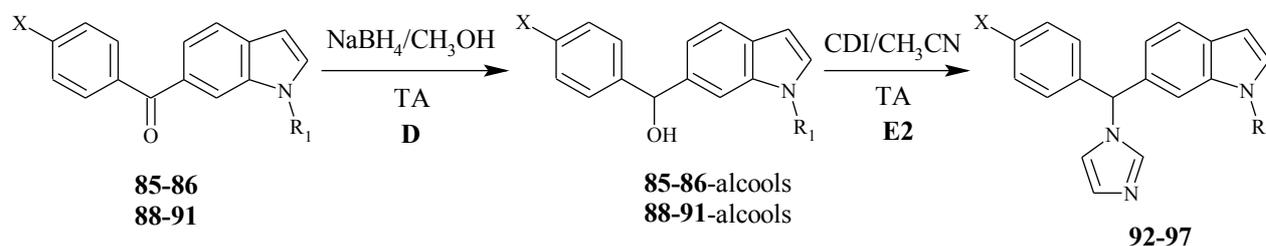
Afin d'obtenir le benzonitrile **91**, nous avons réalisé une réaction d'échange brome/nitrile par activation micro-ondes sur le composé **87** (méthode **I2**).<sup>144</sup>



## 2- Synthèse des dérivés azolés

### 2-1- Synthèse des dérivés imidazolés

La séquence réactionnelle précédemment utilisée, réduction du carbonyle (méthode **D**)<sup>128</sup> puis de fixation de l'imidazole par action du CDI (méthode **E2**),<sup>121</sup> permet d'accéder aux composés cibles **92-97**.



N°	R <sub>1</sub>	X	Rdt (%)
<b>92</b>	H	F	38
<b>93</b>	H	H	52
<b>94</b>	H	Cl	54
<b>95</b>	Me	H	55
<b>96</b>	Me	Cl	24
<b>97</b>	H	CN	61

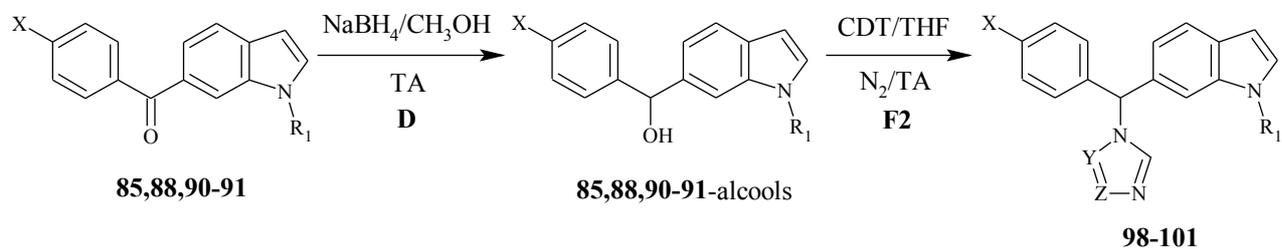
Les rendements sont assez variables, compris entre 24 et 61%. Le composé **96** correspond à l'analogie imidazolé du vorozole en série indolique.

### 2-2- Synthèse des dérivés triazolés

La séquence réactionnelle utilisée en série 5 (cf. **chapII-A-II-2-2-5** p.189) de réduction du carbonyle puis de fixation de l'imidazole par le CDT, permet d'accéder aux composés cibles **98-101** (méthode **F2**).<sup>121</sup>

Comme en série 5, les rendements sont assez faibles du fait de difficultés rencontrées lors de la purification des composés. Seul le benzonitrile **101** a été purifié sans difficultés toutefois le rendement n'est que de 10%. Dans le cas des composés fluoré et chloré **98** et **100**, il se forme

les deux isomères N1 et N4. Pour le composé **98N1**, nous avons préparé un sel solide par action de l'acide nitrique dans l'éther diéthylique. Par contre, un essai de salification du composé **99** n'a pas permis d'isoler le nitrate ; on observe une dégradation du produit.



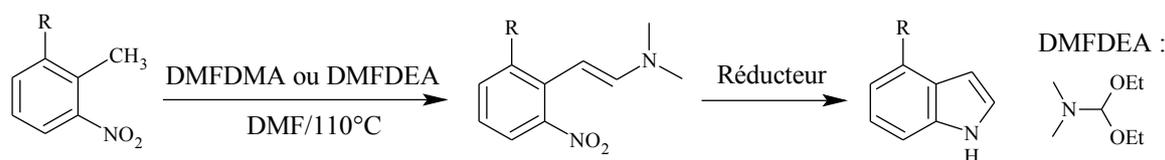
N°	R <sub>1</sub>	X	Y	Z	Rdt (%)
<b>98N1</b>	H	F	N	CH	<10
<b>98N4</b>	H	F	CH	N	3
<b>99</b>	H	Cl	N	CH	3
<b>100N1</b>	Me	Cl	N	CH	10
<b>100N4</b>	Me	Cl	CH	N	6
<b>101</b>	H	CN	N	CH	10

## B- SÉRIE 4-[(ARYL)(AZOLYL)METHYL]-1H-INDOLES

### I- APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE

#### 1- Réaction de Leimgruber-Batcho

G. S. Ponticello *et al.*<sup>178</sup> ont décrit la synthèse d'indoles 4-substitués par des groupements électroattracteurs : cyano ou carboxylate d'alkyle. La première étape de condensation est réalisée en présence de DMFDMA ou du *N,N*-diméthylformamide diéthylacétal (DMFDEA) dans le cas où R est un groupement carboéthoxyle. La seconde étape de réduction cyclisante est réalisée soit par le fer en milieu acide acétique/éthanol soit par le chlorure d'étain (II). Le fer s'avère le plus efficace (**Tableau 5**).



**Tableau 5**

Agents Réducteurs	R	Rdt (%)
Fe AcOH/EtOH	CO <sub>2</sub> Me	63
	CN	67
SnCl <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	CO <sub>2</sub> Me	33
	CO <sub>2</sub> Et	38

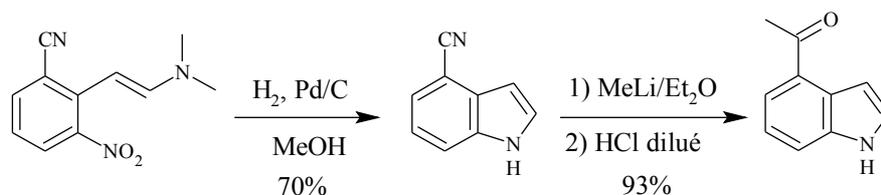
L'indole 4-carboxylate de méthyle a également été synthétisé par A.P. Kozikowski *et al.*<sup>179</sup> par hydrogénation de l'énamine correspondante en présence de Pd/C dans le benzène avec un rendement de 82%. Les énamines sont isolées et remises en réaction sans purification.

Quant au 4-cyanoindole, il a pu être également préparé par hydrogénation de l'énamine correspondante en présence de Pd/C dans le méthanol avec un rendement de 70%. Le traitement du nitrile par un excès de méthyllithium suivi d'une hydrolyse acide permet d'obtenir le 4-acétylindole avec un rendement de 93%.<sup>180</sup>

<sup>178</sup> Ponticello, G.S. *et al.* J. Org. Chem. **1979**, *44*, 4003-4005.

<sup>179</sup> Kozikowski, A.P. J. *et al.* J. Org. Chem. **1980**, *45*, 3350-3352.

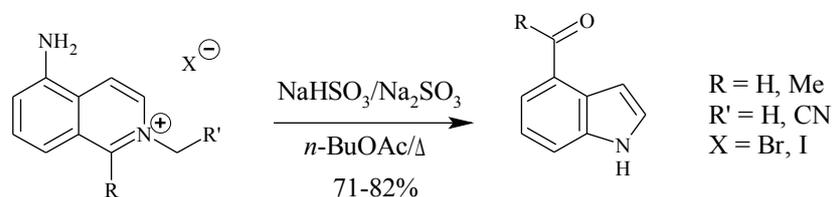
<sup>180</sup> Clark, R.D. J. Heterocyclic Chem. **1983**, *20*, 1393-1395.



Enfin, d'après les travaux de J. Siu *et al.*<sup>173</sup> décrits précédemment en série 6 (cf. **A-I-1-5**), des énamines ont pu être synthétisées par activation MO en présence de CuI. Ces dernières sont ensuite réduites pour donner les indoles correspondants substitués en position 4 par des halogènes ou des groupements hydroxyle, méthoxyle, méthoxycarbonyle ou nitro.

## 2- Transformation de sels de 5-aminoisoquinoléine

Le réarrangement de sels de 5-aminoisoquinoléinium conduit aux 4-formylindole et 4-acétylindole en présence de sulfite de sodium et d'hydrogénosulfite de sodium dans l'acétate de butyle.<sup>181</sup>



<sup>181</sup> Muchowski, J.M. J. Heterocyclic Chem. **2000**, 37, 1293-1297.

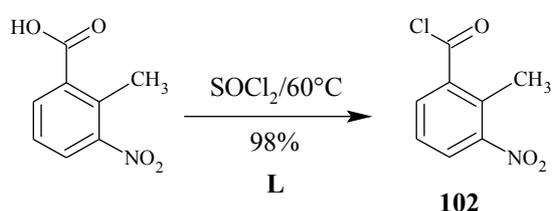


## II- TRAVAUX RÉALISÉS

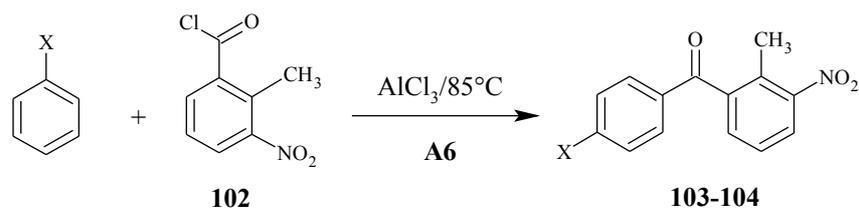
### 1- Synthèse des 4-aryyl-1H-indoles

#### 1-1- Préparation des benzophénones

La synthèse des benzophénones nécessite la préparation préalable du chlorure de 2-méthyl-3-nitrobenzoyl **102**. L'acide correspondant est mis en solution dans du chlorure de thionyle à 60°C pour former le dérivé **102**.<sup>182</sup>



Les benzophénones sont formées par une réaction d'acylation de type Friedel-Crafts entre le chlorure de benzoyl **102** et le fluorobenzène ou le bromobenzène. La réaction a lieu sans solvant en présence de chlorure d'aluminium (méthode **A6**).<sup>175</sup>



N°	X	Rdt (%)
<b>103</b>	F	72
<b>104</b>	Br	70

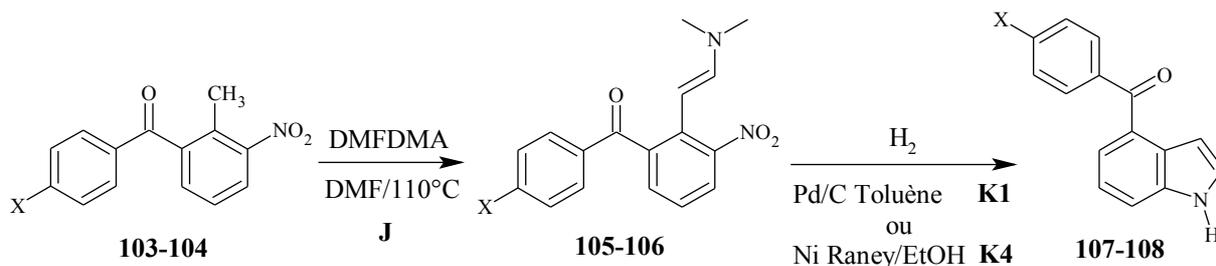
Les benzophénones sont isolées après trituration à froid du résidu réactionnel avec de l'éthanol absolu.

<sup>182</sup> Inanaga, J. *et al.* Bull. Chem. Soc. Jap. **1979**, 52, 1989-1993.

## 1-2- Réaction de Leimgruber-Batcho

La formation des énamines bromée **105** et fluorée **106** s'effectue par action du DMFDMA sur les benzophénones **103-104** à 110-115°C (méthode **J**).<sup>172</sup> Un essai de purification par chromatographie sur gel de silice du résidu huileux contenant l'énamine **105**, obtenu après traitement du mélange réactionnel, a conduit à la dégradation du composé **105**. Les énamines sont instables sur silice.<sup>170</sup> Contrairement à celles préparées en série 6, ces énamines ne sont pas des poudres précipitant dans l'éther diéthylique. Les énamines, sous forme d'huile rouge sont donc utilisées brutes dans l'étape suivante.

La seconde étape de réduction cyclisante est réalisée par hydrogénation catalytique en présence soit de palladium sur charbon (methode **K1**)<sup>176</sup> soit de nickel de Raney (méthode **K4**)<sup>178</sup> selon le substituant de l'aryle.

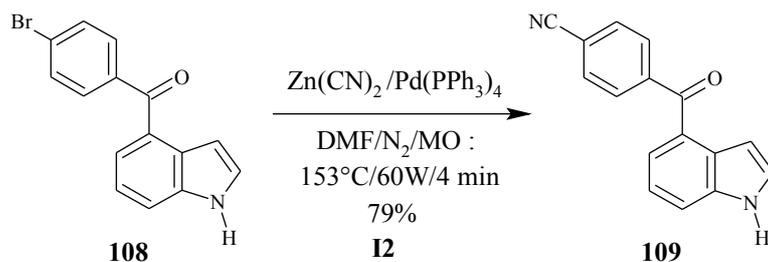


N°	X
<b>105</b>	F
<b>106</b>	Br

N°	X	Rdt (%)
<b>107</b>	F	32
<b>108</b>	Br	15

## 1-3- Echange brome/nitrile

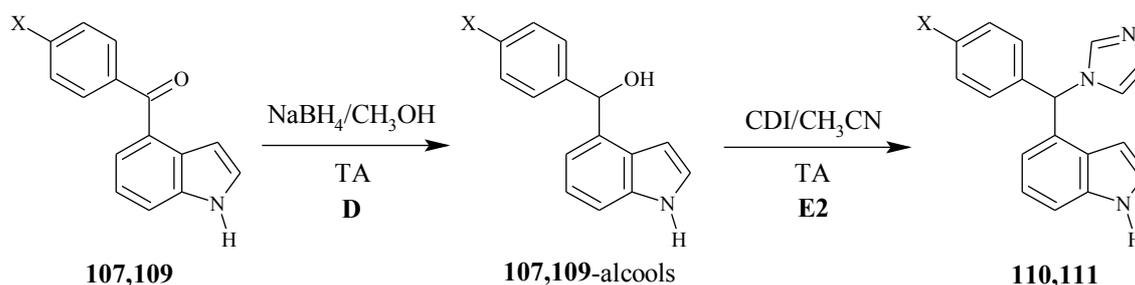
La méthode précédemment utilisée (cf. **A-II-1-4** p.250), d'échange entre l'atome de brome et le groupement cyano, permet d'accéder au dérivé benzonitrile **109**. Nous avons utilisé le protocole employant l'activation MO, le rendement est de 79% (méthode **I2**).<sup>144</sup>



## 2- Synthèse des dérivés azolés

### 2-1- Synthèse des dérivés imidazolés

La séquence réactionnelle précédemment utilisée (cf. **A-II-2-1** p.250), réduction du carbonyle puis fixation de l'imidazole *via* l'utilisation du CDI (méthode **E2**),<sup>121</sup> permet d'accéder aux composés cibles **110,111**.

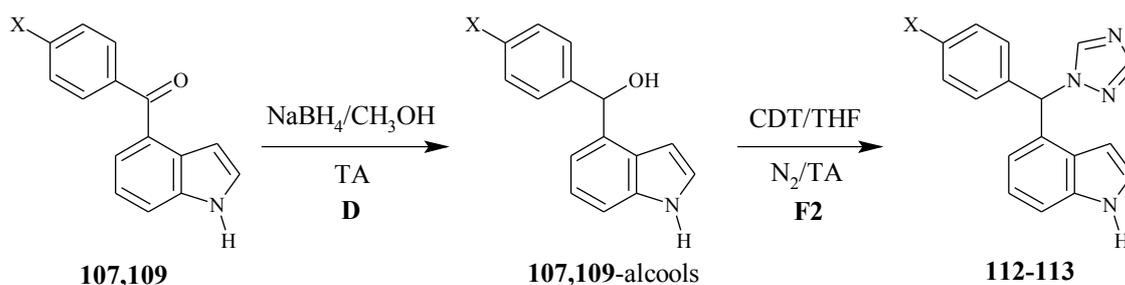


N°	X	Rdt (%)
<b>110</b>	F	18
<b>111</b>	CN	48

### 2-2- Synthèse des dérivés

#### triazolés

La séquence réactionnelle précédemment utilisée (cf. **A-II-2-2** p.251), réduction du carbonyle puis fixation du triazole *via* l'utilisation du CDT (méthode **F2**),<sup>121</sup> permet d'accéder aux composés cibles **112-113**.



N°	X	Rdt (%)
112	F	36
113	CN	13

Les rendements restent assez faibles bien que nous n'ayons pas rencontré les problèmes de purification des séries 5 et 6 (Rdts de 3 à 25%).

## PARTIE EXPÉRIMENTALE - SÉRIÉS 6 ET 4

### Tableau récapitulatif des modes opératoires

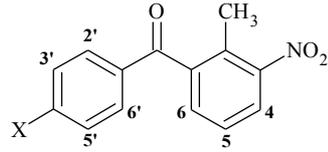
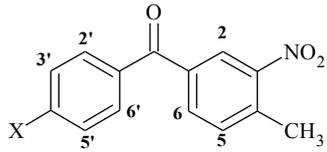
Type de Réaction	Méthode	Réactifs et Conditions	Page	Réf.
ACYLATION	A1	AlCl <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /ArCOCl/reflux	260	90
	A6	AlCl <sub>3</sub> /ArCOCl/80-85°C	260	175
N-SUBSTITUTION	C2	NaH/DMF/THF/0°C-TA	259	136c
	C6	NaH/DMSO ou DMF//TA	259	75b
RÉDUCTION	D	NaBH <sub>4</sub> /CH <sub>3</sub> OH/TA	275	128
FIXATION IMIDAZOLE	E2	CDI/CH <sub>3</sub> CN/TA	275	121
FIXATION TRIAZOLE	F1	SDT/CH <sub>3</sub> CN/0°C-TA	282	116
	F2	CDT/THF/N <sub>2</sub> /TA	282	121
ECHANGE BI/CN	I2	Zn(CN) <sub>2</sub> /Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /DMF/N <sub>2</sub> /MO	274	144
FORMATION ÉNAMINE	J	DMFDMA/DMF/110-115°C	263	172
RÉDUCTION CYCLISANTE	K1	H <sub>2</sub> , Pd/C, toluène/TA	266	176
	K2	Zn/AcOH/75-85°C	266	148
	K3	TiCl <sub>3</sub> /AcONH <sub>4</sub> /TA	266	177
	K4	H <sub>2</sub> /Ni Raney/EtOH/TA	269	178
FORMATION CHLORURE	L	SOCl <sub>2</sub> /60°C	289	183

### Numérotation employée pour la caractérisation en RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C

✓ Benzophénones : RMN <sup>1</sup>H

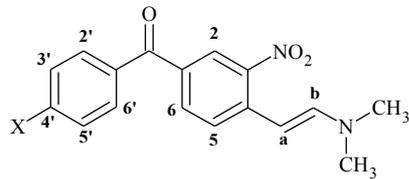
Série 6

Série 4

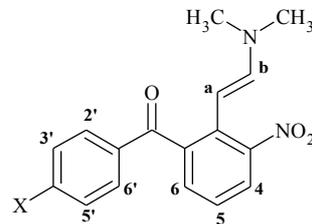


✓ Enamines : RMN  $^1H$

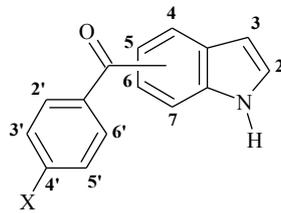
Série 6



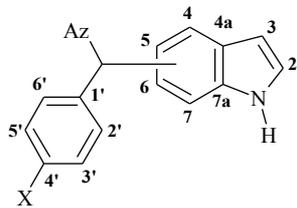
Série 4



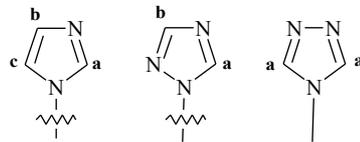
✓ Intermédiaires Benzoylés : RMN  $^1H$



✓ Produits finals : RMN  $^{13}C$

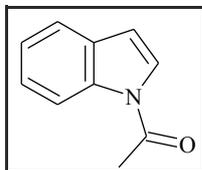


Az :



## SÉRIÉ 6

### 1-ACÉTYL-1H-INDOLE (78)



Liquide jaune<sup>174</sup>

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

NO

Mr

= 159,18 g.mol<sup>-1</sup>

R<sub>f</sub> = 0,35 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Méthode C2** : échec

**Méthode C6** :

Dans 15 mL de diméthylsulfoxyde, ajouter 512 mg (12,80 mmol/1,50 éq.) d'hydrure de sodium (60% dans l'huile minérale) préalablement filtré et lavé avec de l'éther diéthylique. Agiter à température ambiante et ajouter progressivement 1 g (8,54 mmol) d'indole. Agiter 1,25 heure à température ambiante. Ajouter à 0°C, 0,96 mL (10,25 mmol/1,2 éq.) d'anhydride acétique. Agiter 5 minutes à 0°C puis une nuit à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Verser le milieu réactionnel sur de l'eau. Extraire au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

Rdt : 63%

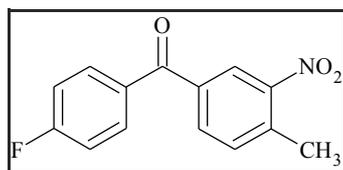
**IR (NaCl), cm<sup>-1</sup> :**

3056 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 3056 (v CH<sub>aliph.</sub>) ; 1706 (v C=O) ; 1444 (v C=C<sub>arom.</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

2,69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,77 (d, 1H, <sup>3</sup>J=3,20Hz, H<sup>3</sup>), 7,29-7,36 (m, 2H, H<sup>5,6</sup>), 7,65 (d, 1H, <sup>3</sup>J=6,40Hz, H<sup>4</sup>), 7,88 (d, 1H, <sup>3</sup>J=3,20Hz, H<sup>2</sup>), 8,38 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,02Hz, H<sup>7</sup>)

### 4'-FLUORO-4-MÉTHYL-3-NITROBENZOPHÉNONE (79)



Poudre blanche



$M_r = 259,24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$F^\circ\text{C} = 88-89 \text{ (EtOHabs.)}$

$R_f = 0,75 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$

#### **Méthode A6 :**

A un mélange jaune de 1,46 mL (10 mmol) de chlorure de 4-méthyl-3-nitrobenzoyle et 1,47 mL (15,7 mmol/1,57 éq.) de fluorobenzène, ajouter progressivement, en 3 fractions, 1,39 g (10,40 mmol/1,04 éq.) de chlorure d'aluminium. Agiter 22 heures à 80°C. Après un retour à température ambiante, ajouter délicatement de l'acétate d'éthyle et de l'eau afin de solubiliser la pâte obtenue. Verser le milieu réactionnel sur un mélange eau/glace/acétate d'éthyle. Extraire à l'acétate d'éthyle, laver avec une solution saturée en chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Triturer à froid le résidu avec de l'éthanol absolu. Filtrer la poudre ainsi formée.

Rdt : 77%

#### **Méthode A1 :**

Dans 80 mL de dichlorométhane, ajouter 3 mL (20,80 mmol/2 éq.) de chlorure de 2-méthyl-3-nitrobenzoyle et 4,16 g (31,20 mmol/3 éq.) de chlorure d'aluminium. Agiter 1 heure à température ambiante. Ajouter 0,64 mL (10,40 mmol) de fluorobenzène. Agiter 22 heures au reflux du solvant. Après un retour à température ambiante, verser le milieu réactionnel sur un mélange eau/glace. Extraire à l'acétate d'éthyle, laver avec une solution saturée en chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Triturer à froid le résidu avec de l'éthanol absolu. Filtrer la poudre ainsi formée.

Rdt : 33%

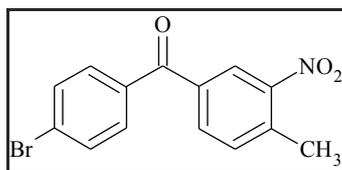
#### **IR (KBr), $\text{cm}^{-1}$ :**

3082, 3030 ( $\nu \text{ CH}_{\text{arom.}}$ ) ; 2978 ( $\nu \text{ CH}_{\text{aliph.}}$ ) ; 1652 ( $\nu \text{ C=O}$ ) ; 1597, 1522 ( $\nu \text{ C=C}_{\text{arom.}}$ ) ; 1350 ( $\nu_s \text{ NO}_2$ ) ; 1149 ( $\nu \text{ C-F}$ )

#### **RMN $^1\text{H}$ (250 MHz, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ (ppm), multiplicité, J :**

2,66 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7,46 (dd, 2H,  $^3\text{J}=\text{}^3\text{J}_{\text{HF}}=8,85\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{3'5'}$ ), 7,74 (d, 1H,  $^3\text{J}=7,93\text{Hz}$ ,  $\text{H}^5$ ), 7,91 (dd, 2H,  $^3\text{J}=8,85\text{Hz}$ ,  $^4\text{J}_{\text{HF}}=5,64\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{2'6'}$ ), 8,00 (dd, 1H,  $^3\text{J}=7,93\text{Hz}$ ,  $^4\text{J}=1,83\text{Hz}$ ,  $\text{H}^6$ ), 8,29 (d, 1H,  $^4\text{J}=1,83\text{Hz}$ ,  $\text{H}^2$ )

### 4'-BROMO-4-MÉTHYL-3-NITROBENZOPHÉNONE (80)



Poudre beige



$M_r = 320,15 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ\text{C} = 107-108 \text{ (EtOHabs.)}$

$R_f = 0,36 \text{ (AcOEt/Hex. : 2/8)}$

#### **Méthode A6 :**

Chlorure de 4-méthyl-3-nitrobenzoyle :	2,55 mL (17,50 mmol/1 éq.)
Bromobenzène :	2,90 mL (27,47 mmol/1,57 éq.)
$\text{AlCl}_3$ :	2,43 g (18,20 mmol/1,04 éq.)

Temps de réaction : 17 heures à 80-85°C.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle/hexane (2/8).

Rdt : **66%**

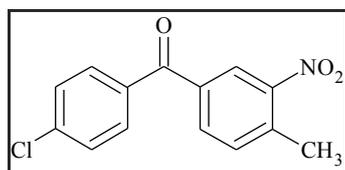
#### **IR (KBr), $\text{cm}^{-1}$ :**

3084 (v  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ) ; 2957 (v  $\text{CH}_{\text{aliph.}}$ ) ; 1652 (v  $\text{C=O}$ ) ; 1578 (v  $\text{C=C}_{\text{arom.}}$ ) ; 1340 (vs  $\text{NO}_2$ ) ; 540 (v  $\text{C-Br}$ )

#### **RMN $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ), $\delta$ (ppm), multiplicité, J :**

2,66 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7,74 (d, 1H,  $^3\text{J}=7,60\text{Hz}$ ,  $\text{H}^5$ ), 7,75 (d, 2H,  $^3\text{J}=8,20\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{3'5'}$ ), 7,84 (d, 2H,  $^3\text{J}=8,20\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{2'6'}$ ), 8,00 (dd, 1H,  $^3\text{J}=7,60\text{Hz}$ ,  $^4\text{J}=1,58\text{Hz}$ ,  $\text{H}^6$ ), 8,29 (d, 1H,  $^4\text{J}=1,58\text{Hz}$ ,  $\text{H}^2$ )

**4'-CHLORO-4-MÉTHYL-3-NITROBENZOPHÉNONE (81)**



Poudre blanche



$M_r = 275,69 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$F^\circ\text{C} = 82-83 \text{ (EtOHabs.)}$

$R_f = 0,55 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$

**Méthode A6 :**

Chlorure de 4-méthyl-3-nitrobenzoyle : 2,40 mL (16,17 mmol/1 éq.)  
Chlorobenzène : 2,58 mL (25,40 mmol/1,57 éq.)  
 $AlCl_3$  : 2,24 g (16,81 mmol/1,04 éq.)

Temps de réaction : 17 heures à 80-85°C.

Triturer à froid le résidu avec de l'éthanol absolu. Filtrer la poudre ainsi formée.

Rdt : 72%

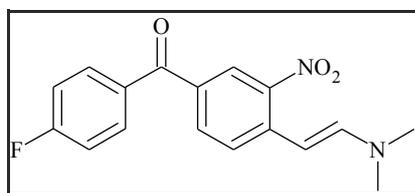
**IR (KBr),  $cm^{-1}$  :**

3091 (v  $CH_{\text{arom.}}$ ) ; 2968 (v  $CH_{\text{aliph.}}$ ) ; 1655 (v C=O) ; 1584, 1524 (v C=C<sub>arom.</sub>) ; 1341 (v<sub>s</sub>  $NO_2$ )  
743 (v C-Cl)

**RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, multiplicité, J :**

2,65 (s, 3H,  $CH_3$ ), 7,69 (d, 2H,  $^3J=7,93\text{Hz}$ ,  $H^{3'5'}$ ), 7,73 (d, 1H,  $^3J=8,09\text{Hz}$ ,  $H^5$ ), 7,83 (d, 2H,  $^3J=7,93\text{Hz}$ ,  $H^{2'6'}$ ), 8,00 (d, 1H,  $^3J=8,09\text{Hz}$ ,  $H^6$ ), 8,29 (s, 1H,  $H^2$ )

**{4-[(E)-2-(DIMÉTHYLAMINO)VINYL]-3-NITROPHÉNYL}(4-FLUOROPHÉNYL)MÉTHANONE  
(82)**



3/7)

Poudre violette

$C_{17}H_{15}FN_2O_3$   
 $M_r = 314,32 \text{ g.mol}^{-1}$   
 $F^\circ C = 196-197 \text{ (Et}_2\text{O)}$   
 $R_f = 0,20 \text{ (AcOEt/Hex. :}$

**Méthode J :**

Dans 10 mL de *N,N*-diméthylformamide, ajouter 1 g (3,86 mmol) de 4'-fluoro-4-méthyl-3-nitrobenzophénone (**79**) et 1,03 mL (7,72 mmol/2 éq.) de *N,N*-diméthylformamide diméthylacétal. Agiter 6 heures à 110-115°C. Après un retour à température ambiante, le milieu réactionnel a pris en masse. Filtrer et laver le précipité violet formé avec de l'éther diéthylique. Sécher le précipité violet (**82**) sur l'étuve.

Laver le filtrat étheré à l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec. Triturer à froid le résidu d'évaporation avec de l'éther diéthylique. Filtrer la poudre ainsi formée.

Rassembler et sécher les poudres.

Rdt : **89%**

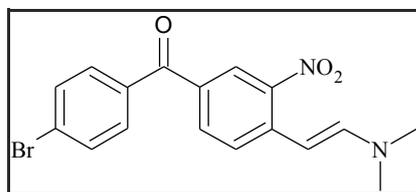
**IR (KBr),  $cm^{-1}$  :**

3030 (v  $CH_{arom.}$ ) ; 2916 (v  $CH_{aliph.}$ ) ; 1602 (v C=O) ; 1497 (v C=C<sub>arom.</sub>) ; 1256 (v<sub>s</sub> NO<sub>2</sub>) ; 1219 (v C-N) ; 1119 (v C-F)

**RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

3,04 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 5,87 (d, 1H,  $^3J_{trans}=13,00\text{Hz}$ , H<sup>b</sup>), 7,43 (dd, 2H,  $^3J=^3J_{HF}=8,70\text{Hz}$ , H<sup>3'5'</sup>), 7,75 (dd, 1H,  $^3J=8,85\text{Hz}$ ,  $^4J=1,83\text{Hz}$ , H<sup>6</sup>), 7,84-7,90 (m, 1H, H<sup>5</sup>), 7,85 (dd, 2H,  $^3J=8,70\text{Hz}$ ,  $^4J_{HF}=5,50\text{Hz}$ , H<sup>2'6'</sup>), 7,88 (d, 1H,  $^3J_{trans}=13,00\text{Hz}$ , H<sup>a</sup>), 8,15 (d, 1H,  $^4J=1,83\text{Hz}$ , H<sup>2</sup>)

**(4-BROMOPHÉNYL){4-[(E)-2-(DIMÉTHYLAMINO)VINYL]-3-NITROPHÉNYL}MÉTHANONE  
(83)**



: 3/7)

Poudre violette

$C_{17}H_{15}BrN_2O_3$

$M_r = 375,22 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 140-141 \text{ (Et}_2\text{O)}$

$R_f = 0,28 \text{ (AcOEt/Hex.)}$

**Méthode J :**

4'-Bromo-4-méthyl-3-nitrobenzophénone (**80**) :

2,5 g (7,80 mmol/1 éq.)

*N,N*-Diméthylformamide diméthylacétal :

2,07 mL (15,60 mmol/2 éq.)

Temps de réaction : 15 heures à 110-115°C.

Triturer à froid le résidu avec de l'éther diéthylique. Filtrer la poudre ainsi formée.

Rdt : 73%

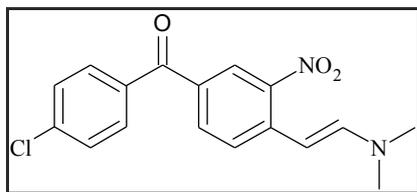
**IR (KBr),  $cm^{-1}$  :**

3030 (v  $CH_{arom.}$ ) ; 2900 (v  $CH_{aliph.}$ ) ; 1612 (v C=O) ; 1261 (v<sub>s</sub>  $NO_2$ ) ; 1213 (v C-N) ; 541 (v C-Br)

**RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

3,04 (s, 6H,  $CH_3$ ), 5,86 (d, 1H,  $^3J_{trans}=13,10\text{Hz}$ ,  $H^b$ ), 7,69 (d, 2H,  $^3J=8,10\text{Hz}$ ,  $H^{3'5'}$ ), 7,77 (d, 1H,  $^3J=8,85\text{Hz}$ ,  $H^6$ ), 7,81 (d, 2H,  $^3J=8,10\text{Hz}$ ,  $H^{2'6'}$ ), 7,87 (d, 1H,  $^3J=8,85\text{Hz}$ ,  $H^5$ ), 7,89 (d, 1H,  $^3J_{trans}=13,10\text{Hz}$ ,  $H^a$ ), 8,15 (s, 1H,  $H^2$ )

**(4-CHLOROPHÉNYL){4-[(E)-2-(DIMÉTHYLAMINO)VINYL]-3-NITROPHÉNYL}MÉTHANONE (84)**



3/7)

Poudre violette

$C_{17}H_{15}ClN_2O_3$

$M_r = 330,77 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$F^\circ C = 167-168 \text{ (Et}_2\text{O)}$

$R_f = 0,18 \text{ (AcOEt/Hex. :)}$

**Méthode J :**

4'-Chloro-4-méthyl-3-nitrobenzophénone (**81**) :

3 g (10,88 mmol/1 éq.)

*N,N*-Diméthylformamide diméthylacétal :

2,9 mL (21,76 mmol/2 éq.)

Temps de réaction : 5 heures à 110-115°C.

Triturer à froid le résidu avec de l'éther diéthylique. Filtrer la poudre ainsi formée.

Rdt : **91%**

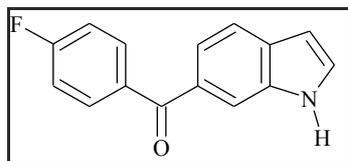
**IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$  :**

3030 (v  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ) ; 2905 (v  $\text{CH}_{\text{aliph.}}$ ) ; 1610 (v  $\text{C=O}$ ) ; 1497 (v  $\text{C=C}_{\text{arom.}}$ ) ; 1259 (v<sub>s</sub>  $\text{NO}_2$ ) ; 1210 (v  $\text{C-N}$  ; 751 (v  $\text{C-Cl}$ )

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

3,04 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 5,83 (d, 1H,  $^3J_{\text{trans}}=13,23\text{Hz}$ ,  $\text{H}^b$ ), 7,67 (d, 2H,  $^3J=8,40\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{3'5'}$ ), 7,75 (dd, 1H,  $^3J=8,33\text{Hz}$ ,  $^4J=1,76\text{Hz}$ ,  $\text{H}^6$ ), 7,78 (d, 2H,  $^3J=8,40\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{2'6'}$ ), 7,88 (d, 1H,  $^3J=8,33\text{Hz}$ ,  $\text{H}^5$ ), 7,89 (d, 1H,  $^3J_{\text{trans}}=13,23\text{Hz}$ ,  $\text{H}^a$ ), 8,15 (d, 1H,  $^4J=1,76\text{Hz}$ ,  $\text{H}^2$ )

**(4-FLUOROPHÉNYL)(1H-INDOL-6-YL)MÉTHANONE (85)**



Poudre jaune

$C_{15}H_{10}FNO$

$Mr = 239,25 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^{\circ}C = 175-176 \text{ (AcOEt/Hex.)}$

: 3/7)

$R_f = 0,24 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

**Méthode K1 :**

Dans 20 mL de toluène, ajouter 0,9 g (2,86 mmol) de {4-[(*E*)-2-(diméthylamino)vinyl]-3-nitrophényl}(4-fluorophényl)méthanone (**82**) et une quantité catalytique (5-7% éq.) de palladium sur charbon (5%). Agiter sous atmosphère d'hydrogène (hydrogénateur,  $P < 1 \text{ bar}$ ) pendant 6 heures à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par AcOEt/Hex. (3/7).

Filtrer le milieu réactionnel sur Célite. Evaporer à sec le filtrat.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle/hexane (3/7).

Rdt : **74%**

**Méthode K2 :**

Dans 20 mL d'acide acétique (80%), ajouter 0,50 g (1,59 mmol) de {4-[(*E*)-2-(diméthylamino)vinyl]-3-nitrophényl}(4-fluorophényl)méthanone (**82**). Agiter, chauffer à  $75^{\circ}C$  et ajouter progressivement 894 mg (13,68 mmol/8,6 éq.) de zinc en poudre. Agiter 2 heures à  $85^{\circ}C$ . Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par AcOEt/Hex. (3/7).

Après un retour à température ambiante, filtrer le milieu réactionnel. Diluer le filtrat dans de l'éther diéthylique, laver à l'eau puis avec une solution saturée en chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle/hexane (3/7).

Rdt : **traces de 85**

**Méthode K3 :**

A une solution de 0,40 g (1,27 mmol) de {4-[(*E*)-2-(diméthylamino)vinyl]-3-nitrophényl}(4-fluorophényl)méthanone (**82**) dans 17 mL d'un tampon acétate d'ammonium (4 M), ajouter goutte à goutte 9,8 mL (7,62 mmol/6 éq.) d'une solution aqueuse de chlorure de titane III (10-20% w/v HCl). Lors de cet ajout, on observe un dégagement gazeux et un changement de couleur. Agiter 1 heure à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par AcOEt/Hex. (3/7).

Verser le milieu réactionnel sur de l'eau et amener le pH à 10 en ajoutant une solution de soude (1 M). Extraire à l'éther diéthylique. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle/hexane (3/7).

Rdt : 24%

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

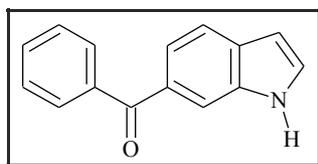
3270 (v NH) ; 3060 (v  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ) ; 1604 (v C=O) ; 1497 (v  $\text{C}=\text{C}_{\text{arom.}}$ ) ; 1100 (v C-F)

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

6,61 (s, 1H,  $\text{H}^3$ ), 7,43 (dd, 2H,  $^3\text{J}=\text{J}_{\text{HF}}=8,55\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{3'5'}$ ), 7,50 (dd, 1H,  $^3\text{J}=8,20\text{Hz}$ ,  $^4\text{J}=1,20\text{Hz}$ ,  $\text{H}^5$ ), 7,68 (dd, 1H,  $^3\text{J}=\text{J}=2,75\text{Hz}$ ,  $\text{H}^2$ ), 7,72 (d, 1H,  $^3\text{J}=8,20\text{Hz}$ ,  $\text{H}^4$ ), 7,85 (s, 1H,  $\text{H}^7$ ), 7,86 (dd, 2H,  $^3\text{J}=8,55\text{Hz}$ ,  $^4\text{J}_{\text{HF}}=5,50\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{2'6'}$ ), 11,54 (s, 1H, NH)

**(1H-INDOL-6-YL)(PHÉNYL)MÉTHANONE (86)**

Poudre marron



F°C (lit.<sup>169</sup>) = 146-148

C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO

Mr = 221,26 g.mol<sup>-1</sup>

F°C = 143-144 (AcOEt/Hex. :

4/6)

R<sub>f</sub> = 0,23 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**Méthode K1 :**

Enamine bromée (**83**) : 1,50 g (4,00 mmol/1 éq.)  
Pd/C (5%) : quantité catalytique (5-7% éq.)

Temps de réaction : 3 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle/hexane (4/6).

Rdt : **42%**

Enamine chlorée (**84**) : 1,50 g (4,53 mmol/1 éq.)  
Pd/C (5%) : quantité catalytique (5-7% éq.)

Temps de réaction : 5 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle/hexane (4/6).

Rdt : **55%**

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

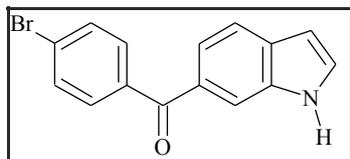
3252 (ν NH) ; 3040 (ν CH<sub>arom.</sub>) ; 1610 (ν C=O) ; 1558, 1458 (ν C=C<sub>arom.</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

6,57 (d, 1H, <sup>3</sup>J=2,80Hz, H<sup>3</sup>), 7,49 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=8,40Hz, <sup>4</sup>J=1,60Hz, H<sup>5</sup>), 7,57 (dd, 2H, <sup>3</sup>J=7,20Hz, <sup>3</sup>J=7,60Hz, H<sup>3'5'</sup>), 7,64 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=2,80Hz, H<sup>2</sup>), 7,64-7,66 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 7,69 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8,40Hz, H<sup>4</sup>), 7,73 (d, 2H, <sup>3</sup>J=7,60Hz, H<sup>2'6'</sup>), 7,84 (d, 1H, <sup>4</sup>J=1,60Hz, H<sup>7</sup>), 11,50 (s, 1H, NH)

**(4-BROMOPHÉNYL)(1H-INDOL-6-YL)MÉTHANONE (87)**

Poudre marron



$C_{15}H_{10}BrNO$

$M_r = 300,17 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 183-184 \text{ (AcOEt/Hex. : 3/7)}$

3/7)

$R_f = 0,48 \text{ (AcOEt/Hex. : 3/7)}$

**Méthode K2 : échec**

**Méthode K3 :**

Enamine bromée (**83**) : 0,50 g (1,33 mmol/1 éq.)  
TiCl<sub>3</sub> (30% w/v HCl 2N) : 3,10 mL (7,98 mmol/6 éq.)  
Temps de réaction : 3 heures à température ambiante.  
Produit de départ

Enamine bromée (**83**) : 0,40 g (1,07 mmol/1 éq.)  
TiCl<sub>3</sub> (30% w/v HCl 2N) : 3,35 mL (8,56 mmol/8 éq.)  
Temps de réaction : 1 nuit à température ambiante.  
Produit de départ

**Méthode K4 :**

A une solution de 2,5 g (2,12 mmol) de (4-bromophényl){4-[(*E*)-2-(diméthylamino)vinyl]-3-nitrophényl}méthanone (**214**) dans 50 mL d'éthanol, ajouter une quantité catalytique (½ spatule) de Nickel de Raney préalablement filtré sur papier. Agiter, sous atmosphère d'hydrogène, le ballon pendant 3 heures à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par AcOEt/Hex. (3/7). On observe également un changement total de couleur du milieu réactionnel lors de cette réaction (passage du violet au vert-kaki).

Filtrer le milieu réactionnel sur papier filtre. Evaporer à sec le filtrat. Reprendre le résidu par de l'acétate d'éthyle, laver à l'eau et avec une solution saturée en chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Triturer le résidu avec du dichlorométhane. Filtrer la poudre ainsi formée.

Purifier le filtrat par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle/hexane (3/7). Rassembler les poudres.

Rdt : **32%**

**IR cm<sup>-1</sup> :**

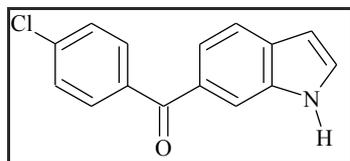
3263 (νNH) ; 3050 (ν CH<sub>arom.</sub>) ; 1607 (ν C=O) ; 1560 (ν C=C<sub>arom.</sub>) ; 539 (ν C-Br)

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

6,61 (d, 1H, <sup>3</sup>J=2,84Hz, H<sup>3</sup>), 7,51 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=8,20Hz, <sup>4</sup>J=1,58Hz, H<sup>5</sup>), 7,68 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=2,84Hz, H<sup>2</sup>), 7,71 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,51Hz, H<sup>3'5'</sup>), 7,72 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8,20Hz, H<sup>4</sup>), 7,81 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,51Hz, H<sup>2'6'</sup>), 7,86 (s, 1H, H<sup>7</sup>), 11,53 (s, 1H, NH)

**(4-CHLOROPHÉNYL)(1H-INDOL-6-YL)MÉTHANONE (88)**

Poudre jaune



$C_{15}H_{10}ClNO$

$M_r = 255,70 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$F^\circ C = 194-195 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

$F^\circ C = \text{lit.}^{168} 197 \text{ (EtOH/H}_2\text{O)}$

$R_f = 0,24 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

**Méthode K4 :**

Enamine chlorée (**84**) : 0,70 g (2,12 mmol/1 éq.)

Ni de Raney :  $\frac{1}{3}$  spatule

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

Rdt : **50%**

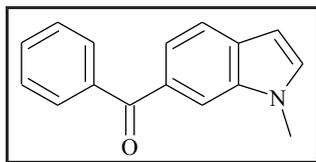
**IR  $\text{cm}^{-1}$  :**

3267 (vNH) ; 3060 (v  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ) ; 1632 (v C=O) ; 1503, 1459 (v  $\text{C}=\text{C}_{\text{arom.}}$ ) ; 769 (v C-Cl)

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm) :**

6,61 (d, 1H,  $^3J=2,84\text{Hz}$ ,  $\text{H}^3$ ), 7,51 (dd, 1H,  $^3J=8,30\text{Hz}$ ,  $^4J=1,58\text{Hz}$ ,  $\text{H}^5$ ), 7,67 (d, 2H,  $^3J=8,51\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{3'5'}$ ), 7,68 (dd, 1H,  $^3J=^3J=2,84\text{Hz}$ ,  $\text{H}^2$ ), 7,73 (d, 1H,  $^3J=8,30\text{Hz}$ ,  $\text{H}^4$ ), 7,79 (d, 2H,  $^3J=8,51\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{2'6'}$ ), 7,86 (s, 1H,  $\text{H}^7$ ), 11,53 (s, 1H, NH)

**(1-MÉTHYL-1H-INDOL-6-YL)(PHÉNYL)MÉTHANONE (89)**



Huile jaune

$C_{16}H_{13}NO$

$M_r = 235,28 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0,51 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

**Méthode C6 :**

Dans 25 mL de diméthylsulfoxyde, ajouter 136 mg (3,39 mmol/1,50 éq.) d'hydrure de sodium (60% dans l'huile minérale) préalablement filtré et lavé avec de l'éther diéthylique. Agiter 10 minutes à température ambiante. Ajouter progressivement 0,50 g (2,26 mmol) de (1H-indol-6-yl)(phényl)méthanone (**86**). Agiter 1 heure à température ambiante. Ajouter 0,17 mL (2,71 mmol/1,2 éq.) d'iodure de méthyle et agiter 4,5 heures à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par  $CH_2Cl_2$ .

Ajouter au milieu réactionnel de l'eau. Extraire au dichlorométhane, laver avec une solution saturée en chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

Rdt : **66%**

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

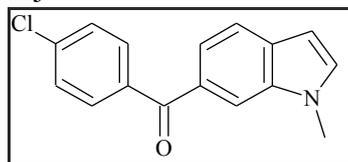
3081, 3071 (v  $CH_{arom.}$ ) ; 2934 (v  $CH_{aliph.}$ ) ; 1646 (v C=O) ; 1600, 1502 (v C=C<sub>arom.</sub>) ; 1269 (v C-N)

**RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

3,89 (s, 3H,  $CH_3$ ), 6,60 (d, 1H,  $^3J=3,05\text{Hz}$ ,  $H^3$ ), 7,50 (d, 1H,  $^3J=8,00\text{Hz}$ ,  $H^5$ ), 7,62 (dd, 2H,  $^3J=^3J=7,92\text{Hz}$ ,  $H^{3'5'}$ ), 7,64 (d, 1H,  $^3J=3,05\text{Hz}$ ,  $H^2$ ), 7,64-7,68 (m, 1H,  $H^4$ ), 7,72 (d, 1H,  $^3J=8,00\text{Hz}$ ,  $H^4$ ), 7,79 (d, 2H,  $^3J=7,92\text{Hz}$ ,  $H^{2'6'}$ ), 7,92 (s, 1H,  $H^7$ )

**(4-CHLOROPHÉNYL)(1-MÉTHYL-1H-INDOL-6-YL)MÉTHANONE (90)**

Poudre jaune



C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ClNO

$M_r = 269,73 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^{\circ}C = 86-87 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

$R_f = 0,39 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

**Méthode C6 :**

Dans 20 mL de *N,N*-diméthylformamide, ajouter 142 mg (3,54 mmol/1,50 éq.) d'hydrure de sodium (60% dans l'huile minérale) préalablement filtré et lavé avec de l'éther diéthylique. Agiter 10 minutes à température ambiante. Ajouter progressivement 0,60 g (2,36 mmol) de (4-chlorophényl)(1*H*-indol-6-yl)méthanone (**88**). Agiter 1,5 heure à température ambiante. Ajouter 0,22 mL (3,54 mmol/1,2 éq.) d'iodure de méthyle et agiter 3,5 heures à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Ajouter au milieu réactionnel de l'eau. Extraire au dichlorométhane, laver avec une solution saturée en chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

Rdt : **78%**

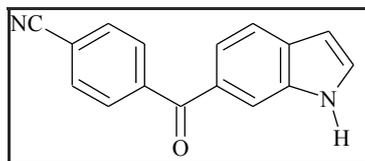
**IR cm<sup>-1</sup> :**

3063 (ν CH<sub>arom.</sub>) ; 2928 (ν CH<sub>aliph.</sub>) ; 1641 (ν C=O) ; 1588, 1504 (ν C=C<sub>arom.</sub>) ; 726 (ν C-Cl)

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

3,90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,60 (d, 1H, <sup>3</sup>J=2,84Hz, H<sup>3</sup>), 7,49 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=8,20Hz, <sup>4</sup>J=1,26Hz, H<sup>5</sup>), 7,65 (d, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=2,84Hz, H<sup>2</sup>), 7,66 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,30Hz, H<sup>3'5'</sup>), 7,72 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8,20Hz, H<sup>4</sup>), 7,81 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,30Hz, H<sup>2'6'</sup>), 7,91 (s, 1H, H<sup>7</sup>)

#### 4-(1H-INDOL-6-YLCARBONYL)BENZONITRILE (91)



Poudre jaune

$C_{16}H_{10}N_2O$

$M_r = 246,27 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 198-199 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

$R_f = 0,11 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

#### **Méthode I2 :**

Dans un tube spécial micro-ondes, placer 500 mg (1,66 mmol) de (4-bromophényl)(1H-indol-6-yl)méthanone (**87**), 195 mg (1,66 mmol) de cyanure de zinc, 57 mg (0,05 mmol/3% éq.) de palladium tétrakis(triphénylphosphine) et 2,5 mL de *N,N*-diméthylformamide.

Faire passer un courant d'azote puis sceller le tube. Agiter sous irradiation micro-ondes en programmant : 4 minutes/153°C/60W.

Diluer le milieu réactionnel avec de l'acétate d'éthyle. Laver avec une solution saturée en chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le filtrat par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

Rdt : **67%**

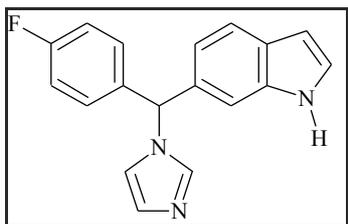
#### **IR $cm^{-1}$ :**

3290 (vNH) ; 3070 (v  $CH_{\text{arom}}$ ) ; 2233 (v  $C\equiv N$ ) ; 1632 (v  $C=O$ ) ; 1560, 1504 (v  $C=C_{\text{arom}}$ )

#### **RMN $^1H$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ (ppm), multiplicité, J :**

6,62 (d, 1H,  $^3J=2,84\text{Hz}$ ,  $H^3$ ), 7,53 (dd, 1H,  $^3J=8,51\text{Hz}$ ,  $^4J=1,51\text{Hz}$ ,  $H^5$ ), 7,71 (dd, 1H,  $^3J=^3J=2,84\text{Hz}$ ,  $H^2$ ), 7,74 (d, 1H,  $^3J=8,51\text{Hz}$ ,  $H^4$ ), 7,85 (s, 1H,  $H^7$ ), 7,90 (d, 2H,  $^3J=8,20\text{Hz}$ ,  $H^{3'5'}$ ), 8,08 (d, 2H,  $^3J=8,20\text{Hz}$ ,  $H^{2'6'}$ ), 11,57 (s, 1H, NH)

**6-[(4-FLUOROPHÉNYL)(1H-IMIDAZOL-1-YL)MÉTHYL]-1H-INDOLE (92)**



Poudre beige



$$Mr = 291,33 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$F^\circ C = 157-158 \text{ (AcOEt/Hex. : 8/2)}$$

8/2)

$$R_f = 0,16 \text{ (AcOEt/Hex. : 8/2)}$$

**Méthodes D, E2 :**

A une solution de 0,50 g (2,09 mmol) de (4-fluorophényl)(1H-indol-6-yl)méthanone (**85**) dans 30 mL de méthanol, ajouter progressivement 316 mg (8,36 mmol/4 éq.) de borohydrure de sodium. La réaction est exothermique et effervescente. Agiter 1 heure à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par  $CH_2Cl_2/EtOH$  abs. (19/1).

Ajouter au milieu réactionnel de l'eau. Extraire à l'éther diéthylique, laver à l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Mettre 505 mg (2,09 mmol) de l'alcool (**85**-alcool) ainsi obtenu en solution dans 30 mL d'acétonitrile et ajouter 339 mg (2,09 mmol) de 1,1'-carbonyldiimidazole. Agiter 7 heures à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par AcOEt/Hex. (8/2).

Évaporer le solvant. Reprendre le résidu par de l'eau. Extraire au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle/hexane (8/2).

Rdt : **38%**

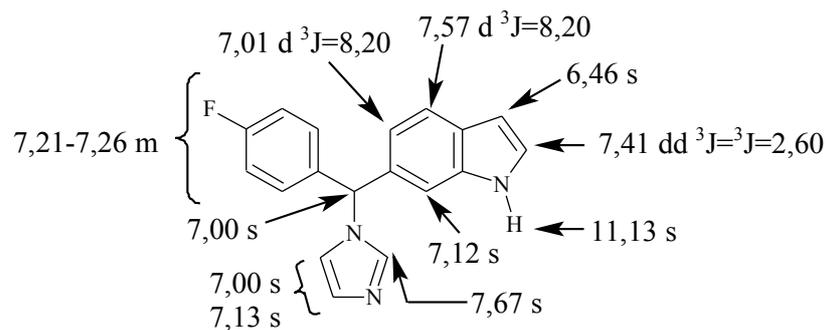
**IR (KBr),  $cm^{-1}$  :**

3163 ( $\nu$  NH) ; 3113 ( $\nu$   $CH_{arom.}$ ) ; 1601, 1503 ( $\nu$   $C=C_{arom.}$  et  $\nu$   $C=N$ ) ; 1223 ( $\nu$  C-N) ; 1073 ( $\nu$  C-F)

**SM m/z :**

290,55 ( $M^+$ ) ; 222,6 ( $M^+-67$ )

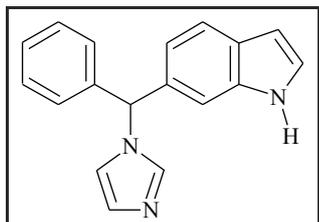
**RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

63,08 (CH), 100,94 ( $\text{C}^3$ ), 110,78 ( $\text{C}^7$ ), 115,38 (d, 2C,  $^2\text{J}_{\text{CF}}=21,50\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{3'5'}$ ), 119,00 ( $\text{C}^5$ ), 119,22 ( $\text{C}^{\text{b ou c}}$ ), 120,23 ( $\text{C}^4$ ), 126,20 ( $\text{C}^2$ ), 127,13 ( $\text{C}^{4a}$ ), 128,54 ( $\text{C}^{\text{b ou c}}$ ), 129,79 (d, 2C,  $^3\text{J}_{\text{CF}}=8,35\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{2'6'}$ ), 132,49 ( $\text{C}^6$ ), 135,69 ( $\text{C}^{7a}$ ), 137,00 (d, 1C,  $^4\text{J}_{\text{CF}}=2,95\text{Hz}$ ,  $\text{C}^1$ ), 137,15 ( $\text{C}^a$ ), 161,48 (d, 1C,  $^1\text{J}_{\text{CF}}=244\text{Hz}$ ,  $\text{C}^4$ )

**6-[(1H-IMIDAZOL-1-YL)(PHÉNYL)MÉTHYL]-1H-INDOLE (93)**



Poudre beige



$$Mr = 273,34 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$F^\circ C = 166-167 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs. :}$$

19/1)

$$R_f = 0,23 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs. : 19/1)}$$

**Méthodes D, E2 :**

(1H-Indol-6-yl)(phényl)méthanone (**86**) :

280 mg (1,26 mmol/1 éq.)

NaBH<sub>4</sub> :

95 mg (2,52 mmol/2 éq.)

Alcool intermédiaire :

276 mg (1,23 mmol/1 éq.)

CDI :

174 mg (2,67 mmol/2,5 éq.)

Temps de réaction : 64 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **52%**

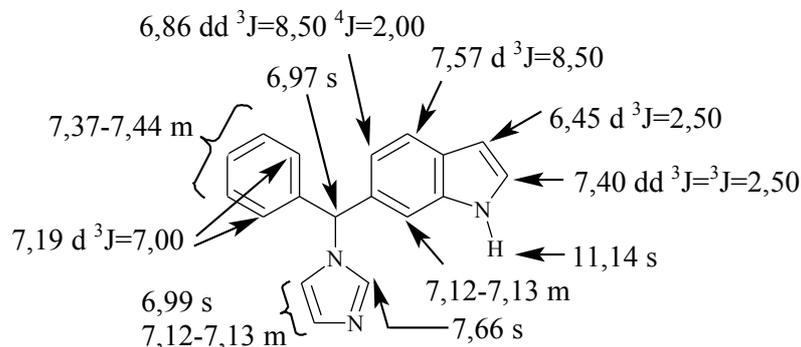
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3114 (v NH) ; 3030 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 1604, 1490 (v C=C<sub>arom.</sub> et v C=N) ; 1224 (v C-N)

**SM m/z :**

273,96 (M<sup>+</sup>) ; 205,94 (M<sup>+</sup>-67)

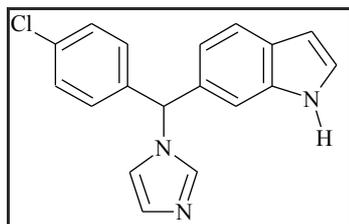
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité :**

64,73 (CH), 101,84 ( $\text{C}^3$ ), 111,83 ( $\text{C}^7$ ), 120 ( $\text{C}^5$ ), 119,21 ( $\text{C}^{\text{b ou c}}$ ), 121,07 ( $\text{C}^4$ ), 127,06 ( $\text{C}^2$ ), 127,99 ( $\text{C}^{4\text{a}}$ ), 128,55 (s, 2C,  $\text{C}^{2'6'}$ ), 128,58 ( $\text{C}^{4'}$ ), 129,31 ( $\text{C}^{\text{b ou c}}$ ), 129,46 (s, 2C,  $\text{C}^{3'5'}$ ), 133,49 ( $\text{C}^6$ ), 136,58 ( $\text{C}^{7\text{a}}$ ), 138,07 ( $\text{C}^{\text{a}}$ ), 141,67 ( $\text{C}^{1'}$ )

**6-[(4-CHLOROPHÉNYL)(1H-IMIDAZOL-1-YL)MÉTHYL]-1H-INDOLE (94)**



19/1)

Poudre beige



$$Mr = 307,79 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$F^\circ C = 175-176 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs.}$$

: 19/1)

$$R_f = 0,38 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs. :}$$

**Méthodes D, E2 :**

(4-Chlorophényl)(1H-indol-6-yl)méthanone ( <b>88</b> ) :	300 mg (1,17 mmol/1 éq.)
NaBH <sub>4</sub> :	88 mg (2,34 mmol/2 éq.)
Alcool intermédiaire :	300 mg (1,16mmol/1 éq.)
CDI :	245 mg (1,53 mmol/1,3 éq.)

Temps de réaction : 16 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **54%**

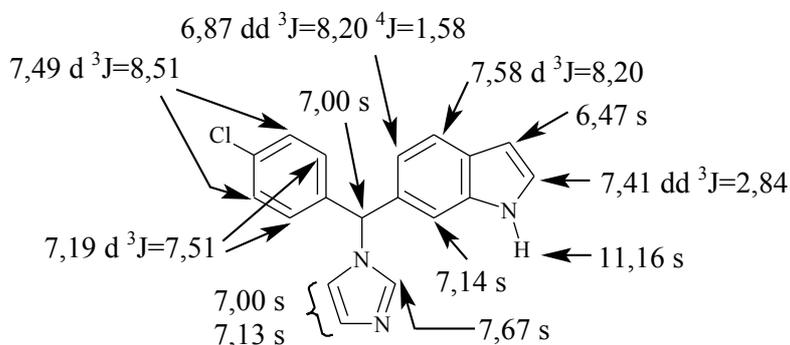
**IR cm<sup>-1</sup> :**

3164 (v NH) ; 3060 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 1490 (v C=C<sub>arom.</sub> et v C=N) ; 1224 (v C-N) ; 741 (v C-Cl)

**SM m/z :**

310,18 [<sup>37</sup>Cl] et 308,20 [<sup>35</sup>Cl] (MH<sup>+</sup>) ; 242,19 [<sup>37</sup>Cl] et 240,16 [<sup>35</sup>Cl] (M<sup>+</sup>-67)

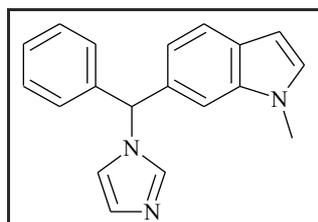
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN <sup>13</sup>C (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité :**

63,10 (CH), 103,14 (C<sup>3</sup>), 111,34 (C<sup>7</sup>), 119,28 (C<sup>5</sup>), 119,40 (C<sup>b ou c</sup>), 120,46 (C<sup>4</sup>), 126,44 (C<sup>2</sup>),  
127,39 (C<sup>4a</sup>), 128,59 (C<sup>b ou c</sup>), 128,70 (s, 2C, C<sup>3'5'</sup>), 129,70 (s, 2C, C<sup>2'6'</sup>), 132,32 (C<sup>6</sup>), 132,52  
(C<sup>4'</sup>), 135,88 (C<sup>7a</sup>), 137,35 (C<sup>a</sup>), 140 (C<sup>1'</sup>)

**6-[(1H-IMIDAZOL-1-YL)(PHÉNYL)MÉTHYL]-1-MÉTHYL-1H-INDOLE (95)**



Pâte ocre



$$Mr = 287,37 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$R_f = 0,45 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs :}$$

19/1)

**Méthodes D, E2 :**

(1-Méthyl-1H-indol-6-yl)(phényl)méthanone ( <b>89</b> ) :	330 mg (1,22 mmol/1 éq.)
NaBH <sub>4</sub> :	92 mg (2,44 mmol/2 éq.)
Alcool intermédiaire :	237 mg (0,87 mmol/1 éq.)
CDI :	282 mg (1,74 mmol/2 éq.)

Temps de réaction : 19 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **55%**

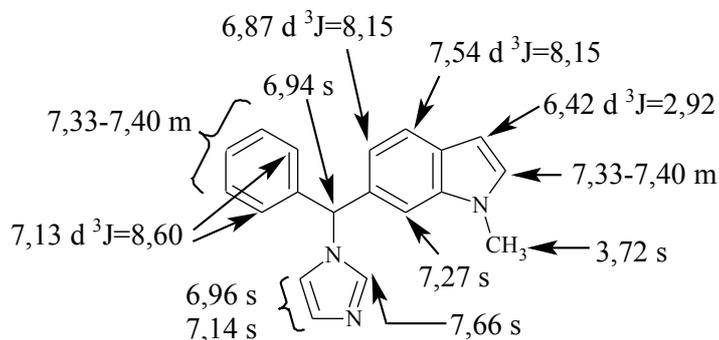
**IR (NaCl), cm<sup>-1</sup> :**

3091 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2927 (v CH<sub>aliph.</sub>) ; 1630, 1485 (v C=C<sub>arom.</sub> et v C=N) ; 1235 (v C-N)

**SM m/z :**

219,20 (M<sup>+</sup>-67)

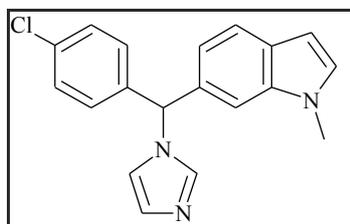
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité :**

32,40 (CH<sub>3</sub>), 64,10 (CH), 100,20 (C<sup>3</sup>), 109,36 (C<sup>7</sup>), 119,25 (s, 2C, C<sup>5</sup> C<sup>b ou c</sup>), 120,52 (C<sup>4</sup>), 127,48 (s, 2C, C<sup>2'6'</sup>), 127,60 (C<sup>4a</sup>), 127,65 (C<sup>4'</sup>), 128,42 (C<sup>b ou c</sup>), 128,54 (s, 2C, C<sup>3'5'</sup>), 130,61 (C<sup>2</sup>), 132,66 (C<sup>6</sup>), 136,14 (C<sup>7a</sup>), 137,20 (C<sup>a</sup>), 140,81 (C<sup>1'</sup>)

**6-[(4-CHLOROPHÉNYL)(1H-IMIDAZOL-1-YL)MÉTHYL]-1-MÉTHYL-1H-INDOLE (96)**



Poudre beige

C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>

Mr = 321,82 g.mol<sup>-1</sup>

F°C = 89-90 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs.

: 19/1)

R<sub>f</sub> = 0,35 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs. :

19/1)

**Méthodes D, E2 :**

(4-Chlorophényl)(1-méthyl-1H-indol-6-yl)méthanone ( <b>90</b> ) :	200 mg (0,74 mmol/1 éq.)
NaBH <sub>4</sub> :	56 mg (1,48 mmol/2 éq.)
Alcool intermédiaire :	201 mg (0,74 mmol/1 éq.)
CDI :	156 mg (0,96 mmol/1,3 éq.)

Temps de réaction : 4 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : 24%

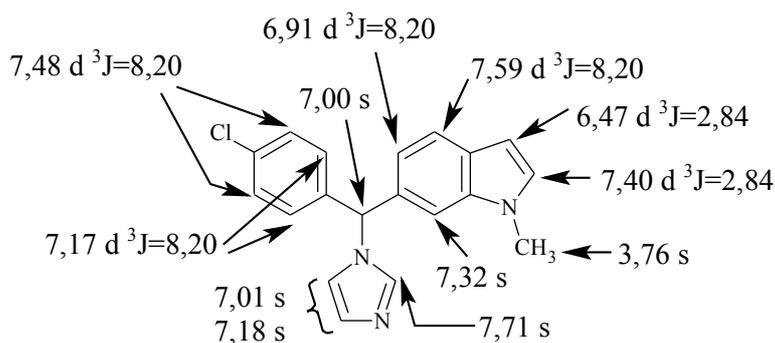
**IR, cm<sup>-1</sup> :**

3060 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2939 (v CH<sub>aliph.</sub>) ; 1510, 1491 (v C=C<sub>arom.</sub> et v C=N) ; 1222 (v C-N) ; 730 (v C-Cl)

**SM m/z :**

324,20 [<sup>37</sup>Cl] et 322,21 [<sup>35</sup>Cl] (MH<sup>+</sup>) ; 256,18 [<sup>37</sup>Cl] et 254,17 [<sup>35</sup>Cl] (M<sup>+</sup>-67)

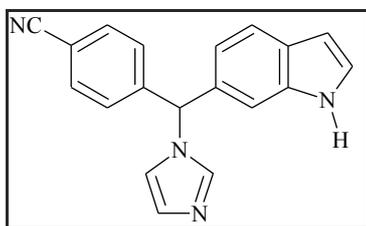
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN <sup>13</sup>C (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité :**

32,58 (CH<sub>3</sub>), 63,58 (CH), 100,41 (C<sup>3</sup>), 109,58 (C<sup>7</sup>), 119,35 (C<sup>5</sup>), 119,39 (C<sup>b ou c</sup>), 120,79 (C<sup>4</sup>), 127,93 (C<sup>4a</sup>), 128,70 (s, 2C, C<sup>3'5'</sup>), 128,78 (C<sup>b ou c</sup>), 129,53 (s, 2C, C<sup>2'6'</sup>), 130,87 (C<sup>2</sup>), 132,41 (C<sup>6</sup>), 132,46 (C<sup>4</sup>), 136,35 (C<sup>7a</sup>), 137,34 (C<sup>a</sup>), 140,06 (C<sup>1</sup>)

**6-[(4-CYANOPHÉNYL)(1H-IMIDAZOL-1-YL)MÉTHYL]-1H-INDOLE (97)**



19/1)

Poudre beige



$M_r = 298,35 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 104-105 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs.}$

: 19/1)

$R_f = 0,27 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs. :}$

**Méthodes D, E2 :**

4-(1H-Indol-6-ylcarbonyl)benzonnitrile (**91**) :

250 mg (1,01 mmol/1 éq.)

NaBH<sub>4</sub> :

154 mg (4,06 mmol/4 éq.)

Alcool intermédiaire :

247 mg (1 mmol/1 éq.)

CDI :

243 mg (1,50 mmol/1,5 éq.)

Temps de réaction : 24 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **61%**

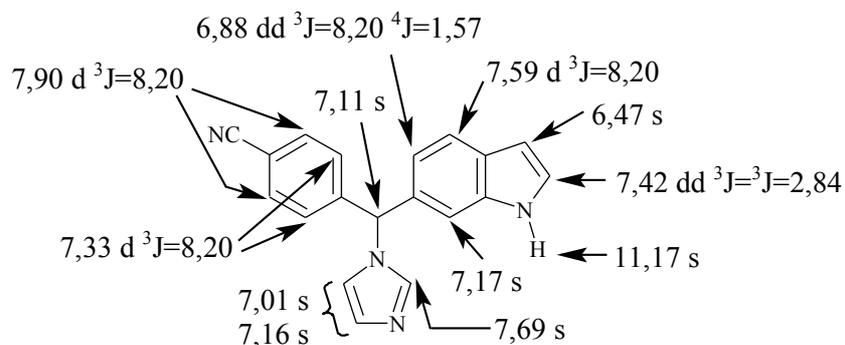
**IR cm<sup>-1</sup> :**

3114 (v NH) ; 3080 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2229 (v C≡N) ; 1499, 1457 (v C=C<sub>arom.</sub> et v C=N) ; 1223 (v C-N)

**SM m/z :**

299,20 (MH<sup>+</sup>) ; 231,20 (M<sup>+</sup>-67)

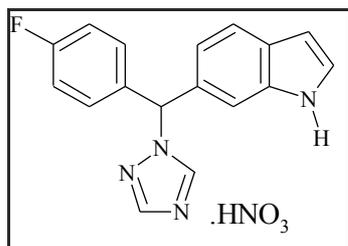
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN <sup>13</sup>C (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité :**

63,53 (CH), 101,16 (C<sup>3</sup>), 110,67 (C<sup>7</sup>), 111,47 (C<sup>4'</sup>), 118,69 (CN), 119,41 (s, 2C, C<sup>5</sup> C<sup>b ou c</sup>), 120,58 (C<sup>4</sup>), 126,62 (C<sup>2</sup>), 127,53 (C<sup>4a</sup>), 128,65 (s, 2C, C<sup>2'6'</sup>), 128,91 (C<sup>b ou c</sup>), 131,57 (C<sup>6</sup>), 132,75 (s, 2C, C<sup>3'5'</sup>), 135,84 (C<sup>7a</sup>), 137,41 (C<sup>a</sup>), 146,49 (C<sup>1'</sup>)

NITRATE DE 6-[(4-FLUOROPHÉNYL)(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-YL)MÉTHYL]-1H-INDOLE (98N1)



Poudre violette



$$M_r = 355,33 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$F^\circ C = 234-235 \text{ (EtO}_2\text{)}$$

$$R_f = 0,31 \text{ (AcOEt/Hex. :}$$

7/3)

**Méthodes D, F1** : échec

**Méthodes D, F2** :

A une solution de 0,50 g (2,09 mmol) de (4-fluorophényl)(1H-indol-6-yl)méthanone (**85**) dans 30 mL de méthanol, ajouter progressivement 316 mg (8,36 mmol/4 éq.) de borohydrure de sodium. La réaction est exothermique et effervescente. Agiter 30 minutes à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH abs. (19/1).

Ajouter au milieu réactionnel de l'eau. Extraire à l'éther diéthylique et laver à l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Mettre 505 mg (2,09 mmol) de l'alcool (**85**-alcool) ainsi obtenu en solution dans 30 mL d'acétonitrile et ajouter 343 mg (2,09 mmol/1 éq.) de 1,1'-carbonyl-di-(1,2,4-triazole). Agiter 24 heures à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs. (19/1).

Evaporer le solvant. Reprendre le résidu par de l'eau. Extraire au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle/hexane (8/2).

Deux produits sont obtenus : **98N1**, **98N4**

Rdt **98N1** : **46%** en présence d'impuretés.

Afin d'éliminer cette impureté dans les fractions contenant le dérivé **183N1**, le nitrate est formé ; à une solution de 78 mg (0,27 mmol) du composé **183N1** dans 5 mL d'éther diéthylique, ajouter 18 µL (0,27 mmol) d'acide nitrique (68%). Filtrer et triturer le résidu avec de l'éther diisopropylique. Filtrer la poudre ainsi formée.

Rdt **98N1 nitrate** : **<10%**

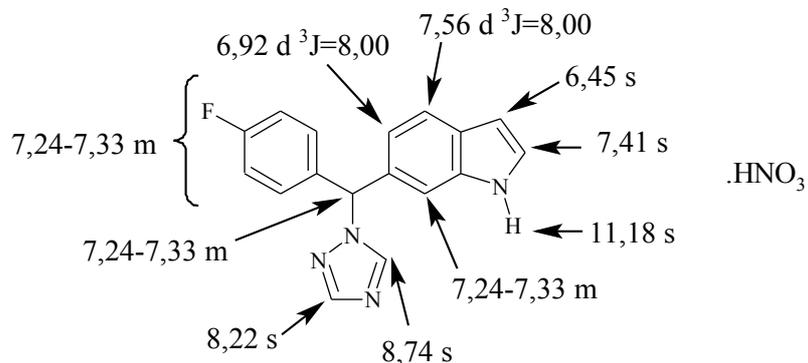
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup>** :

3407 (v NH) ; 3123 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 1617, 1509 (v C=C<sub>arom.</sub> et v C=N) ; 1224 (v C-N) ; 1106 (v C-F)

**SM m/z** :

222,4 (M<sup>+</sup>-69)

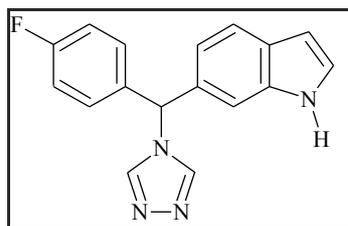
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN <sup>13</sup>C (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

65,65 (CH), 101,11 (C<sup>3</sup>), 111,24 (C<sup>7</sup>), 115,36 (d, 2C, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub>=21,50Hz, C<sup>3'5'</sup>), 119,26 (C<sup>5</sup>), 120,33 (C<sup>4</sup>), 126,51 (C<sup>2</sup>), 127,41 (C<sup>4a</sup>), 130,29 (d, 2C, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub>=8,40Hz, C<sup>2'6'</sup>), 131,68 (C<sup>6</sup>), 135,82 (C<sup>7a</sup>), 136,10 (d, 1C, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub>=2,80Hz, C<sup>1'</sup>), 144,41 (C<sup>a</sup>), 151,74 (C<sup>b</sup>), 161,62 (d, 1C, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub>=244Hz, C<sup>4'</sup>)

**6-[(4-FLUOROPHÉNYL)(4H-1,2,4-TRIAZOL-4-YL)MÉTHYL]-1H-INDOLE (98N4)**



Poudre ocre

$C_{17}H_{13}FN_4$

$M_r = 292,32 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 114-115 \text{ (AcOEt/Hex.)}$

: 8/2)

$R_f = 0,06 \text{ (AcOEt/Hex. : 8/2)}$

**Méthodes D, F2 :**

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle/hexane (8/2).

Deux produits sont obtenus : **98N1**, **98N4**

Rdt **98N4** : 3%

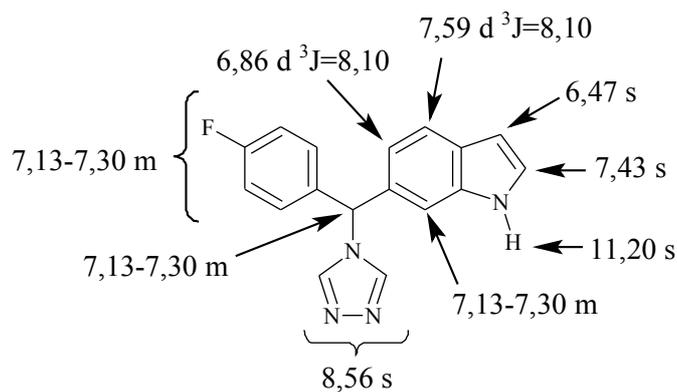
**IR (KBr),  $cm^{-1}$  :**

3400 (v NH) ; 3112 (v  $CH_{arom.}$ ) ; 1509, 1455 (v  $C=C_{arom.}$  et v  $C=N$ ) ; 1226 (v C-N) ; 1068 (v C-F)

**SM m/z :**

223,6 ( $M^+ - 68$ )

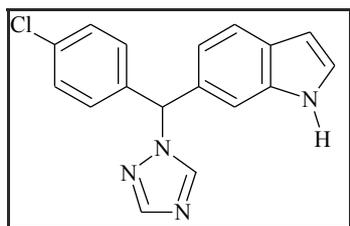
**RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



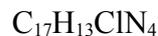
**RMN  $^{13}C$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

61,87 (CH), 101,21 ( $C^3$ ), 110,97 ( $C^7$ ), 115,66 (d, 2C,  $^2J_{CF}=21,13\text{Hz}$ ,  $C^{3'5'}$ ), 118,93 ( $C^5$ ), 120,73 ( $C^4$ ), 126,68 ( $C^2$ ), 127,54 ( $C^{4a}$ ), 130,14 (d, 2C,  $^3J_{CF}=8,05\text{Hz}$ ,  $C^{2'6'}$ ), 131,65 ( $C^6$ ), 135,86 ( $C^{7a}$ ), 136,06 ( $C^1$ ), 143,16 (s, 2C,  $C^{aa'}$ ), 161,46 (d, 1C,  $^1J_{CF}=244\text{Hz}$ ,  $C^4$ )

**6-[(4-CHLOROPHÉNYL)(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-YL)MÉTHYL]-1H-INDOLE (99)**



Pâte ocre



$$Mr = 308,78 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$R_f = 0,32 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs. :}$$

19/1)

**Méthodes D, F2 :**

(4-Chlorophényl)(1H-indol-6-yl)méthanone ( <b>88</b> ) :	372 mg (1,45 mmol/1 éq.)
NaBH <sub>4</sub> :	110 mg (2,90 mmol/2 éq.)
Alcool intermédiaire :	364 mg (1,41 mmol/1 éq.)
CDT :	347 mg (2,11 mmol/1,5 éq.)

Temps de réaction : 27 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : 3%

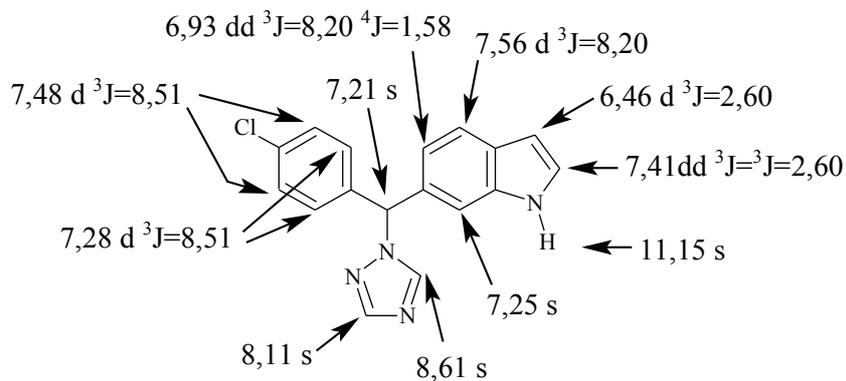
**IR cm<sup>-1</sup> :**

3231 (ν NH), 3126 (ν CH<sub>arom.</sub>) ; 1491 (ν C=C<sub>arom.</sub> et ν C=N) ; 1274 (ν C-N) ; 731 (ν C-Cl)

**SM m/z :**

242,15 [<sup>37</sup>Cl] et 240,15 [<sup>35</sup>Cl] (M<sup>+</sup>-68)

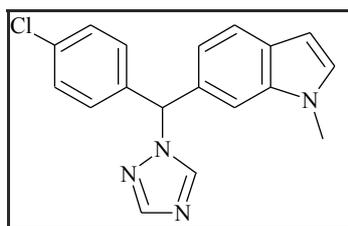
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN <sup>13</sup>C (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité :**

65,57 (CH), 101,14 (C<sup>3</sup>), 111,38 (C<sup>7</sup>), 119,36 (C<sup>5</sup>), 120,37 (C<sup>4</sup>), 126,55 (C<sup>2</sup>), 127,46 (C<sup>4a</sup>),  
128,64 (s, 2C, C<sup>3'5'</sup>), 130,07 (s, 3C, C<sup>2'6'</sup> C<sup>6</sup>), 131,44 (C<sup>4'</sup>), 139,01 (s, 2C, C<sup>7a</sup> C<sup>1'</sup>), 144,55 (C<sup>a</sup>),  
152,03 (C<sup>b</sup>)

## 6-[4-CHLOROPHÉNYL](1H-1,2,4-TRIAZOL-1-YL)MÉTHYL]-1-MÉTHYL-1H-INDOLE (100N1)



Pâte ocre



$$Mr = 322,81 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$R_f = 0,46 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs. :}$$

19/1)

### Méthodes D, F2 :

(4-Chlorophényl)(1-méthyl-1H-indol-6-yl)méthanone ( <b>90</b> ) :	265 mg (0,98 mmol/1 éq.)
NaBH <sub>4</sub> :	74 mg (1,96 mmol/2 éq.)
Alcool intermédiaire :	266 mg (0,98 mmol/1 éq.)
CDT :	322 mg (1,96 mmol/2 éq.)

Temps de réaction : 23 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Deux produits sont obtenus : **100N1**, **100N4**

Rdt **100N1** : 10%

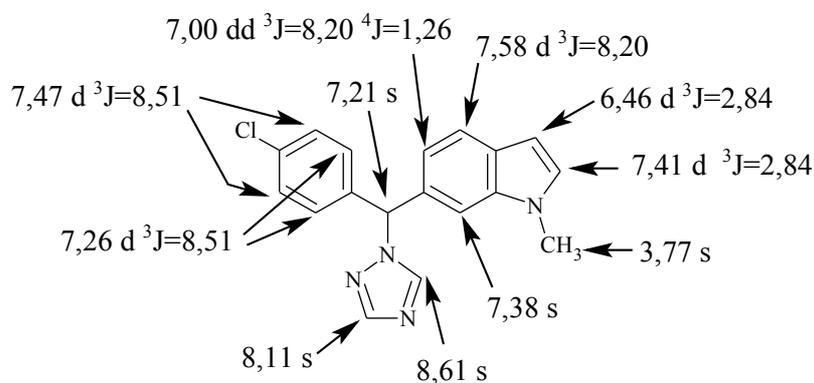
### IR cm<sup>-1</sup> :

3060 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2962 (v CH<sub>aliph.</sub>) ; 1492 (v C=C<sub>arom.</sub> et v C=N) ; 1273 (v C-N) ; 790 (v C-Cl)

### SM m/z :

256,20 [<sup>37</sup>Cl] et 254,20 [<sup>35</sup>Cl] (M<sup>+</sup>-68)

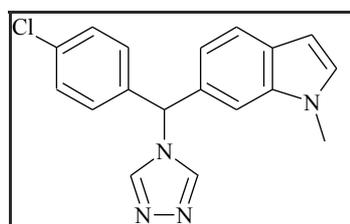
### RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :



### RMN <sup>13</sup>C (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité :

32,65 (CH<sub>3</sub>), 68,44 (CH), 100,43 (C<sup>3</sup>), 109,72 (C<sup>7</sup>), 119,46 (C<sup>5</sup>), 120,76 (C<sup>4</sup>), 126,11 (C<sup>4a</sup>), 128,66 (s, 2C, C<sup>3'5'</sup>), 129,88 (s, 2C, C<sup>2'6'</sup>), 130,98 (C<sup>2</sup>), 131,48 (C<sup>6</sup>), 132,60 (C<sup>4'</sup>), 139,06 (s, 2C, C<sup>7a</sup> C<sup>1'</sup>), 144,54 (C<sup>a</sup>), 152,02 (C<sup>b</sup>)

**6-[(4-CHLOROPHÉNYL)(4H-1,2,4-TRIAZOL-4-YL)MÉTHYL]-1-MÉTHYL-1H-INDOLE (100N4)**



Poudre marron

C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>

Mr = 322,81 g.mol<sup>-1</sup>

F°C = 89-90 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs.

: 19/1)

R<sub>f</sub> = 0,25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs. : 19/1)

**Méthodes D, F2 :**

Temps de réaction : 23 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Deux produits sont obtenus : **100N1**, **100N4**

Rdt **100N1** : 6%

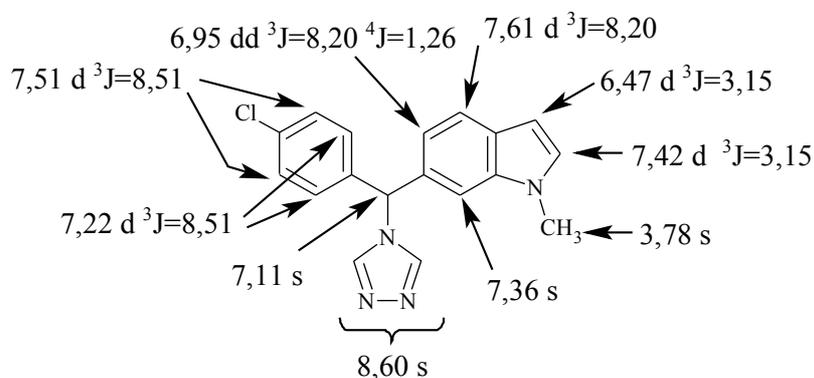
**IR cm<sup>-1</sup> :**

3060 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2962 (v CH<sub>aliph.</sub>) ; 1492 (v C=C<sub>arom.</sub> et v C=N) ; 1273 (v C-N) ; 790 (v C-Cl)

**SM m/z :**

256,20 [<sup>37</sup>Cl] et 254,10 [<sup>35</sup>Cl] (M<sup>+</sup>-68)

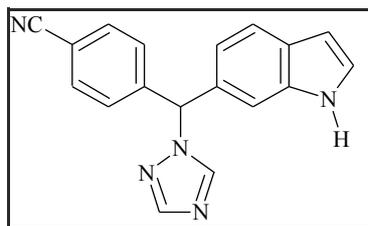
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN <sup>13</sup>C (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité :**

32,64 (CH<sub>3</sub>), 62,24 (CH), 100,46 (C<sup>3</sup>), 109,60 (C<sup>7</sup>), 119,13 (C<sup>5</sup>), 121,05 (C<sup>4</sup>), 128,13 (C<sup>4a</sup>),  
128,93 (s, 2C, C<sup>3'5'</sup>), 129,56 (s, 2C, C<sup>2'6'</sup>), 131,12 (C<sup>2</sup>), 131,39 (s, 2C, C<sup>6</sup> C<sup>4'</sup>), 136,35 (C<sup>7a</sup>),  
138,95 (C<sup>1</sup>), 143,09 (s, 2C, C<sup>aa'</sup>)

## 4-[(1*H*-INDOL-6-YL)(1*H*-1,2,4-TRIAZOL-1-YL)MÉTHYL]BENZONITRILE (101)



Poudre beige

$C_{18}H_{13}N_5$

$Mr = 299,34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$F^\circ C = 68-69 \text{ (AcOEt/Hex. : 7/3)}$

7/3)

$R_f = 0,29 \text{ (AcOEt/Hex. : 7/3)}$

### Méthodes D, F2 :

4-(1 <i>H</i> -Indol-6-ylcarbonyl)benzonitrile ( <b>91</b> ) :	427 mg (1,73 mmol/1 éq.)
NaBH <sub>4</sub> :	262 mg (6,92 mmol/4 éq.)
Alcool intermédiaire :	381 mg (1,54 mmol/1 éq.)
CDT :	554 mg (3,08 mmol/2 éq.)

Temps de réaction : 43 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle/hexane (7/3).

Rdt : **10%**

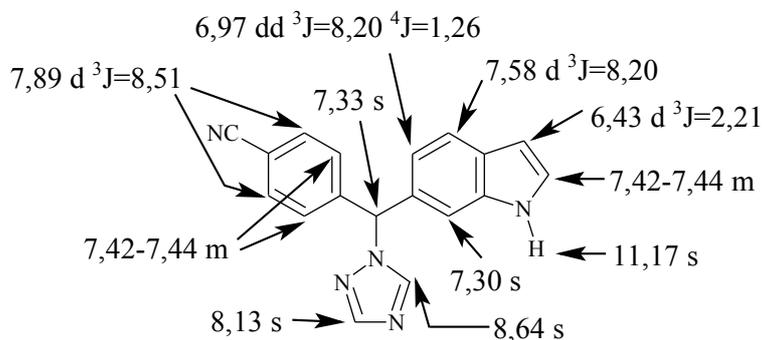
### IR cm<sup>-1</sup> :

3370 (v NH) ; 3123 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2229 (v C≡N) ; 1502, 1456 (v C=C<sub>arom.</sub> et v C=N) ; 1245 (v C-N)

### SM m/z :

299,12 (M<sup>+</sup>) ; 298,11 (M<sup>+</sup>)

### RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :

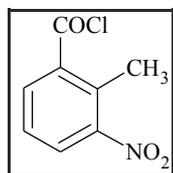


**RMN  $^{13}\text{C}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité :**

65,75 (CH), 101,17 ( $\text{C}^3$ ), 110,72 ( $\text{C}^{4'}$ ), 111,69 ( $\text{C}^7$ ), 118,73 (CN), 119,50 ( $\text{C}^5$ ), 120,50 ( $\text{C}^4$ ), 126,71 ( $\text{C}^2$ ), 127,64 ( $\text{C}^{4a}$ ), 128,97 (s, 2C,  $\text{C}^{2'6'}$ ), 130,71 ( $\text{C}^6$ ), 132,64 (s, 2C,  $\text{C}^{3'5'}$ ), 135,82 ( $\text{C}^{7a}$ ), 144,75 ( $\text{C}^a$ ), 145,42 ( $\text{C}^1$ ), 152,18 ( $\text{C}^a$ )

## SÉRIÉ 4

### CHLORURE DE 2-MÉTHYL-3-NITROBENZOYLE (102)



Poudre beige

$C_8H_6ClNO_3$

$M_r = 199,60 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 158-159 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

$R_f = 0,88 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

#### Méthode L :

Agiter 1 g (5,52 mmol) d'acide 2-méthyl-3-nitrobenzoyle et 8,8 mL (0,12 mol/21 éq.) de chlorure de thionyle, pendant 24 heures à 60°C. Après un retour à température ambiante, évaporer à sec l'excès de chlorure de thionyle.

Une poudre beige se forme.

Rdt : **98%**

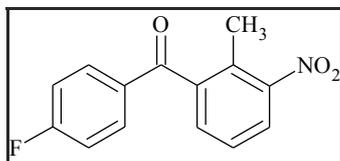
#### IR $cm^{-1}$ :

3094 (v  $CH_{\text{arom.}}$ ) ; 2964 (v  $CH_{\text{aliph.}}$ ) ; 1748 (v C=O) ; 1522 (v C=C<sub>arom.</sub>) ; 1357 (v<sub>s</sub> NO<sub>2</sub>)

#### RMN $^1H$ (500 MHz, acétone- $d_6$ ), $\delta$ (ppm), multiplicité, J :

2,60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,70 (dd, 1H,  $^3J=^3J=8,00\text{Hz}$ , H<sup>5</sup>), 8,18 (d, 1H,  $^3J=8,00\text{Hz}$ , H<sup>6</sup>), 8,45 (d, 1H,  $^3J=8,00\text{Hz}$ , H<sup>4</sup>)

### 4'-FLUORO-2-MÉTHYL-3-NITROBENZOPHÉNONE (103)



Poudre saumon



$M_r = 259,24 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ\text{C} = 64-65 \text{ (EtOHabs.)}$

$R_f = 0,70 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$

#### **Méthode A6 :**

A un mélange de 3 g (15,03 mmol) de chlorure de 2-méthyl-3-nitrobenzoyle (**102**) et 3,22 mL (34,25 mmol/2,28 éq.) de fluorobenzène, ajouter progressivement en 5 fractions 2,08 g (15,63 mmol/1,04 éq.) de chlorure d'aluminium. Agiter 17 heures à 85°C.

Après un retour à température ambiante, verser le milieu réactionnel sur un mélange eau/glace/acétate d'éthyle. Extraire à l'acétate d'éthyle, laver avec une solution saturée en chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Triturer à froid le résidu avec de l'éthanol absolu. Filtrer la poudre ainsi formée.

Rdt : **72%**

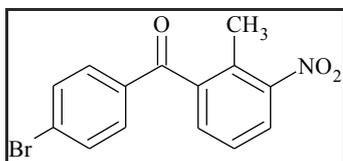
#### **IR $\text{cm}^{-1}$ :**

3082 (v  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ) ; 2948, 2864 (v  $\text{CH}_{\text{aliph.}}$ ) ; 1674 (v C=O) ; 1595, 1525 (v C=C<sub>arom.</sub>) ; 1351 (v<sub>s</sub>  $\text{NO}_2$ ) ; 1020 (v C-F)

#### **RMN $^1\text{H}$ (500 MHz, DMSO $d_6$ ), $\delta$ (ppm), multiplicité, J :**

2,31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7,44 (dd, 2H,  $^3\text{J}=\text{}^3\text{J}_{\text{HF}}=8,83\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{3'5'}$ ), 7,64 (dd, 1H,  $^3\text{J}=\text{}^3\text{J}=7,70\text{Hz}$ ,  $\text{H}^5$ ), 7,71 (dd, 1H,  $^3\text{J}=7,70\text{Hz}$ ,  $^4\text{J}=1,26\text{Hz}$ ,  $\text{H}^6$ ), 7,87 (dd, 2H,  $^3\text{J}=8,83\text{Hz}$ ,  $^4\text{J}_{\text{HF}}=5,60\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{2'6'}$ ), 8,13 (dd, 1H,  $^3\text{J}=7,70\text{Hz}$ ,  $^4\text{J}=1,26\text{Hz}$ ,  $\text{H}^4$ )

### 4'-BROMO-2-MÉTHYL-3-NITROBENZOPHÉNONE (104)



Poudre beige

$C_{14}H_{10}BrNO_3$

$M_r = 320,15 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 158-159 \text{ (EtOHabs.)}$

$R_f = 0,74 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$

#### Méthode A6 :

Chlorure de 2-méthyl-3-nitrobenzoyle ( <b>102</b> ) :	2,10 g (10,52 mmol/1 éq.)
Bromobenzène :	2,74 mL (26 mmol/2,47 éq.)
$AlCl_3$ :	1,46 g (10,94 mmol/1,04 éq.)

Temps de réaction : 17 heures à  $85^\circ C$ .

Triturer à froid le résidu avec de l'éthanol absolu. Filtrer la poudre ainsi formée

Rdt : **70%**

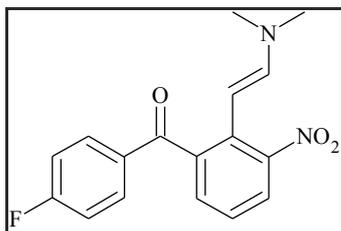
#### IR $cm^{-1}$ :

3060 (v  $CH_{arom.}$ ) ; 2862 (v  $CH_{aliph.}$ ) ; 1677 (v  $C=O$ ) ; 1582, 1529 (v  $C=C_{arom.}$ ) ; 1350 (v<sub>s</sub>  $NO_2$ )  
571 (v C-Br)

#### RMN $^1H$ (500 MHz, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ (ppm), multiplicité, J :

2,31 (s, 3H,  $CH_3$ ), 7,64 (dd, 1H,  $^3J=^3J=8,20\text{Hz}$   $H^5$ ), 7,70-7,73 (m, 3H,  $H^6$   $H^{3'5'}$ ), 7,83 (d, 2H,  $^3J=8,51\text{Hz}$ ,  $H^{2'6'}$ ), 8,13 (d, 1H,  $^3J=8,20\text{Hz}$ ,  $H^4$ )

**{2-[(E)-2-(DIMÉTHYLAMINO)VINYL]-3-NITROPHÉNYL}(4-FLUOROPHÉNYL)MÉTHANONE (105)**



Huile rouge

$C_{17}H_{15}FN_2O_3$

$M_r = 314,32 \text{ g.mol}^{-1}$

$R_f = 0,60$  (AcOEt/Hex. : 3/7)

**Méthode J :**

Dans 10 mL de *N,N*-diméthylformamide, ajouter 1 g (3,86 mmol) de 4'-fluoro-2-méthyl-3-nitrobenzophénone (**103**) et 1,13 mL (8,49 mmol/2,2 éq.) de *N,N*-diméthylformamide diméthyle acétal. Agiter 23 heures à 110-115°C. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par AcOEt/Hex. (3/7).

Après un retour à température ambiante, ajouter de l'éther diéthylique. Laver avec de l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Le produit brut est caractérisé par RMN  $^1H$ , IR et est ensuite mis en réaction sans purification pour fournir le dérivé indolique **107**.

Rdt > 100% **produit brut**

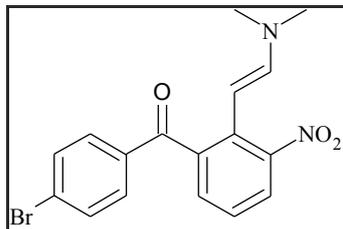
**IR  $cm^{-1}$  :**

3064 (v  $CH_{arom.}$ ) ; 2960, 2880 (v  $CH_{aliph.}$ ) ; 1668 (v C=O) ; 1591, 1505 (v C=C $_{arom.}$ ) ; 1279 (vs  $NO_2$ ) ; 1228(v C-N) ; 1050 (v C-F)

**RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

2,57 (s, 6H,  $CH_3$ ), 5,14 (d, 1H,  $^3J_{trans}=13,24Hz$ ,  $H^b$ ), 6,17 (d, 1H,  $^3J_{trans}=13,24Hz$ ,  $H^a$ ), 7,32 (dd, 2H,  $^3J=^3J_{HF}=8,50Hz$ ,  $H^{3'5'}$ ), 7,38 (dd, 1H,  $^3J=^3J=7,60Hz$ ,  $H^5$ ), 7,65 (dd, 2H,  $^3J=8,50Hz$ ,  $^4J_{HF}=5,50Hz$ ,  $H^{2'6'}$ ), 7,70 (d, 1H,  $^3J=7,60Hz$ ,  $H^6$ ), 8,05 (d, 1H,  $^3J=7,60Hz$ ,  $H^4$ )

**(4-BROMOPHÉNYL){2-[(E)-2-(DIMÉTHYLAMINO)VINYL]-3-NITROPHÉNYL}MÉTHANONE (106)**



Huile rouge



$$Mr = 375,22 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$R_f = 0,68 \text{ (AcOEt/Hex. :}$$

3/7)

**Méthode J :**

4'-Bromo-2-méthyl-3-nitrobenzophénone (**104**) :

2,30 g (7,18 mmol/1 éq.)

*N,N*-Diméthylformamide diméthyle acétal :

2,31 mL (19,39 mmol/2,7 éq.)

Temps de réaction : 39 heures à 110-115°C.

Le produit brut est caractérisé par RMN  $^1\text{H}$ , IR et est ensuite mis en réaction sans purification pour fournir le dérivé indolique **108**.

Rdt > 100% **produit brut**

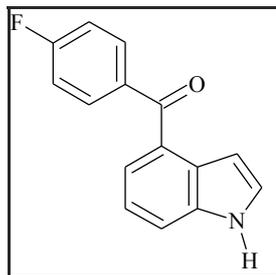
**IR  $\text{cm}^{-1}$  :**

3087 (v  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ) ; 2934, 2896 (v  $\text{CH}_{\text{aliph.}}$ ) ; 1659 (v C=O) ; 1618, 1585 (v C=C<sub>arom.</sub>) ; 1380 (vs  $\text{NO}_2$ ) ; 1271 (v C-N) ; 551 (v C-Br)

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

2,57 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 5,15 (d, 1H,  $^3J_{\text{trans}}=13,34\text{Hz}$ ,  $\text{H}^b$ ), 6,15 (d, 1H,  $^3J_{\text{trans}}=13,24\text{Hz}$ ,  $\text{H}^a$ ), 7,39 (ft, 1H,  $^3J=7,89\text{Hz}$ ,  $\text{H}^5$ ), 7,48 (dd, 2H,  $^3J=^3J=8,50\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{3'5'}$ ), 7,70-7,71 (m, 3H,  $\text{H}^6$   $\text{H}^{2'6'}$ ), 8,07 (dd, 1H,  $^3J=7,89\text{Hz}$ ,  $^4J=1,26\text{Hz}$ ,  $\text{H}^4$ )

**(4-FLUOROPHÉNYL)(1H-INDOL-4-YL)MÉTHANONE (107)**



Poudre beige

$C_{15}H_{10}FNO$

$M_r = 239,25 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 138-139 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$

$R_f = 0,22 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$

**Méthode K1 :**

A une solution 1,22 g (2,86 mmol) de {2-[(*E*)-2-(diméthylamino)vinyl]-3-nitrophényl}(4-fluorophényl)méthanone brute (**105**) dans 20 mL de toluène, ajouter une quantité catalytique ( $\frac{1}{2}$  spatule) de palladium sur charbon (5%). Agiter, sous atmosphère d'hydrogène, le ballon pendant une nuit à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par AcOEt/Hex. (3/7). On observe également un changement de couleur du milieu réactionnel lors de cette réaction (passage du violet au vert-kaki).

Filtrer le milieu réactionnel sur Célite. Evaporer à sec le filtrat.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

Rdt : **32%**

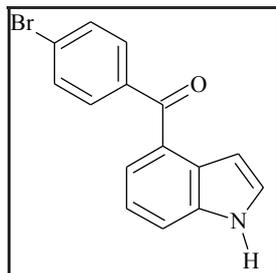
**IR  $\text{cm}^{-1}$  :**

3335 ( $\nu$  NH) ; 3056 ( $\nu$   $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ) ; 1637 ( $\nu$  C=O) ; 1594 ( $\nu$  C=C $_{\text{arom.}}$ ) ; 1112 ( $\nu$  C-F)

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

6,71 (s, 1H,  $\text{H}^3$ ), 7,26 (dd, 1H,  $^3\text{J}=\text{}^3\text{J}=7,88\text{Hz}$ ,  $\text{H}^6$ ), 7,34 (dd, 1H,  $^3\text{J}=7,88\text{Hz}$ ,  $^4\text{J}=0,95\text{Hz}$ ,  $\text{H}^5$ ), 7,41 (dd, 2H,  $^3\text{J}=\text{}^3\text{J}_{\text{HF}}=8,83\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{3'5'}$ ), 7,57 (dd, 1H,  $^3\text{J}=\text{}^3\text{J}=2,84\text{Hz}$ ,  $\text{H}^2$ ), 7,75 (d, 1H,  $^3\text{J}=7,88\text{Hz}$ ,  $\text{H}^7$ ), 7,84 (dd, 2H,  $^3\text{J}=8,83\text{Hz}$ ,  $^4\text{J}_{\text{HF}}=5,67\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{2'6'}$ ), 11,55 (s, 1H, NH)

**(4-BROMOPHÉNYL)(1H-INDOL-4-YL)MÉTHANONE (108)**



Poudre beige

$C_{15}H_{10}BrNO$

$M_r = 300,17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$T_f = 155-156 \text{ } (CH_2Cl_2)$

$R_f = 0,24 \text{ } (CH_2Cl_2)$

**Méthode K4 :**

A une solution de 2,72 g (7,18 mmol) de (4-bromophényl){2-[(*E*)-2-(diméthylamino)-vinyl]-3-nitrophényl}méthanone brute (**106**) dans 50 mL d'éthanol, ajouter une quantité catalytique ( $\frac{1}{2}$  spatule) de Nickel de Raney préalablement filtré sur papier. Agiter, sous atmosphère d'hydrogène, le ballon pendant 2,25 heures à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par AcOEt/Hex. (3/7). On observe également un changement de couleur du milieu réactionnel lors de cette réaction (passage du violet au vert-kaki).

Filtrer le milieu réactionnel sur papier filtre. Evaporer à sec le filtrat. Reprendre le résidu par de l'acétate d'éthyle, laver à l'eau et avec une solution saturée en chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

Rdt : **15%**

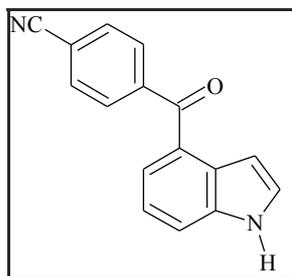
**IR  $cm^{-1}$  :**

3258 (v NH) ; 3060 ; (v  $CH_{arom.}$ ) ; 1615 (v C=O) ; 1558 (v  $C=C_{arom.}$ ) ; 571 (v C-Br)

**RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

6,75 (s, 1H,  $H^3$ ), 7,26 (dd, 1H,  $^3J=7,88\text{Hz}$ ,  $^3J=7,56\text{Hz}$ ,  $H^6$ ), 7,35 (d, 1H,  $^3J=7,56\text{Hz}$ ,  $H^5$ ), 7,58 (dd, 1H,  $^3J=^3J=2,84\text{Hz}$ ,  $H^2$ ), 7,70 (d, 1H,  $^3J=8,51\text{Hz}$ ,  $H^{3'5'}$ ), 7,76 (d, 1H,  $^3J=7,88\text{Hz}$ ,  $H^7$ ), 7,80 (d, 2H,  $^3J=8,51\text{Hz}$ ,  $H^{2'6'}$ ), 11,55 (s, 1H, NH)

### 4-(1H-INDOL-4-YLCARBONYL)BENZONITRILE (109)



Poudre jaune



$$M_r = 246,27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$F^\circ\text{C} = 153-154 \text{ (AcOEt/Hex. : 3/7)}$$

3/7)

$$R_f = 0,57 \text{ (AcOEt/Hex. : 3/7)}$$

#### **Méthode I2 :**

Dans un tube spécial micro-ondes, placer 308 mg (1,03 mmol) de (4-bromophényl)(1H-indol-4-yl)méthanone (**108**), 121 mg (1,03 mmol) de cyanure de zinc, 36 mg (0,031 mmol/3% éq.) de palladium tétrakis(triphénylphosphine) et 2,5 mL de *N,N*-diméthylformamide.

Faire passer un courant d'azote puis sceller le tube. Agiter sous irradiation micro-ondes en programmant : 4 minutes/153°C/60W.

Diluer le milieu réactionnel avec de l'acétate d'éthyle. Laver avec une solution saturée en chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le filtrat par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle/hexane (3/7).

Rdt : 79%

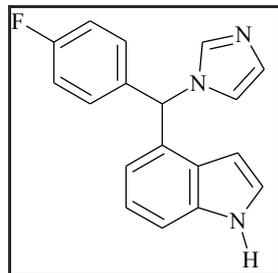
#### **IR cm<sup>-1</sup> :**

3356 (v NH) ; 3060 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2235 (v C≡N) ; 1648 (v C=O) ; 1498 (v C=C<sub>arom.</sub>)

#### **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

6,86 (s, 1H, H<sup>3</sup>), 7,26 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=7,92Hz, <sup>3</sup>J=7,61Hz, H<sup>6</sup>), 7,33 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=7,61Hz, <sup>4</sup>J=0,91Hz, H<sup>5</sup>), 7,63 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>3</sup>J=2,74Hz, H<sup>2</sup>), 7,80 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,92Hz, H<sup>7</sup>), 7,88 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,53Hz, H<sup>3'5'</sup>), 8,06 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,53Hz, H<sup>2'6'</sup>), 11,64 (s, 1H, NH)

#### 4-[(4-FLUOROPHÉNYL)(1H-IMIDAZOL-1-YL)MÉTHYL]-1H-INDOLE (110)



Poudre verte

19/1)



$$Mr = 291,33 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$F^{\circ}C = 75-76 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs. :}$$

$$R_f = 0,25 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs. :}$$

19/1)

#### **Méthodes D, E2 :**

A une solution de 284 mg (1,19 mmol) de (4-fluorophényl)(1H-indol-4-yl)méthanone (**107**) dans 20 mL de méthanol, ajouter progressivement 90 mg (2,38 mmol/2 éq.) de borohydrure de sodium. La réaction est exothermique et effervescente. Agiter 1,5 heure à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs. (19/1).

Ajouter au milieu réactionnel de l'eau. Extraire à l'éther diéthylique, laver à l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Mettre 285 mg (1,18 mmol) de l'alcool (**107**-alcool) ainsi obtenu en solution dans 20 mL d'acétonitrile et ajouter 382 mg (2,36 mmol/2 éq.) de 1,1'-carbonyldiimidazole. Agiter 22 heures à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs. (19/1).

Évaporer le solvant. Reprendre le résidu par de l'eau. Extraire au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **18%**

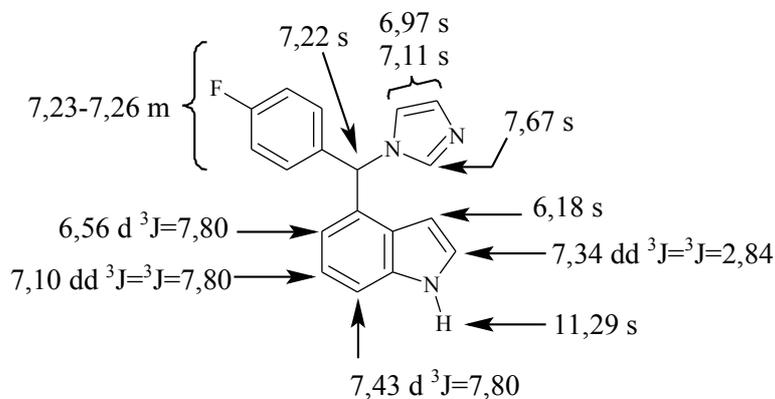
#### **IR cm<sup>-1</sup> :**

3114 (ν NH) ; 3060 (ν CH<sub>arom.</sub>) ; 1508 (ν C=C<sub>arom.</sub> et ν C=N) ; 1260 (ν C-N) ; 1015 (ν C-F)

#### **SM m/z :**

292,20 (MH<sup>+</sup>) ; 224,20 (M<sup>+</sup>-67)

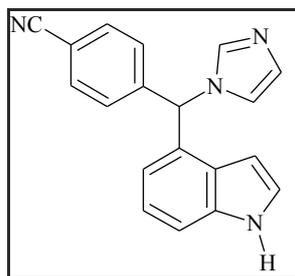
**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN  $^{13}\text{C}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

61,38 (CH), 99,55 ( $\text{C}^3$ ), 111,80 ( $\text{C}^7$ ), 115,55 (d, 2C,  $^2J_{\text{CF}}=21\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{3'5'}$ ), 117,64 ( $\text{C}^5$ ), 119,53 ( $\text{C}^{\text{b ou c}}$ ), 120,95 ( $\text{C}^6$ ), 125,80 ( $\text{C}^2$ ), 126,26 ( $\text{C}^{4a}$ ), 128,53 ( $\text{C}^{\text{b ou c}}$ ), 128,90 (d, 2C,  $^3J_{\text{CF}}=8,64\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{2'6'}$ ), 131,06 ( $\text{C}_4$ ), 136,17 ( $\text{C}^{7a}$ ), 136,30 (d, 1C,  $^4J_{\text{CF}}=2,88\text{Hz}$ ,  $\text{C}^1$ ), 137,36 ( $\text{C}^a$ ), 161,68 (d, 1C,  $^1J_{\text{CF}}=244\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{4'}$ )

**4-[(1H-IMIDAZOL-1-YL)(1H-INDOL-4-YL)MÉTHYL]BENZONITRILE (111)**



Poudre blanche

$C_{19}H_{14}N_4$

$Mr = 298,35 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 108-107 \text{ (AcOEt/Hex. : 8/2)}$

8/2)

$R_f = 0,19 \text{ (AcOEt/Hex. : 8/2)}$

**Méthodes D, E2 :**

4-(1H-Indol-4-ylcarbonyl)benzonitrile (**109**) : 150 mg (0,61 mmol/1 éq.)  
NaBH<sub>4</sub> : 92 mg (2,44 mmol/4 éq.)  
Alcool intermédiaire : 151 mg (0,61 mmol/1 éq.)  
CDI : 168 mg (1,04 mmol/1,7 éq.)

Temps de réaction : 19 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle/hexane (8/2).

Rdt : **48%**

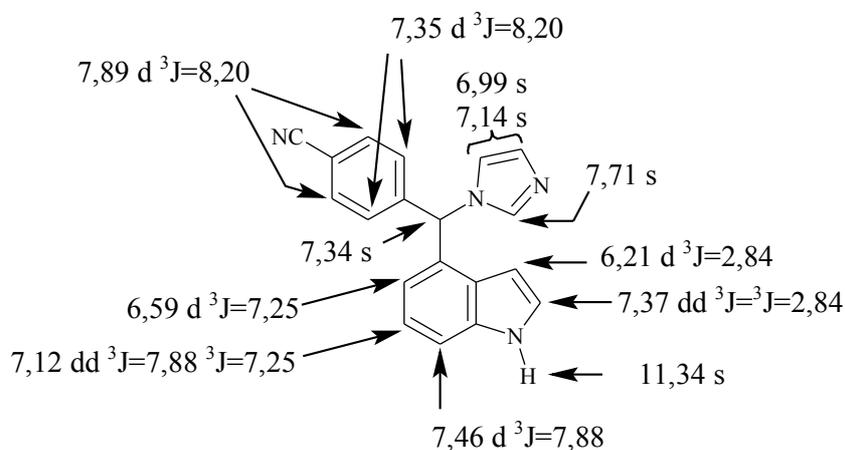
**IR cm<sup>-1</sup> :**

3107 (v NH) ; 3060 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2229 (v C≡N) ; 1501 (v C=C<sub>arom.</sub> et v C=N) ; 1281 (v C-N)

**SM m/z :**

299,20 (MH<sup>+</sup>) ; 231,20 (M<sup>+</sup>-67)

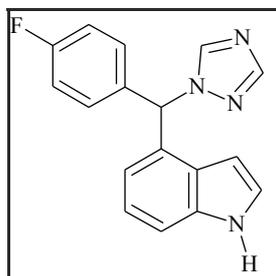
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz)**



**RMN  $^{13}\text{C}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité :**

61,60 (CH), 99,45 ( $\text{C}^3$ ), 110,74 ( $\text{C}^{4'}$ ), 112,13 ( $\text{C}^7$ ), 118,25 ( $\text{C}^5$ ), 118,70 (CN), 119,53 ( $\text{C}^{\text{b ou c}}$ ),  
121,03 ( $\text{C}^6$ ), 126,05 ( $\text{C}^2$ ), 126,46 ( $\text{C}^{4\text{a}}$ ), 128,66 (s, 2C,  $\text{C}^{2'6'}$ ), 128,75 ( $\text{C}^{\text{b ou c}}$ ), 130 ( $\text{C}^4$ ), 132,75  
(s, 2C,  $\text{C}^{3'5'}$ ), 136,22 ( $\text{C}^{7\text{a}}$ ), 137,47 ( $\text{C}^{\text{a}}$ ), 145,69 ( $\text{C}^{1'}$ )

## 4-[(4-FLUOROPHÉNYL)(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-YL)MÉTHYL]-1H-INDOLE (112)



Poudre verte



$$Mr = 292,32 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$F^{\circ}C = 137-138 \text{ (AcOEt/Hex. : 7/3)}$$

7/3)

$$R_f = 0,55 \text{ (AcOEt/Hex. : 7/3)}$$

### Méthodes D, F2 :

A une solution de 203 g (0,85 mmol) de (4-fluorophényl)(1H-indol-4-yl)méthanone (**107**) dans 15 mL de méthanol, ajouter progressivement 64 mg (1,70 mmol/2 éq.) de borohydrure de sodium. La réaction est exothermique et effervescente. Agiter 1 heure à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par  $CH_2Cl_2/EtOH$  abs. (19/1).

Ajouter au milieu réactionnel de l'eau. Extraire à l'éther diéthylique, laver à l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Mettre 183 mg (0,76 mmol) de l'alcool (**107**-alcool) ainsi obtenu en solution dans 1,1'-carbonyl-di-(1,2,4-triazole). Agiter sous atmosphère d'azote 27,5 heures à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par  $CH_2Cl_2/EtOH$  abs. (19/1).

Évaporer le solvant. Reprendre le résidu par de l'eau. Extraire au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle/hexane (7/3).

Rdt : **36%**

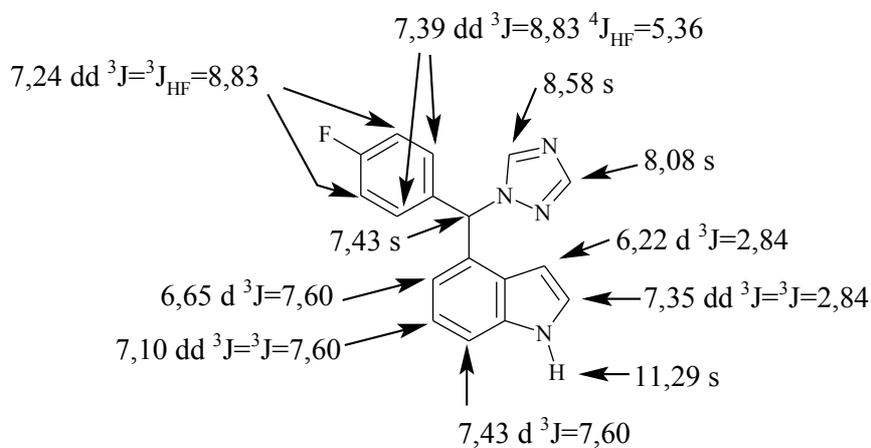
### IR $cm^{-1}$ :

3320 (v NH) ; 3070 (v  $CH_{arom.}$ ) ; 1510 (v  $C=C_{arom.}$  et v C=N) ; 1260 (v C-N) ; 1013 (v C-F)

### SM m/z :

293,20 ( $MH^+$ ) ; 292,20 ( $M^+$ ) ; 224,20 ( $M^+-68$ )

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J (Hz) :**

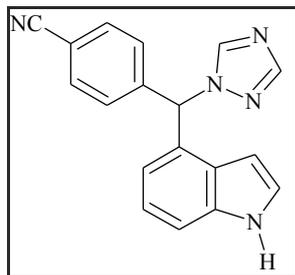


**RMN  $^{13}\text{C}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

63,79 (CH), 99,39 ( $\text{C}^3$ ), 111,83 ( $\text{C}^7$ ), 115,44 (d, 2C,  $^2J_{\text{CF}}=22\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{3'5'}$ ), 117,86 ( $\text{C}^5$ ), 120,91 ( $\text{C}^6$ ), 125,88 ( $\text{C}^2$ ), 126,12 ( $\text{C}^{4a}$ ), 130,13 ( $\text{C}^4$ ), 130,48 (d, 2C,  $^3J_{\text{CF}}=8,64\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{2'6'}$ ), 135,07 (d, 1C,  $^4J_{\text{CF}}=2,88\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{1'}$ ), 136,13 ( $\text{C}^{7a}$ ), 144,44 ( $\text{C}^a$ ), 151,75 ( $\text{C}^b$ ), 161,55 (d, 1C,  $^1J_{\text{CF}}=244\text{Hz}$ ,  $\text{C}^4$ )



#### 4-[(1*H*-INDOL-4-YL)(1*H*-1,2,4-TRIAZOL-1-YL)MÉTHYL]BENZONITRILE (113)



Poudre ocre

$C_{18}H_{13}N_5$   
 $M_r = 299,34 \text{ g.mol}^{-1}$   
 $F^\circ C = 70-71$  ( $CH_2Cl_2/EtOH_{abs.}$  :  
19/1)  
 $R_f = 0,38$  ( $CH_2Cl_2/EtOH_{abs.}$  :

19/1)

#### Méthodes D, F2 :

4-(1*H*-Indol-4-ylcarbonyl)benzonitrile (**109**) : 316 mg (1,28 mmol/1 éq.)  
NaBH<sub>4</sub> : 194 mg (5,12 mmol/4 éq.)  
Alcool intermédiaire : 318 mg (1,28 mmol/1 éq.)  
CDT : 315 mg (1,92 mmol/1,5 éq.)

Temps de réaction : 17,25 heures à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **13%**

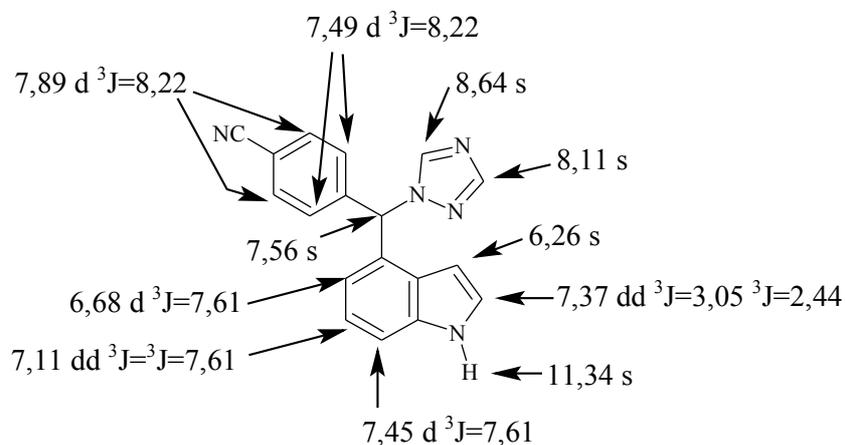
#### IR cm<sup>-1</sup> :

3201 (v NH) ; 3060 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2230 (v C≡N) ; 1502, 1439 (v C=C<sub>arom.</sub> et v C=N) ; 1260 (v C-N)

#### SM m/z :

299,10 (M<sup>+</sup>) ; 298,10 (M<sup>+</sup>)

#### RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :



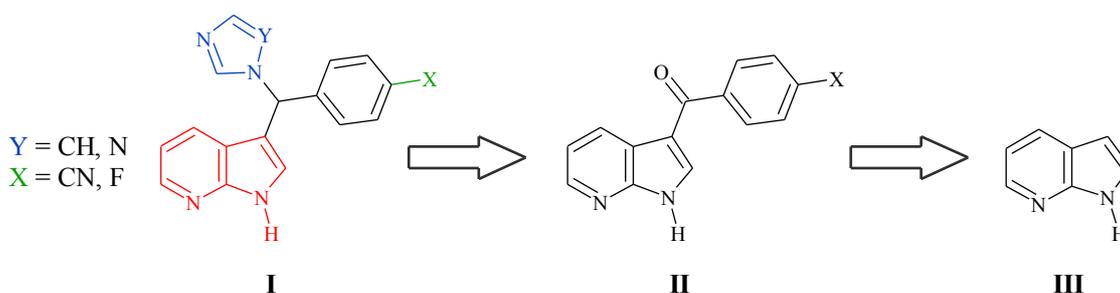
**RMN  $^{13}\text{C}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité :**

63,85 (CH), 99,35 ( $\text{C}^3$ ), 110,89 ( $\text{C}^{4'}$ ), 112,16 ( $\text{C}^7$ ), 118,35 ( $\text{C}^5$ ), 118,71 (CN), 120,99 ( $\text{C}^6$ ), 126,11 ( $\text{C}^2$ ), 126,27 ( $\text{C}^{4a}$ ), 129,40 ( $\text{C}^4$ ), 129,20 (s, 2C,  $\text{C}^{2'6'}$ ), 132,62 (s, 2C,  $\text{C}^{3'5'}$ ), 136,17 ( $\text{C}^{7a}$ ), 144,32 ( $\text{C}^{1'}$ ), 144,75 ( $\text{C}^a$ ), 151,98 ( $\text{C}^b$ )

## Chapitre IV : SÉRIE 3-[(ARYL)(AZOLYL)METHYL]-1H-7-AZAINDOLES

### Schéma Rétrosynthétique

Dans ce dernier chapitre, nous décrivons les travaux de synthèse et de pharmacomodulation mis en œuvre pour accéder aux **dérivés 7-azaindoliques azolés** de structure générale **I**. La séquence réactionnelle mise en place fait intervenir un intermédiaire clé, le 3-aroyle-7-azaindole **II**, précurseur des composés finals **I** par réduction du carbonyle et fixation de l'azolé. Les dérivés benzoylés **II** sont préparés par une acylation de type Friedel-Crafts sur le 7-azaindole ou 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine **III**.



## I- APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE

### 1- Réaction d'acylation de type Friedel-Crafts

Dans la littérature, la réaction d'acylation de Friedel-Crafts est la méthode la plus utilisée pour accéder aux 3-acyl-7-azaindoles. Plusieurs auteurs décrivent cette réaction avec différents acides de Lewis (AL).<sup>184-187</sup> La réactivité du 7-azaindole est plus faible que celle de l'indole *vis-à-vis* de cette substitution électrophile aromatique du fait de la présence du noyau pyridine.

#### 1-1- Utilisation du chlorure d'aluminium

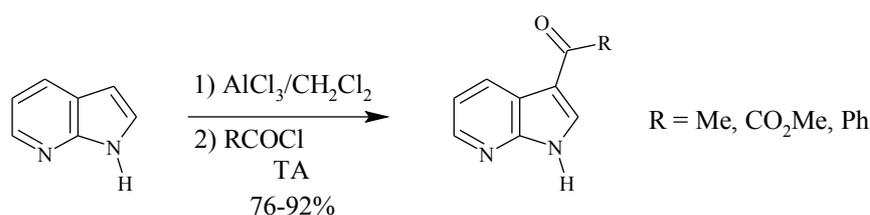
Les premiers essais d'acylation en position 3 du 7-azaindole ont été menés dans des conditions drastiques (**Tableau 1**).<sup>184-186</sup> Toutes ces réactions requièrent un large excès d'AlCl<sub>3</sub> et/ou l'emploi du toxique disulfure de carbone (CS<sub>2</sub>).

Tableau 1

Solvant	Température	Rdt (%)
CS <sub>2</sub>	50°C	57
CS <sub>2</sub>	TA	31
ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	Reflux	74

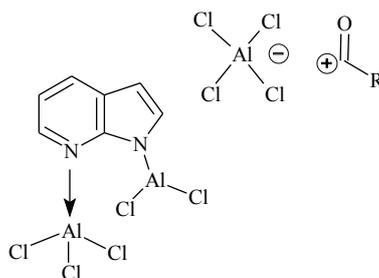
G. Gálvez *et al.*<sup>184</sup> ont également tenté une réaction de Vilsmeier-Haack (POCl<sub>3</sub>/*N,N*-diméthylacétamide) sur le 7-azaindole. Le dérivé 3-acétyl correspondant n'a pas été obtenu et seul le 1-acétyl-7-azaindole a été isolé avec un rendement de 11%.

Plus récemment, Z. Zhang *et al.*<sup>186</sup> ont synthétisé des 3-acyl-7-azaindoles dans des conditions plus douces en employant du dichlorométhane comme solvant. La réaction nécessite un large excès de chlorure d'aluminium (3 à 5 éq.).



Le 3-benzoyl-7-azaindole est obtenu avec un rendement de 92%. Ils ont également réalisé ces acylations sur les 4,5 et 6-azaindoles avec des rendements de 42 à 92%.

Z. Zhang *et al.*<sup>186</sup> préconisent au moins trois équivalents d'acide de Lewis, le premier se coordinerait avec l'azote du noyau pyridine, le second se complexerait avec l'azote indolique et le dernier permettrait de générer l'électrophile de la réaction de F-C (**Figure 1**).

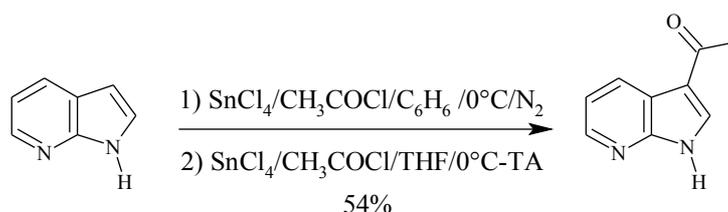


**Figure 1** : Complexe azaindole-AlCl<sub>3</sub>

K. Sawada *et al.*<sup>91a</sup> ont décrit la synthèse du 3-(3-nitrobenzoyl)-7-azaindole avec un rendement de 19%. La réaction a lieu dans le dichlorométhane en présence de 1,8 éq. d'AlCl<sub>3</sub> à température ambiante. De plus, ils ont réalisés des formylations de 7-azaindoles *N*-substitués en utilisant la réaction de Vilsmeier-Haack (POCl<sub>3</sub>/DMF).

## 1-2- Utilisation de chlorure d'étain IV

L'utilisation de SnCl<sub>4</sub> et du chlorure d'acétyle dans le benzène conduit au 3-acétyl-7-azaindole avec un rendement moyen de 45%.<sup>183</sup> Le mode opératoire préconise un premier ajout de SnCl<sub>4</sub> puis de chlorure d'acétyle. Après 45 minutes d'agitation à 0°C, le solvant est éliminé et le solide obtenu est remis en solution dans du THF et un second ajout est réalisé.

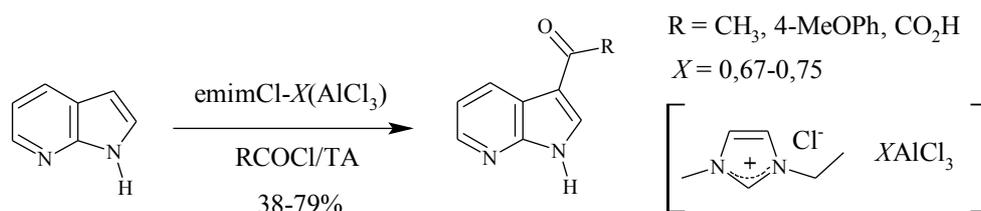


<sup>183</sup> Fresneda, P.M. *et al.* Tetrahedron **2001**, 57, 2355-2363.

Le 3-acétylindole est obtenu avec un rendement de 54% et aucun essai n'a été entrepris avec un chlorure de benzoyle.

## 2- Utilisation des liquides ioniques

K-S. Yeung *et al.*<sup>96</sup> ont accompli l'acylation du 7-azaindole, à température ambiante, en présence d'un liquide ionique, le chloroaluminate de 1-éthyl-3-méthylimidazolium ([emim]Cl-X(AlCl<sub>3</sub>)).



Ces trois procédures ont été exploitées pour l'obtention de nos intermédiaires clés, les 3-aroyle-7-azaindoles ou (4-halogénophényl)(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthanones.

## II- TRAVAUX RÉALISÉS

### 1- Synthèse des 3-aroyle-1H-7-azaindoles

#### 1-1 Réactions d'acylation

Nous avons préalablement réalisés de nombreux essais d'acylation de F-C du 7-azaindole pour synthétiser le (4-fluorophényl)(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthanone **114** afin de trouver les conditions les plus favorables. Ainsi, nous avons fait varier la nature de l'acide de Lewis (**Tableau 2**).

**Tableau 2** : Acylation de F-C catalysée par des acides de Lewis

Essai	Méthode	AL	Rdt (%)
<b>1</b> <sup>90</sup>	A1	AlCl <sub>3</sub> 3éq.	57
<b>2</b> <sup>186</sup>	A7	AlCl <sub>3</sub> 3éq.	36
<b>3</b> <sup>93</sup>	A8	SnCl <sub>4</sub> 1,75 éq.	16
<b>4</b> <sup>187</sup>	-	SnCl <sub>4</sub> 1,75 éq.	pas de réaction
<b>5</b> <sup>92</sup>	A2	DEAC 1,5 éq.	pas de réaction

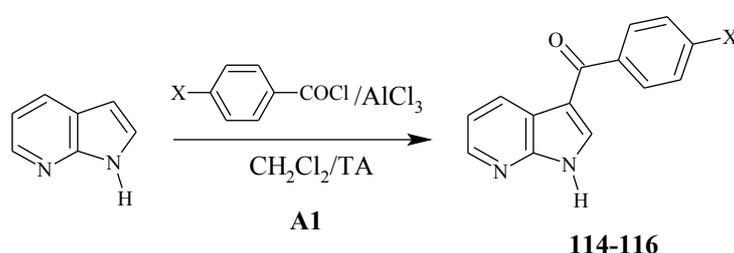
Les meilleurs résultats sont obtenus avec le chlorure d'aluminium. La méthode **A1** (essai 1) et **A7** (essai 2) diffèrent par l'ordre d'ajout des réactifs : soit l'AL et le chlorure d'acide sont agités pendant 1 heure puis le 7-azaindole est ajouté, soit l'AL et le 7-azaindole sont agités pendant 1 heure puis le chlorure d'acide est additionné. Dans le premier cas, l'entité électrophile est préalablement générée et peut réagir ensuite avec le substrat (azaindole). Dans le second cas, un complexe entre le 7-azaindole et AlCl<sub>3</sub> se formerait au niveau des deux azotes du 7-azaindole (cf. **I-1-1 Figure 1** p.307).

Pour l'essai 4, nous avons suivi le mode opératoire décrit par P.M. Fresneda *et al.*<sup>187</sup> qui procède en deux ajouts (cf. **I-1-2** p.307) successifs d'acide de Lewis et de chlorure de

benzoyle. Lors de cet essai, nous avons recueilli une pâte blanche, visqueuse et insoluble. Lorsque que l'on procède selon le mode opératoire (méthode **A8**) décrit pour l'indole (un seul ajout), le 4-fluorobenzoyl-7-azaindole **114** est obtenu avec un rendement de 16% (essai 3).

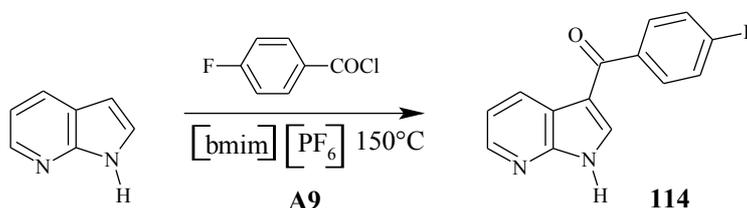
La synthèse des (4-halogénophényl)(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)méthanones **114-116** a été finalement réalisée par la méthode **A1**<sup>90</sup> décrite et employée pour l'indole, après échec ou faibles rendements des autres méthodes décrites pour le 7-azaindole (essais 2, 4).<sup>186-187</sup>

Il s'agit d'une substitution électrophile aromatique de type Friedel-Crafts en présence de chlorure d'aluminium et d'un chlorure de benzoyle, dans le dichlorométhane, à température ambiante.



N°	X	Rdt (%)
<b>114</b>	F	57
<b>115</b>	Cl	47
<b>116</b>	Br	40

Deux essais d'acylation non optimisés, en présence d'un liquide ionique, l'hexafluorophosphate de 1-butyl-3-méthylimidazolium, à haute température, ont été réalisés (méthode **A9**).<sup>95</sup> L'utilisation de [bmim][PF<sub>6</sub>] ne nécessite pas l'utilisation concomitante d'acide de Lewis (**Tableau 3**).



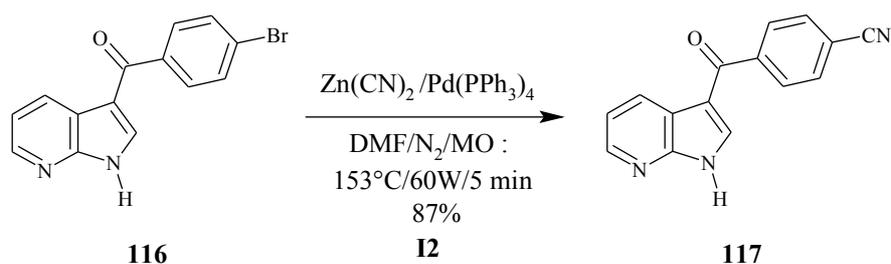
**Tableau 3**

Essai	Temps de réaction	Rdt (%)
<b>1</b>	30 minutes	Pas de réaction
<b>2</b>	3 jours	3%

Les deux essais ont été menés avec 1 éq. de liquide ionique et 2 éq. de chlorure d'acide par rapport au 7-azaindole. Dans le premier essai les produits de départ ont été récupérés. Dans le second essai, après purification sur gel de silice un mélange de 7-azaindole et du composé désiré **114**, ont été identifiés. Le rendement a pu être déterminé par RMN <sup>1</sup>H.

## 1-2 Echange brome/nitrile

Les essais d'acylation du 7-azaindole par la méthode **A1** et/ou **A7** n'ont pas permis d'obtenir le dérivé benzonitrile **117**. Nous avons donc envisagé une autre voie de synthèse consistant à un échange brome/nitrile sur le noyau aryle du composé **116**. Cette méthode déjà utilisée précédemment, est réalisée par activation micro-ondes en présence de cyanure de zinc et de palladium tétrakis(triphénylphosphine).<sup>144</sup>

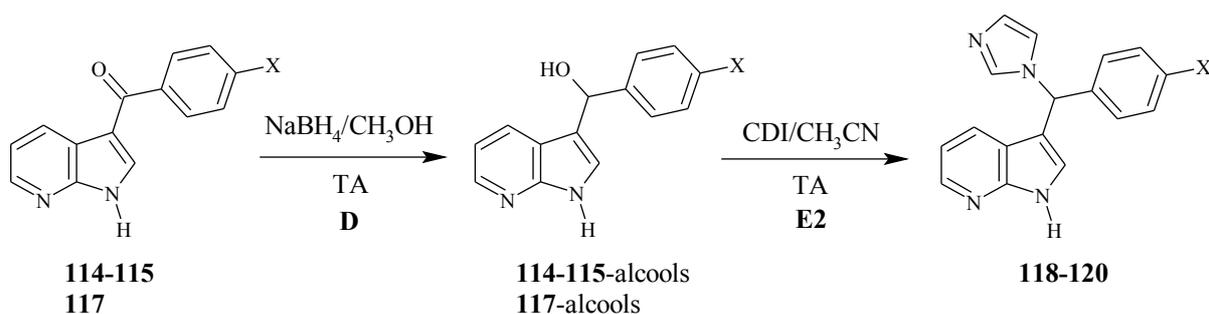


Le composé **117** a été isolé avec un bon rendement (87%).

## 2- Synthèse des dérivés azolés

### 2-1- Synthèse des dérivés imidazolés

La séquence réactionnelle précédemment utilisée, à savoir réduction du carbonyle<sup>128</sup> fixation de l'imidazole par emploi du CDI,<sup>121</sup> permet d'accéder aux composés cibles **118-120**.

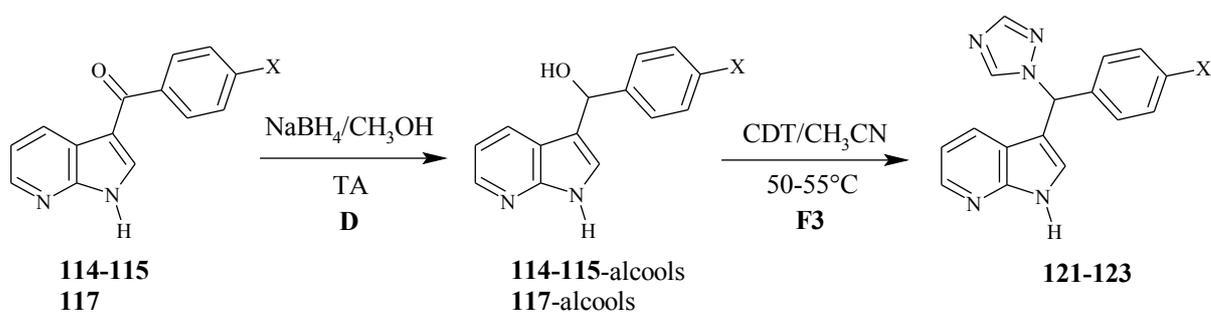


N°	X	Rdt (%)
<b>118</b>	F	54
<b>119</b>	Cl	53
<b>120</b>	CN	80

Le 4-[(1*H*-imidazol-1-yl)(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)méthyl]benzonitrile **120** a été obtenu sans purification, le composé précipitant dans le milieu réactionnel.

## 2-2- Synthèse des dérivés triazolés

Les dérivés triazolés ont été synthétisés en utilisant le CDT, selon une procédure modifiée, précédemment décrite pour les séries 4 à 7 (méthode **F2**). En série 7-azaindole, il est nécessaire de chauffer la réaction à une température de 50°C-55°C (méthode **F3**).<sup>121</sup>



N°	X	Rdt (%)
<b>121</b>	F	37
<b>122</b>	Cl	34
<b>123</b>	CN	44

En parallèle, le composé **121** a aussi été préparé par l'intermédiaire du SDT, méthode classiquement employée en série 2 et 3 (méthode **F1**).<sup>116</sup> Le rendement de 33% est similaire à celui obtenu avec le CDT.

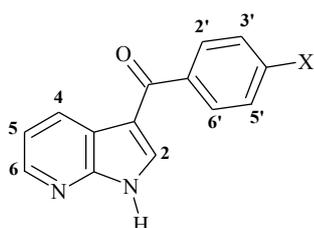
## PARTIE EXPÉRIMENTALE - SÉRIÉ 7-AZAINDOLES

### Tableau récapitulatif des modes opératoires

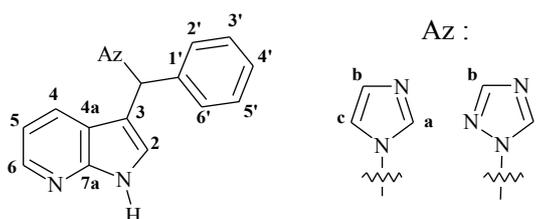
Type de Réaction	Méthode	Réactifs et Conditions	Page	Réf.
ACYLATION	<b>A1</b>	AlCl <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /ArCOCl/TA	313	90
	<b>A2</b>	DEAC/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /ArCOCl/TA	313	92
	<b>A7</b>	AlCl <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /ArCOCl/TA	313	186
	<b>A8</b>	SnCl <sub>4</sub> /ArCOCl/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> /TA	313	93
	<b>A9</b>	[bmim][PF <sub>6</sub> ]/ArCOCl/150°C	314	95
RÉDUCTION	<b>D</b>	NaBH <sub>4</sub> /CH <sub>3</sub> OH/TA	319	128
FIXATION IMIDAZOLE	<b>E2</b>	CDI/CH <sub>3</sub> CN/TA	319	121
FIXATION TRIAZOLE	<b>F1</b>	SDT/CH <sub>3</sub> CN/0°C-TA	323	116
	<b>F3</b>	CDT/CH <sub>3</sub> CN/50-55°C	323	121
ECHANGE BF/CN	<b>I2</b>	Zn(CN) <sub>2</sub> /Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /DMF/N <sub>2</sub> /MO	318	144

### Numérotation employée pour la caractérisation en RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C

✓ Intermédiaires Benzoylés : RMN <sup>1</sup>H

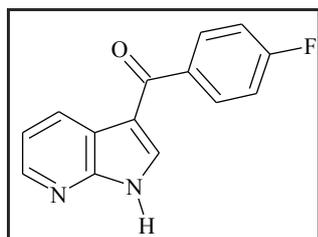


✓ Produits finals : RMN <sup>13</sup>C





(4-FLUOROPHÉNYL)(1H-PYRROLO[2,3-b]PYRIDIN-3-YL)MÉTHANONE (114)



Poudre blanche



$$M_r = 240,24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$F^\circ C = 199-200 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs.}$$

: 19/1)

$$R_f = 0,44 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs. :}$$

19/1)

**Méthode A2** : échec

**Méthode A8** :

A une solution de 0,50 g (4,23 mmol) de 7-azaindole dans 30 mL de dichlorométhane sous atmosphère d'argon, ajouter goutte à goutte, à 0°C, 7,40 mL (7,40 mmol/1,75 éq.) de chlorure d'étain IV (1 M dans le dichlorométhane). Agiter 30 minutes à 0°C puis ajouter 0,86 mL (7,32 mmol/1,73 éq.) de chlorure de 4-fluorobenzoylé. Agiter 30 minutes à 0°C puis trois jours à température ambiante.

Ajouter au milieu réactionnel de l'eau et de la glace. Extraire à l'éther diéthylique, laver à l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **16%**

**Méthode A7** :

A une suspension de 1,69 g (12,69 mmol/3 éq.) de chlorure d'aluminium dans 100 mL de dichlorométhane, ajouter 0,50 g (4,23 mmol) de 7-azaindole. Agiter 1 heure à température ambiante puis ajouter 1 mL (8,46 mmol/2 éq.) de chlorure de 4-fluorobenzoylé. Agiter 7 jours à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOHabs. (19/1).

Verser le milieu réactionnel sur un mélange eau/glace/acétate d'éthyle. Extraire à l'acétate d'éthyle, laver avec une solution saturée en chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **36%**

**Méthode A1** :

A une suspension de 1,69 g (12,69 mmol/3 éq.) de chlorure d'aluminium dans 100 mL de dichlorométhane, ajouter 1 mL (8,46 mmol/2 éq.) de chlorure de 4-fluorobenzoylé. Agiter

1 heure à température ambiante puis ajouter 0,50 g (4,23 mmol) de 7-azaindole en solution dans 10 mL de dichlorométhane. Agiter 7 jours à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant soit par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$  abs. (19/1) soit par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Verser le milieu réactionnel sur un mélange eau/glace/acétate d'éthyle. Extraire à l'acétate d'éthyle, laver avec une solution saturée en chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Triturer à froid le résidu avec du dichlorométhane. Filtrer la poudre ainsi formée.

Rdt : 57%

### **Méthode A9 :**

Agiter 500 mg (4,23 mmol) de 7-azaindole, 0,87 mL (4,23 mmol) d'hexafluorophosphate de 1-butyl-3-méthylimidazolium et 1 mL (8,46 mmol/2 éq.) de chlorure de 4-fluorobenzoyl pendant 72 heures à 150°C.

Verser le milieu réactionnel sur un mélange eau/glace/acétate d'éthyle. Extraire à l'acétate d'éthyle, laver avec une solution saturée en chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : 3% par RMN  $^1\text{H}$

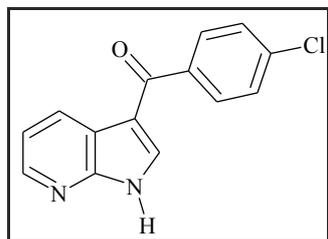
### **IR (KBr), $\text{cm}^{-1}$ :**

3193 (v NH) ; 3087, 3030 (v  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ) ; 1620 (v C=O) ; 1592, 1503, 1454 (v C=C<sub>arom.</sub> et v C=N)

### **RMN $^1\text{H}$ (250 MHz, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ (ppm), multiplicité, J :**

7,34 (dd, 1H,  $^3\text{J}=7,94\text{Hz}$ ,  $^3\text{J}=4,57\text{Hz}$ ,  $\text{H}^5$ ), 7,41 (dd, 2H,  $^3\text{J}=^3\text{J}_{\text{HF}}=8,55\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{3'5'}$ ), 7,94 (dd, 2H,  $^3\text{J}=8,55\text{Hz}$ ,  $^4\text{J}_{\text{HF}}=5,80\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{2'6'}$ ), 8,16 (s, 1H,  $\text{H}^2$ ), 8,42 (d, 1H,  $^3\text{J}=4,57\text{Hz}$ ,  $\text{H}^6$ ), 8,56 (d, 1H,  $^3\text{J}=7,94\text{Hz}$ ,  $\text{H}^4$ ), 12,71 (s, 1H, NH)

**(4-CHLOROPHÉNYL)(1H-PYRROLO[2,3-b]PYRIDIN-3-YL)MÉTHANONE (115)**



Poudre rose pâle

$C_{14}H_9ClN_2O$

$Mr = 256,69 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$F^\circ C = 238-239 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2)$

$R_f = 0,42 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs. :}$

19/1)

**Méthode A7 :**

7-azaindole : 0,50 g (4,23 mmol/1 éq.)  
AlCl<sub>3</sub> : 1,69 g (12,69 mmol/3 éq.)  
Chlorure de 4-chlorobenzoyl : 1,08 mL (8,46 mmol/2 éq.)

Temps de réaction : 7 jours à température ambiante.

Triturer à froid le résidu avec du dichlorométhane. Filtrer la poudre ainsi formée.

Rdt : **30%**

**Méthode A1 :**

7-azaindole : 0,50 g (4,23 mmol/1 éq.)  
AlCl<sub>3</sub> : 1,69 g (12,69 mmol/3 éq.)  
Chlorure de 4-chlorobenzoyl : 1,08 mL (8,46 mmol/2 éq.)

Temps de réaction : 7 jours à température ambiante.

Triturer à froid le résidu avec du dichlorométhane. Filtrer la poudre ainsi formée.

Rdt : **47%**

*Ces deux méthodes diffèrent par l'ordre d'ajout des réactifs.*

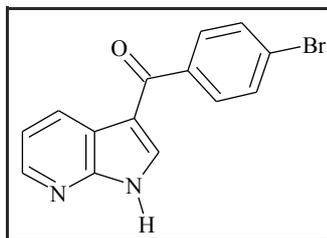
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3430 (v NH) ; 3085 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 1620 (v C=O) ; 1456 (v C=C<sub>arom.</sub>) ; 773 (v C-Cl)

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J :**

7,35 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=7,94Hz, <sup>3</sup>J=4,58Hz, H<sup>5</sup>), 7,66 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,24Hz, H<sup>3'5'</sup>), 7,86 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8,24Hz, H<sup>2'6'</sup>), 8,18 (s, 1H, H<sup>2</sup>), 8,42 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=4,58Hz, <sup>4</sup>J=1,83Hz, H<sup>6</sup>), 8,57 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7,94Hz, <sup>4</sup>J=1,83Hz, H<sup>4</sup>), 12,75 (s, 1H, NH)

**(4-BROMOPHÉNYL)(1H-PYRROLO[2,3-b]PYRIDIN-3-YL)MÉTHANONE (116)**



Poudre blanche

$C_{14}H_9BrN_2O$   
 $Mr = 301,16 \text{ g.mol}^{-1}$   
 $F^\circ C = 249-250 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs.}$   
: 19/1)  
 $R_f = 0,41 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs. :}$

19/1)

**Méthode A1 :**

7-azaindole : 1 g (8,46 mmol/1 éq.)  
 $AlCl_3$  : 3,38 g (25,38 mmol/3 éq.)  
Chlorure de 4-bromobenzoyl : 3,71 g (16,92 mmol/2 éq.)

Temps de réaction : 3 jours à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : 40%

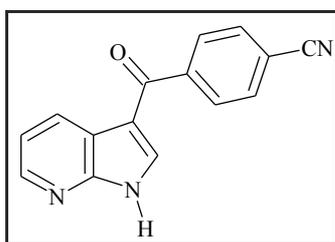
**IR (KBr),  $cm^{-1}$  :**

3133 (v NH) ; 3079, 3019 (v  $CH_{\text{arom.}}$ ) ; 1621 (v C=O) ; 1581, 1457 (v  $C=C_{\text{arom.}}$  et v C=N) ; 648 (v C-Br)

**RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

7,35 (dd, 1H,  $^3J=7,93\text{Hz}$ ,  $^3J=4,58\text{Hz}$ ,  $H^5$ ), 7,77-7,81 (m, 4H,  $H^{2'6'3'5'}$ ), 8,18 (s, 1H,  $H^2$ ), 8,42 (d, 1H,  $^3J=4,58\text{Hz}$ ,  $H^6$ ), 8,57 (d, 1H,  $^3J=7,93\text{Hz}$ ,  $H^4$ ), 12,75 (s, 1H, NH)

#### 4-(1*H*-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL CARBONYL) BENZONITRILE (117)



Poudre blanche

$C_{15}H_9N_3O$

$M_r = 247,26 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 266-267 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$

$R_f = 0,33 \text{ (AcOEt/Hex. :}$

7/3)

#### **Méthode I2 :**

Dans un tube spécial micro-ondes, placer 0,50 g (1,66 mmol) de (4-bromophényl)(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)méthanone (**116**), 195 mg (1,66 mmol) de cyanure de zinc, 57 mg (0,05 mmol/3% éq.) de palladium tétrakis(triphénylphosphine) et 3 mL de *N,N*-diméthylformamide.

Faire passer un courant d'azote puis sceller le tube. Agiter sous irradiation micro-ondes en programmant : 3 minutes/153°C/60W.

Diluer le milieu réactionnel avec de l'acétate d'éthyle. Laver à l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Triturer à froid le résidu avec du dichlorométhane. Filtrer la poudre ainsi formée.

Rdt : **71%**

Variante : 5 minutes/153°C/60W

Rdt : **87%**

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

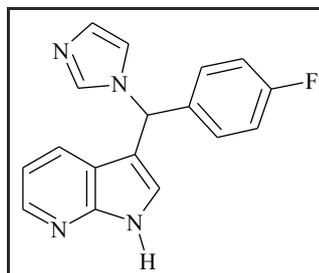
3462 (v NH) ; 3091, 3019 (v  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ) ; 2220 (v  $\text{C}\equiv\text{N}$ ) ; 1621 (v  $\text{C}=\text{O}$ ) ; 1502, 1452 (v

$\text{C}=\text{C}_{\text{arom.}}$  et v  $\text{C}=\text{N}$ )

#### **RMN $^1\text{H}$ (250 MHz, DMSO- $d_6$ ), $\delta$ (ppm), multiplicité, J :**

7,36 (dd, 1H,  $^3\text{J}=7,93\text{Hz}$ ,  $^3\text{J}=4,58\text{Hz}$ ,  $\text{H}^5$ ), 7,99 (d, 2H,  $^3\text{J}=8,00\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{3'5'}$ ), 8,06 (d, 2H,  $^3\text{J}=8,00\text{Hz}$ ,  $\text{H}^{2'6'}$ ), 8,17 (s, 1H,  $\text{H}^2$ ), 8,43 (dd, 1H,  $^3\text{J}=4,58\text{Hz}$ ,  $^4\text{J}=1,52\text{Hz}$ ,  $\text{H}^6$ ), 8,58 (dd, 1H,  $^3\text{J}=7,93\text{Hz}$ ,  $^4\text{J}=1,52\text{Hz}$ ,  $\text{H}^4$ ), 12,83 (s, 1H, NH)

### 3-[(4-FLUOROPHÉNYL)(1H-IMIDAZOL-1-YL)MÉTHYL]-1H-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDINE (**118**)



19/1)

Poudre blanche

$C_{17}H_{13}FN_4$

$M_r = 292,32 \text{ g.mol}^{-1}$

$F^\circ C = 214-215 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs.}$

: 19/1)

$R_f = 0,11 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs. :}$

#### Méthodes D, E2 :

A une solution de 0,40 g (1,65 mmol) de (4-fluorophényl)(1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)méthanone (**114**) dans 40 mL de méthanol, ajouter progressivement 374 mg (9,90 mmol/6 éq.) de borohydrure de sodium. La réaction est exothermique et effervescente. Agiter 1 heure à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs.}$  (19/1).

Ajouter au milieu réactionnel de l'eau. Extraire à l'éther diéthylique, laver à l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Mettre 380 mg (1,57 mmol) de l'alcool (**114**-alcool) ainsi obtenu en solution dans 25 mL d'acétonitrile et ajouter 509 mg (3,14 mmol/2 éq.) de 1,1'-carbonyldiimidazole. Agiter 24 heures à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs.}$  (19/1).

Filtrer le précipité blanc formé (**118**). Evaporer à sec le filtrat. Reprendre le résidu par de l'eau. Extraire au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Triturer le résidu avec du dichlorométhane. Filtrer la poudre ainsi formée.

Rdt : 54%

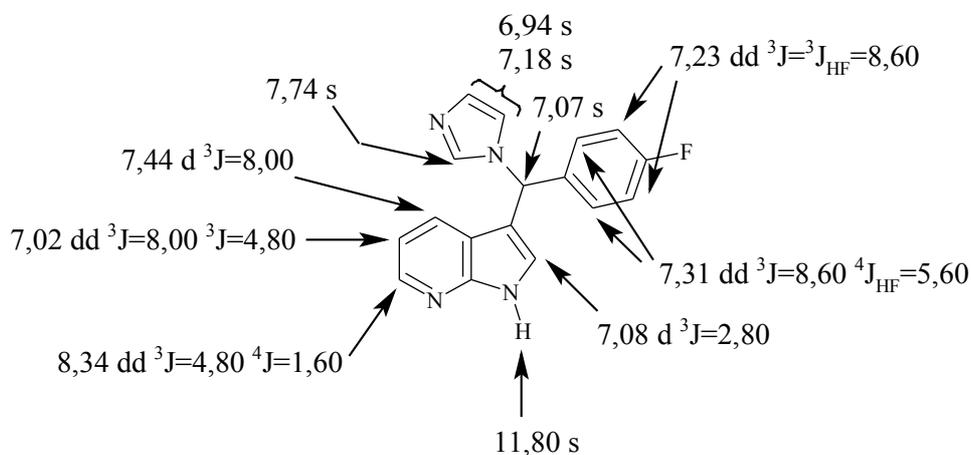
#### IR (KBr), $\text{cm}^{-1}$ :

3435 (v NH) ; 3091 (v  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ) ; 1655, 1498 (v  $\text{C}=\text{C}_{\text{arom.}}$  et v  $\text{C}=\text{N}$ ) ; 1084 (v C-F)

#### SM m/z :

292,30 ( $\text{M}^+$ ) ; 225,40 ( $\text{M}^+ - 67$ )

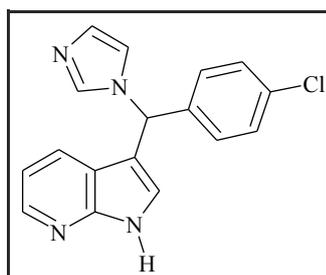
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

56,36 (CH), 112,69 ( $\text{C}^3$ ), 115,43 (d, 2C,  $^2J_{\text{CF}}=21\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{3'5'}$ ), 115,62 ( $\text{C}^5$ ), 117,88 ( $\text{C}^{4a}$ ), 118,91 ( $\text{C}^b$  ou  $\text{c}$ ), 125,36 ( $\text{C}^2$ ), 126,70 ( $\text{C}^4$ ), 128,58 ( $\text{C}^b$  ou  $\text{c}$ ), 129,12 (d, 2C,  $^3J_{\text{CF}}=8,25\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{2'6'}$ ), 136,50 (d, 1C,  $^4J_{\text{CF}}=2,92\text{Hz}$ ,  $\text{C}^1$ ), 136,86 ( $\text{C}^a$ ), 143,21 ( $\text{C}^6$ ), 148,68 ( $\text{C}^{7a}$ ), 161,55 (d, 1C,  $^1J_{\text{CF}}=244\text{Hz}$ ,  $\text{C}^4$ )

### 3-[(4-CHLOROPHÉNYL)(1H-IMIDAZOL-1-YL)MÉTHYL]-1H-PYRROLO[2,3-b]PYRIDINE (119)



Poudre blanche



$$M_r = 308,78 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$F^\circ C = 190-191 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs.}$$

: 19/1)

$$R_f = 0,10 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOHabs. :}$$

19/1)

#### Méthodes D, E2 :

Dérivé benzoylé (115) :	0,50 g (1,95 mmol/1 éq.)
NaBH <sub>4</sub> :	367 mg (9,75 mmol/5 éq.)
Alcool intermédiaire :	0,49 g (1,89 mmol/1 éq.)
CDI :	919 mg (5,67 mmol/3 éq.)

Temps de réaction : 7 jours à température ambiante.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1).

Rdt : **53%**

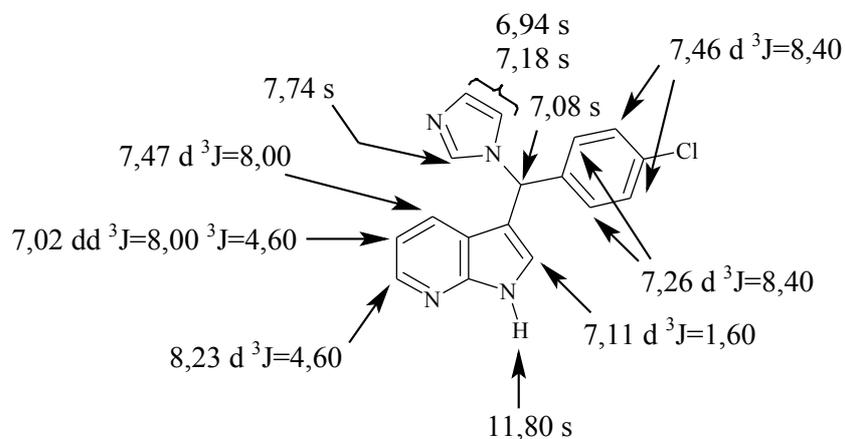
#### IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :

3122 (v NH) ; 3081 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 1585, 1494 (v C=C<sub>arom.</sub> et v C=N)

#### SM (m/z) :

240,10 (M<sup>+</sup>-67) ; 204,40 (M<sup>+</sup>-103)

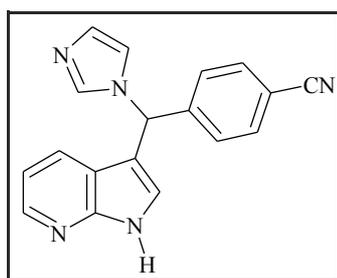
#### RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :



#### RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité :

56,32 (CH), 112,32 (C<sup>3</sup>), 115,66 (C<sup>5</sup>), 118,93 (C<sup>4a</sup>), 118,93 (C<sup>b ou c</sup>), 125,50 (C<sup>2</sup>), 126,69 (C<sup>4</sup>),  
128,62 (s, 3C, C<sup>3'5'</sup> et C<sup>b ou c</sup>), 128,87 (s, 2C, C<sup>2'6'</sup>), 132,38 (C<sup>4'</sup>), 136,89 (C<sup>a</sup>), 139,31 (C<sup>1'</sup>),  
143,24 (C<sup>6</sup>), 148,67 (C<sup>7a</sup>)

**4-[(1H-IMIDAZOL-1-YL)(1H-PYRROLO[2,3-b]PYRIDIN-3-YL)MÉTHYL]BENZONITRILE (120)**



Poudre rose

$C_{18}H_{13}N_5$   
 $Mr = 299,34 \text{ g.mol}^{-1}$   
 $F^\circ C = 244-245 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs.}$   
: 19/1)  
 $R_f = 0,15 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2\text{/EtOHabs. :}$

19/1)

**Méthodes D, E2 :**

Dérivé benzoylé (117) : 0,50 g (1,66 mmol/1 éq.)  
NaBH<sub>4</sub> : 879 mg (23,24 mmol/14 éq.)  
Alcool intermédiaire : 455 mg (1,50 mmol/1 éq.)  
CDI : 243 mg (3 mmol/2 éq.)

Temps de réaction : 4,75 heures à température ambiante.

Filtrer le précipité blanc formé (120).

Rdt : 80%

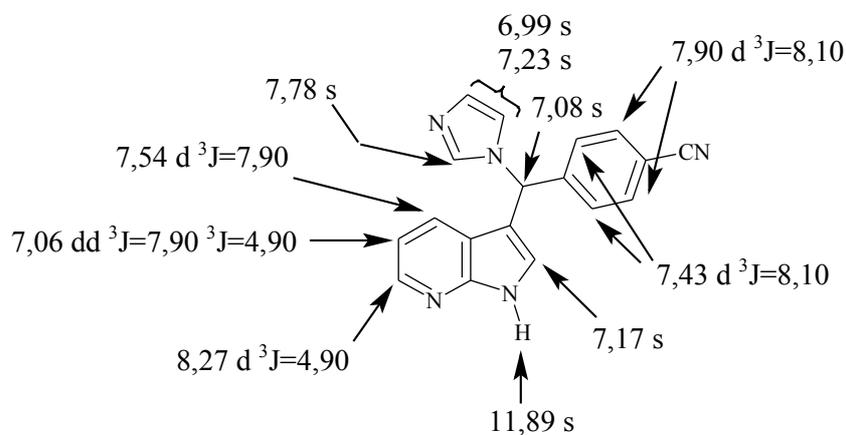
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3433 (v NH) ; 3102 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2228 (v C≡N) ; 1606, 1497 (v C=C<sub>arom.</sub> et v C=N) ; 1112 (v C-N)

**SM (m/z) :**

231 (M<sup>+</sup>-67)

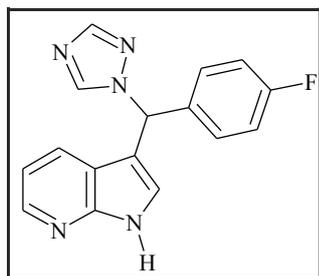
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN <sup>13</sup>C (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité :**

56,77 (CH), 110,88 (C<sup>4'</sup>), 111,88 (C<sup>3</sup>), 116,05 (C<sup>5</sup>), 118,13 (C<sup>4a</sup>), 118,85 (CN), 119,29 (C<sup>b ou c</sup>),  
126,13 (C<sup>2</sup>), 126,94 (C<sup>4</sup>), 128,13 (s, 2C, C<sup>2'6'</sup>), 129,04 (C<sup>b ou c</sup>), 132,95 (s, 2C, C<sup>3'5'</sup>), 137,27  
(C<sup>a</sup>), 143,61 (C<sup>6</sup>), 145,97 (C<sup>1'</sup>), 148,87 (C<sup>7a</sup>)

### 3-[(4-FLUOROPHÉNYL)(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-YL)MÉTHYL]-1H-PYRROLO[2,3-b]PYRIDINE (121)



Poudre blanche



$$M_r = 293,31 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$T_m = 218-219 \text{ } (CH_2Cl_2/EtOH_{abs.})$$

: 19/1)

$$R_f = 0,18 \text{ } (CH_2Cl_2/EtOH_{abs.} :$$

19/1)

#### Méthodes D, F3 :

A une solution de 0,50 g (2,08 mmol) de (4-fluorophényl)(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)méthanone (**114**) dans 40 mL de méthanol, ajouter progressivement 472 mg (12,48 mmol/6 éq.) de borohydrure de sodium. La réaction est exothermique et effervescente. Agiter 1 heure à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par  $CH_2Cl_2/EtOH_{abs.}$  (19/1).

Ajouter au milieu réactionnel de l'eau. Extraire à l'éther diéthylique, laver à l'eau. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Mettre 408 mg (1,68 mmol) de l'alcool (**114**-alcool) ainsi obtenu en solution dans 30 mL d'acétonitrile et ajouter 276 mg (1,68 mmol/1 éq.) de 1,1'-carbonyl-di-(1H-1,2,4-triazole). Agiter 5,5 heures à 50°C. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par  $CH_2Cl_2/EtOH_{abs.}$  (19/1).

Évaporer le solvant. Reprendre le résidu par de l'eau. Extraire à l'acétate d'éthyle. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/éthanol absolu (19/1) puis (50/50).

Rdt : 37%

#### Méthodes D, F1 :

A une solution de 1,76 g (25,44 mmol/16 éq.) de 1H-1,2,4-triazole dans 20 mL d'acétonitrile, ajouter goutte à goutte, à 0°C, 0,46 ml (6,36 mmol/4 éq.) de chlorure de thionyle. Agiter 1 heure à température ambiante. Filtrer le milieu réactionnel. Placer le filtrat dans un ballon et ajouter goutte à goutte, à 0°C, 385 mg (1,59 mmol) de l'alcool intermédiaire (**114**-alcool) en solution dans 6 mL d'acétonitrile. Agiter 48 heures à température ambiante. Le suivi de la réaction s'effectue par CCM sur silice en éluant par  $CH_2Cl_2/EtOH_{abs.}$  (19/1).

Filtrer le milieu réactionnel. Évaporer le filtrat. Reprendre le résidu par de l'eau. Extraire au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, filtrer et évaporer à sec.

Triturer le résidu avec du dichlorométhane. Filtrer la poudre ainsi formée.

Rdt : 32%

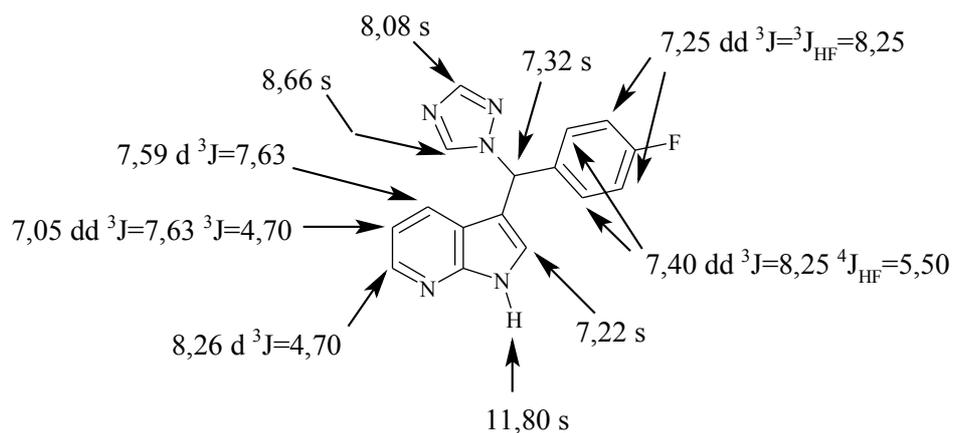
**IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$  :**

3120 (v NH) ; 3030 (v  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ) ; 1587, 1504 (v  $\text{C}=\text{C}_{\text{arom.}}$  et v  $\text{C}=\text{N}$ ) ; 1012 (v C-F)

**SM (m/z) :**

292,90 ( $\text{M}^+$ ) ; 224 ( $\text{M}^+-68$ )

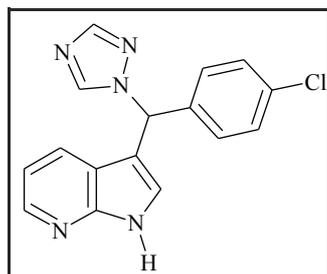
**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN  $^{13}\text{C}$  (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  (ppm), multiplicité, J :**

59,20 (CH), 111,88 ( $\text{C}^3$ ), 115,57 (d, 2C,  $^2\text{J}_{\text{CF}}=21\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{3'5'}$ ), 115,85 ( $\text{C}^5$ ), 118,00 ( $\text{C}^{4a}$ ), 125,91 ( $\text{C}^2$ ), 127,22 ( $\text{C}^4$ ), 129,62 (d, 2C,  $^3\text{J}_{\text{CF}}=8,58\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{2'6'}$ ), 135,61 ( $\text{C}^{1'}$ ), 143,40 ( $\text{C}^6$ ), 144,12 ( $\text{C}^a$ ), 148,85 ( $\text{C}^{7a}$ ), 151,99 ( $\text{C}^b$ ), 161,81 (d, 1C,  $^1\text{J}_{\text{CF}}=244\text{Hz}$ ,  $\text{C}^{4'}$ )

### 3-[(4-CHLOROPHÉNYL)(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-YL)MÉTHYL]-1H-PYRROLO[2,3-b]PYRIDINE (122)



Poudre blanche

C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>5</sub>

*M*<sub>r</sub> = 309,77 g.mol<sup>-1</sup>

F<sup>°</sup>C = 230-231 (AcOEt)

R<sub>f</sub> = 0,093 (AcOEt)

#### Méthodes D, F3 :

Dérivé benzoylé ( <b>115</b> ) :	219 mg (0,85 mmol/1 éq.)
NaBH <sub>4</sub> :	161 mg (4,45 mmol/5 éq.)
Alcool intermédiaire :	200 mg (0,77 mmol/1 éq.)
CDT :	189 mg (1,15 mmol/1,5 éq.)

Temps de réaction : 23 heures à 55°C.

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par de l'acétate d'éthyle.

Rdt : 34%

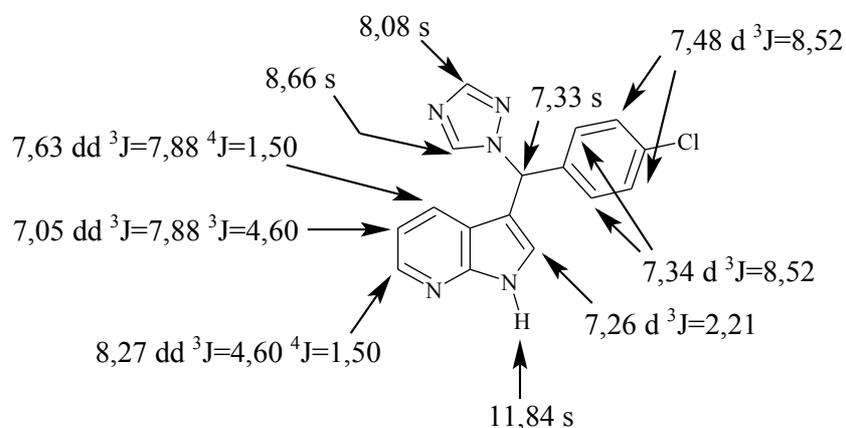
#### IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :

3250 (ν NH) ; 3093 (ν CH<sub>arom.</sub>) ; 1584, 1464 (ν C=C<sub>arom.</sub> et ν C=N) ; 1277 (ν C-N) ; 719 (ν C-Cl)

#### SM (m/z) :

311,22 [<sup>37</sup>Cl] et 310,20 [<sup>35</sup>Cl] (MH<sup>+</sup>) ; 241,18 (M<sup>+</sup>-68)

#### RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :

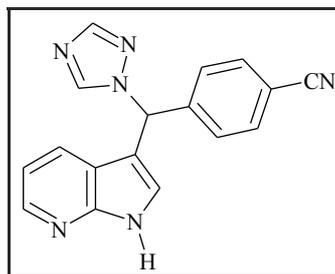


#### RMN <sup>13</sup>C (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité :

59,12 (CH), 111,47 (C<sup>3</sup>), 115,82 (C<sup>5</sup>), 117,94 (C<sup>4a</sup>), 125,99 (C<sup>2</sup>), 127,20 (C<sup>4</sup>), 128,70 (s, 2C, C<sup>3'5'</sup>), 129,31 (s, 2C, C<sup>2'6'</sup>), 132,66 (C<sup>4'</sup>), 138,40 (C<sup>1'</sup>), 143,36 (C<sup>6</sup>), 144,15 (C<sup>a</sup>), 148,80 (C<sup>7a</sup>), 151,97 (C<sup>b</sup>)



**4-[(1H-PYRROLO[2,3-b]PYRIDIN-3-YL)(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-YL)MÉTHYL]BENZONITRILE (123)**



Poudre beige

C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>

Mr = 300,33 g.mol<sup>-1</sup>

F°C = 232-233 (AcOEt)

R<sub>f</sub> = 0,073 (AcOEt)

**Méthodes D, F3 :**

Dérivé benzoylé (117) : 122 mg (0,405 mmol/1 éq.)

NaBH<sub>4</sub> : 153 mg (4,05 mmol/10 éq.)

Alcool intermédiaire : 117 mg (0,39 mmol/1 éq.)

CDT : 128 mg (0,78 mmol/2 éq.)

Temps de réaction : 72 heures à 55°C

Purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par de l'acétate d'éthyle.

Rdt : 44%

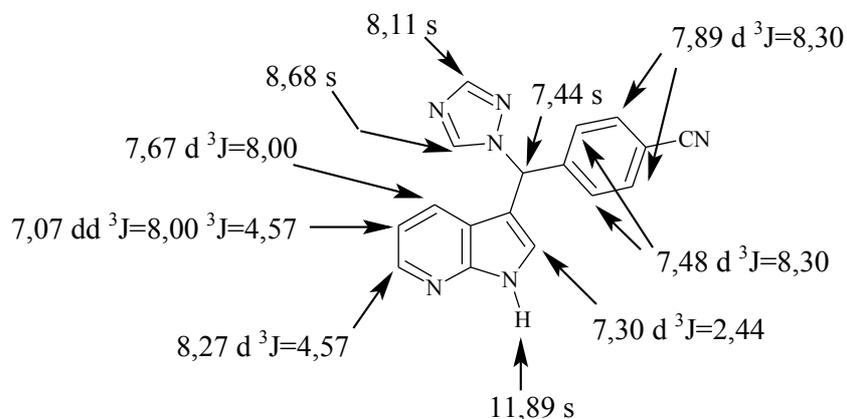
**IR (KBr), cm<sup>-1</sup> :**

3110 (v NH) ; 3060 (v CH<sub>arom.</sub>) ; 2230 (v C≡N) ; 1506, 1421 (v C=C<sub>arom.</sub> et v C=N) ; 1278 (v C-N)

**SM (m/z) :**

301,20 (MH<sup>+</sup>) ; 232,20 (M<sup>+</sup>-68)

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité, J (Hz) :**



**RMN <sup>13</sup>C (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm), multiplicité :**

59,27 (CH), 110,77 (C<sup>3</sup>), 110,86 (C<sup>4'</sup>), 115,94 (C<sup>5</sup>), 117,92 (C<sup>4a</sup>), 118,72 (CN), 126,36 (C<sup>2</sup>),  
127,23 (C<sup>4</sup>), 128,32 (s, 2C, C<sup>2'6'</sup>), 132,76 (s, 2C, C<sup>3'5'</sup>), 143,47 (C<sup>6</sup>), 144,40 (C<sup>a</sup>), 144,79 (C<sup>1'</sup>),  
148,79 (C<sup>7a</sup>), 152,18 (C<sup>b</sup>)

# ETUDE PHARMACOLOGIQUE



## Chapitre I : ACTIVITÉS SUR CYP19, CYP17 ET CYP5

Les tests d'inhibition sur CYP19, CYP17 et CYP5 ont été réalisés par nos soins au sein du Département de Chimie Médicinale et Pharmaceutique (Université de La Sarre, Allemagne), dirigé par le Pr. R.W. Hartmann.

### A– CYP19

#### I- DESCRIPTION DU TEST

La CYP19 nécessite pour son fonctionnement (i) de l'oxygène et (ii) du NADPH, cofacteur permettant de fournir les électrons nécessaires à la réaction enzymatique. Dans le test, le NADPH est généré par le système NADP<sup>+</sup>/G6P/G6PDH (réaction d'oxydo-réduction). Le glucose 6-phosphate (G6P) est oxydé en 6-phosphogluconolactone en présence d'une enzyme, la glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PDH). Les électrons libérés lors de cette réaction permettent de réduire le NADP<sup>+</sup> en NADPH. La G6PDH est d'origine bactérienne, *Leuconostoc mesenteroides* (Schéma 1).

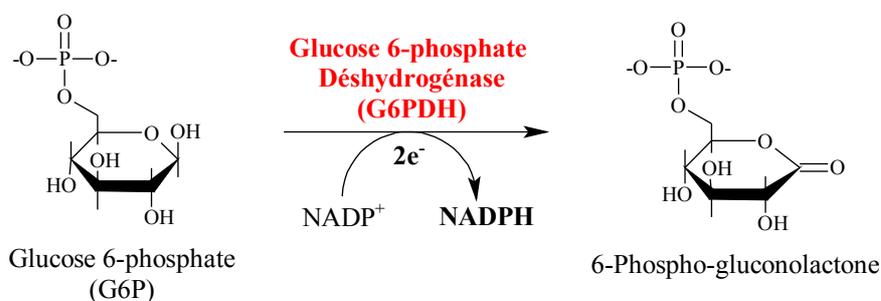


Schéma 1 : Formation du NADPH

La source de CYP19 provient de fractions microsomales de placenta humain, obtenues selon la méthode préconisée par E.A. Thompson *et al.*<sup>184</sup>

Le test est basé sur les procédures modifiées précédemment décrites par A.B. Foster *et al.*,<sup>185</sup> P.E. Graves *et al.*<sup>186</sup> et R.W. Hartmann *et al.*<sup>187</sup>

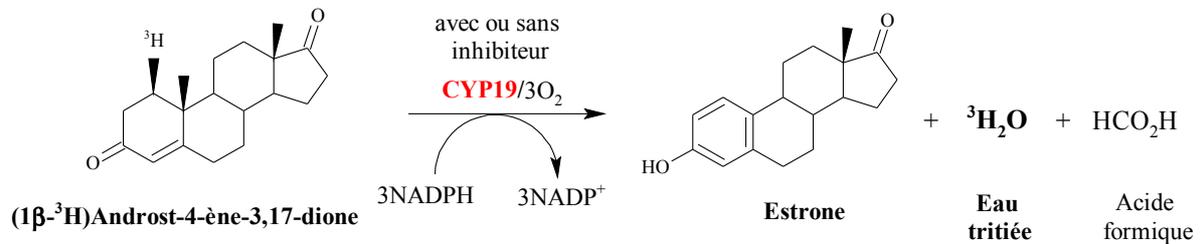
<sup>184</sup> Thompson, E. A. *et al.* J. Biol. Chem. **1974**, *249*, 5364-5372.

<sup>185</sup> Foster, A.B. *et al.* J. Med. Chem. **1983**, *26*, 50-54.

<sup>186</sup> Graves, P.E. *et al.* Endocrinology **1979**, *105*, 52-57.

<sup>187</sup> Hartmann, R.W. *et al.* J. Med. Chem. **1986**, *29*, 1363-1369.

Après incubation de [1 $\beta$ -<sup>3</sup>H]androst-4-ène-3,17-dione (<sup>3</sup>HA), du système générant le NADPH, du complexe enzymatique et d'un inhibiteur, il se forme de l'estrone, de l'acide formique et de l'eau tritiée. Cette dernière est mesurée par une méthode scintigraphique en utilisant un compteur- $\beta$  LKB-Wallac (**Schéma 2**).



**Schéma 2** : Principe du test CYP19

## II- DÉTERMINATION DE L'ACTIVITÉ INHIBITRICE

La quantité d'eau tritiée formée est exprimée en cpm (count per minute).

Le pourcentage d'inhibition du composé testé est calculé comme suit :

$$\% \text{ inhibition} = 100 - \frac{100 \times (^3\text{H}_2\text{O})_{\text{inhibiteur}}}{(^3\text{H}_2\text{O})_{\text{témoin}}}$$

Dans un même test, les composés sont évalués à trois concentrations différentes. Par régression linéaire (% d'inhibition *versus* concentration logarithmique), on en déduit la concentration molaire provoquant 50% d'inhibition de l'enzyme (CI<sub>50</sub>). Pour chaque composé, la valeur de CI<sub>50</sub> donnée est la moyenne d'au moins deux valeurs.

## B- CYP17

### I- DESCRIPTION ET INTÉRÊT DE LA CIBLE

#### 1- La 17 $\alpha$ -hydroxylase-C17,20-lyase

La 17 $\alpha$ -hydroxylase-C17,20-lyase (CYP17, P450 17 $\alpha$ ) est une monooxygénase à cytochrome P450 appartenant à la stéroïdogénèse (cf. **Annexe 2** p.415).<sup>188</sup> Elle est localisée principalement au niveau des testicules et des glandes surrénales.

Elle possède deux activités enzymatiques. Ainsi, elle catalyse successivement (i) la 17 $\alpha$ -hydroxylation de la progestérone et de la prégnénolone (progestatifs) en 17 $\alpha$ -hydroxyprogestérone et 17 $\alpha$ -hydroxyprégnénolone, (ii) la rupture de la liaison C-17/C-20 (activité lyase) sur ces 17 $\alpha$ -dérivés pour fournir la déhydroépiandrostérone (DHEA) et l'androstènedione (androgènes). Ces deux stéroïdes sont ensuite convertis par d'autres enzymes (3 $\beta$ -HSD, 17 $\beta$ -HSD, 5 $\alpha$ -R) en testostérone (T) et 5 $\alpha$ -dihydrotestostérone (DHT) (**Schéma 3** p.334).

#### 2- Les androgènes

Les androgènes (T et DHT) jouent un rôle crucial dans le développement et le maintien des caractéristiques sexuelles chez l'homme mais ils sont aussi des facteurs de croissance lors d'un cancer de la prostate (CP) ou d'une hyperplasie bénigne de la prostate (HBP). Il est établi que 80% des CP sont androgéno-dépendants.<sup>189</sup> L'une des stratégies de traitement est donc de bloquer la production des précurseurs de la testostérone en inhibant la CYP17.

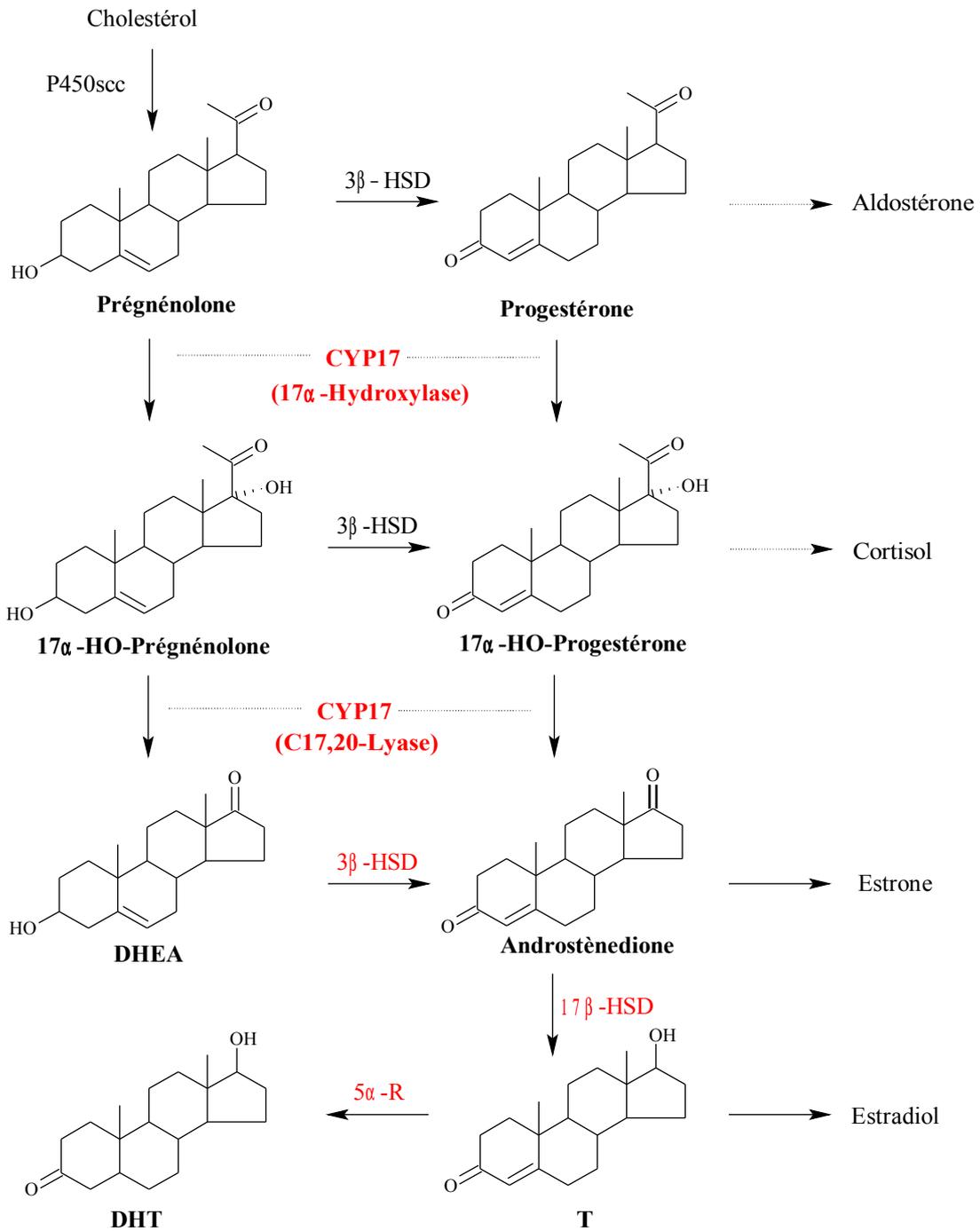
#### 3- Les inhibiteurs de CYP17

Le kétoconazole (KTC) fut le premier composé évalué comme inhibiteur de la biosynthèse des androgènes dans le traitement du cancer métastatique de la prostate.<sup>190</sup> Son utilisation est limitée puisqu'il présente un manque de sélectivité d'action. Actuellement, le

<sup>188</sup> Burke, D.F. *et al.* Anti Cancer Drugs Des. **1997**, *12*, 113-123.

<sup>189</sup> Njar, V.C.O. *et al.* Curr. Pharm. Des. **1999**, *5*, 163-180.

<sup>190</sup> Trachtenberg, J. *et al.* J. Urol. **1984**, *132*, 61-63.



P450scc : P450 side chain cleavage ; 3 $\beta$ -HSD : 3 $\beta$ -HSD-Hydroxystéroïde Déshydrogénase

17 $\beta$ -HSD : 17 $\beta$ -Hydroxystéroïde Déshydrogénase ; 5 $\alpha$ -R : 5 $\alpha$ -Réductase

.....> : Multi-étapes

### Schéma 3 : Biosynthèse des androgènes

KTC est utilisé comme antifongique, pour son inhibition de la  $14\alpha$ -déméthylase (CYP51).<sup>106</sup> De nombreuses recherches ont donc été menées afin de développer des inhibiteurs plus puissants et plus sélectifs.

Parmi les nombreuses structures stéroïdiennes et non stéroïdiennes,<sup>193,191,192</sup> quelques structures ont montré de bons profils pharmacologiques et ont subi des essais cliniques : l'abiratérone (CB-7598),<sup>193,194</sup> le YM-116<sup>195</sup> et le BW-19.<sup>196</sup> Ce dernier composé a été développé par le groupe du Pr. R.W. Hartmann, il est donc utilisé comme référence, avec le kétoconazole, dans le test *in vitro* d'inhibition CYP17 (Figure 1). Quant au liarozole, il a été initialement développé comme inhibiteur de CYP17<sup>197</sup> mais également comme inhibiteur du métabolisme de l'acide rétinoïque (cf. **chapII-A-I-3** p.357).<sup>117</sup> Il a été en essai clinique de phase III chez les patients atteints d'un PC.<sup>198</sup>

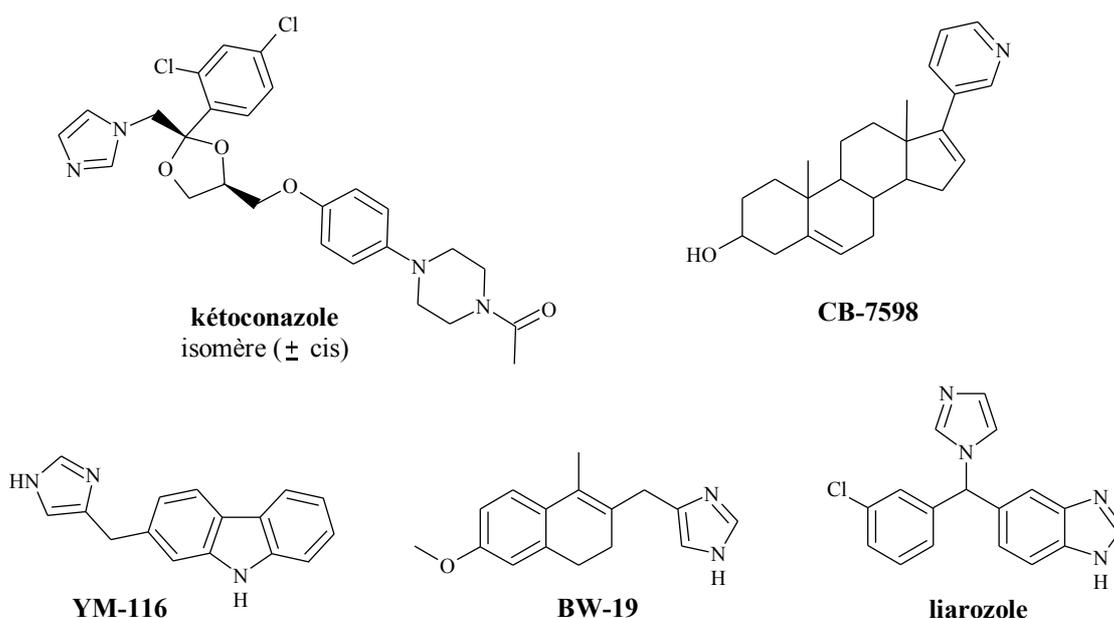


Figure 1 : Inhibiteurs de CYP17

## II- PRINCIPE DU TEST

<sup>191</sup> Jarman, M. *et al.* Nat. Prod. Rep. **1998**, 495-512.

<sup>192</sup> Haidar, S. *et al.* Arab J. Pharm. Sci. **2004**, 2, 59-76.

<sup>193</sup> Potter, G.A. *et al.* J. Med. Chem. **1995**, 38, 2463-2471.

<sup>194</sup> [www.btgplc.com/btguploads/BTG\\_Oncology\\_Update.pdf](http://www.btgplc.com/btguploads/BTG_Oncology_Update.pdf)

<sup>195</sup> Yoden, T. *et al.* Brevet WO 96/26927.

<sup>196</sup> Hartmann, R.W. *et al.* Brevet 0032211 A1.

<sup>197</sup> De Coster, R. *et al.* J. Steroid Biochem. Mol. Biol. **1996**, 56, 133-143.

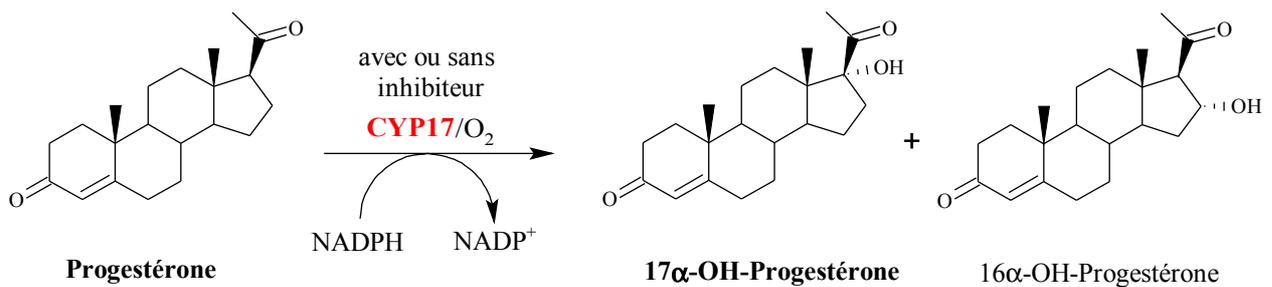
<sup>198</sup> Denis, L. *et al.* Eur. J. Cancer **1998**, 34, 469-475.

## 1- Description du test

La CYP17 nécessite pour son fonctionnement (i) de l'oxygène et (ii) du NADPH, co-facteur permettant de fournir les électrons nécessaires à la réaction enzymatique. Comme dans le test de l'aromatase cette entité est générée par le système NADP<sup>+</sup>/G6P/G6PDH (cf. **A-I-1** p.331).

La source de CYP17 humaine provient des fractions membranaires d'*Escherichia coli* pJL17/OR.<sup>199</sup>

Après incubation de progestérone, du système générant le NADPH, du complexe enzymatique et d'un inhibiteur, il se forme de la 17 $\alpha$ -hydroxyprogestérone (17 $\alpha$ -OH-P) et un sous-produit la 16 $\alpha$ -hydroxyprogestérone (16 $\alpha$ -OH-P).<sup>200</sup> Les stéroïdes sont séparés par CLHP et détectés par UV à 240 nm (**Schéma 4**).<sup>201</sup>



**Schéma 4** : Principe du test CYP17

## 2- Détermination de l'activité inhibitrice

Par intégration du chromatogramme, on obtient l'aire de chaque pic correspondant à la quantité de chaque composé, substrat (progestérone) et produits (17 $\alpha$ -OH-P, 16 $\alpha$ -OH-P). Cette aire est exprimée en pourcentage. Les aires sont obtenues pour le tube témoin (avec DMSO) et le tube inhibiteur.

Le pourcentage d'inhibition est calculé comme suit :

<sup>199</sup> Ehmer, P.B. *et al.* J. Steroid Biochem. Mol. Biol. **2000**, 75, 57-63.

<sup>200</sup> Swart, P. *et al.* J. Clin. Endocrinol. Metab. **1993**, 77, 98-102.

<sup>201</sup> Hutschenreuter, T.U. *et al.* J. Enz. Inhib. Med. Chem. **2004**, 19, 17-32.

$$\% \text{ inhibition} = 100 - \frac{100 \times (\sum \text{aire pic des produits})_{\text{inhibiteur}}}{(\sum \text{aire pic des produits})_{\text{témoin}}}$$

Les composés ont été testés à une concentration de 2,5  $\mu\text{M}$ . Pour les composés dont le pourcentage d'inhibition est supérieur à 80%, une valeur de  $\text{CI}_{50}$  est alors déterminée.

## C- CYP5

### I- DESCRIPTION ET INTÉRÊT DE LA CIBLE

#### 1- La thromboxane A<sub>2</sub> synthase

La thromboxane A<sub>2</sub> synthase (TxA<sub>2</sub> synthase) est une monooxygénase à cytochrome P450 appartenant à la cascade arachidonique (**Schéma 5** p.338).<sup>202</sup> Elle est localisée principalement dans les microsomes du thrombocyte humain et en moindre quantité dans les granulocytes et les monocytes. Elle est également présente dans les tissus lymphatiques, les poumons, la rate, le cerveau, le thymus.

La TxA<sub>2</sub> synthase catalyse la biotransformation de la prostaglandine H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>) en thromboxane A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>), en malondialdéhyde (MDA) et en acide 12-hydroxyheptadéca-5,8,10-trièneïque (HHT) dans un rapport 1:1:1 (**Schéma 6** p.340).<sup>206,203</sup>

#### 2- Le thromboxane A<sub>2</sub>

Le TxA<sub>2</sub> possède un pont peroxyde instable qui s'ouvre (temps de demi-vie : 30 secondes à 37°C, pH 7,4), se transformant ainsi en un métabolite inactif le thromboxane B<sub>2</sub> (TxB<sub>2</sub>) (**Schéma 5**).

Le TxA<sub>2</sub> est un puissant inducteur de l'agrégation plaquettaire et un contracturant des muscles lisses vasculaires et bronchiques.<sup>204</sup> De plus, il semblerait jouer un rôle dans le processus de formation des métastases. En effet, l'inhibition du TxA<sub>2</sub> est susceptible (i) d'augmenter la concentration en prostaglandine I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), prostacycline agissant sur la régression de la dissémination cellulaire tumorale (métastases) et agent inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, (ii) d'interférer avec les phénomènes de l'agrégation thrombocytaire (existence d'un parallélisme entre agrégation thrombocytaire et formation des métastases).<sup>205</sup>

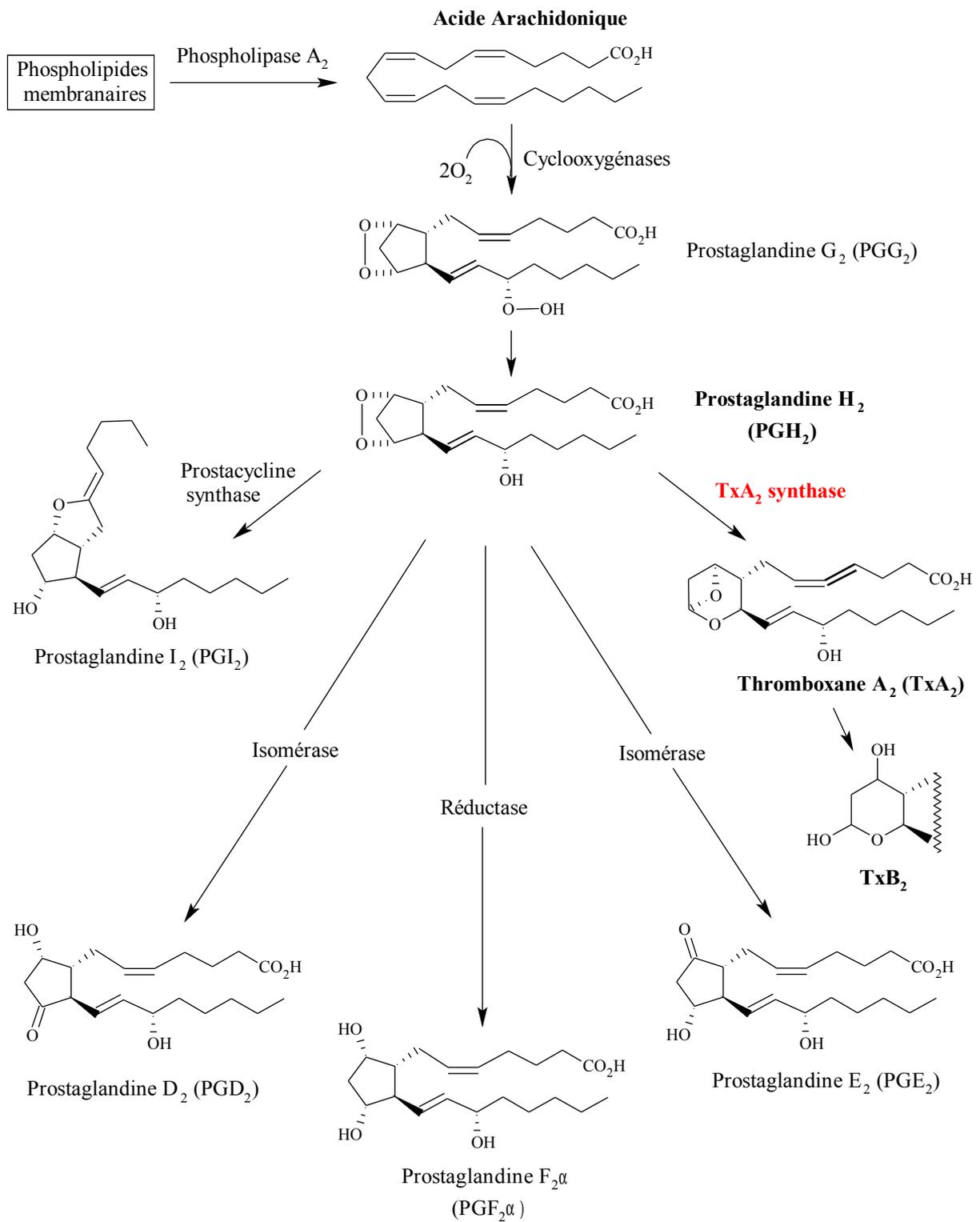
L'une des stratégies de privation en TxA<sub>2</sub> est de bloquer sa production en inhibant la thromboxane A<sub>2</sub> synthase.

<sup>202</sup> Haurand, M. *et al.* J. Biol. Chem. **1985**, 260, 15059-15067.

<sup>203</sup> Hecker, M. *et al.* Eur. J. Biochem. **1986**, 157, 217-223.

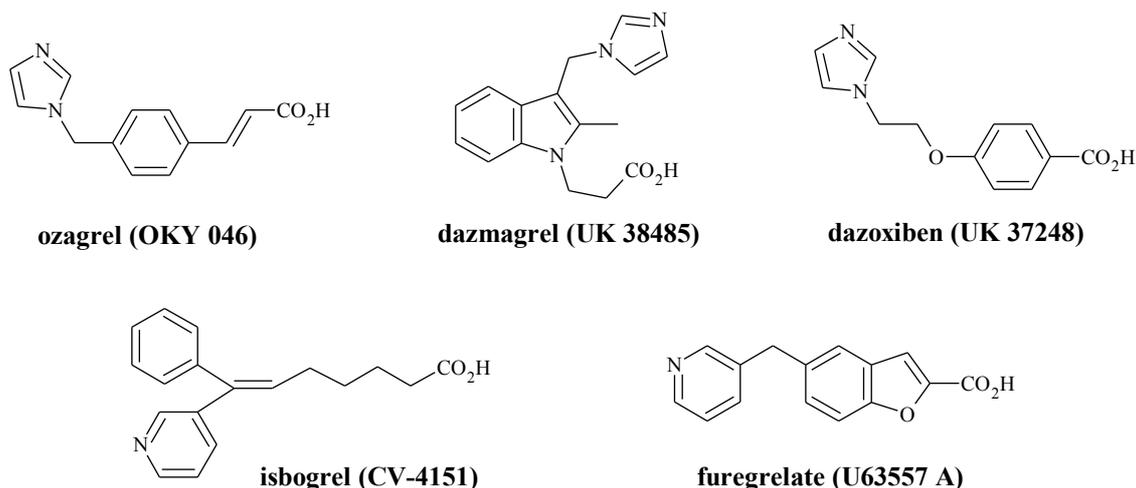
<sup>204</sup> Cohen, Y. Abrégés de Pharmacologie **1997**; pp 335.

<sup>205</sup> Nigam, S. *et al.* Cancer Metastasis Rev. **1992**, 11, 411-420.



### 3- Les inhibiteurs de la thromboxane A<sub>2</sub> synthase

Les structures de différents inhibiteurs de la thromboxane A<sub>2</sub> synthase (TxSIs)<sup>206a-c</sup> sont regroupées **Figure 2**. On distingue deux classes : ceux dérivant de l'imidazole et ceux dérivant de la pyridine. Les résultats cliniques pour ces composés ont été décevants, du fait (i) du blocage incomplet de l'enzyme mais surtout (ii) de l'accumulation de PGH<sub>2</sub> (précurseur de TxA<sub>2</sub> et plus stable) qui exerce les mêmes effets biologiques que le TxA<sub>2</sub> en activant des récepteurs communs.



**Figure 2** : Différentes structures de TxSIs

Seul l'ozagrel a été mis sur le marché au Japon pour le traitement de l'asthme bronchique chez l'adulte.<sup>210a</sup> Ces TxSIs sont utilisés comme outils pharmacologiques dans des études *in vitro* et *in vivo*.<sup>210a</sup>

Actuellement, les axes de recherches se focalisent plus sur le développement d'antagonistes des récepteurs du TxA<sub>2</sub> (TxRAs) et sur le développement d'agents mixtes (une molécule avec deux propriétés). J.-M. Dogné *et al.*<sup>210a,c</sup> résument les différentes stratégies dans de récentes

<sup>206</sup> (a) Dogné, J.-M. *et al.* *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 609-628. (b) Kamiya, S. *et al.* *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 563-571. (c) Dogné, J.-M. *et al.* *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1223-1241.

publications: par exemple des inhibiteurs du TxA<sub>2</sub> et des antagonistes des récepteurs du TxA<sub>2</sub> (TxSIs/TxRAs). Ainsi, ces agents bloquent à la fois la synthèse du TxA<sub>2</sub> et son action ainsi que celle de la PGH<sub>2</sub> au niveau des récepteurs.

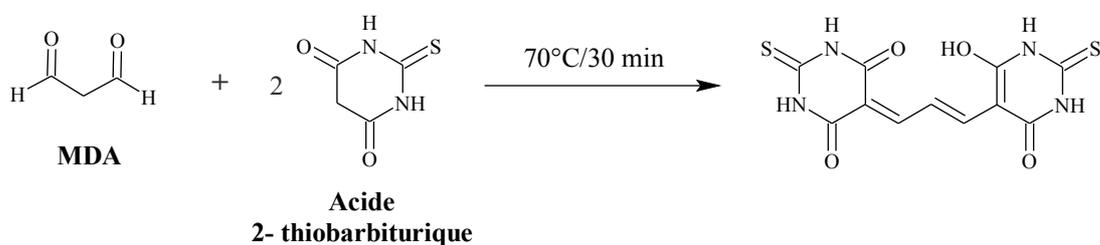
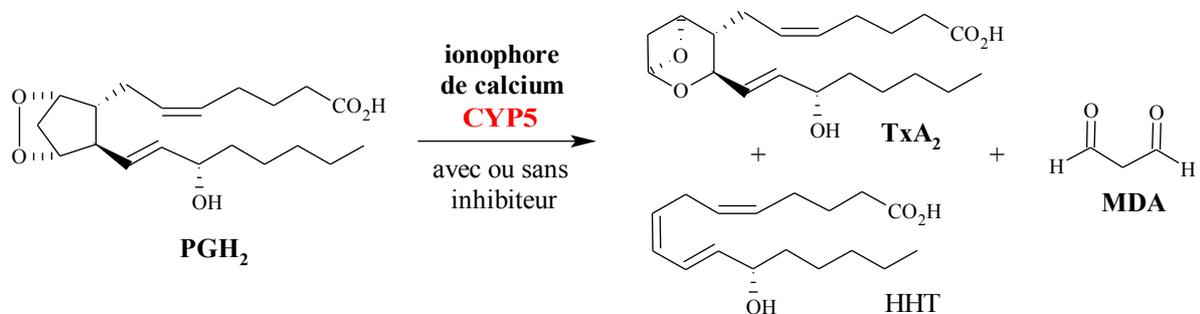
Ces agents sont étudiés pour le traitement de l'asthme et de maladies cardiovasculaires.

## II- PRINCIPE DU TEST

### 1- Description du test

La source de CYP5 provient du sang humain prélevé sur un donneur le jour du test. Cet échantillon est également la source du substrat, PGH<sub>2</sub>.

Après incubation de sang humain, d'inhibiteur, du ionophore du calcium permettant d'initier la cascade de l'acide arachidonique et de générer le substrat (PGH<sub>2</sub>), il se forme alors du TxA<sub>2</sub>, du MDA, et du HHT. Le malondialdéhyde en présence d'acide 2-thiobarbiturique à 70°C pendant 30 minutes fournit quantitativement un produit fluorescent dont la concentration est ensuite mesurée par spectrofluorimétrie (**Schéma 6**).<sup>207</sup>



**Schéma 6** : Principe du test CYP5/Aldocondensation

<sup>207</sup> Ledergerber, D. *et al.* J. Enz. Inhib. **1995**, 9, 253-261.

## 2- Détermination de l'activité inhibitrice

On obtient ainsi une intensité de fluorescence (IF) pour chaque échantillon.

On dispose d'un tube témoin (avec DMSO) et d'un tube dazoxiben (C = 100  $\mu$ M) correspondant à une inhibition totale.<sup>211</sup>

Le pourcentage d'inhibition du composé testé est calculé comme suit :

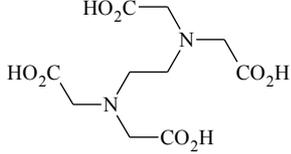
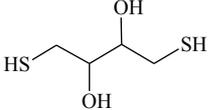
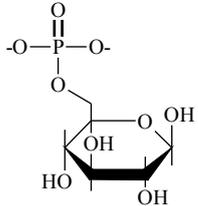
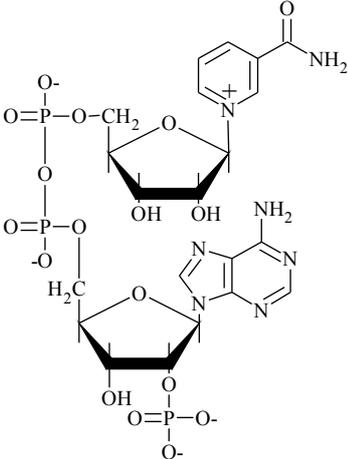
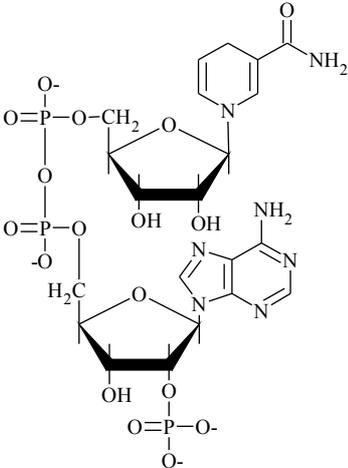
$$\% \text{ inhibition} = 100 - \frac{100 \times (\text{IF}_{\text{inhibiteur}} - \text{IF}_{\text{dazoxiben}})}{(\text{IF}_{\text{témoin}} - \text{IF}_{\text{dazoxiben}})}$$

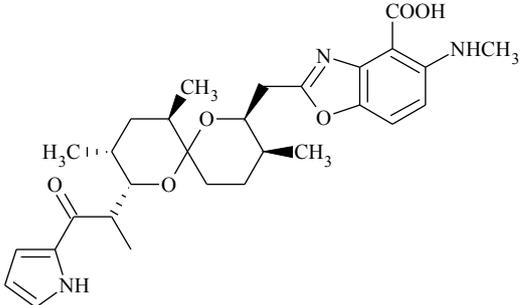
Les composés sont d'abord testés à une concentration de 50  $\mu$ M. Pour les composés dont le pourcentage d'inhibition est supérieur à 80%, une valeur de  $CI_{50}$  est alors déterminée. Les composés sont alors testés à trois concentrations différentes dans un même test et par régression linéaire (% d'inhibition *versus* concentration logarithmique), on en déduit la  $CI_{50}$ .

Pour chaque composé, la valeur de  $CI_{50}$  donnée est la moyenne d'au moins deux valeurs.

## D- MATÉRIEL ET MÉTHODES

### Structures des réactifs

Nom/Abréviation	Structure
EDTA	
DDT	
G6P	
β-NADP <sup>+</sup>	
β-NADPH	

Nom	Structure
Ionophore du calcium A23187	

## I- TEST D'INHIBITION *IN VITRO* DE CYP19

### 1- Préparation des solutions

✓ *Solution tampon phosphate pH 7,40 2L :*

17,92 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  C = 0,025 M

6,00 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  C = 0,025 M

Le pH est ajusté avec des solutions aqueuses de soude et d'acide chlorhydrique.

✓ *Solution tampon gelée :*

160 g de solution tampon pH 7,40

308,40 mg DTT C = 10 mM

58,46 mg EDTA C = 1 mM

40 g glycérol (20 %)

✓ *Mélange  $^3\text{HA}/\text{A}$  :*

Solution  $^3\text{HA}$  : 100  $\mu\text{L}$   $^3\text{HA}$  commerciale dans 900  $\mu\text{L}$  méthanol

Solution A : 6,945 mg d'androstènedione (A) dans 50 mL éthanol C = 485  $\mu\text{M}$

Solution A' : 250  $\mu\text{L}$  de A dans 750  $\mu\text{L}$  solution tampon C = 2,425  $\mu\text{M}$

40  $\mu\text{L}$  de la solution  $^3\text{HA}$  est laissé sous hotte afin d'évaporer le solvant ; ensuite 2000  $\mu\text{L}$  de solution A' est ajoutée.

Concentration dans le test : 15 nM/0,08  $\mu\text{Ci}$  ( $^3\text{HA}$ ), 485 nM (A)

✓ *Système générant NADPH :*

Solution  $\text{NADP}^+$  : 36,22 mg dans 2 mL solution tampon C = 22 mM

Solution G6P : 120,56 mg dans 4 mL solution tampon C = 100 mM

Solution G6PDH : 6  $\mu\text{L}$  dans 994  $\mu\text{L}$  solution tampon

Solution générant le NADPH est un mélange de ces trois solutions dans un rapport 1:2:1

✓ *Solution de chlorure mercurique 1 mM :*

27,25 mg  $\text{HgCl}_2$  dans 100mL d'eau Millipore

✓ *Suspension de Norit A 2% :*

2 g de Norit A dans 100 mL d'eau Millipore

## 2- Source et préparation de l'enzyme

L'aromatase est issue des fractions microsomaux de placenta humain, obtenues selon la méthode préconisée par E.A. Thompson *et al.*<sup>188</sup>

Les microsomes ainsi isolés sont mis en suspension dans un volume minimal de solution tampon gelée et conservés dans des micro-tubes à -70°C.<sup>188</sup> La concentration en protéine de l'enzyme est déterminée selon la méthode de O.H. Lowry *et al.*<sup>208</sup>

### ✓ Dilution de l'enzyme

300 µL de microsomes en suspension sont mis en solution dans 22,2 mL de solution tampon gelée (dilution 1/75). On place 2 mL de cette solution dans 11 micro-tubes qui sont ensuite placés à -70°C et utilisés ultérieurement dans le test.

## 3- Préparation des échantillons

Le test est réalisé dans des micro-tubes de 1,5 mL. Les composés testés sont solubilisés dans du DMSO puis dilués avec la solution tampon phosphate.

Tube témoin : 100 µL DMSO dilué dans 900 µL de solution tampon phosphate.

La concentration finale en DMSO pour le tube témoin et le tube inhibiteur est de 2%.

Dans un même test, pour la détermination de CI<sub>50</sub>, chaque composé est testé deux fois à trois concentrations différentes

## 4- Protocole du test

Le test est basé sur les procédures, modifiée, précédemment décrites par A.B. Foster *et al.*,<sup>189</sup> P.E. Graves *et al.*<sup>190</sup> et R.W. Hartmann *et al.*<sup>191</sup>

Les tubes contenant le mélange androstènedione/[1β-<sup>3</sup>H]androstènedione (40 µL), le système générant le NADPH (40 µL), l'inhibiteur ou le témoin (40 µL), et la solution tampon phosphate (40 µL), sont pré-incubés 5 minutes à 30°C. Après ajout de l'enzyme (40 µL), la réaction démarre et les tubes sont incubés 14 minutes à 30°C. La réaction est arrêtée en additionnant une solution de chlorure mercurique (200 µL). Après addition d'une suspension aqueuse de Norit A (200 µL), les micro-tubes sont agités 20 minutes puis centrifugés 10

<sup>208</sup> Lowry, O.H. *et al.* J. Biol. Chem. **1951**, 193, 265-275.

minutes afin de séparer les stéroïdes absorbés sur le carbone-charbon et l'eau tritiée formée présente dans la phase supérieure. Le surnageant (550  $\mu\text{L}$ ) est placé dans un tube propre et centrifugé de nouveau. Finalement, 200  $\mu\text{L}$  de surnageant et 2,5 mL de liquide de scintillation (quickszint 212) sont mélangés dans des tubes adéquats. L'eau tritiée formée lors de la réaction enzymatique est alors mesurée par une méthode scintigraphique utilisant un compteur- $\beta$  LKB-Wallac.

*Principe du test*

40  $\mu$ L Solution Tampon  
40  $\mu$ L Inhibiteurs ou DMSO  
40  $\mu$ L Système générant NADPH  
40  $\mu$ L Mélange  $^3\text{HA/A}$

PRÉ-INCUBATION

5 min / 30°C

Ajout 40  $\mu$ L Enzyme  
INCUBATION

14 min / 30°C

ARRÊT  
Ajout 200  $\mu$ L Solution de  $\text{HgCl}_2$

Ajout 200  $\mu$ L Suspension de Norit  
A AGITATION

COMPTAGE  $^3\text{H}_2\text{O}$

**20 min**



CENTRIFUGATION



**10 min / 11000 rpm**

550  $\mu$ L Surnageant  
CENTRIFUGATION



**10 min / 11000 rpm**

200  $\mu$ L Surnageant + 2,5 mL Liquide de Scintillation



**Agitation**

**Agitation**

**II- TEST D'INHIBITION *IN VITRO* DE CYP17**

## 1- Préparation des solutions

✓ *Solution tampon phosphate pH 7,40 1L :*

8,96 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  C = 0,025 M

3 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  C = 0,025 M

203,30 mg  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  C = 1 mM

29,23 mg EDTA C = 0,1 mM

15,43 mg DTT C = 0,1 mM

Le pH est ajusté avec des solutions aqueuses de soude et d'acide chlorhydrique.

✓ *Système générant NADPH :*

Solution  $\text{NADP}^+$  : 36,22 mg dans 2 mL solution tampon C = 23 mM

Solution G6P : 120,56 mg dans 4 mL solution tampon C = 100 mM

Solution G6PDH : 6  $\mu\text{L}$  dans 994  $\mu\text{L}$  solution tampon

Solution générant le NADPH est un mélange de ces trois solutions dans un rapport 1:2:1

✓ *Solution de progestérone :*

Solution mère : 3,15 mg dans 1 mL méthanol C = 10 mM

Solution pour le test : 125  $\mu\text{L}$  de solution mère dans 875  $\mu\text{L}$  méthanol C = 1,25 mM

Concentration dans le test : 25  $\mu\text{M}$

✓ *Solution tampon acétate pH 4,0 1L :*

2,72 g  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  C = 20 mM

Le pH est ajusté avec une solution aqueuse d'acide acétique.

✓ *Phase Mobile CLHP :*

Le méthanol et la solution tampon acétate sont filtrés séparément sur fritté (membrane OE19) avant d'être mélangés.

Mélange méthanol/tampon acétate (70:30 v/v).

## 2- Source et préparation de l'enzyme

Le plasmide recombinant pJL17/OR, inséré chez *Escherichia coli*, permet l'expression des protéines CYP17 humaine et NADPH-P450-réductase du rat.<sup>203</sup>

Les fractions membranaires sont isolées et mises en suspension dans un volume minimal de solution tampon, avec 20% de glycérol et conservées à -70°C.<sup>205</sup>

#### ✓ Dilution de l'enzyme

Le jour du test, l'enzyme concentrée (300 µL) est diluée dans un volume adéquat de solution tampon phosphate.

### 3- Préparation des échantillons

Le test est réalisé dans des micro-tubes de 1,5 mL. Les composés testés sont solubilisés et dilués dans du DMSO.

Tube témoin : DMSO

La concentration finale en DMSO pour le tube contrôle et le tube inhibiteur est de 2%.

Dans un même test, chaque composé est testé deux fois à une concentration de 2,5 µM.

### 4- Protocole du test

Les tubes contenant la solution tampon phosphate (140 µL), le système générant le NADPH (50 µL), la progestérone (5µL), l'inhibiteur ou le DMSO (40 µL), sont pré-incubés 5 minutes à 37°C. Après ajout de l'enzyme (50 µL), la réaction démarre et les tubes sont incubés 30 minutes à 37°C. La réaction est arrêtée en additionnant de l'acide chlorhydrique 1M (50 µL). Après un ajout d'acétate d'éthyle refroidi (1000 µL), les micro-tubes sont agités 10 minutes puis centrifugés 5 minutes. La phase organique (900 µL) est placée dans un tube préalablement refroidi, contenant 250 µL de solution tampon phosphate et 50 µL d'acide chlorhydrique 1M. Les micro-tubes sont agités 10 minutes puis centrifugés 5 minutes. Le surnageant (800 µL) est placé dans un tube propre et évaporé la nuit sous hotte.

Les échantillons sont dissous par la phase mobile (50 µL), agités 10 minutes, centrifugés 5 minutes et analysés par CLHP.<sup>205</sup>

### 5- Analyse CLHP

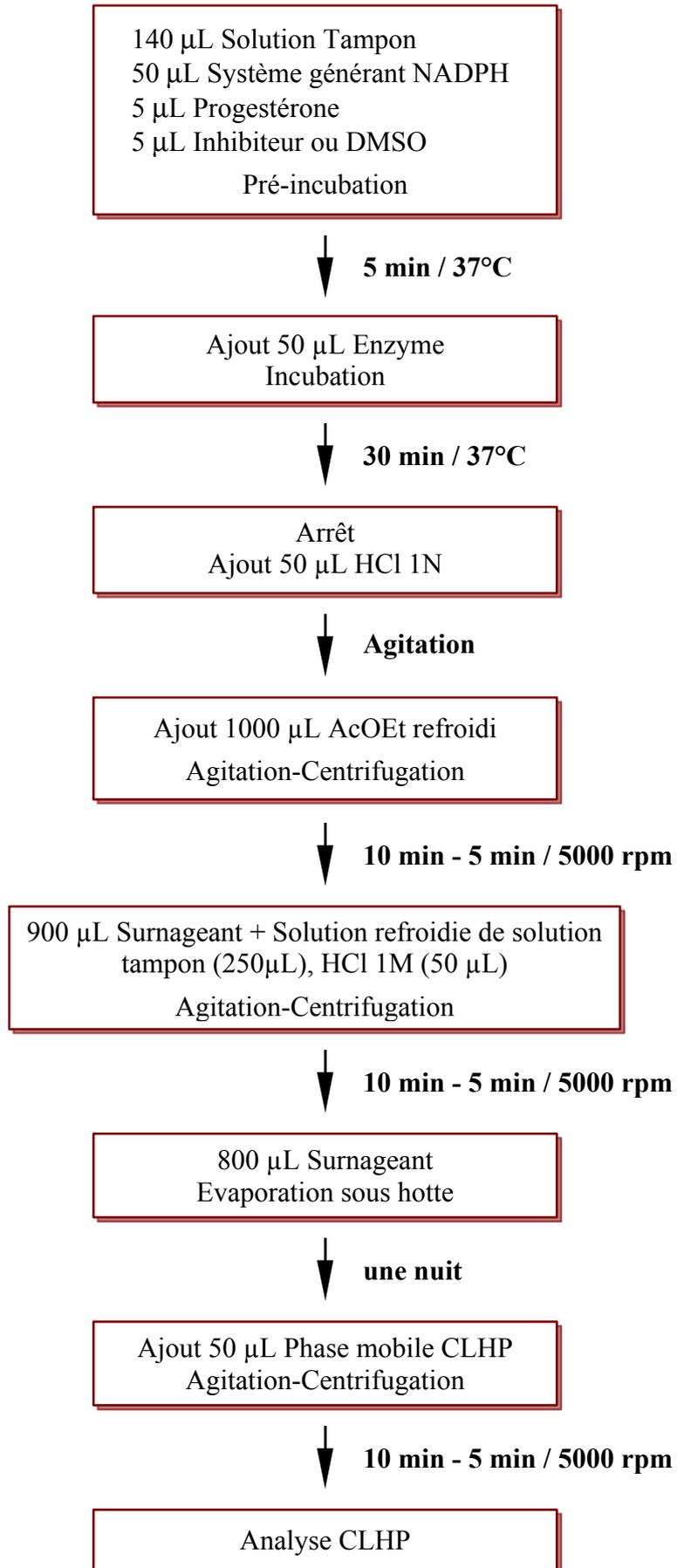
La séparation des stéroïdes s'effectue sur une colonne C18ec Nucleodur Macherey-Nagel (100-3 Å, 3x125 mm), connectée d'une part à un système Agilent 1100 autosampler et d'autre part à un détecteur UV PDA, connecté à un ordinateur disposant d'un logiciel d'acquisition et d'analyse (ChemStations Agilent).

Phase mobile :	CH <sub>3</sub> OH/tampon acétate (70:30 v/v)
Pré-colonne :	C18ec ND Macherey-Nagel (100-3 Å, 3x8 mm)
Température colonne :	20°C
Volume d'injection :	25 µL
Débit :	0,70 mL/min
Détecteur UV :	254/240 nm

Temps de rétention des stéroïdes :

16-OH-Progestérone <sup>204</sup> :	~ 2 min
17-OH-Progestérone :	~ 3 min
Progestérone :	~ 5,2 min

*Principe du test*



### III- TEST D'INHIBITION *IN VITRO* DE CYP5

#### 1- Préparation des solutions

✓ *Solution tampon pH 7,40 1L :*

1,36 g  $K_2PO_4$  C = 0,01 M

17,92g  $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$  C = 0,050 M

Le pH est ajusté avec des solutions aqueuses de soude et d'acide chlorhydrique.

✓ *Solution 20% d'acide trichloroacétique (TCA) dans de l'acide chlorhydrique 0,6 M*

✓ *Solution de ionophore du calcium A23187 :*

Solution mère : 5 mg dans 1 mL DMSO C = 9,55 mM

Solution pour le test : 38,7  $\mu$ L de solution mère dans 1061  $\mu$ L solution tampon C = 336  $\mu$ M

Concentration dans le test : 30 $\mu$ M

✓ *Solution d'acide 2-thiobarbiturique (TBA) 37m M :*

0,133 g dans 25 mL de solution tampon

Concentration dans le test : 18,5 mM

#### 2- Source de l'enzyme

La CYP5 provient de sang humain. L'échantillon de sang est prélevé avec une seringue contenant du citrate de sodium (Monovette®). Le donneur ne doit pas avoir pris de médicaments inhibiteurs de la cascade de l'acide arachidonique la semaine et demie (2 semaines) précédent le test. Le sang doit être utilisé dans l'heure qui suit son prélèvement.

#### 3- Préparation des échantillons

Le test est réalisé dans des micro-tubes de 1,5 mL. Les composés testés sont solubilisés et dilués dans du DMSO.

Tube témoin : DMSO

Tube dazoxiben : le dazoxiben solubilisé dans du DMSO (concentration dans le test : 100  $\mu$ M)

Dans un même test, le tube témoin et le tube dazoxiben sont testés trois fois et chaque composé est testé deux fois à une concentration de 50  $\mu\text{M}$ .

Pour une détermination de la  $\text{CI}_{50}$ , chaque composé est testé deux fois à trois concentrations différentes.

#### **4-Protocole du test**

Les tubes contenant du sang humain (500 $\mu\text{L}$ ) et l'inhibiteur ou le DMSO ou le dazoxiben (10  $\mu\text{L}$ ) sont pré-incubés 10 minutes à 37°C. Après l'ajout du ionophore du calcium (50  $\mu\text{L}$ ), les tubes sont incubés 10 minutes à 37°C. La réaction est arrêtée en additionnant une solution d'acide trichloracétique (400  $\mu\text{L}$ ). Les micro-tubes sont centrifugés 10 minutes puis le surnageant (500  $\mu\text{L}$ ) est placé dans un tube contenant 500  $\mu\text{L}$  d'acide 2-thiobarbiturique. Les micro-tubes sont alors chauffés 30 minutes à 70°C puis refroidis à température ambiante pendant 30 minutes. Les échantillons (200  $\mu\text{L}$ ) sont placés dans une plaque noire 96 puits et analysés par spectrofluorimétrie ( $\lambda$  excitation : 530 nm,  $\lambda$  émission : 572 nm) en utilisant un spectromètre Wallac.<sup>211</sup>

*Principe du test*

10 min / 37°C

Ajout 10  $\mu$ L Inhibiteur ou DMSO  
PRÉ-INCUBATION

ARRÊT  
Ajout 400  $\mu$ L TCA

Ajout 50  $\mu$ L Ionophore du calcium  
INCUBATION

Agitation



500  $\mu$ L Sang Humain

CENTRIFUGATION





REFROIDISSEMENT

30 min





200 mL Surnageant

Les tests d'inhibition sur CYP26 et CYP24 ont été réalisés par l'intermédiaire du Dr. S.W. Yee au sein de la Division Chimie Médicinale (Faculté de Pharmacie, Université de Cardiff), dirigée par le Dr. C. Simons.

## A– CYP26

### I- DESCRIPTION ET INTÉRÊT DE LA CIBLE

#### 1- La CYP26 ou P450RAI

La CYP26 est une monooxygénase à cytochrome P450. Elle est localisée dans les cellules hépatiques mais aussi au niveau de la peau et d'autres organes.

Elle catalyse spécifiquement le métabolisme de l'acide tout-*trans*-rétinoïque (ATRA). Elle permet la 4-hydroxylation de l'ATRA, première étape de son métabolisme (**Schéma 1**).

Il a été établi que d'autres isoformes à cytochrome P450 (CYPs) sont impliquées dans la catalyse de cette réaction : CYP1A1/2, CYP2A6, CYP3A4.<sup>209,210</sup> Mais l'importance de chaque isoforme dans le métabolisme de l'ATRA reste encore indéterminée.

Il a été également mis en évidence que, chez l'homme, deux principales enzymes contribuaient à cette hydroxylation : la CYP26<sup>211</sup> et la CYP2C8.<sup>212</sup> Il en ressort que la CYP26 reconnaît spécifiquement l'ATRA comme substrat et catalyse la première étape de son métabolisme.

#### 2- L'acide tout-*trans*-rétinoïque

L'ATRA est un métabolite actif endogène du rétinol appelé aussi vitamine A. L'acide rétinoïque (RA) est la forme la plus active de la vitamine A et regroupe plusieurs isomères : le tout-*trans*-RA et l'acide 9-*cis*-rétinoïque (9-*cis*-RA) étant biologiquement les plus importants.<sup>213</sup> L'ATRA est au moins cent fois plus actif que la vitamine A. Mais l'ATRA se métabolise rapidement en des dérivés oxydés partiellement ou non actifs : l'acide tout-*trans*-4-hydroxyrétinoïque (4-hydroxy-ATRA, non actif, obtenu par C-4 hydroxylation) puis l'acide tout-*trans*-4-oxorétinoïque (4-oxo-ATRA, partiellement actif, obtenu par déshydrogénation).

<sup>209</sup> Mc Sorley, L.C. *et al.* *Biochem. Pharmacol.* **2000**, *60*, 517-526.

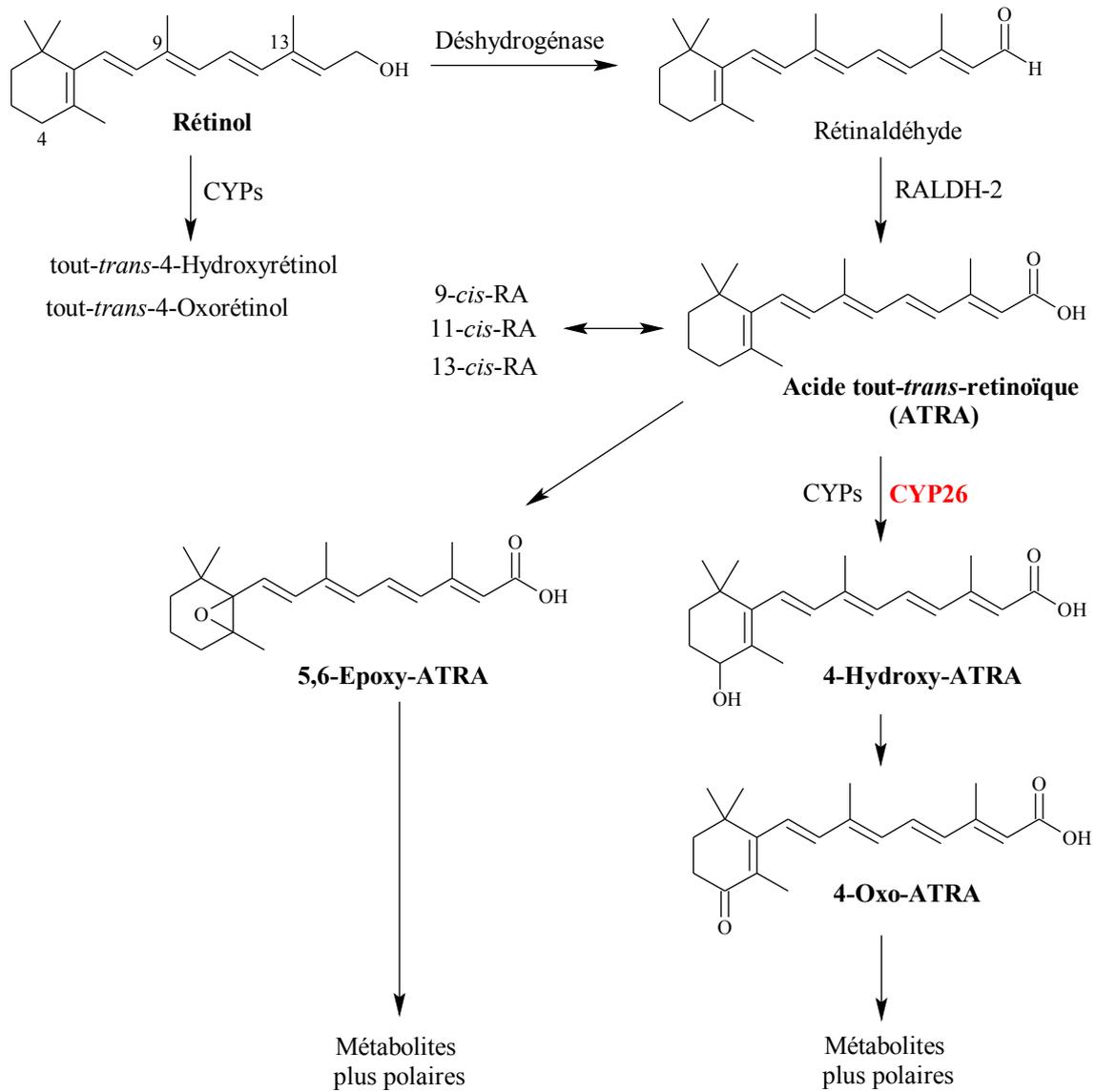
<sup>210</sup> Ahmad, M. *et al.* *J. Pharm. Pharmacol.* **2000**, *52*, 311-314.

<sup>211</sup> White, J.A. *et al.* *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 18538-18541.

<sup>212</sup> Nadin, L. *et al.* *Biochem. Pharmacol.* **1999**, *58*, 1201-1208.

<sup>213</sup> Luu, L. *et al.* *Adv. Enzyme Regul.* **2001**, *41*, 159-175.

Le métabolisme se poursuit par l'obtention de dérivés encore plus polaires, par des réactions de déshydrogénation et d'isomérisation (**Schéma 1**).



RALDH-2 : Rétinaldéhyde Déshydrogénase ; CYPs : autres isoformes à cytochrome P450  
RA : Acide Rétinoïque

**Schéma 1** : Métabolisme du rétinol et de l'acide rétinoïque

L'acide rétinoïque joue un rôle clef dans le processus de développement de l'embryon et dans la régulation de la croissance et de la différenciation des cellules épithéliales. L'ATRA et le 9-*cis*-RA se lient à des récepteurs nucléaires de type RAR  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  (Retinoic Acid Receptor) et RXR  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  (Retinoic X Receptor), ces récepteurs deviennent actifs après dimérisation et fixation aux éléments de réponse à l'acide rétinoïque (RXRE, RARE : Retinoic Acid Response Element) et vont contrôler la transcription de gènes cibles codant pour diverses protéines, enzymes et récepteurs membranaires.<sup>214</sup> Les récepteurs RAR et RXR appartiennent à la super famille des récepteurs des hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes.

De ce fait, les rétinoïdes, et plus particulièrement l'acide rétinoïque et les rétinoïdes synthétiques sont étudiés (i) dans certaines pathologies impliquant les lignées épithéliales comme le psoriasis, l'acné (maladies de la peau) mais aussi (ii) dans certains cancers tels que la leucémie promyélocytaire aigüe,<sup>218</sup> les cancers de la prostate, du sein.<sup>215</sup>

L'acide rétinoïque possède trois mécanismes d'action pour inhiber la carcinogénèse : (i) l'arrêt de la croissance des cellules en bloquant le cycle cellulaire en phase G1, (ii) l'induction de l'apoptose chez certains types de cellules, (iii) l'induction de la différenciation des cellules.<sup>218</sup>

Cependant, l'efficacité biologique de l'ATRA est réduite par son rapide métabolisme et l'utilisation des rétinoïdes est limitée par certains effets négatifs (résistance, toxicité).<sup>216</sup>

De ce fait, une autre stratégie consiste à prolonger et à intensifier l'action de l'acide rétinoïque endogène en bloquant son métabolisme par inhibition de l'activité ATRA 4-hydroxylase de la CYP26. Ces inhibiteurs sont ainsi appelés Agents Bloquant le Métabolisme de l'Acide Rétinoïque (RAMBAs).

### 3- Les agents bloquant le métabolisme de l'acide rétinoïque

Le KTC a largement été étudié pour son activité inhibitrice de différents cytochromes P450. Il a ainsi démontré une activité inhibitrice *in vitro* et *in vivo* vis-à-vis de la CYP26.<sup>217</sup> Le liarozole, considéré comme le chef de file des RAMBAs de première génération, a subi des essais cliniques de phase III pour le traitement du cancer de la prostate et du psoriasis (cf. **chapI-B-I-3** p.335).<sup>117,201</sup> Actuellement, le liarozole (Liazal®) a reçu le statut de « médicament

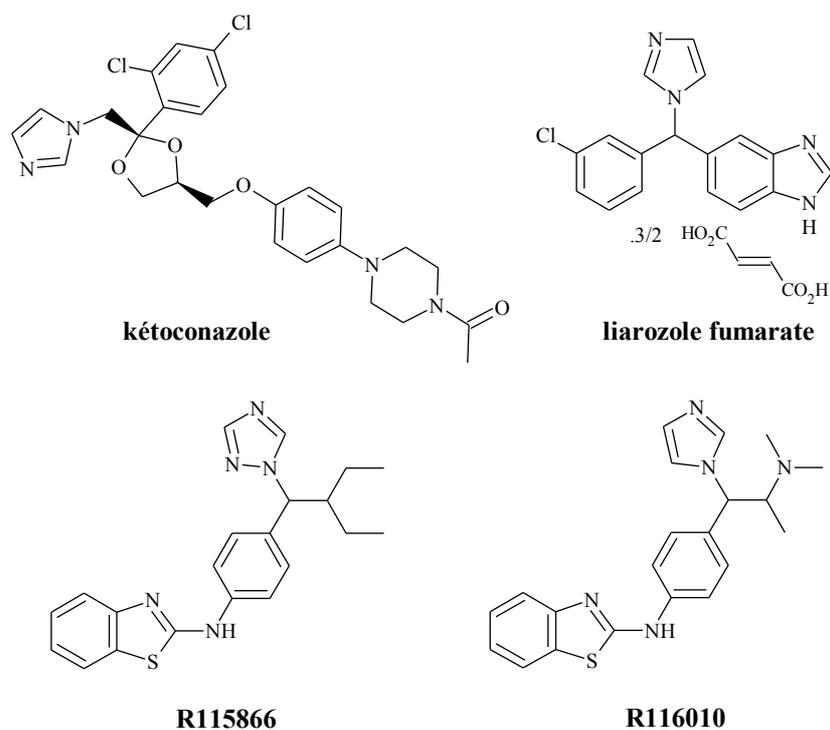
<sup>214</sup> Niles, R.M. Nutrition **2000**, 16, 1084-1090.

<sup>215</sup> Evans, T.R.J. *et al.* Br. J. Cancer **1999**, 80, 1-8.

<sup>216</sup> Miller, W.H. Cancer **1998**, 83, 1471-1481.

<sup>217</sup> Van Wauwe, J.P. *et al.* J. Pharmacol. Exp. Ther. **1988**, 245, 718-722.

orphelin » pour le traitement des ichtyoses congénitales par la Commission Européenne en 2003 (EU/3/03/144) et par la FDA en 2004 (FAD 06/18/2004). Différents groupes ont développé d'autres RAMBAs.<sup>218a-c</sup> Ainsi récemment, le R115866<sup>219</sup> a été décrit comme un puissant inhibiteur sélectif de CYP26 avec une  $CI_{50}$  de 4 nM contre 3  $\mu$ M pour le liarozole. Un autre azolé, le R116010, est également inhibiteur de CYP26 (**Figure 1**).<sup>220</sup>



**Figure 1** : Principaux RAMBAs

Les Laboratoires Barrier Therapeutics NV, développent également une autre molécule, le rambazole, considéré comme un RAMBAs de seconde génération, plus sélectif et plus actif

<sup>218</sup> (a) Greer, V.P. *et al.* J. Enz. Inhib. Med. Chem. **2003**, *18*, 431-443. (b) Patel, J.B. *et al.* J. Med. Chem. **2004**, *47*, 6716-6729. (c) Mulvihill, M.J. *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. **2005**, *15*, 1669-1673.

<sup>219</sup> Stoppie, P. *et al.* J. Pharmacol. Exp. Ther. **2000**, *293*, 304-312.

<sup>220</sup> Van Heusden, J. *et al.* Br. J. Cancer **2002**, *86*, 605-611.

que le liarozole.<sup>221</sup> Plusieurs essais cliniques de phase II sont actuellement menés, pour évaluer son efficacité sur des pathologies cutanées comme l'acné et le psoriasis.<sup>222</sup>

Le KTC et le R115866 sont utilisés comme référence dans le test d'inhibition de CYP26 décrit ci-après.

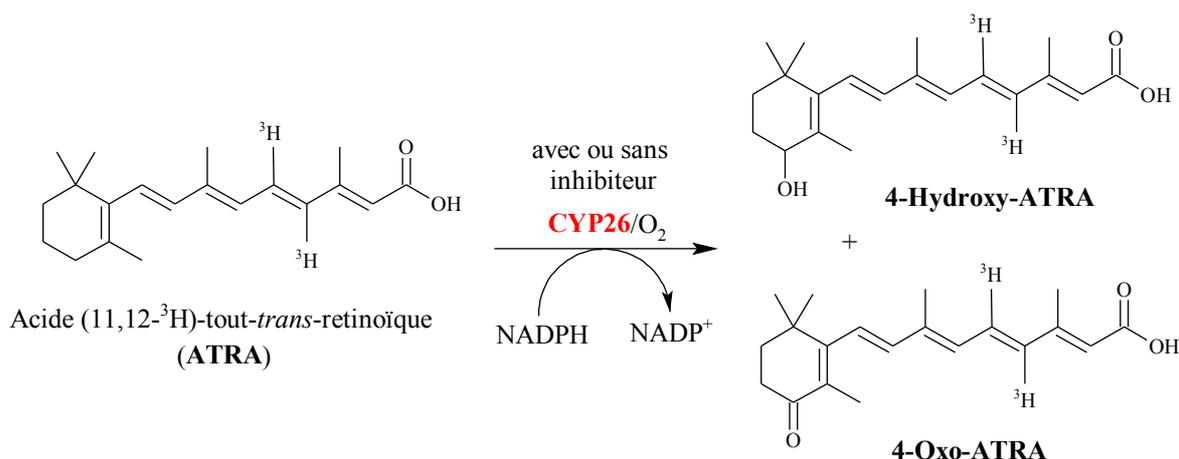
## II- PRINCIPE DU TEST

### 1- Description du test

La CYP26 nécessite pour son fonctionnement (i) de l'oxygène et (ii) du NADPH, co-facteur permettant de donner les électrons nécessaires à la réaction enzymatique.

La source de CYP26 provient de fractions microsomales de foie de rat, obtenues selon la méthode décrite par M. Ahmad *et al.*<sup>223</sup> Le test est basé sur la procédure modifiée précédemment décrite par A.J. Kirby *et al.*<sup>224</sup>

Après incubation d'acide [11,12-<sup>3</sup>H]-tout-*trans*-rétinoïque, du NADPH, du complexe enzymatique et d'un inhibiteur, il se forme l'acide [11,12-<sup>3</sup>H]-tout-*trans*-4-hydroxyrétinoïque et l'acide [11,12-<sup>3</sup>H]-tout-*trans*-4-oxorétinoïque. L'ATRA et ses métabolites radiomarqués sont ensuite séparés par CLHP et détectés par scintillation en utilisant un compteur  $\beta$ RAM. (Schéma 2).



**Schéma 2** : Principe du test CYP26

<sup>221</sup> Schleyer, V. *et al.* J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. **2005**, *19*, 1-20.

<sup>222</sup> [www.barriertherapeutics.com/prodDevlipeline.html](http://www.barriertherapeutics.com/prodDevlipeline.html)

<sup>223</sup> Ahmad, M. *et al.* J. Pharm. Pharmacol. **2000**, *52*, 511-515.

<sup>224</sup> Kirby, A.J. *et al.* J. Enz. Inhib. Med. Chem. **2002**, *17*, 321-327.

## 2- Détermination de l'activité inhibitrice

Par intégration du chromatogramme, on obtient l'aire sous la courbe de chaque pic correspondant à la quantité de chaque composé radiomarqué (substrat, produits). Cette aire est exprimée en pourcentage. Les aires sont obtenues pour le tube témoin (avec CH<sub>3</sub>CN) et le tube inhibiteur.

Le pourcentage d'inhibition est calculé comme suit :

$$\% \text{ inhibition} = 100 - \frac{100 \times (\Sigma \text{ aire pic des produits})_{\text{inhibiteur}}}{(\Sigma \text{ aire pic des produits})_{\text{témoin}}}$$

Les composés ont été testés à cinq concentrations différentes et la CI<sub>50</sub> est déterminée par régression linéaire.

## B- CYP24

### I- DESCRIPTION ET INTÉRÊT DE LA CIBLE

#### 1- La CYP24

La CYP24 est une enzyme à cytochrome P450. Elle est largement distribuée dans le corps humain : elle est notamment localisée au niveau des mitochondries du rein mais aussi des intestins.<sup>225</sup> Elle est également exprimée dans de nombreuses lignées cellulaires cancéreuses comme celles du sein ou de la prostate.<sup>226</sup>

Elle catalyse plusieurs réactions du métabolisme de la vitamine D<sub>3</sub> (colécalciférol) : (i) la 24-hydroxylation de la 25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub>, (ii) les principales étapes de la dégradation de la 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> ou calcitriol [1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] (**Schéma 3** p.362). Son substrat de choix est la 1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.<sup>229</sup>

#### 2- La 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub>

La 1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> est la forme active de la vitamine D<sub>3</sub> alors que le 24,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> [24,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] est le plus souvent considéré comme un simple produit de dégradation de la vitamine D<sub>3</sub> (**Schéma 3**).

La 1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> se métabolise rapidement suivant quatre voies de dégradation (la C-3 épimérisation, les C-23, C-24 et C-26 oxydations). La voie principale est la voie de la C-24 oxydation catalysée par la CYP24. La première étape de cette voie de dégradation est la 24-hydroxylation de la 1 $\alpha$ ,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> pour fournir la 1 $\alpha$ ,24,25-trihydroxyvitamine D<sub>3</sub> [1 $\alpha$ ,24,25-(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub>]. Ensuite, une succession de réactions d'oxydation, d'hydroxylation et de clivage de la chaîne conduisent au métabolite final, l'acide calcitroïque (**Schéma 3**).<sup>227</sup>

<sup>225</sup> Jones, G. *et al.* *Physiol. Rev.* **1998**, 78, 1193-1231.

<sup>226</sup> [www.cytochroma.com](http://www.cytochroma.com)

<sup>227</sup> Rao, D.S. *et al.* *Steroids* **2001**, 66, 423-431.

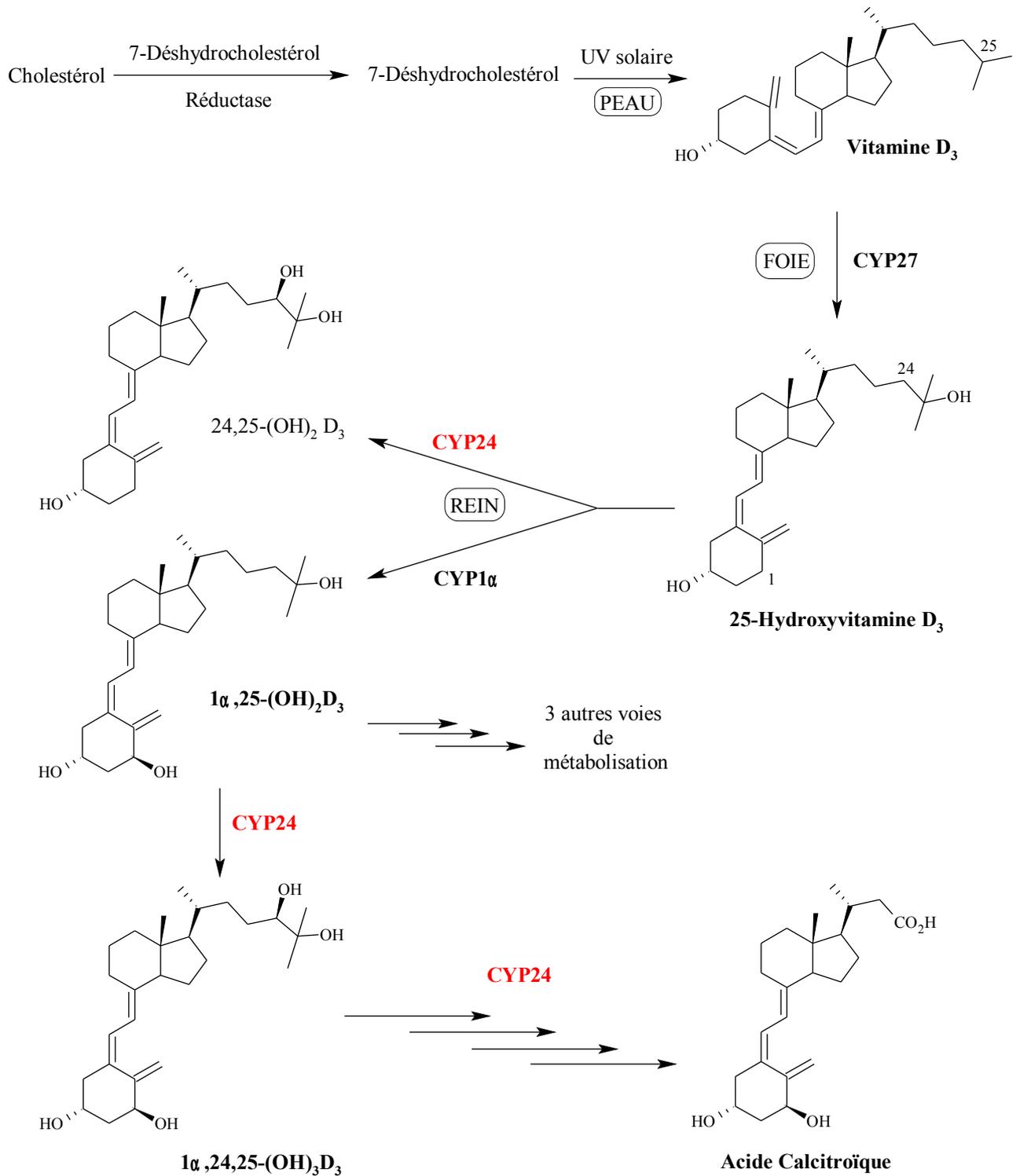


Schéma 3 : Métabolisme de la vitamine D<sub>3</sub>

La  $1\alpha,25$ -hydroxyvitamine  $D_3$  est un agent de la régulation du taux de calcium dans le plasma (rôle majeur dans le métabolisme phosphocalcique, activité antirachitique) mais aussi un agent de la différenciation et de l'anti-prolifération des cellules épithéliales et hématopoïétiques.<sup>228</sup> Cette action anti-tumorale est similaire à celle qu'exerce l'acide rétinoïque. La  $1\alpha,25$ -(OH) $_2D_3$  agit d'ailleurs par les mêmes mécanismes pour inhiber la carcinogénèse : arrêt de la croissance, induction de la différenciation cellulaire et/ou induction de l'apoptose (cf. **A-I-2** p.357).<sup>229</sup> Le calcitriol agit à la manière des hormones stéroïdiennes ou de l'acide rétinoïque exerçant son action après liaison avec des récepteurs de type VDR (Vitamin D Receptor) induisant ainsi la transcription de gènes qui code pour différentes protéines responsables de son activité biologique. Ces récepteurs appartiennent à la super famille des récepteurs des hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes, comme ceux de l'acide rétinoïque (RAR, RXR).

L'utilisation thérapeutique (ostéomalacie, rachitisme, psoriasis) de la vitamine  $D_3$ , de la  $1\alpha,25$ -(OH) $_2D_3$  ou d'analogues (agonistes des VDR) peut poser des problèmes d'hypercalcémie ; ils sont également rapidement métabolisés par la CYP24. Toutefois, de nombreux laboratoires pharmaceutiques ont développé des analogues de la  $1\alpha,25$ -(OH) $_2D_3$  dont leur activité sur la calcémie reste réduite.<sup>229,230</sup> Leurs recherches s'orientent notamment vers la pharmacomodulation de la chaîne latérale.

Une autre stratégie consiste à bloquer le métabolisme de la  $1\alpha,25$ -(OH) $_2D_3$ , en utilisant des inhibiteurs sélectifs de CYP24.

### 3- Les inhibiteurs de CYP24

Le KTC et le liarozole précédemment cités pour leurs activités inhibitrices sur de nombreux CYPs ont également manifesté une activité d'inhibition sur CYP24 mais également sur la  $1\alpha$ -hydroxylase (CYP1 $\alpha$ ). Ces deux composés manquent totalement de sélectivité ce qui est primordial dans la conception d'inhibiteurs de CYP24. Plus récemment, des inhibiteurs sélectifs ont été décrits comme le SDZ 89-443 et le VID400 (**Figure 2**).<sup>234,231</sup>

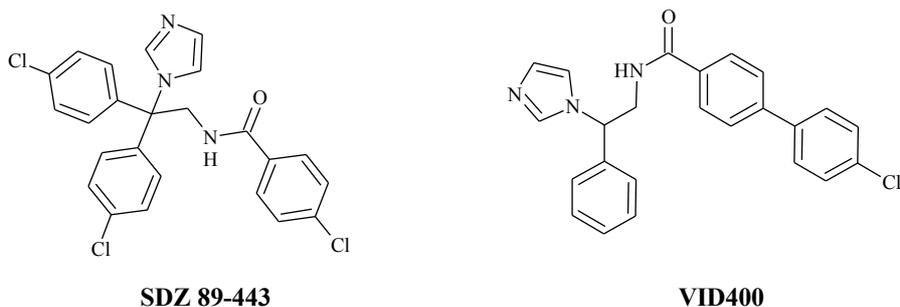
---

<sup>228</sup> Robert, J.F. *et al.* Traité de Chimie Thérapeutique **1995**; *chap 4*, pp 650.

<sup>229</sup> Petterson, F. *et al.* Br. J. Cancer **2000**, *83*, 239-245.

<sup>230</sup> Kahraman, M. *et al.* J Med. Chem. **2004**, *47*, 6854-6863.

<sup>231</sup> Schuster, I. *et al.* Steroids **2001**, *66*, 409-422.



**Figure 2** : Inhibiteurs sélectifs de CYP24

Le KTC est utilisé comme référence dans le test d'inhibition de CYP24 décrit ci-après.

## II- PRINCIPE DU TEST

### 1- Description du test

La CYP24 nécessite pour son fonctionnement (i) de l'oxygène et (ii) du NADPH, co-facteur permettant de fournir les électrons nécessaires à la réaction enzymatique.

La source de CYP24 provient de fractions mitochondriales de rein de rat, obtenues selon la méthode décrite par Z. Araya *et al.*<sup>232</sup> et M. Burgos-Trinidad *et al.*<sup>233</sup> Le test est basé sur la procédure précédemment décrite pour la CYP26.<sup>228</sup>

Après incubation du [26,27-méthyl-<sup>3</sup>H]-25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub>, du NADPH, du complexe enzymatique et d'un inhibiteur, il se forme principalement la [26,27-méthyl-<sup>3</sup>H]-1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub>, la [26,27-méthyl-<sup>3</sup>H]-24,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> et la [26,27-méthyl-<sup>3</sup>H]-1 $\alpha$ ,24,25-trihydroxyvitamine D<sub>3</sub>. Les composés radiomarqués sont séparés par CLHP et détectés par scintillation en utilisant un compteur  $\beta$ RAM (**Schéma 4**).

<sup>232</sup> Araya, Z. *et al.* FEBS Lett. **1996**, 390, 10-14.

<sup>233</sup> Burgos-Trinidad, M. *et al.* Anal. Biochem. **1990**, 190, 102-107.

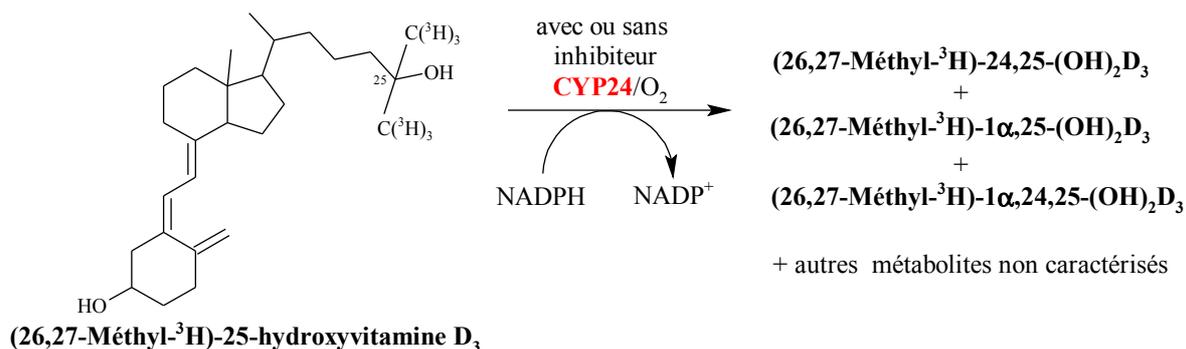


Schéma 4 : Principe du test CYP24

## 2- Détermination de l'activité inhibitrice

Par intégration du chromatogramme, on obtient l'aire sous la courbe de chaque pic correspondant à la quantité de chaque composé radiomarqué (substrat, produits). Cette aire est exprimée en pourcentage. Les aires sont obtenues pour le tube témoin (avec CH<sub>3</sub>CN) et le tube inhibiteur.

Le pourcentage d'inhibition est calculé comme suit :

$$\% \text{ inhibition} = 100 - \frac{100 \times (\sum \text{aire pic des produits})_{\text{inhibiteur}}}{(\sum \text{aire pic des produits})_{\text{témoin}}}$$

Les composés ont été testés à cinq concentrations différentes et CI<sub>50</sub> est déterminée par régression linéaire.

## C– MATÉRIEL ET MÉTHODES

### I- TEST D'INHIBITION *IN VITRO* DE CYP26

#### 1- Source et préparation de l'enzyme

La CYP26, à activité ATRA 4-hydroxylase, est issue des fractions microsomales de foie de rat, obtenues selon la méthode décrite par M. Ahmad *et al.*<sup>227</sup> Les microsomes ainsi isolés sont conservés à -80°C.

La concentration en protéine de l'enzyme (2,5 mg/mL) est déterminée selon la méthode «Pierce BCA proteins» (Lowry).

#### 2- Préparation des échantillons

Les composés testés sont solubilisés dans de l'acétonitrile.

Tube témoin : CH<sub>3</sub>CN

Pour la détermination de la CI<sub>50</sub>, chaque composé est testé deux fois à cinq concentrations différentes.

#### 3- Protocole du test

Le test est basé sur la procédure, modifiée, précédemment décrite par A.J. Kirby *et al.*<sup>228</sup>

Les tubes contenant l'acide [11,12-<sup>3</sup>H]tout-*trans*-rétinoïque (10 µL d'une solution contenant 15 µL d'ATRA marqué et 1 mL d'ATRA non marqué (120 µM), l'inhibiteur ou CH<sub>3</sub>CN (10 µL), le NADPH (50 µL, 4 mM), la solution tampon phosphate pH 7,4 (410 µL, 50 mM) et l'enzyme sont incubés 30 minutes à 37°C. La réaction est arrêtée en additionnant de l'acide acétique (100µL, 1% v/v). Après addition d'acétate d'éthyle (2 mL) contenant 0,02% de butylhydroxyanisole, chaque tube est agité 10 secondes et laissé 5 minutes à température ambiante. La phase organique (1,5 mL) est placée dans un tube propre et est évaporée pendant 35 minutes en utilisant une centrifugeuse Christ connectée à une pompe à vide.

Les échantillons sont dissous dans du méthanol (70 µL) et analysés par CLHP.

#### 4- Analyse CLHP

La séparation des métabolites radiomarqués s'effectue sur une colonne 10  $\mu$ M C18  $\mu$ Bondapack Waters (3,9x300 mm), connectée à un détecteur à scintillation  $\beta$ -RAM, connecté à un ordinateur disposant d'un logiciel d'acquisition (Laura) et d'un logiciel d'analyse (LabLogic Ltd).

Phase mobile :  $\text{CH}_3\text{CN}$  1%  $\text{AcONH}_4/\text{H}_2\text{O}/\text{AcOH}$  (75:25:0,1 v/v/v)

Liquide de scintillation : Optisafe 3

Volume d'injection : 50  $\mu\text{L}$

Débit : 1,90 mL/min

## II- TEST D'INHIBITION *IN VITRO* DE CYP24

### 1- Source et préparation de l'enzyme

La CYP24 est issue des fractions de mitochondries de rein de rat, obtenues selon les méthodes modifiées décrites par Z. Araya *et al.*<sup>236</sup> et M. Burgos-Trinidad *et al.*<sup>237</sup> Les microsomes ainsi isolés sont conservés à  $-80^\circ\text{C}$ .

La concentration en protéine de l'enzyme (2,2 mg/mL) est déterminée selon la méthode «Pierce BCA proteins» (Lowry).

### 2- Préparation des échantillons

Les composés testés sont solubilisés dans de l'acétonitrile.

Tube témoin :  $\text{CH}_3\text{CN}$

Pour la détermination de la  $\text{CI}_{50}$  chaque composé est testé deux fois à cinq concentrations différentes.

### 3- Protocole du test

Le test est basé sur la procédure modifiée précédemment décrite par A.J. Kirby *et al.*<sup>228</sup>

Les tubes contenant la [26,27-méthyl-<sup>3</sup>H]-25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub> [10 µL d'une solution contenant 100 µL de 25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub> marquée et 1 mL de 25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub> non marquée (25 µM)], l'inhibiteur ou le CH<sub>3</sub>CN (10 µL), le NADPH (50 µL, 16 mM), la solution tampon phosphate pH 7,4 (400 µL, 50 mM) et l'enzyme sont incubés 30 minutes à 37°C. La réaction est arrêtée en additionnant de l'acide acétique (100µL, 2% v/v). Après addition d'acétate d'éthyle (2 mL) contenant 0,02% de butylhydroxyanisole, chaque tube est agité 15 secondes et laissé 5 minutes à température ambiante. La phase organique (1,5 mL) est placé dans un tube propre et est évaporée pendant 35 minutes en utilisant une centrifugeuse Christ connectée à une pompe à vide.

Les échantillons sont dissous dans du méthanol (60 µL) et analysés par CLHP.

#### **4- Analyse CLHP**

La séparation des métabolites radiomarqués s'effectue sur une colonne 5 µM EXSIL ODS-1 Jones Chromatography (4,6x200 mm), connectée à un détecteur à scintillation β-RAM, connecté à un ordinateur disposant d'un logiciel d'acquisition (Laura) et d'un logiciel d'analyse (LabLogic Ltd).

Phase mobile :	CH <sub>3</sub> CN 1% AcONH <sub>4</sub> /H <sub>2</sub> O/AcOH (75:25:0,1 v/v/v)
Liquide de scintillation :	Optisafe 3
Volume d'injection :	50 µL
Débit :	1,90 mL/min

## Chapitre III : ACTIVITÉS ANTIFONGIQUE ET ANTILEISHMANIENNE

---

Ces protocoles ont été standardisés au sein du Laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Pharmacie de Nantes.

### A– ACTIVITÉ ANTIFONGIQUE

Ces tests fluorimétriques sont réalisés sur une microplaque de 96 puits.<sup>234</sup>

#### I- TEST *IN VITRO* SUR LA SOUCHE DE *CANDIDA ALBICANS* CA980001

##### 1- Préparation des diverses solutions

Le milieu de culture est constitué de RPMI 1640 (Roswell Park Memorial Institute medium, 100 mL), du tampon acide 4-morpholinepropanesulfonique (MOPS, 0,0165 M) et de glucose (2 g) ; le pH du milieu est de 7. Une solution mère à 2 mM du produit à tester est obtenue en solubilisant le dérivé azolé dans une solution de 2 mL de DMSO et 3 mL d'une solution saline. Une série de trois dilutions du produit à tester, à des concentrations de 200, 20 et 2  $\mu$ M (ou  $\mu$ g/mL), est obtenue par dilutions successives.

Une suspension de *Candida albicans* est également préparée, dans un mélange solution saline/tween 80 (0,01%). Le dénombrement des *Candida albicans* par une cellule de Malassez permet de réaliser ensuite une dilution afin de placer dans chaque puits  $10^3$  *Candida* par mL.

##### 2- Remplissage des puits de la plaque

Afin de maintenir une humidité suffisante pendant le test, les puits périphériques sont remplis de 200  $\mu$ L d'eau distillée.

Le blanc du test est constitué de trois puits, chaque puits recevant 200  $\mu$ L du milieu de culture. Le témoin de pousse du test est également constitué de trois puits, chaque puits recevant 100  $\mu$ L du milieu de culture et 100  $\mu$ L de la suspension de *Candida albicans*. Un

---

<sup>234</sup> Pagniez, F. *et al.* J. Mycol. Med. **2001**, *11*, 73-78.

témoin DMSO a été réalisé à la concentration finale utilisée pour les molécules, pour démontrer la non-toxicité sur la souche de *Candida albicans*.

Les autres puits sont remplis avec 100 µL de la suspension de *Candida albicans*, puis 100 µL de chaque concentration de la solution à tester est placée dans 3 puits.

### **3- Incubation et traitement final**

La plaque est ensuite incubée à 37°C pendant 24 heures. Ensuite, 10 µL d'une solution de fluorochrome (UptiBlue®, Interchim®, France) est ajoutée dans chaque puits et la plaque est à nouveau placée dans l'incubateur à 37°C pendant 4 heures. Le fluorochrome est ainsi réduit et la lecture se fait à l'aide d'un spectrofluorimètre ( $\lambda$  excitation : 550 nm,  $\lambda$  émission : 590 nm).

Dans ces conditions expérimentales, les substances de référence, le kétoconazole et le fluconazole, possèdent des concentrations molaires provoquant 80% d'inhibition de l'enzyme ( $CI_{80}$ ), respectivement de 0,0094 µM (0,005 µg/mL) et de 0,07 µM (0,02 µg/mL).

## **II- TEST *IN VITRO* SUR LA SOUCHE DE *D'ASPERGILLUS FUMIGATUS AF980003***

### **1- Préparation des solutions**

Le milieu de culture est constitué de RPMI 1640 (100 mL), du tampon MOPS (0,0165 M) et de glucose (2 g) ; le pH du milieu est de 7. Une solution mère à 2 mM du produit à tester est obtenue en solubilisant le dérivé azolé dans une solution de 2 mL de DMSO et 3 mL d'eau physiologique. Une série de trois dilutions du produit à tester, à des concentrations de 200, 20 et 2 µM (ou µg/mL), est obtenue par dilutions successives. Une suspension de spores d'*Aspergillus fumigatus* est également préparée, dans un mélange eau physiologique/tween 80 (0,01%). Le dénombrement des *Aspergillus fumigatus* par une cellule de Malassez permet de réaliser ensuite une dilution afin de placer dans chaque puits  $10^4$  *Aspergillus* par mL.

### **2- Remplissage des puits de la plaque**

Afin de maintenir une humidité suffisante pendant le test, les puits périphériques sont remplis de 200 µL d'eau distillée.

Le blanc du test est constitué de trois puits, chaque puit recevant 200 µL du milieu de culture. Le témoin du test est également constitué de trois puits, chaque puits recevant 100 µL du milieu de culture et 100 µL de la suspension de spores. Un témoin DMSO a été réalisé à la concentration finale utilisée pour les molécules, pour démontrer la non-toxicité sur la souche de *Aspergillus fumigatus*.

Les autres puits sont remplis avec 100 µL de la suspension de spores, puis 100 µL de chaque concentration de la solution à tester est placée dans 3 puits.

### **3- Incubation et traitement final**

La plaque est incubée à 37°C pendant 4 heures. La germination des spores est contrôlée par microscope. 100 µL de chaque concentration de la solution à tester est placée dans 3 puits et la plaque est ensuite incubée à 37°C pendant 24 heures. Ensuite, une solution d'UptiBlue® (10 µL) est ajoutée dans chaque puits et la plaque est à nouveau placée dans l'incubateur à 37°C pendant 20 heures. La solution de fluorochrome est ainsi réduite par les cellules vivantes et le milieu se colore en rose. La lecture des résultats se fait à l'aide d'un spectrofluorimètre ( $\lambda$  excitation : 550 nm,  $\lambda$  émission : 590 nm).

Dans ces conditions expérimentales, la substance de référence, l'itraconazole, possède une  $CI_{80}$  de 0,60 µM (0,42 µg/mL).

## **B– ACTIVITÉ ANTILEISHMANIENNE**

L'évaluation de l'activité *in vitro* sur le stade promastigote de *Leishmania mexicana* est réalisée en microplaque de 96 puits, par détermination fluorimétrique de la viabilité cellulaire avec de l'UptiBlue<sup>®</sup>.<sup>235</sup>

### **I- PRÉPARATION DES DIVERSES SOLUTIONS**

Le milieu de culture est constitué du milieu de Schneider et de sérum bovin fœtal (SBF) à 10% ; le pH du milieu est de 7. Une solution mère à 2 mM du produit à tester est obtenue en solubilisant le dérivé azolé dans une solution de 2 mL de DMSO et 3 mL d'eau physiologique. Une série de trois solutions du produit à tester, à des concentrations de 200, 20 et 2  $\mu$ M (ou  $\mu$ g/mL), est obtenue par dilutions successives.

Une suspension de promastigotes est également préparée à  $2 \cdot 10^6$  promastigotes par mL.

### **II- REMPLISSAGE DES PUIITS DE LA PLAQUE**

Afin de maintenir une humidité suffisante pendant le test, les puits périphériques sont remplis de 200  $\mu$ L d'eau distillée.

Le blanc du test est constitué de trois puits, chaque puits recevant 200  $\mu$ L du milieu de culture. Le témoin du test est également constitué de trois puits, chaque puits recevant 100  $\mu$ L du milieu de culture et 100  $\mu$ L de la suspension de promastigotes.

Les autres puits sont remplis avec 100  $\mu$ L de la suspension de promastigotes, puis 100  $\mu$ L de chaque concentration de la solution à tester est placée dans 3 puits. Un témoin DMSO a été réalisé à la concentration finale utilisée pour les molécules, pour démontrer la non-toxicité sur la souche de *Leishmania mexicana*.

### **III- INCUBATION ET TRAITEMENT FINAL**

La plaque est ensuite incubée à 26°C pendant 96 heures. En fin de test, une solution d'UptiBlue<sup>®</sup> (10  $\mu$ L) est ajoutée dans chaque puits et la plaque est à nouveau placée dans

---

<sup>235</sup> Le Pape, P. *et al.* Acta Parasitologica **2002**, 47, 79-81.

l'incubateur à 26°C pendant 4 heures. Le fluorochrome est ainsi réduit et la lecture se fait à l'aide d'un spectrofluorimètre ( $\lambda$  excitation : 550 nm,  $\lambda$  émission : 590 nm).

Dans ces conditions expérimentales, la substance de référence, le kétoconazole, possède une  $CI_{50}$  de 5,65  $\mu$ M.



## Chapitre IV : RÉSULTATS ET DISCUSSION

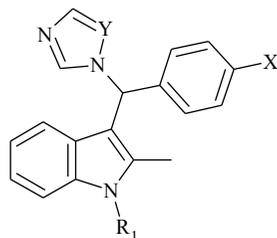
---

### A– ACTIVITÉS *IN VITRO* SUR CYP19 ET CYP17

Les **tableaux 1 à 7** regroupent l'ensemble des résultats *in vitro* obtenus sur CYP19 et sur CYP17.

Dans nos travaux précédents et dans de nombreuses études, l'aminoglutéthimide est largement utilisé comme produit de référence dans le test d'inhibition de l'aromatase. Dans ce présent travail, nous avons pu disposer des deux inhibiteurs non stéroïdiens utilisés actuellement en thérapie, le létrozole et l'anastrozole. Je tiens donc à remercier, d'une part le Laboratoire Novartis pour son don de létrozole et d'autre part le Laboratoire Astra Zeneca pour son échantillon d'anastrozole.

TABLEAU 1 : 3-[(ARYL)(AZOLYL)METHYL]-1*H*-INDOLES



N°	R <sub>1</sub>	X	Y	CYP19		CYP17
				CI <sub>50</sub> (μM)	RP <sup>a</sup>	% inhibition <sup>b</sup>
9	Me	CN	CH	0,0191±0,0024	1558	26
10	Me	CN	N	0,0967±0,0059	308	p.a.
11	Et	CN	N	0,0680±0,0116	437	26
13	H	F	CH	0,0136±0,0001	2187	27
14	H	CN	CH	0,0135±0,0040	2204	29
(+)14e1	H	CN	CH	0,0147±0,0034	2024	20
(-)14e2	H	CN	CH	0,0162±0,0034	1836	28
15	H	CN	N	0,0678±0,0008	439	20
AG				29,75	1	-
Létrozole				0,0250±0,0050	1190	<10
Anastrozole				0,1630±0,0038	182	<10
Kétoconazole				49±11 <sup>c</sup>	-	4,50 <sup>d</sup>
BW19				1,60	18	0,15 <sup>d</sup>

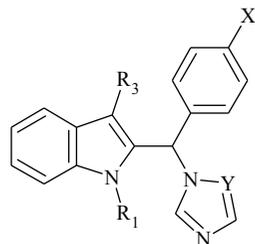
<sup>a</sup> RP : Relative Potency, RP=CI<sub>50</sub>(AG)/CI<sub>50</sub>(composés testés)

<sup>b</sup> concentration en inhibiteur : 2,5μM, p.a. : pas d'activité

<sup>c</sup> % inhibition à 36μM

<sup>d</sup> CI<sub>50</sub> en μM

TABLEAU 2 : 2-[(ARYL)(AZOLYL)METHYL]-1H-INDOLES



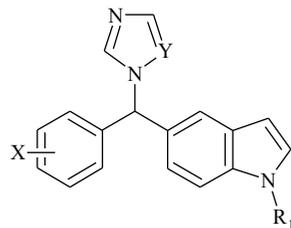
N°	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	X	Y	CYP19		CYP17
					CI <sub>50</sub> (μM)	RP <sup>a</sup>	% inhibition <sup>b</sup>
27	Me	Me	CN	CH	0,0200±0,0038	1488	45
(+)27e1	Me	Me	CN	CH	0,0190±0,0020	1566	p.a.
(-)27e2	Me	Me	CN	CH	0,0263±0,0050	1131	17
32	H	H	F	CH	0,0136±0,0001	2187	p.a.
(+)32e1	H	H	F	CH	0,0067±0,0004	4440	<10
(-)32e2	H	H	F	CH	0,0304±0,0045	979	<10
33	H	H	F	N	0,0343±0,0044	867	p.a.
34	H	Me	F	CH	0,0234±0,0001	1271	12
35	H	Me	F	N	0,1300±0,0042	229	<10
36	H	Me	CN	CH	0,0332±0,0033	896	13
37	H	Me	CN	N	0,0446±0,0043	667	p.a.
44	H	H	CN	CH	0,0151±0,0017	1970	p.a.
AG					29,75	1	-
Létrozole					0,0250±0,0050	1190	<10
Anastrozole					0,1630±0,0038	182	<10
Kétoconazole					49±11 <sup>c</sup>	-	4,50 <sup>d</sup>
BW19					1,60	18	0,15 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> RP : Relative Potency, RP=CI<sub>50</sub>(AG)/CI<sub>50</sub>(composés testés)

<sup>b</sup> concentration en inhibiteur : 2,5μM, p.a. : pas d'activité

<sup>c</sup> % inhibition à 36μM <sup>d</sup> CI<sub>50</sub> en μM

TABLEAU 3 : 5-[(ARYL)(AZOLYL)METHYL]-1H-INDOLES



N°	R <sub>1</sub>	X	Y	CYP19		CYP17
				CI <sub>50</sub> (μM)	RP <sup>a</sup>	% inhibition <sup>b</sup>
61	H	4-F	CH	0,0263±0,0040	1131	25
62	H	3-Cl	CH	0,0297±0,0050	1000	52
63	H	4-Cl	CH	0,0153±0,0040	1944	28
(-)63e1	H	4-Cl	CH	0,0450±0,0034	661	26
(+)63e2	H	4-Cl	CH	0,0090±0,0007	3305	37
64	Me	4-Cl	CH	0,0237±0,0010	1255	24
65	H	4-CN	CH	0,0193±0,0001	1541	31
66	H	4-F	N	2,7000±0,3400	11	p.a.
67	H	3-Cl	N	2,9400±0,4400	10	<10
68	H	4-Cl	N	1,3600±0,1800	22	p.a.
AG				29,75	1	-
Létrozole				0,0250±0,0050	1190	<10
Anastrozole				0,1630±0,0038	182	<10
Kétoconazole				49±11 <sup>c</sup>	-	4,50 <sup>d</sup>
BW19				1,60	18	0,15 <sup>d</sup>

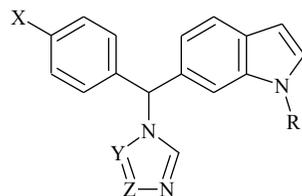
<sup>a</sup> RP: Relative Potency, RP=CI<sub>50</sub>(AG)/CI<sub>50</sub>(composés testés)

<sup>b</sup> concentration en inhibiteur : 2,5μM, p.a. : pas d'activité

<sup>c</sup> % inhibition à 36μM

<sup>d</sup> CI<sub>50</sub> en μM

TABLEAU 4 : 6-[(ARYL)(AZOLYL)METHYL]-1H-INDOLES



N°	R <sub>1</sub>	X	Y	Z	CYP19		CYP17
					CI <sub>50</sub> (μM)	RP <sup>a</sup>	% inhibition <sup>b</sup>
92	H	F	CH	CH	0,0103±0,0010	2888	19
93	H	H	CH	CH	0,0176±0,0015	1690	33
94	H	Cl	CH	CH	0,0087±0,0022	3419	11
95	Me	H	CH	CH	0,0148±0,0008	2010	24
96	Me	Cl	CH	CH	0,0088±0,0008	3381	25
97	H	CN	CH	CH	0,0115±0,0006	2587	26
98N1 <sup>e</sup>	H	F	N	CH	0,1640±0,0350	181	<10
98N4	H	F	CH	N	0,0930±0,0023	320	<10
99	H	Cl	N	CH	0,0956±0,0043	311	p.a.
100N1	Me	Cl	N	CH	0,1350±0,0089	220	p.a.
100N4	Me	Cl	CH	N	0,0859±0,0016	346	p.a.
101	H	CN	N	CH	0,0938±0,0066	317	p.a.
AG					29,75	1	-
Létrozole					0,0250±0,0050	1190	<10
Anastrozole					0,1630±0,0038	182	<10
Kétoconazole					49±11 <sup>c</sup>	-	4,50 <sup>d</sup>
BW19					1,60	18	0,15 <sup>d</sup>

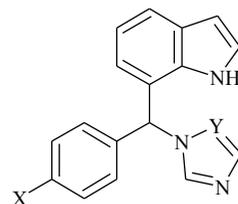
<sup>a</sup> RP : Relative Potency, RP=CI<sub>50</sub>(AG)/CI<sub>50</sub>(composés testés)

<sup>b</sup> concentration en inhibiteur : 2,5μM, p.a. : pas d'activité

<sup>c</sup> % inhibition à 36μM <sup>d</sup> CI<sub>50</sub> en μM

<sup>e</sup> nitrate

TABLEAU 5 : 7-[(ARYL)(AZOLYL)METHYL]-1H-INDOLES



N°	X	Y	CYP19		CYP17
			CI <sub>50</sub> (μM)	RP <sup>a</sup>	% inhibition <sup>b</sup>
74	F	CH	0,0206±0,0040	1444	<10
75	CN	CH	0,0153±0,0013	1944	p.a.
76	F	N	2,6500±0,7600	11	<10
77	CN	N	0,3340±0,0610	89	p.a.
<b>AG</b>			29,75	1	-
<b>Létrozole</b>			0,0250±0,0050	1190	<10
<b>Anastrozole</b>			0,1630±0,0038	182	<10
<b>Kétoconazole</b>			49±11 <sup>c</sup>	-	4,50 <sup>d</sup>
<b>BW19</b>			1,60	18	0,15 <sup>d</sup>

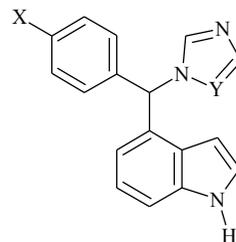
<sup>a</sup> RP : Relative Potency,  $RP = CI_{50}(AG) / CI_{50}(\text{composés testés})$

<sup>b</sup> concentration en inhibiteur : 2,5μM, p.a. : pas d'activité

<sup>c</sup> % inhibition à 36μM

<sup>d</sup> CI<sub>50</sub> en μM

**TABLEAU 6 : 4-[(ARYL)(AZOLYL)METHYL]-1H-INDOLES**



N°	X	Y	CYP19		CYP17
			CI <sub>50</sub> (μM)	RP <sup>a</sup>	% inhibition <sup>b</sup>
<b>110</b>	F	CH	0,0969±0,0050	307	29
<b>111</b>	CN	CH	0,0187±0,0021	1591	18
<b>112</b>	F	N	6,9000±0,9700	4	<10
<b>113</b>	CN	N	1,6200±0,1800	18	<10
<b>AG</b>			29,75	1	-
<b>Létrozole</b>			0,0250±0,0050	1190	<10
<b>Anastrozole</b>			0,1630±0,0038	182	<10
<b>Kétoconazole</b>			49±11 <sup>c</sup>	-	4,50 <sup>d</sup>
<b>BW19</b>			1,60	18	0,15 <sup>d</sup>

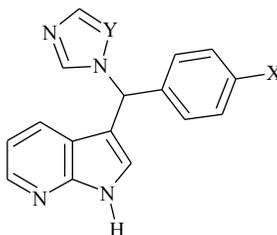
<sup>a</sup> RP : Relative Potency,  $RP = CI_{50}(AG) / CI_{50}(\text{composés testés})$

<sup>b</sup> concentration en inhibiteur : 2,5μM

<sup>c</sup> % inhibition à 36μM

<sup>d</sup> CI<sub>50</sub> en μM

TABLEAU 7 : 3-[(ARYL)(AZOLYL)METHYL]-1H-7-AZAINDOLES



N°	X	Y	CYP19		CYP17
			CI <sub>50</sub> (μM)	RP <sup>a</sup>	% inhibition <sup>b</sup>
118	F	CH	0,0265±0,0013	1123	<10
119	Cl	CH	0,0150±0,0021	1983	12
120	CN	CH	0,0193±0,0019	1541	<10
121	F	N	1,8300±0,0800	16	<10
122	Cl	N	0,1790±0,0230	166	p.a.
123	CN	N	0,2840±0,0720	105	p.a.
AG			29,75	1	-
Létrozole			0,0250±0,0050	1190	<10
Anastrozole			0,1630±0,0038	182	<10
Kétoconazole			49±11 <sup>c</sup>	-	4,50 <sup>d</sup>
BW19			1,60	18	0,15 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>RP : Relative Potency, RP=CI<sub>50</sub>(AG)/CI<sub>50</sub>(composés testés)

<sup>b</sup>concentration en inhibiteur : 2,5μM, p.a. : pas d'activité

<sup>c</sup>% inhibition à 36μM

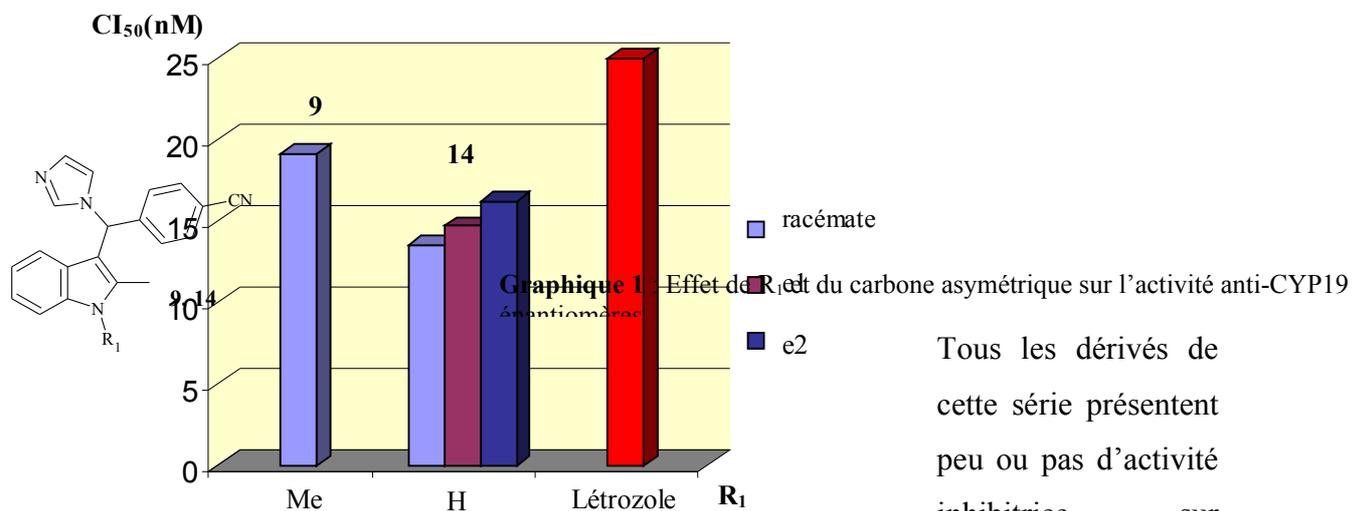
<sup>d</sup>CI<sub>50</sub> en μM

## I- SÉRIES 2 ET 3

### 1- Série 3

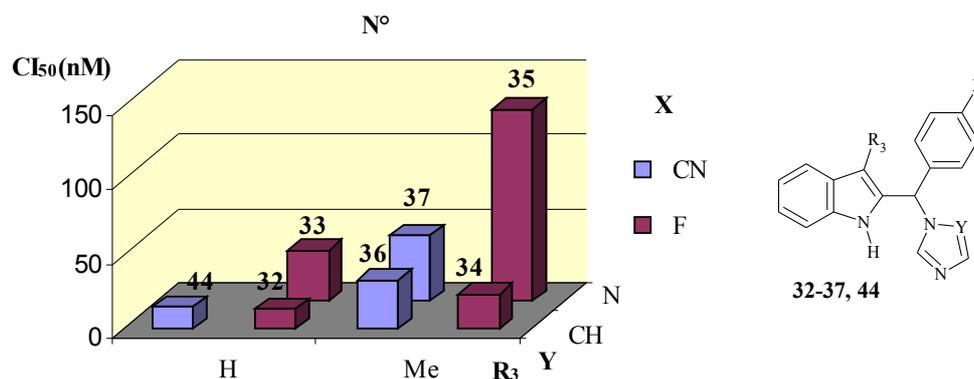
Les travaux de synthèse effectués dans cette série nous ont permis de compléter les travaux de pharmacomodulation commencés auparavant dans notre Laboratoire. Comme dans nos travaux antérieurs, les dérivés imidazolés **9**, **13**, **14** se sont avérés plus actifs ( $CI_{50}$  comprises entre 13,5 et 20 nM) que leurs homologues triazolés **10**, **11**, **15** ( $CI_{50}$  comprises entre 68 et 97 nM) sur CYP19. Tous ces dérivés sont largement plus actifs que l'AG ( $CI_{50} = 29,75 \mu M$ ). Le létrozole et l'anastrozole ont respectivement une  $CI_{50}$  de 25 et 163 nM. Le létrozole compte tenu de sa structure triazolée, possède une très bonne activité inhibitrice dans ce test, proche de celles de nos dérivés imidazolés. La plus forte activité obtenue correspond aux dérivés fluoré **13** ( $CI_{50} = 13,6$  nM) et cyano **14** ( $CI_{50} = 13,5$  nM) non substitués sur l'azote indolique.

Comme le montre le **graphique 1**, d'une part la méthylation du dérivé cyano **14** entraîne une baisse d'activité et d'autre part, le carbone asymétrique de ce même composé n'exalte pas l'activité anti-CYP19 puisque le mélange racémique et les deux énantiomères possèdent des  $CI_{50}$  similaires.



### 2- Série 2

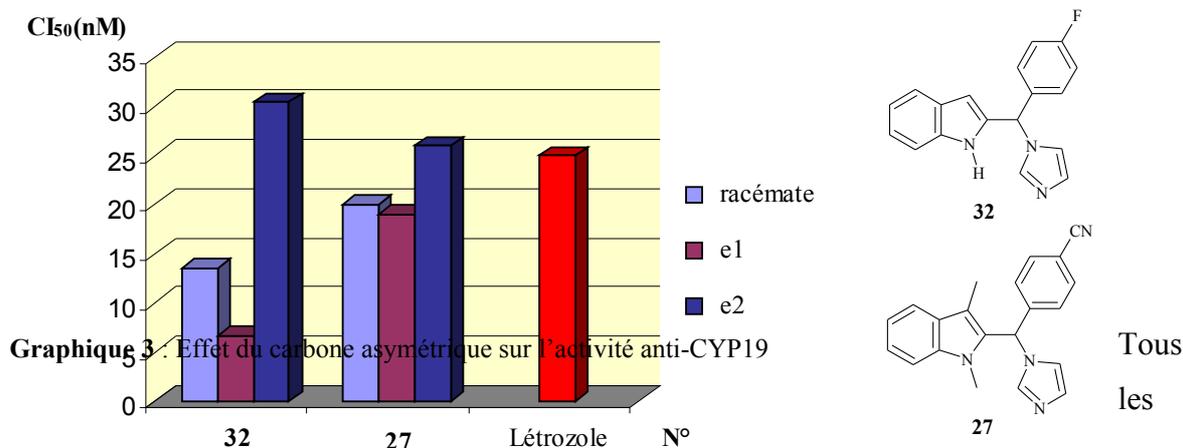
Les dérivés triazolés **33**, **35**, **37** sont moins actifs que les dérivés imidazolés **32**, **34**, **36** et **44** sur CYP19, toutefois les activités de **33** et **37** sont nettement supérieures à celle du dérivé **35**, et sont plus proches de celles des imidazolés. Parmi les imidazolés, la présence d'un hydrogène en position 3 en lieu et place d'un méthyle renforce le niveau d'activité (**44** et **32** :  $CI_{50} = 15,1$  nM et  $13,6$  nM). La présence d'un fluor ou d'un cyano sur le noyau phényle influence modérément l'activité (**Graphique 2**).



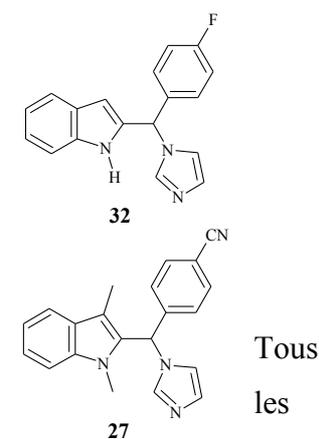
**Graphique 2** : Effet des substituants R<sub>3</sub>, Y et X sur l'activité anti-CYP19

La substitution de l'azote indolique du dérivé cyano **36** ( $CI_{50} = 33$  nM) par un méthyle **27** ( $CI_{50} = 20$  nM) améliore légèrement l'activité.

La présence du carbone asymétrique joue un rôle très important sur l'activité du composé **32**. En effet, l'énantiomère (+)**32e1** permet d'atteindre une  $CI_{50}$  de  $6,7$  nM alors que celle de l'énantiomère (-)**32e2** est de  $30$  nM. En revanche, aucune stéréosélectivité d'action n'est observée avec le dérivé **27** (**Graphique 3**).



**Graphique 3** : Effet du carbone asymétrique sur l'activité anti-CYP19



manifestent très peu d'activité inhibitrice sur CYP17 (% inhibition < 13% à  $2,5$   $\mu$ M), à

l'exception du dérivé **27** qui possède un pourcentage d'inhibition de 46%. Ces dérivés possèdent donc une sélectivité d'action sur CYP19.

### 3- Bilan

En séries 2 et 3, les dérivés imidazolés sont de puissants inhibiteurs de CYP19 et sont plus actifs que les dérivés triazolés. En série 2, ces derniers possèdent majoritairement de meilleures  $CI_{50}$  (34-45 nM) que celles de la série 3 (67-97 nM). Globalement, la non substitution de l'azote indolique semble favoriser l'activité *in vitro* de nos molécules vis-à-vis de la CYP19. Parmi les racémates des deux séries, l'ordre de grandeur des meilleures  $CI_{50}$  est similaire, entre 13 et 15 nM. Un énantiomère en série 2, le (+)**32e1** se détache avec une forte activité inhibitrice, inférieure à 10 nM.

De plus, toutes les molécules montrent une sélectivité d'action pour le cytochrome P450 de l'aromatase par rapport à celui de la CYP17.

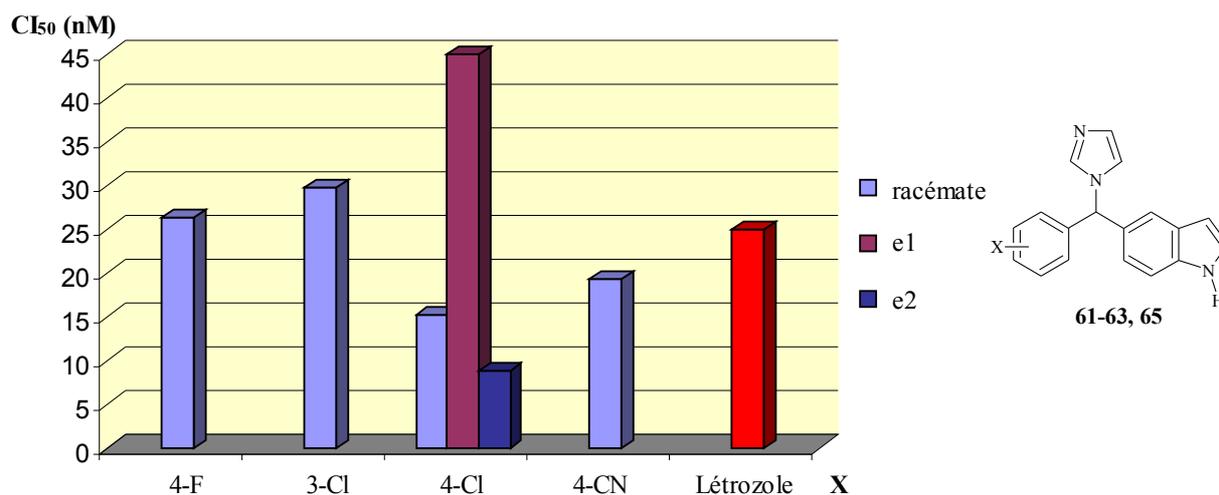
## II- SÉRIES 4 à 7

### 1- Série 5

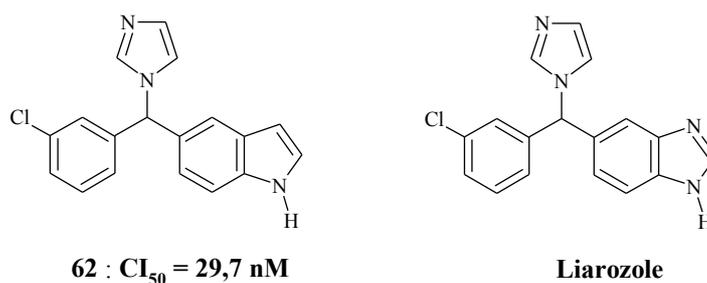
Sur CYP19, les dérivés triazolés **66-68** possèdent des  $CI_{50}$  comprises entre 1,3 et 2,7  $\mu$ M soit des valeurs 10 à 80 fois plus importantes qu'en série 2 et 3. Quant aux dérivés imidazolés racémiques **61-65**, ils restent les plus actifs de cette série, avec des  $CI_{50}$  comprises entre 15 à 30 nM. Ces valeurs sont similaires à celles des deux séries précédentes.

Comme le montre le **graphique 4**, les substituants chlore et cyano en position 4 du noyau phényle permettent d'obtenir les meilleures activités inhibitrices ; le chlore en position 4 conduit au composé **63**, le plus efficace de cette série ( $CI_{50} = 15,3$  nM). La séparation par CLHP chirale de ce dernier permet d'accéder à l'énantiomère (+)**63e2** qui engendre un gain d'activité inhibitrice par rapport au racémate. A contrario, l'énantiomère lévogyre entraîne une baisse d'activité par rapport au racémate.

La *N*-méthylation du dérivé **63** ne permet pas d'améliorer l'activité inhibitrice (**64** :  $CI_{50} = 23,7$  nM).



Dans cette série, nous avons pu synthétiser le composé **62** correspondant à l'analogue indolique du liarozole (**Figure 1**). Il est deux fois moins puissant que le dérivé **63**, le plus actif de cette série (CI<sub>50</sub> = 15,3 nM).



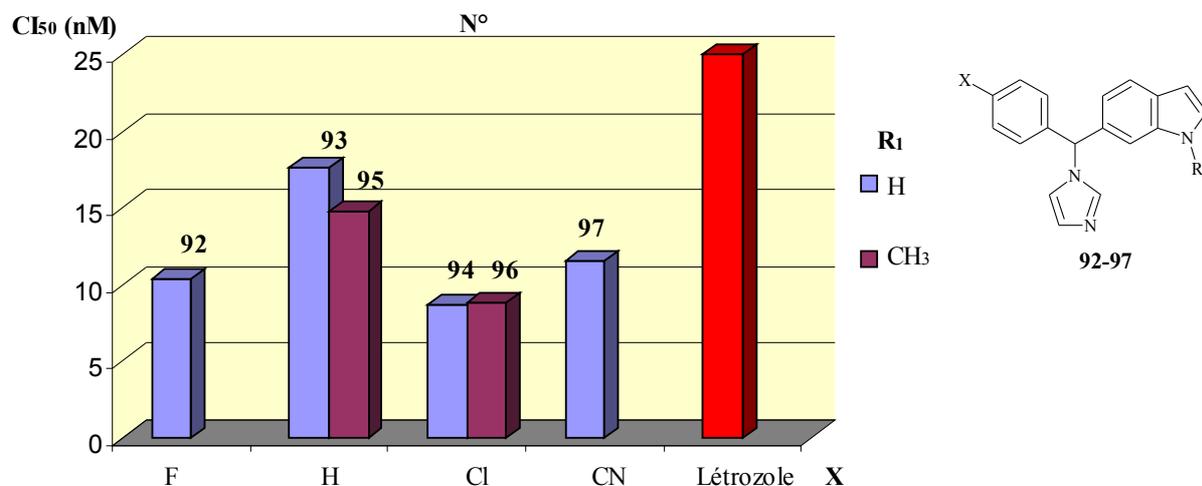
**Figure 1** : Analogue du Liarozole

Les dérivés imidazolés **61-65** inhibent faiblement la CYP17, leurs pourcentages d'inhibition à 2,5 μM varient de 24 à 52%. Les dérivés triazolés **66-68** ne sont pas actifs.

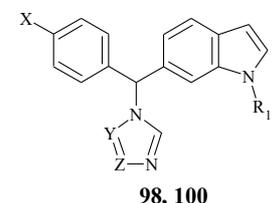
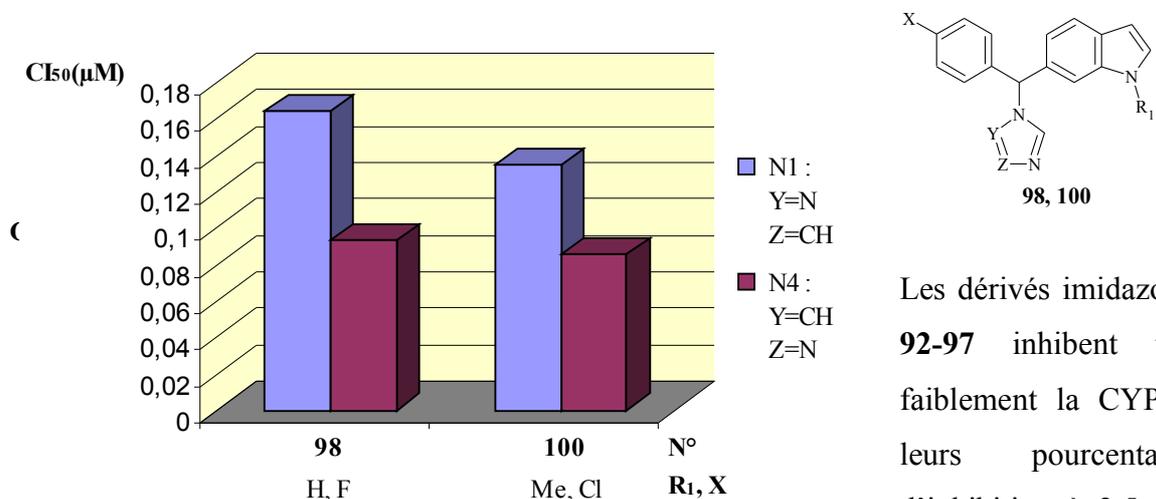
## 2- Série 6

La fixation de la chaîne (aryl)(imidazolyl)méthyle en position 6 de l'indole induit une augmentation de l'activité inhibitrice *in vitro* sur CYP19. Les dérivés imidazolés les plus actifs **92, 94, 96** et **97** possèdent des CI<sub>50</sub> comprises entre 8,7 et 11,5 nM. La substitution du phényle par un halogène ou un groupement cyano permet de maintenir une très bonne activité

inhibitrice. De plus, la méthylation du dérivé chloré **94** permet de conserver l'activité et nous a permis d'accéder à l'analogue imidazolé du vorozole, le composé **96** (Graphique 5).



Les triazolés restent moins actifs que les imidazolés avec des  $CI_{50}$  comprises entre 86 et 164 nM. Ces valeurs restent en accord avec celles de la série 3. L'isomérisation du noyau triazole joue un rôle sur l'activité *in vitro* sur CYP19. Ainsi, la fixation du triazole par l'azote N4 favorise l'inhibition de CYP19 quels que soient les substituants sur le phényle ou sur l'indole (Graphique 6).



### 3- Séries 7 et 4

Dans ces deux séries, les pharmacomodulations ont porté sur le substituant du phényle (cyano ou fluor) et sur l'azolé (imidazole ou triazole). De plus, les molécules synthétisées ne sont pas substituées sur l'azote indolique.

A l'image des autres séries, les dérivés triazolés **76-77** et **112-113** sont moins actifs que les dérivés imidazolés **74-75** et **110-111** sur CYP19. Parmi les composés imidazolés, le substituant cyano sur le phényle permet d'obtenir les meilleures activités, 16,7 nM pour la série 7 (**75**) et 18,7 nM pour la série 4 (**111**). On constate que le dérivé fluoré **110** possède une  $CI_{50}$  de 96,9 nM correspondant à la valeur la plus élevée rencontrée parmi tous les dérivés imidazolés synthétisés.

Le déplacement de la chaîne (aryl)(azolyl)méthyle en positions 4 et 7 est moins favorable qu'en série 5 et 6 et entraîne une baisse sensible d'activité.

Toutes ces molécules présentent très peu d'activité inhibitrice vis-à-vis de la CYP17 (% inhibition < 29%).

#### **4- Bilan**

Quelles que soient les séries, les dérivés imidazolés sont de puissants inhibiteurs de CYP19 et sont plus actifs que les dérivés triazolés. Les dérivés triazolés des séries 4, 5 et 7 se montrent les moins actifs, avec majoritairement des  $CI_{50}$  supérieures à 1  $\mu$ M, alors qu'en série 6 elles varient de 85 à 165 nM.

La série 6 apparaît comme la plus efficace sur l'activité inhibitrice de CYP19. En effet, les dérivés imidazolés les plus actifs montrent des  $CI_{50}$  inférieures à 10 nM contre 15 à 19 nM dans les trois autres séries. Néanmoins, en série 5, l'énantiomère (+)**63e2** possède une  $CI_{50}$  de 9 nM.

De plus, toutes les molécules montrent une sélectivité d'action pour le cytochrome P450 de l'aromatase par rapport à celui de la CYP17.

### **III- SÉRIE 7-AZAINDOLE**

Comme en séries indoliques, les dérivés triazolés **121-123** sont moins actifs que leurs analogues imidazolés **118-120** sur CYP19. Parmi les dérivés triazolés, le dérivé fluoré **121** est 10 et 6 fois moins actif que ces analogues chloré et cyano avec une  $CI_{50}$  de 1,83  $\mu$ M. Le remplacement du noyau indolique par le 7-azaindole avec la chaîne (aryl)(imidazolyl)méthyle

en position 3 permet d'obtenir des activités similaires à celles obtenues en séries 2, 3, 4, 5 et 7. Les  $CI_{50}$  sont comprises entre 15 et 27 nM. Le substituant chloré sur le noyau phényle **119** permet d'obtenir la meilleure activité ( $CI_{50} = 15$  nM).

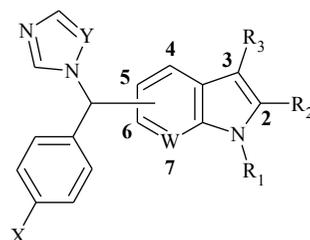
Tous les dérivés azaindoliques manifestent peu ou pas d'activité inhibitrice sur CYP17. Les pourcentages d'inhibition à 2,5  $\mu$ M sont inférieurs à 10%.



## **B– ACTIVITÉS *IN VITRO* SUR CYP19 ET CYP5**

Le **tableau 8** rassemble l'ensemble des activités *in vitro* obtenues sur CYP19 et sur CYP5.

TABLEAU 8 : INHIBITEURS MIXTES CYP19–CYP5



N°	Site de fixation	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	W	X	Y	CYP19		CYP5 <sup>d</sup>		
								CI <sub>50</sub> (μM)	RP <sup>a</sup>	CI <sub>50</sub> (μM)	RP	%inhibition
13	3	H	Me	-	CH	F	CH	0,0136±0,0001	2187	0,580±0,040	1,90	-
14	3	H	Me	-	CH	CN	CH	0,0135±0,0040	2204	0,648±0,110	1,70	-
14e1	3	H	Me	-	CH	CN	CH	0,0147±0,0034	2024	0,410±0,120	2,68	-
14e2	3	H	Me	-	CH	CN	CH	0,0162±0,0034	1836	0,430±0,080	2,56	-
15	3	H	Me	-	CH	CN	N	0,0678±0,0008	0439	7,080±2,220	0,15	-
27	2	Me	-	Me	CH	CN	CH	0,0200±0,0038	1488	-	-	50
27e1	2	Me	-	Me	CH	CN	CH	0,0190±0,0020	1566	-	-	52
27e2	2	Me	-	Me	CH	CN	CH	0,0263±0,0050	1131	-	-	58
32	2	H	-	H	CH	F	CH	0,0136±0,0001	2187	-	-	73
32e1	2	H	-	H	CH	F	CH	0,0067±0,0004	4440	13,700±2,500	0,08	-
32e2	2	H	-	H	CH	F	CH	0,0304±0,0045	0979	-	-	22
34	2	H	-	Me	CH	F	CH	0,0234±0,0001	1271	16,400±5,000	0,07	-
36	2	H	-	Me	CH	CN	CH	0,0332±0,0033	0896	-	-	55
44	2	H	-	H	CH	CN	CH	0,0151±0,0017	1970	-	-	32
63	5	H	H	H	CH	Cl	CH	0,0153±0,0040	1944	-	-	75
63e1	5	H	H	H	CH	Cl	CH	0,0450±0,0034	0661	-	-	70
63e2	5	H	H	H	CH	Cl	CH	0,0090±0,0007	3305	-	-	64
75	7	H	H	H	CH	CN	CH	0,0153±0,0013	1781	-	-	70
119	3	H	H	-	N	Cl	CH	0,0150±0,0021	1983	-	-	61

N°	Site de fixation	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	W	X	Y	CYP19		CYP5 <sup>f</sup>		
								CI <sub>50</sub> (μM)	RP <sup>a</sup>	CI <sub>50</sub> (μM)	RP	%inhibition
92	6	H	H	H	CH	F	CH	0,0103±0,0010	2888	3,39±0,07	0,32	-
93	6	H	H	H	CH	H	CH	0,0176±0,0015	1690	4,83±0,55	0,23	-
94	6	H	H	H	CH	Cl	CH	0,0087±0,0022	3419	-	-	66
95	6	Me	H	H	CH	H	CH	0,0148±0,0008	2010	2,81±0,14	0,39	-
96	6	Me	H	H	CH	Cl	CH	0,0088±0,0008	3381	-	-	55
97	6	H	H	H	CH	CN	CH	0,0115±0,0006	2587	4,24±0,84	0,26	-
AG								29,75	1	-	-	-
Létrozole								0,0250±0,0050	1190	p.a.	-	-
Anastrozole								0,1630±0,0038	182	-	-	14
Dazoxiben								-	-	1,1	1	-

### INHIBITEURS MIXTES CYP19–CYP5 (Suite)

<sup>a</sup> RP : Relative Potency,  $RP = CI_{50}(AG) / CI_{50}(\text{composés testés})$

<sup>f</sup> concentration en inhibiteur : 50μM,  $RP = CI_{50}(\text{dazoxiben}) / CI_{50}(\text{composés testés})$ , % inhibition à 50 μM, p.a. : pas d'activité

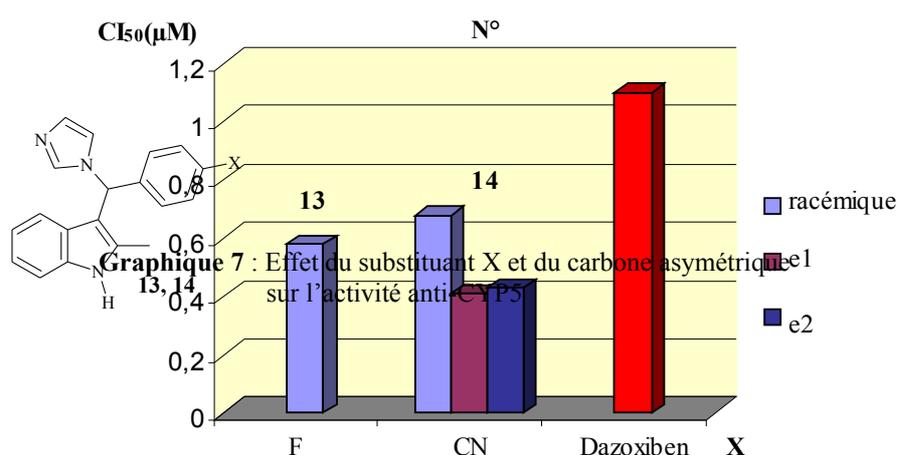
Toutes les molécules imidazolés de la série 2 et 6 ainsi que les molécules présentant les meilleures activités anti-CYP19 dans les autres séries (sauf série 4) ont été évaluées *in vitro* sur l'inhibition de la thromboxane A<sub>2</sub> synthase. Tous les énantiomères précédemment cités ont été également testés sur cette cible ainsi qu'un triazolé de la série 3, le composé **15**.

Sur ces 25 molécules, 14 inhibent faiblement CYP5 avec des pourcentages d'inhibition variant de 22 à 75 %, à la concentration de 50 µM et 11 possèdent des CI<sub>50</sub> comprises entre 0,41 et 16,4 µM (référence dazoxiben : CI<sub>50</sub> = 1,1 µM).

La position de la chaîne (aryl)(imidazolyl)méthyle sur l'indole influence le niveau d'activité anti-CYP5. Ainsi, les séries 3 et 6 possèdent le meilleur profil pharmacologique *in vitro* sur CYP5. En série 2, deux CI<sub>50</sub> ont pu être déterminées pour les dérivés fluorés (**32e1**, **34**) qui possèdent les plus fortes CI<sub>50</sub>, respectivement 13,7 et 16,4 µM sur CYP5.

### I- SÉRIE 3

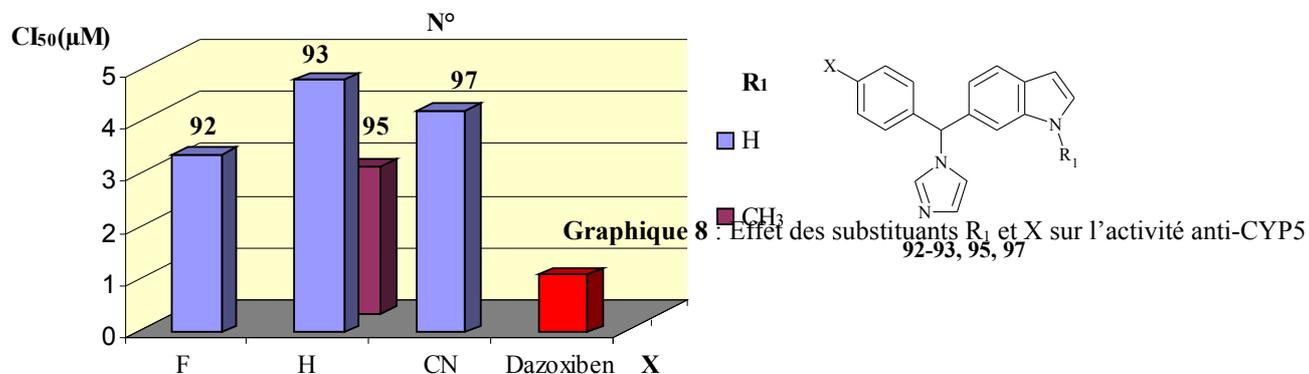
Le dérivé triazolé **15** est 7 fois moins actif que la référence, le dazoxiben alors que les tous dérivés imidazolés exaltent l'activité sur CYP5 et sont environ deux fois plus actifs que le dazoxiben (CI<sub>50</sub> = 1,1 µM). Le dérivé fluoré **13** est légèrement plus actif que son analogue cyano **14**. Les énantiomères **e1** et **e2** du composé **14** engendrent un net gain d'activité : les CI<sub>50</sub> sont respectivement égales à 0,41 et 0,43 µM (**Graphique 7**).



### II- SÉRIE 6

La nature du substituant sur le noyau phényle modifie l'activité anti-CYP5. En effet, les dérivés chlorés **94** et **96** (les plus puissants sur CYP19) induisent peu d'activité (% d'inhibition de l'ordre de 60% à 50 µM) alors qu'un groupement fluor, cyano ou hydrogène permet d'obtenir un niveau

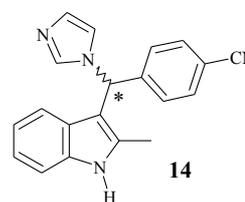
d'activité ( $CI_{50}$ ) compris entre 2,80 et 4,24  $\mu\text{M}$ . Ces composés restent cependant moins actifs que le dazoxiben. Toutefois, la molécule **95**, *N*-méthylée et non substituée sur le phényle ( $X=H$ ) se révèle la plus active avec une  $CI_{50}$  égale à 2,81  $\mu\text{M}$ . (**Graphique 8**).



### III- BILAN

Les inhibiteurs de la série 3 sont plus actifs que ceux de la série 6 et que le dazoxiben sur CYP5. Les deux énantiomères **(+)**14e1 et **(-)**14e2 possèdent donc le meilleur profil pharmacologique pour l'inhibition de CYP19/CYP5 :

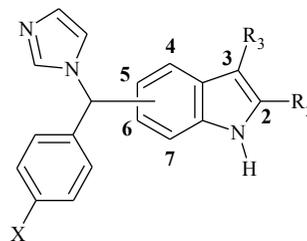
N°	$CI_{50}$ (nM)	
	CYP19	CYP5
<b>(+)</b> 14e1	14,7	410
<b>(-)</b> 14e2	16,2	430



## **C– ACTIVITÉS *IN VITRO* SUR CYP26 ET CYP24**

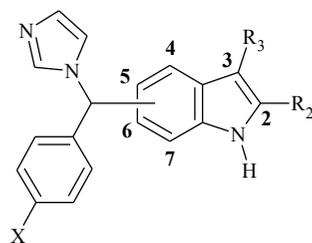
Les **tableaux 9** et **10** regroupent les activités *in vitro* obtenues respectivement sur CYP26 et sur CYP24.

**TABLEAU 9 : INHIBITEURS CYP26**



N°	Site de fixation	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X	CYP26
					CI <sub>50</sub> (μM)
13	3	Me	-	F	0,54
14	3	Me	-	CN	0,75
32	2	-	H	F	0,27
63	5	H	H	Cl	0,65
75	7	H	H	CN	0,85
<b>Kétoconazole</b>					22,00
<b>R1155866</b>					9,00

**TABLEAU 10 : INHIBITEURS CYP24**



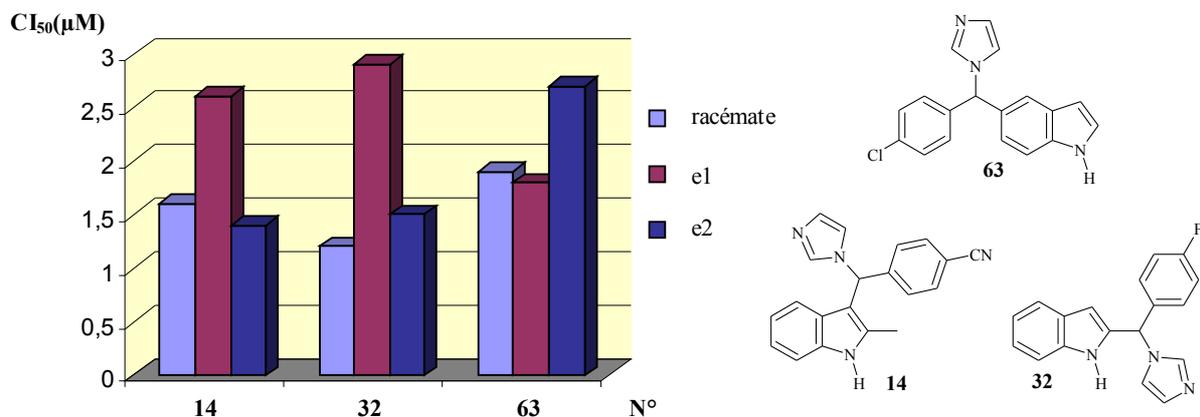
N°	Site de fixation	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X	CYP24
					CI <sub>50</sub> (μM)
<b>14</b>	3	Me	-	CN	1,6
<b>(+)14e1</b>	3	Me	-	CN	2,6
<b>(-)14e2</b>	3	Me	-	CN	0,4
<b>32</b>	2	-	H	F	0,2
<b>(+)32e1</b>	2	-	H	F	2,9
<b>(-)32e2</b>	2	-	H	F	1,5
<b>63</b>	5	H	H	Cl	1,9
<b>(-)63e1</b>	5	H	H	Cl	1,8
<b>(+)63e2</b>	5	H	H	Cl	2,7
<b>Kétoconazole</b>					20,0

## I- INHIBITION DE CYP26

Cinq dérivés imidazolés correspondant aux molécules racémiques les plus actives sur CYP19, en séries 2, 3, 5 et 7 ont été évalués sur l'inhibition du métabolisme de l'acide rétinoïque. Ils s'avèrent que tous ces composés manifestent une activité supérieure à celle des substances de référence, le **KTC** et le **R1155866**. Nos composés sont 10 à 33 fois plus actifs que le **R1155866** avec des  $CI_{50}$  comprises entre 0,27 à 0,85  $\mu\text{M}$  (**R1155866** :  $CI_{50} = 9 \mu\text{M}$ ). Le dérivé fluoré **32**, appartenant à la série 2, possède la  $CI_{50}$  la plus intéressante (0,27  $\mu\text{M}$ ). Des composés triazolés, issus de travaux antérieurs en séries 2 et 3, avaient été évalués sur CYP26 et avaient montré une faible activité inhibitrice : % d'inhibition à 100  $\mu\text{M}$  compris entre 5 et 69% (référence **KTZ** : 70% d'inhibition).<sup>236</sup> Les pharmacomodulations apportées à ces séries ont permis d'améliorer l'activité de nos molécules.

## II- INHIBITION DE CYP24

Trois dérivés imidazolés **14**, **32** et **63** et leurs énantiomères (**e1**, **e2**) ont été testés sur l'inhibition de la CYP24. Tous ces composés possèdent une meilleure activité ( $CI_{50}$  comprises entre 1,2 et 2,9  $\mu\text{M}$ ) que la référence, le **KTZ** ( $CI_{50} = 20 \mu\text{M}$ ). Le dérivé fluoré **32** présente comme sur CYP26 la meilleure activité. La présence d'un carbone asymétrique joue un rôle sur le potentiel d'inhibition et on constate que pour ces trois composés, l'énantiomère lévogyre possède une  $CI_{50}$  similaire à celle du mélange racémique alors que l'énantiomère dextrogyre est moins actif (**Graphique 9**).



**Graphique 9** : Activité anti-CYP24 de racémates et de leurs énantiomères

## III- BILAN

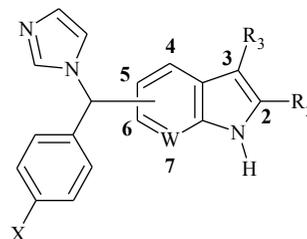
<sup>236</sup> Le Borgne, M. *et al.* J. Enz. Inhib. Med. Chem. **2003**, 18, 155-158.

Ces molécules sont ainsi actives sur trois cibles CYP19, CYP26 et CYP24. Elles pourraient donc intervenir à différents niveaux pour bloquer l'évolution d'un cancer : arrêt de la croissance (inhibition de CYP19, 24, 26), et induction de la différenciation cellulaire et/ou de l'apoptose (inhibition CYP26 et CYP24).

#### **D– ACTIVITÉS ANTIFONGIQUE ET ANTILEISHMANIENNE *IN VITRO***

Le **tableau 11** rassemble les résultats *in vitro* obtenus sur les souches *Candida Albicans* CA980001, *Aspergillus fumigatus* AF980003 et sur le stade promastigote de *Leishmania mexicana*.

TABLEAU 11 : ACTIVITES ANTIFONGIQUE ET ANTILEISHMANIENNE



N°	Site de fixation	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	W	X	<i>Candida albicans</i> (CA980001)	<i>Aspergillus fumigatus</i> (AF980003)	<i>Leishmania mexicana</i> promastigotes
						CI <sub>80</sub> (μM)	CI <sub>80</sub> (μM)	CI <sub>50</sub> (μM)
13	3	Me	-	CH	F	>100	>100	3,40±0,30
92	6	H	H	CH	F	>100	>100	5,80±0,10
119	3	H	-	N	Cl	>100	>100	5,90±0,10
<b>Fluconazole</b>						0,0700±0,0010	-	-
<b>Itraconazole</b>						-	0,60±0,06	-
<b>Kétoconazole</b>						0,0094±0,0004	-	5,65±0,30

Les trois dérivés imidazolés testés **13**, **92** et **119** ne possèdent pas d'activité antifongique puisqu'ils présentent tous des  $CI_{80} > 100 \mu\text{M}$  sur les souches *Candida albicans* CA980001 et *Aspergillus fumigatus* AF980003. La référence, le kétoconazole possède une  $CI_{80}$  de 9,4 nM.

Ces mêmes composés ont été testés sur *Leishmania mexicana* et possèdent une activité inhibitrice. Les dérivés **92** et **119** ont des  $CI_{80}$  comparables à celle du kétoconazole, de l'ordre de 5,6-6  $\mu\text{M}$ . Quant au dérivé **13**, il est 1,66 fois plus actif que le KTZ.

## E– CONCLUSIONS

A la lecture des différents tableaux regroupant l'activité inhibitrice *in vitro* de CYP19, nous pouvons dégager quelques points essentiels sur l'activité de nos molécules :

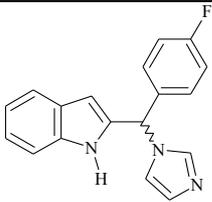
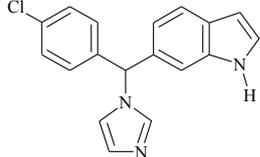
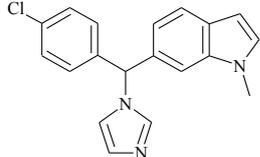
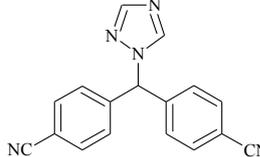
- ✓ l'émergence d'un plus haut niveau d'activité *in vitro* des dérivés imidazolés par rapport aux dérivés triazolés alors que le létrozole et l'anastrozole sont des triazolés. En fait, M. Lang *et al.*<sup>237</sup> ont démontré que le remplacement de l'imidazole par le triazole mène d'une part à une plus faible activité *in vitro* et d'autre part à une plus forte activité *in vivo*.
- ✓ la fixation de la chaîne (aryl)(imidazolyl)méthyle sur le noyau benzénique de l'indole, en position 6 apparaît comme la plus favorable et permet d'obtenir des CI<sub>50</sub> inférieures à 10 nM. Cette position correspond à celle de la chaîne portée par le benzotriazole dans le vorozole.
- ✓ Sur les 4 composés (**14**, **27**, **32**, **63**) séparés par CLHP chirale, deux d'entre eux (**32** et **63**) possèdent un énantiomère qui présente une plus forte activité d'inhibition que le racémate et le second énantiomère.
- ✓ Les substituants fluor et cyano sur le phényle conduisent à des activités semblables dans les séries 2, 3 et 6 alors que dans les autres séries, le cyano est sensiblement plus favorable. Le remplacement par un chlore en séries 5, 6 et 7-azaindole a permis d'obtenir les meilleures activités. Cet halogène n'est pas présent dans les autres séries.

En conclusion, le **tableau 1** regroupe les plus puissants inhibiteurs de l'aromatase issus de ces travaux, avec une chaîne (aryl)(imidazolyl)méthyle portée soit sur le noyau pyrrole, soit sur le noyau benzénique de l'indole.

### Tableau 1

---

<sup>237</sup> Lang, M. *et al.* J. Steroid Biochem. Mol. Biol. **1993**, *44*, 421-428.

N°	Strucutre	CYP19	CYP17
		CI <sub>50</sub> (nM)	% inhibition à 2,5 μM
(+)32e1		6,7	pas d'activité
95		8,7	11
96		8,8	25
Létrozole		25	<10

Toutes nos molécules présentent une excellente sélectivité d'action vis à vis du cytochrome P450 de l'aromatase par rapport à celui de la CYP17.

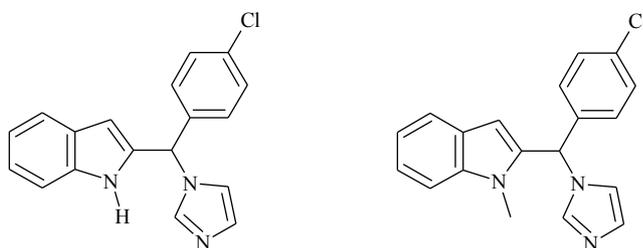


CONCLUSION  
PERSPECTIVES DE RECHERCHE

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Afin de finaliser ces travaux, il conviendrait de :

- ✓ Séparer par CLHP chirale les composés de la série 6 qui possèdent les meilleurs profils pharmacologiques sur CYP19 parmi toutes nos séries.
- ✓ Synthétiser quelques molécules supplémentaires avec la chaîne (aryl)(azolyl)méthyle en position 2 et comportant un atome de chlore sur le noyau phényle. L'azote indolique pourrait être également substitué par un groupement méthyle comme dans le vorozole.

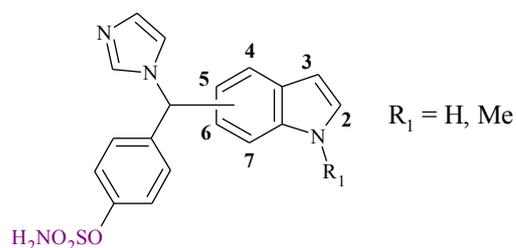
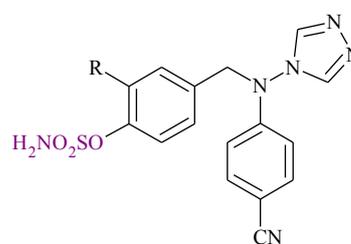
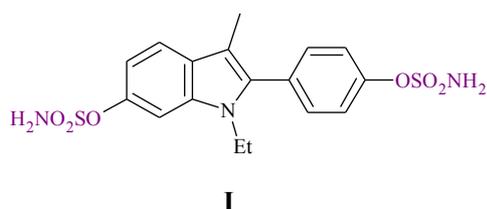


- ✓ Confirmer l'activité anti-CYP5 de nos molécules les plus actives, en les évaluant dans un autre test déterminant simultanément la concentration en  $\text{TxB}_2$  et en  $\text{PGE}_2$  dans le sang. Ces concentrations sont déterminées par une méthode de radio-immunologie. Les inhibiteurs sélectifs de CYP5 diminuent le taux de  $\text{TxB}_2$  tout en augmentant le taux de  $\text{PGE}_2$ .
- ✓ Réaliser des tests supplémentaires de sélectivité d'action sur d'autres enzymes de la stéroïdogénèse (desmolase,  $5\alpha$ -réductase, CYP11B1, CYP11B2...).
- ✓ Réaliser des tests *in vivo* pour les dérivés imidazolés les plus actifs afin d'observer le comportement de nos molécules dans un système dynamique. Ceci permettrait notamment d'étudier leur tolérance et leur profil pharmacocinétique fournissant ainsi des données pour une optimisation structurale

Malgré la très bonne activité de nos molécules comme inhibiteurs de l'aromatase, il existe peu d'avenir pour nos molécules dans cette classe thérapeutique qui est très bien représentée avec le létrozole et l'anastrozole.

C'est pourquoi nous pourrions envisager de réorienter l'activité de nos molécules vers d'autres cibles enzymatiques ou vers d'autres applications thérapeutiques :

- ✓ Développer des inhibiteurs mixtes aromatase/estronne sulfatase qui sont actuellement en devenir. A l'image du dérivé indolique **I**, inhibiteur de STS, synthétisé par T. Golob *et al.*<sup>33b</sup> mais aussi des inhibiteurs mixtes **II** préparés par L.W.L. Woo *et al.*,<sup>25</sup> nous pourrions ajouter un groupement **sulfamate** en position 4 du noyau phényle à nos molécules.



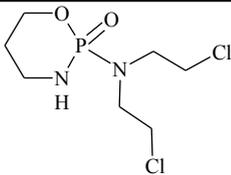
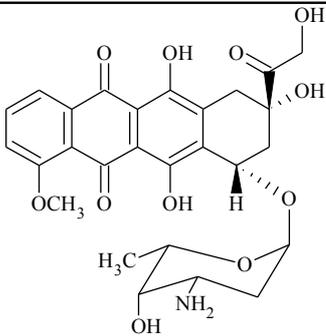
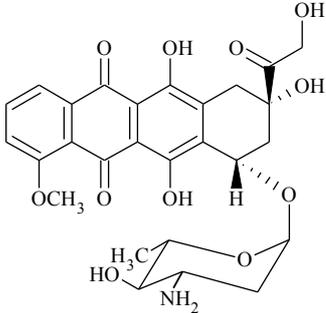
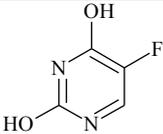
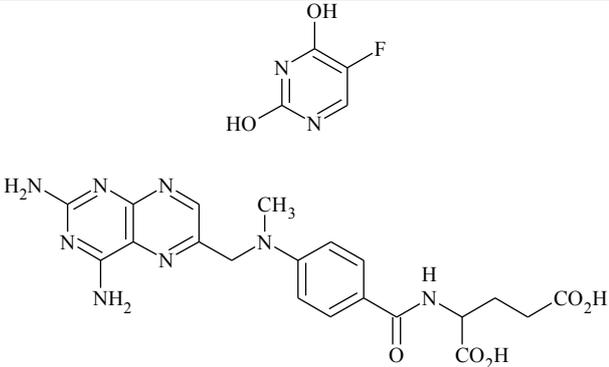
- ✓ Au regard des activités intéressantes de nos composés sur CYP26, il serait judicieux de les tester sur un modèle animal de psoriasis afin de confirmer leur réel potentiel.

# ANNEXES



# ANNEXE 1

## MÉDICAMENTS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

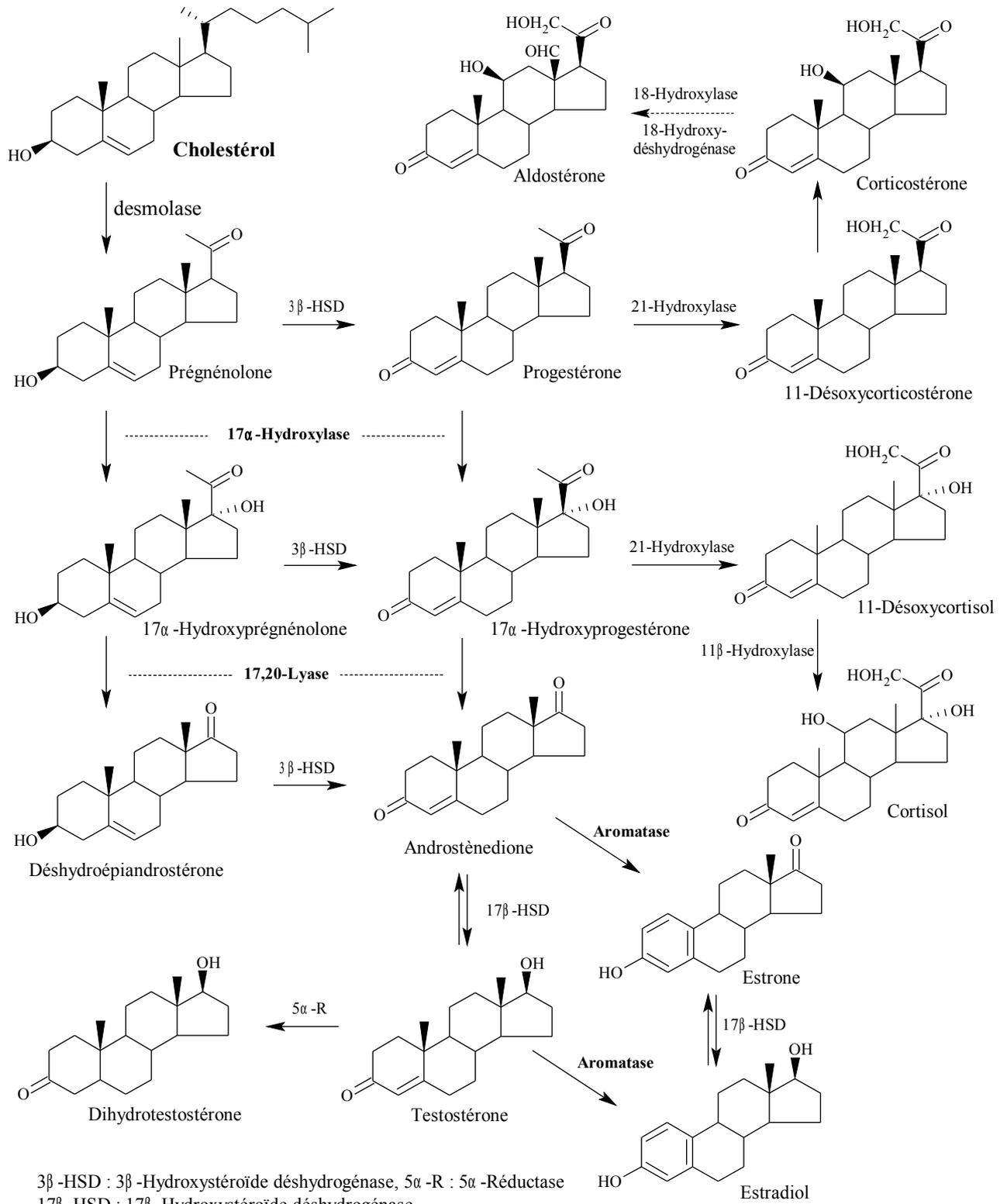
DCI	Spécialités	Structure
<b>Agent alkylant</b>		
cyclophosphamide	Endoxan®	
<b>Anthracyclines</b>		
doxorubicine ou adriamycine	Adriblastine® Doxorubicine®	
épirubicine	Farmorubicine®	
<b>Antimétabolites</b>		
5-fluoro-uracile	Fluoro-uracile ICN	
méthotrexate	Ledertrexate® Méthotrexate®	

<b>Taxanes</b>		
----------------	--	--



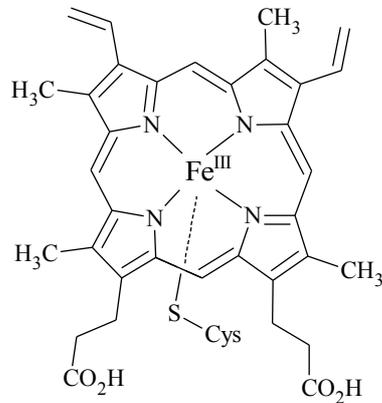
## ANNEXE 2

### STÉROIDOGENÈSE



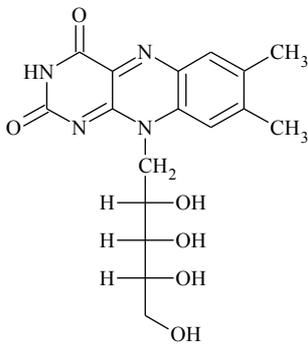
### ANNEXE 3

L'HÈME : NOYAU PORPHYRINE - FER

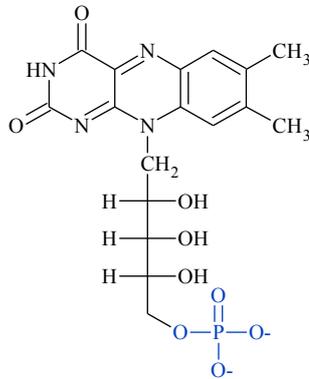


Cys : résidu cystéinyle de l'apoprotéine

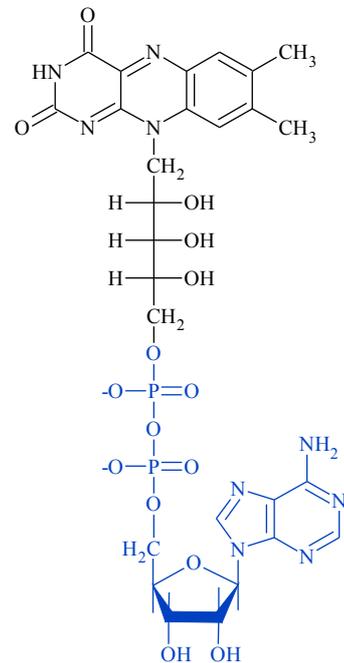
STRUCTURE DE LA FLAVOPROTÉINE FORMÉE DE FMN ET FAD



Riboflavine



FMN : Flavine mononucléotide  
(ou phosphate de riboflavine)



FAD : Flavine adénine dinucléotide

Flavoprotéine

# BIBLIOGRAPHIE



1. Boyle, P.; Ferlay, J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann. Oncol.* **2005**, *16*, 481-488.
2. Trétarre, B.; Guizard, A.V.; Fontaine, D. *BEH* **2004**, *44*, 209-211.
3. Adresse internet : <http://www.cancerdusein.org>
4. Puddu, M.; Tafforeau, J. Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans. Etat des connaissances et données disponibles pour le développement d'une politique de santé en Belgique. *IPH/EPI reports* **2004**, *2005-001*, 1-245.  
Adresse internet : [http://www.iph.fgov.be/epidemiologie/epiftr/crospfr/sein\\_fr.pdf](http://www.iph.fgov.be/epidemiologie/epiftr/crospfr/sein_fr.pdf)
5. Hugues-Davies, L.; Huntsman, D.; Ruas, M.; Fuks, F.; Bye, J.; Chin, S-F.; Milner, J.; Brown, L.A.; Hsu, F.; Gilks, B.; Nielsen, T.; Schulzer, M.; Chia, S.; Ragaz, J.; Cahn, A.; Linger, L.; Ozdag, H.; Cattaneo, E.; Jordanova, E.S.; Schuurin, E.; Yu, D.S.; Venkitaraman, A.; Ponder, B.; Doherty, A.; Aparicio, S.; Bentley, D.; Theillet, C.; Ponting, C.P.; Caldas, C.; Kouzarides, T. *EMSY* Links the BRCA2 Pathway to Sporadic Breast Ovarian Cancer. *Cell* **2003**, *115*, 523-535.
6. Smith-Warner, S.A.; Spiegelman, D.; Yaun, S.S.; Van Den Brandt, P.A.; Folsom, A.R.; Goldbohm, R.A.; Graham, S.; Holmberg, L.; Howe, G.R.; Marshall, J.R.; Miller, A.B.; Potter, J.D.; Speizer, F.E.; Willett, W.C.; Wolk, A.; Hunter, D.J. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* **1998**, *279*, 535-540.
7. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer-collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br. J. Cancer* **2002**, *87*, 1234-1245.
8. Den Tonkelaar, I. Gynecology and breast cancer. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2000**, *92*, 179-181.
9. Cho, E.; Spiegelman, D.; Hunter, D.J.; Chen, W.Y.; Stampfer, M.J.; Colditz, G.A.; Willett, W.C. *J. Natl. Cancer Inst.* **2003**, *95*, 1079-1085.
10. Adresse internet : <http://www.afssaps.sante.fr>
11. Adresse internet : <http://www.iarc.fr>
12. Terry, M.B.; Gammon, M.D.; Zhang, F.F.; Tawfik, H.; Teitelbaum, S.L.; Britton, J.A.; Subbaramaiah, K.; Dannanberg, A.J.; Neugut, A.I. Association of Frequency and Duration of Aspirin Use and Hormone Receptor Status With Breast Cancer Risk. *JAMA* **2004**, *291*, 2433-2440.
13. Miller, W.R. Biological rationale for endocrine therapy in breast cancer. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **2004**, *18*, 1-32.

14. Beaston, G.T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* **1896**, *2*, 104-107.
15. Brodie, A.M.H.; Njar, V.C.O. Aromatase inhibitors and their application in breast cancer treatment. *Steroids* **2000**, *65*, 171-179.
16. De Crémoux, P.; Diéras, V.; Poupon, M-F.; Magdelénat, H.; Signal-Zafrani, B.; Fourquet, A.; Pierga, J-Y. Le tamoxifène et les inhibiteurs d'aromatase dans le traitement des cancers du sein : aspects pharmacologiques et cliniques. *Bull. Cancer* **2004**, *91*, 917-927.
17. Hamilton, A.; Volm, M. Nonsteroidal and Steroidal Aromatase Inhibitors in Breast Cancer. *Oncology* **2001**, *15*, 965-972.
18. Brodie, A. Aromatase inhibitors in breast cancer. *Trends Endocrinol. Metab.* **2002**, *13*, 61-65.
19. Wood, P.M.; Woo, L.W.L.; Humphreys, A.; Chander, S.K.; Purohit, A.; Reed, M.J.; Potter, B.V.L. A letrozole-based dual aromatase-sulphatase inhibitor with in vivo activity. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2005**, *94*, 123-130.
20. (a) Chetrite, G.S.; Cortes-Prieto, J.; Philippe, J.C.; Wright, F.; Pasqualini, J.R. Comparison of estrogen concentrations, estrone sulfatase and aromatase activities in normal, and in cancerous, human breast tissues. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2000**, *72*, 23-27. (b) Geisler, J. Breast cancer tissue estrogens and their manipulation with aromatase inhibitors and inactivators. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2003**, *86*, 245-253.
21. Santen, R.J.; Martel, J.; Hoagland, M.; Naftolin, F.; Roa, L.; Harada, N.; Hafer, L.; Zaino, R.; Santner, S.J. Stromal Spindle Cells Contain Aromatase in Human Breast Tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1994**, *79*, 627-632.
22. Yue, W.; Wang, J-P.; Hamilton, C.J.; Demers, L.M.; Santen, R.J. *In Situ* Aromatization Enhances Breast Tumor Estradiol Levels and Cellular Proliferation. *Cancer Res.* **1998**, *58*, 927-932.
23. (a) Pasqualini, J.R.; Gelly, C.; Nguyen, B-L.; Vella, C. Importance of Estrogen Sulfates in Breast Cancer. *J. Steroid Biochem.* **1989**, *34*, 155-163. (b) Pasqualini, J.R.; Chetrite, G.S. Recent insight on the control of enzymes involved in estrogen formation and transformation in human breast cancer. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2005**, *93*, 221-236.
24. Ahmed, S.; Owen C.P.; James, K.; Sampson, L.; Patel, C.K. Review of Estrone Sulfatase and its Inhibitors-An Important New Target Against Hormone Dependent Breast Cancer. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 263-273.

25. Woo, L.W.L.; Sutcliffe, O.B.; Bibert, C.; Grasso, A.; Chander, S.K.; Purohit, A.; Reed, M.J.; Potter, B.V.L. First Dual Aromatase-Steroid Sulfatase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3193-3196.
26. Lønning, P.E. Aromatase inhibitors in breast cancer. *Endocr. Relat. Cancer* **2004**, *11*, 179-189.
27. Clippe, C.; Trillet-Lenoir, V.; Freyer, G. Traitements des cancers. Chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie. La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade. *Rev. Prat.* **2003**, *53*, 187-198.
28. Cohen, Y. *Abrégés de Pharmacologie*; Masson: Paris, **1997**; pp 437.
29. Howell, S.J.; Johnston, S.R.D.; Howell, A. The use of selective estrogen receptor modulators and selective estrogen receptor down-regulators in breast cancer. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **2004**, *18*, 47-66.
30. Meegan, M.J.; Lloyd, D.G. Advances in the Science of Estrogen Receptor Modulation. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 181-210.
31. Adresse internet : [http://www.asco.org/ac/1,1003,\\_12-022138,00.asp](http://www.asco.org/ac/1,1003,_12-022138,00.asp)
32. Poirier, D. Inhibitors of 17 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenases. *Curr. Med. Chem.* **2000**, *10*, 453-477.
33. (a) Billich, A.; Nussbaumer, P.; Lehr, P. Stimulation of MCF-7 breast cancer cell proliferation by estrone sulfate and dehydroepiandrosterone sulfate: inhibition by novel non-steroidal steroid sulfatase inhibitors. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2000**, *73*, 225-235. (b) Golob, T.; Liebl, R.; von Angerer, E. Sulfamoyloxy-Substituted 2-Phenylindoles: Antiestrogen-Based Inhibitors of the Steroid Sulfatase in Human Breast Cancer Cells. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3941-3953. (c) Purohit, A.; Woo, L.W.L.; Chander, S.K.; Newman, S.P.; Ireson, C.; Ho, Y.; Grasso, A.; Leese, P.P.; Potter, B.V.L.; Reed, M.J. Steroid sulphatase inhibitors for breast cancer therapy. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2003**, *86*, 423-432.
34. Santen, R.J. Inhibition of aromatase: insights from recent studies. *Steroids* **2003**, *68*, 559-567.
35. Howell, A.; Buzdar, A. Are aromatase inhibitors superior to antiestrogens? *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2005**, *93*, 237-247.
36. Kerbrat, P.; Lefeuvre, C. Aromatase inhibitors: a review of clinical trials. *Bull. Cancer* **2000**, *87*, 31-40.
37. Lucchi-Angellier, E. Hormonothérapies et cancers du sein : mise au point. *Rev. Med. Interne* **2001**, *22*, 1213-1224.

38. Lo, S.; Johnston, S.R.D. Novel systemic therapies for breast cancer. *Surg. Oncol.* **2003**, *12*, 277-287.
39. Auvray, P.; Bichat, F.; Genne, P. Evaluation préclinique de l'activité antitumorale des inhibiteurs de l'aromatase. *Bull. Cancer* **2000**, *87*, 7-22.
40. Backes, W.L.; Kelley, R.W. Organization to multiple cytochrome P450s with NADPH-cytochrome P450 reductase in membranes. *Pharmacol. Ther.* **2003**, *98*, 221-233.
41. Laughton, C.A.; Zvelebil, M.J.J.M.; Neidle, S. A Detailed Molecular Model for Human Aromatase. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1993**, *44*, 399-407.
42. Graham-Lawrence, S.; Amarneh, B.; White, R.E.; Peterson, J.A.; Simpson, E.R. A three-dimensional model of aromatase cytochrome P450. *Protein Sci.* **1995**, *4*, 1065-1080.
43. Kao, Y-C.; Cam, L.L.; Laughton, C.A.; Zhou, D.; Chen, S. Binding Characteristics of Seven Inhibitors of Human Aromatase: A Site-directed Mutagenesis Study. *Cancer Res.* **1996**, *56*, 3451-3460.
44. Logé, C.; Le Borgne, M.; Marchand, P.; Robert, J-M.; Le Baut, G.; Palzer, M.; Hartmann, R.W. Three-Dimensional Model of Cytochrome P450 Human Aromatase. *J. Enz. Inhib. Med. Chem.* **2005**, sous presse.
45. Oh, S.S.; Robinson, C.H. Mechanism of Human Placental Aromatase: A New Active Site Model. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1993**, *44*, 389-397.
46. Brodie, A.M.H.; Njar, V.C.O. Aromatase Inhibitors in Advanced Breast Cancer: Mechanism of Action and Clinical Implications. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1998**, *66*, 1-10.
47. (a) Akhtar, M.; Njar, V.C.O.; Wright, J.N. Mechanistic Studies on Aromatase and Related C-C Bond Cleaving P-450 Enzymes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1993**, *44*, 375-383. (b) Covey, D.F.; Carrell, H.L.; Beusen, D.D. Metabolism of 19-methyl substituted steroids and a proposal for the third aromatase monooxygenation. *Steroids* **1987**, *50*, 363-374. (c) Korzekwa, K.R.; Trager, W.F.; Smith, S.J.; Asawa, Y.; Gillette, J.R. Theoretical Studies on the Mechanism of Conversion of Androgens to Estrogens by Aromatase. *Biochemistry* **1991**, *30*, 6155-6162. (d) Korzekwa, K.R.; Trager, W.F.; Mancewicz, J.; Osawa, Y. Studies on the Mechanism of Aromatase and Other Cytochrome P450 Mediated Deformylation Reactions. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1993**, *44*, 367-373. (e) Ahmed, S. The Mechanism of P-450 Enzyme-Aromatase; A Molecular Modelling Perspective for the Removal of the C(19) Methyl and Aromatisation of the Steroid A Ring. *J. Enz. Inhib.* **1997**, *12*, 59-70.
48. Recanatini, M.; Cavalli, A.; Valenti, P. Nonsteroidal Aromatase Inhibitors: Recent Advances. *Med. Res. Rev.* **2002**, *22*, 282-304.

49. Séraldini, G-E.; Moslemi, S. Aromatase inhibitors: past, present, and future. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2001**, *178*, 117-131.
50. Cole, P.A.; Robinson, C.H. Mechanism and Inhibition of Cytochrome P-450 Aromatase. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2933-2942.
51. Lombardi, P.; The Irreversible Inhibition of Aromatase (Oestrogen Synthetase) by Steroidal Compounds. *Curr. Pharm. Des.* **1995**, *1*, 23-50.
52. Wouters, W.; Van Ginckel, R.; Krekels, M.; Bowden, C.; De Coster, R. Pharmacology of vorozole. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1993**, *44*, 617-621.
53. Whomsley, R.; Fernandez, E.; Nicholls, P.J.; Smith, H.J.; Lombardi, P.; Pestillini, V. Substituted 1-[Benzofuran-2-yl]-phenylmethyl]-imidazoles as Potent Inhibitors of Aromatase *in vitro* and In Female Rats *in vivo*. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1993**, *44*, 675-676.
54. Khodarahmi, G.A.; Smith, H.J.; Nicholls, P.J.; Ahmadi, M. Enantioselectivity of Some 1-(Benzofuran-2-yl)-1-(1-*H*-imidazol-1-yl) Alkanes as Inhibitors of P450<sub>Arom</sub>. *J. Pharm. Pharmacol.* **1998**, *50*, 1321-1330.
55. Vinh, T.K.; Ahmadi, M.; Lopez Delgado, P.O.; Fernandez Perez, S.; Walters, H.M.; Smith, H.J.; Nicholl, P.J.; Simons, C. 1-[(Benzofuran-2-yl)phenylmethyl]-Triazoles and -Tetrazoles – Potent Competitive Inhibitors of Aromatase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2105-2108.
56. Muratori, M. J.; Lippi, A.; Mancina, R.; Iafrate, E.M.; Cirillo, R.; Lopez, G.; Bigioni, M.; Maggi, M.; Criscuoli, M.; Maggi, C.A. Pharmacological profile of MEN 11066, a novel potent and selective aromatase inhibitor. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2003**, *84*, 503-512.
57. Owen, C.P.; Nicholls, P.J.; Smith, H.J.; Whomsley, R. Inhibition of Aromatase (P450<sub>Arom</sub>) by some 1-(Benzofuran-2-ylmethyl)imidazoles. *J. Pharm. Pharmacol.* **1999**, *51*, 427-433.
58. Watcher, G.A.; Hartmann, R.W.; Sergejew, T.; Grün, G.L.; Ledergerber, D. Tetrahydronaphthalenes: Influence of Heterocyclic Substituents on Inhibition of Steroidogenic Enzymes P450 arom and P450 17. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 834-841.
59. Hartmann, R.W.; Frotscher, M.; Ledergerber, D.; Wachter, G.A.; Grün, G.L.; Sergejew, T. Synthesis and evaluation of azole-substituted tetrahydronaphthalenes as inhibitors of P450 arom, P450 17, and P450 TxA2. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1996**, *329*, 251-261.
60. Hartmann, R.W.; Bayer, H.; Grün, G.; Sergejew, T.; Bartz, U.; Mitrenga, M. Pyridyl-Substituted Tetrahydrocyclopropa[*a*]naphthalenes: Highly Active and Selective Inhibitors of P450 arom. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2103-2111.

61. Jacobs, C.; Frotscher, M.; Dannhardt, G.; Hartmann, R.W. 1-Imidazolyl(alkyl)-Substituted Di- and Tetrahydroquinolines and Analogues: Syntheses and Evaluation of Dual Inhibitors of Thromboxane A2 Synthase and Aromatase. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1841-1851.
62. Le Bail, J.C.; Laroche, T.; Marre-Fournier, F.; Habrioux, G. Aromatase and 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase inhibition by flavonoids. *Cancer Lett.* **1998**, *133*, 101-106.
63. Pouget, C.; Fagnere, C.; Basly, J-P.; Habrioux, G.; Chulia, A-J. New Aromatase Inhibitors. Synthesis and Inhibitory Activity of Pyridinyl-Substituted Flavanone Derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1059-1061.
64. Pouget, C.; Yahiaoui, S.; Fagnere, C.; Habrioux, G.; Chulia, A.J. Synthesis and biological evaluation of 4-imidazolylflavans as nonsteroidal aromatase inhibitors. *Bioorg. Chem.* **2004**, *32*, 494-503.
65. Recanatini, M.; Bisi, A.; Cavalli, A.; Belluti, F.; Gobbi, S.; Rampa, A.; Valenti, P.; Palzer, M.; Paluszczak, A.; Hartmann, R.W. A New Class of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors: Design and Synthesis of Chromone and Xanthone Derivatives and Inhibition of the P450 Enzymes Aromatase and 17 $\alpha$ -Hydroxylase/C17,20-Lyase. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 672-680.
66. Leonetti, F.; Favia, A.; Rao, A.; Aliano, R.; Paluszczak, A.; Hartmann, R.W.; Carotti, A. Design, Synthesis, and 3D QSAR of Novel Potent and Selective Aromatase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6792-6803.
67. Nativelle-Serpentini, C.; Moslemi, S.; Yous, S.; Park, C.H.; Lesieur, D.; Sourdain, P.; Séralini, G-E. Synthesis and Evaluation of Benzoxazolinonic Imidazoles and Derivatives as Non-steroidal Aromatase Inhibitors. *J. Enz. Inhib. Med. Chem.* **2004**, *19*, 119-127.
68. (a) Auvray, P.; Moslemi, S.; Sourdain, P.; Galopin, S.; Séralini, G-E.; Enguehard, C.; Dallemagne, P.; Bureau, R.; Sonnet, P.; Rault, S. Evidence for new non-steroidal human aromatase inhibitors and comparison with equine aromatase inhibition for an understanding of the mammalian active site. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 451-462.  
(b) Sonnet, P.; Guillon, J.; Enguehard, C.; Dallemagne, P.; Bureau, R.; Rault, S. Design and Synthesis of A New Type of Non Steroidal Human Aromatase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1041-1044. (c) Auvray, P.; Sourdain, P.; Moslemi, S.; Séralini, G-E.; Sonnet, P.; Enguehard, C.; Guillon, J.; Dallemagne, P.; Bureau, R.; Rault, S. MR 20492 and MR 20494: two indolizinone derivatives that strongly inhibit human aromatase. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1999**, *70*, 59-71.

69. Sonnet, P.; Dallemagne, P.; Guillon, J.; Enguehard, C.; Stiebing, S.; Tanguy, J.; Bureau, R.; Rault, S.; Auvray, P.; Moslemi, S.; Sourdain, P.; Séralini, G-E. New Aromatase Inhibitors. Synthesis and Biological Activity of Aryl-Substituted Pyrrolizine and Indolizine Derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 945-955.
70. Hartmann, R.W.; Bayer, H.; Grün, G. Aromatase Inhibitors. Syntheses and Structure-Activity Studies of Novel Pyridyl-Substituted Indanones, Indans, and Tetralins. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1275-1281.
71. Karjalainen, A.; Kalapudas, A.; Södervall, M.; Pelkonen, O.; Lammintausta, R. Synthesis of new potent and selective aromatase inhibitors based on long-chained diarylalkylimidazole and diarylalkyltriazole molecule skeletons. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2000**, *11*, 109-131.
72. Okada, M.; Yoden, T.; Kawaminami, E.; Shimada, Y.; Kudoh, M.; Isomura, Y.; Shikama, H.; Fujikura, T. Studies Aromatase Inhibitors. I. Synthesis and Biological Evaluation of 4-Amino-4*H*-1,2,4-triazole Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1871-1879.
73. Okada, M.; Yoden, Y.; Kawaminami, E.; Shimada, Y.; Kudoh, M.; Isomura, Y. Studies on Aromatase Inhibitors. II. Synthesis and Biological Evaluation of 1-Amino-1*H*-1,2,4-triazole Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 333-337.
74. Fürstner, A.; Jumban, D.N.; Seidel, G. Syntheses of Zindoxifene and Analogues by Titanium-Induced Oxo-Amide Coupling. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1125-1130.
75. (a) Le Borgne, M.; Marchand, P.; Duflos, M.; Delevoye-Seiller, B.; Piessard-Robert, S.; Le Baut, G.; Hartmann, R.W.; Palzer, M. Synthesis and *In Vitro* Evaluation of 3-(1-Azolylmethyl)-1*H*-indoles and 3-(1-Azoly-1-phenylmethyl)-1*H*-indoles as Inhibitors of P450 arom. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1997**, *330*, 141-145. (b) Le Borgne, M. Dérivés indoliques à activités anti-inflammatoire ou antitumorale. *Thèse de Doctorat*, Université de Nantes, **1997**. (c) Marchand, P.; Le Borgne, M.; Duflos, M.; Robert-Piessard, S.; Le Baut, G.; Ahmadi, M.; Hartmann, R.W.; Palzer, M. 3-(Azolylmethyl)-1*H*-indoles as Selective P450 Aromatase Inhibitors. *Pharm. Pharmacol. Commun.* **1998**, *4*, 211-218.
76. Le Borgne, M.; Marchand, P.; Delevoye-Seiller, B.; Robert, J-M.; Le Baut, G.; Hartmann, R.W.; Palzer, M. New Selective Nonsteroidal Aromatase Inhibitors: Synthesis and Inhibitory Activity of 2, 3 or 5-( $\alpha$ -Azolybenzyl)-1*H*-indoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *333*, 333-336.
77. Lézé, M-P.; Le Borgne, M.; Marchand, P.; Loquet, D.; Kogler, M.; Le Baut, G.; Paluszczak, A.; Hartmann, R.W. 2- and 3-[(Aryl)(azoly)methyl]indoles as Potential Non-steroidal Aromatase Inhibitors. *J. Enz. Inhib. Med. Chem.* **2004**, *19*, 549-557.

78. Marchand, P.; Le Borgne, M.; Palzer, M.; Le Baut, G.; Hartmann, R.W. Preparation and Pharmacological Profile of 7-( $\alpha$ -Azolylbenzyl)-1*H*-indoles and Indolines as New Aromatase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1553-1555.
79. Frick, U.; Simchen, G. Elektrophile Silylierung elektronenreicher Heteroaromaten. *Synthesis* **1984**, 929-930.
80. Majchrzak, M.W.; Simchen, G. Eine neue Methode zur Synthese 3-substituierter Indole durch *ipso*-Substitution. *Synthesis* **1986**, 956-958.
81. (a) Buu-Hoï, N.P.; Hoân, N.; Khôi, N.H. Potential nitrogen-heterocycle carcinogens. Part IV. Synthesis of 2,3-benzocarbazoles and indenoindoles. *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 131-134. (b) Buu-Hoï, N.P.; Bisagni, E.; Royer, R.; Routier, C. Oxygen Heterocycles. Part VII. Spasmolytic Ketones in the Benzofuran Series, and Related Compounds. *J. Chem. Soc.* **1957**, 625-628.
82. Sanchez, J.P.; Parcell, R.F. The Synthesis of a Series of ( $\alpha$ -Amino)indo-3-yl Ketones. *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, *25*, 469-474.
83. Bell, M.R.; D'Ambra, T.E.; Kumar, V.; Eissenstat, M.A.; Herrmann, J.L.; Wetzel, J.R.; Rosi, D.; Pillion, R.E.; Daum, S.J.; Hlasta, D.J.; Kullnig, R.K.; Ackerman, J.H.; Haubrich, D.R.; Luttinger, D.A.; Baizman, E.R.; Miller, M.S.; Ward, S.J. Antinociceptive (Aminoalkyl)indoles. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1099-1110.
84. Reinecke, M.G.; Johnson, H.W.; Sebastian, J.F. On the structure of the indole Grignard reagent. *Tetrahedron Lett.* **1963**, *18*, 1183-1187.
85. Sundberg, R.J. *The Chemistry of Indoles*; Academic Press: New York, **1970**; pp 20-21.
86. Powers, J.C.; Meyer, W.P.; Parsons, T.G. Protonation of the Indole Grignard Reagent and Other Organometallic Derivatives of Indole. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *89*, 5812-5820.
87. Yang, C.X.; Patel, H.H.; Ku, Y-Y. The use of Lewis acid in the reaction of zinc salts of indoles and acyl chloride. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 2125-2132.
88. Bergman, J.; Venemalm, L. Acylation of the zinc salt of indole. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6061-6066.
89. Anthony, W.C. Novel Synthesis of Heterocyclic Ketones. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 2049-2053.
90. Ketcha, D.M.; Gribble, G.W. A Convenient Synthesis of 3-Acylindoles via Friedel-Crafts Acylation of 1-(Phenylsulfonyl)indole. A new route to Pyridocarbazole-5,11-quinones and Ellipticine. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5451-5457.

91. (a) Sawada, K.; Okada, S.; Kuroda, A.; Watanabe, S.; Sawada, Y.; Tanaka, H. 4-(Benzoylindoliziny)butyric Acids; Novel Nonsteroidal Inhibitors of Steroid 5 $\alpha$ -Reductase. III. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 799-813. (b) Okada, S.; Sawada, K.; Kayakiri, N.; Saitoh, Y.; Tanaka, H.; Hashimoto, M. Indole Derivatives. Brevet EP 0458207A2.
92. Okauchi, T.; Itonaga, M.; Minami, T.; Owa, T.; Kitoh, K.; Yoshino, H. A General Method for Acylation of Indoles at the 3-Position with Acyl Chlorides in the Presence of Dialkylaluminium Chloride. *Org. Lett.* **2000**, *10*, 1485-1487.
93. Ottoni, O.; de V.F. Neder, A.; Dias, A.K.B.; Cruz, R.P.A.; Aquino, L.B. Acylation of Indole under Friedel-Crafts Conditions—An Improved Method To Obtain 3-Acylindoles Regioselectively. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1005-1007.
94. Nagarajan, R.; Perumal, P.T. InCl<sub>3</sub> and In(OTf)<sub>3</sub> catalyzed reactions: synthesis of 3-acetylindoles, bis-indolylmethane and indolylquinoline derivatives. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1229-1232.
95. Earle, M.J.; McCormac, P.B.; Seddon, K.R. The first yield green route to a pharmaceutical in a room temperature ionic liquid. *Green Chem.* **2000**, *2*, 261-262.
96. Yeung, K-S.; Farkas, M.E.; Qiu, Z.; Yang, Z. Friedel-Crafts acylation of indoles in acidic imidazolium chloroaluminate ionic liquid at room temperature. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5793-5795.
97. Tani, M.; Aoki, T.; Ito, S.; Matsumoto, S.; Hideshima, M.; Fukushima, K.; Nozawa, R.; Maeda, T.; Tashiro, M.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y. Synthetic Studies on Indoles and Related Compounds. XXV. The Friedel-Crafts Acylation of Ethyl 1*H*-Indole-2-carboxylate. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 3261-3267.
98. Murakami, Y.; Tani, M.; Tanaka, K.; Yokoyama, Y. Synthetic Studies on Indoles and Related Compounds. XV. An Unusual Acylation of Ethyl Indole-2-carboxylate in the Friedel-Crafts Acylation. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 2023-2035.
99. Miki, Y.; Hachiken, H. Synthesis and Diels-Alder Reaction of 4-Benzyl-1-*tert*-butyldimethylsiloxy-4*H*-furo[3,4-*b*]indole: Synthesis of Murrayaquinone-A. *Synlett* **1993**, 333-334.
100. Miki, Y.; Tada, Y.; Yanase, N.; Hachiken, H.; Matsushita, K. Reaction of Indole-2,3-dicarboxylic Anhydride with (3-Bromo-4-pyridyl)triisopropyltitanium: Synthesis of Ellipticine. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7753-7754.
101. Miki, Y.; Tsuzaki, Y.; Kai, C.; Hachiken, H. Synthesis of 2- and 3-benzoylindoles by Friedel-Crafts reaction of indole-2,3-dicarboxylic anhydrides with anisoles. *Heterocycles* **2002**, *57*, 1635-1643.

102. Katritzky, A.R.; Suzuki, K.; Singh, S.K.; He, H-Y. Regiospecific C-Acylation of Pyrroles and Indoles Using N-Acylbenzotriazoles. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5720-5723.
103. Katritzky, A.R.; He, H-Y.; Suzuki, K. N-Acylbenzotriazoles: Neutral Acylating Reagents for the Preparation of Primary, Secondary and Tertiary amides. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8210-8213.
104. Stütz, P.; Stadler, P.A. 3-Alkylated and 3-acylated indoles from a common precursor: 3-benzylindole and 3-benzoylindole. *Org. Synth. Coll. Vol. VI*; John Wiley & Sons: New York, **1988**; pp 109-114.
105. Sakamoto, T.; Nagano, T.; Kondo, Y.; Yamanaka, H. Condensed Heteroaromatic Ring Systems; XVII: Palladium-Catalyzed Cyclization of  $\beta$ -(2-Halophenyl)amino Substituted  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones and Esters to 2,3-Disubstituted Indoles. *Synthesis* **1990**, 215- 218.
106. Heeres, J.; Backx, L.J.J.; Mostmans, J.H.; Van Cutsem, J. Antimycotic Imidazoles. Part 4. Synthesis and Antifungal Activity of Ketoconazole, a New Potent Orally Active Broad-Spectrum Antifungal Agent. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1003-1005.
107. Rotsein, D.M.; Kertesz, D.J.; Walker, K.A.M.; Swinney, D.C Stereoisomers of Ketoconazole: Preparation and Biological Activity. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2818-2825.
108. Jones, C.D.; Winter, M.A.; Hirsch, K.S.; Stamm, N.; Taylor, H.M.; Holden, H.E.; Davenport, J.D.; Krumkalns, E.V.; Suhr, R.G. Estrogen Synthetase Inhibitors. 2. Comparison of the in Vitro Aromatase Inhibitory Activity for a Variety of Nitrogen Heterocycles Substituted with Diarylmethane or Diarylmethanol Groups. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 416-429.
109. Hartmann, R.W.; Paluszczak, A.; Lacan, F.; Ricci, F.; Ruzziconi, R. CYP17 and CYP19 Inhibitors. Evaluation of Fluorine Effects on the Inhibiting Activity of Regioselectively Fluorinated 1-(Naphthalen-2-ylmethyl)imidazoles. *J. Enz. Inhib. Med. Chem.* **2004**, *19*, 145-155.
110. Raeymaekers, A.H.M.; Freyne, E.J.E.; Van Gelder, J.L.H.; Venet, M.G. (1H-azol-1-ylméthyl)substituted benzotriazole derivatives. Brevet EP 0293978.
111. De Knaep, A.G.M.; Vandendriessche, A.M.J.; Daemen, D.J.E.; Dingenen, J.J.; Laenen, K.D.; Nijs, R.L.; Pauwels, F.L.J.; Van den Heuvel, D.F.; Van der Eycken, F.J.; Vanierschot, R.W.E.; van Laar, G.M.L.W.; Verstappen, W.L.A.; Willemsens, B.L.A. Development Summary towards a Manufacturable Process for R83842 [(S)-6-[4-chlorophenyl](1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1-methyl-1H-benzotriazole]. *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4*, 162-166.

112. Kato, A.; Ikeda, Y.; Sugita, N.; Nitta, T.; Enari, H.; Kashima, A.; Konno, M.; Niimura, K. Aromatase Inhibitors: Synthesis, Biological Activity, and Structure of 1,2-Imidazolylmethylcyclopentanol Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 2152-2158.
113. Hasegawa, T.; Yoshida, K.; Hachiya, K.; Miyazaki, M.; Tsuruta, H.; Nambu, F.; Ohuchida, S.; Kawamura, M. Synthesis of a Novel Class of Water-Soluble and Bioavailable Antioxidants: 5-Hydroxycoumaran Derivatives Possessing Imidazole Group. *Synlett* **1997**, 511-512.
114. Staab, H.A. New Methods of Preparative Organic Chemistry IV. Syntheses Using Heterocyclic Amides (Azolides). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 351-367.
115. Loozen, H.J.J.; Drouen, J.J.M.; Piepers, O. Thermal Decarboxylation of *N*-Alkoxy-carbonylimidazoles. An Improved and Convenient Procedure for *N*-Alkylation of Imidazoles. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3279-3280.
116. Massa, S.; Di Santo, R.; Retico, A.; Artico, M.; Simonetti, N.; Fabrizi, G.; Lamba, D. Antifungal agents. 1. Synthesis and antifungal activities of estrogen-like imidazole and triazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 495-502.
117. Freyne, E.; Raeymaekers, A.; Venet, M.; Sanz, G.; Wouters, W.; De Coster, R.; Van Wauwe, J. Synthesis of Liazal<sup>TM</sup>, a Retinoic Acid Metabolism Blocking Agent (RAMBA) with Potential Clinical Applications in Oncology and Dermatology. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 267-272.
118. Zhuang, Y.; Wachall, B.G.; Hartmann, R.W. Novel Imidazolyl and Triazolyl Substituted Biphenyl Compounds: Synthesis and Evaluation as Nonsteroidal Inhibitors of Human 17 $\alpha$ -Hydroxylase-C17,20-Lyase (P450 17). *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1245-1252.
119. Yahiaoui, S.; Pouget, C.; Fagnere, C.; Champavier, Y.; Habrioux, G.; Chulia, A.J. Synthesis and evaluation of 4-triazolylflavans as new aromatase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5215-5218.
120. Tottleben, M.J.; Freeman, J.P.; Szmuszkovicz, J. Imidazole Transfer from 1,1'-Carbonylimidazole and 1,1'-(Thiocarbonyl)diimidazole to Alcohols. A New Protocol for the Conversion of Alcohols to Alkylheterocycles. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7319-7323.
121. Njar, V.C.O. High-Yield Synthesis of Novel Imidazoles and Triazoles from Alcohols and Phenols. *Synthesis* **2000**, *14*, 2019-2028.
122. Njar, V.C.O.; Nnane, I.P.; Brodie, AMH. Potent Inhibition of Retinoic Acid Metabolism Enzyme(s) by Novel Azolyl Retinoids. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1905-1908.

123. March, J. *Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms, and structure*, 4<sup>th</sup> Ed.; John Wiley & Sons: New York, **1992**; pp 326-327.
124. Fischer, W. Can *N*-Alkyl- and *N*-Arylimidazoles be Prepared Directly from Alcohols and Phenols with *N,N'*-Carbonyldiimidazole? *Synthesis* **2002**, *1*, 29-30.
125. Tang, Y.; Dong, Y.; Vennerstrom, J.L The Reaction of Carbonyldiimidazole with Alcohols to Form Carbamates and *N*-Alkylimidazoles. *Synthesis* **2004**, *15*, 2540-2544.
126. Pouget, C.; Fagnere, C.; Basly, J-P.; Habrioux, G.; Chulia, A.J. Design, Synthesis and Evaluation of 4-Imidazolylflavans as New Leads For Aromatase Inhibition. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2859-2861.
127. Cuevas-Yañez, E.; Serrano, J.M.; Huerta, G.; Muchowski, J.M.; Cruz-Almanza, C. Copper carbenoid mediated *N*-alkylation of imidazoles and its use in a novel synthesis of bifonazole. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9391-9396.
128. Robinson, B. The Reduction of Indoles and Related Compounds. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 785-797.
129. Muratake, H.; Natsume, M. Preparation of Alkyl-Substituted Indoles in the Benzene Portion. *Heterocycles* **1989**, *29*, 783-794.
130. Yasuhara, A.; Sakamoto, T. Deprotection of *N*-Sulfonyl Nitrogen-Heteroaromatics with Tetrabutylammonium Fluoride. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 575-596.
131. Shirley, D. A.; Roussel, P.A. Metalation of Indole, *N*-Methylindole and *N*-Phenylindole with *n*-Butyllithium. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 375-378.
132. Hasan, I.; Marinelli, E.R.; Chang Lin, L-C.; Fowler, F.W.; Levy, A.B. Synthesis and Reactions of *N*-Protected 2-lithiated Pyrroles and Indoles. The *tert*-Butoxycarbonyl Substituent as a Protecting Group. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 157-164.
133. Edwards, M.P.; Doherty, A.M.; Ley, S.V.; Organ, H.M. Preparation of 2-Substituted Pyrroles and Indoles by Regioselective Alkylation and Deprotection of 1-(2-Trimethylsilylethoxymethyl)pyrrole and 1-(2-Trimethylsilylethoxymethyl)indole. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3723-3729.
134. Katritzky, A.R.; Jones, R.A. Carbon Dioxide: A Reagent for the Protection of Nucleophilic Centres and the Simultaneous Activation to Electrophilic Attack-Part XII. One-Pot Conversion of 3-Methylindole into 2-Formyl-3-methylindole. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1151-1158.
135. Katritzky, A.R.; Lue, P.; Chen, Y-X. An Alternative Route to 2-Substituted Indoles via *N*-Aminal-Directed Lithiation. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3688-3691.

136. (a) Sundberg, R.; Russel, H.F. Syntheses with N-Protected 2-Lithioindoles. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3324-3330. (b) Kano, S.; Sugino, E.; Hibino, S. Synthesis of the Carbazole Alkaloid Hyellazole. *J. Chem. Soc. Commun.* **1980**, 1241-1243. (c) Kano, S.; Sugino, E.; Shibuya, S.; Hibino, S. A New Synthesis of the Antitumor 6*H*-Pyrido[4,3-*b*]carbazole Alkaloid Ellipticine. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2979-2981. (d) Saulnier, M.G.; Gribble, G.W. Generation and Reactions of 3-Lithio-1-(phenylsulfonyl)indole. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 757-761. (e) Tolbert, L.M.; Merrick, R.D. An Efficient Synthesis of Ellipticine. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2810-2812. (f) Gribble, G.W.; Saulnier, M.G.; Obaza-Nutaitis, J.A.; Ketcha, D.M. A Versatile and Efficient Construction of the 6*H*-Pyrido[4,3-*b*]carbazole Ring System. Syntheses of the Antitumor Alkaloids Ellipticine, 9-Methoxyellipticine, and Olivacine and Their Analogues. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5891-5899. (g) Jiang, J.; Gribble, G.W. A Direct Lithiation Route to 2-Acyl-1-(phenylsulfonyl)indoles. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 2035-2040. (h) Mahboobi, S.; Pongratz, H.; Hufsky, H.; Hockemeyer, J.; Frieser, M.; Lyssenko, A.; Paper, D.H.; Bürgermeister, J.; Böhmer, F-D.; Fiebig, H-H.; Burger, A.M.; Baasner, S.; Beckers, T. Synthetic 2-Aroylindole Derivatives as a New Class of Potent Tubulin-Inhibitory, Antimitotic Agents. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4535-4553. (i) Mahboobi, S.; Teller, S.; Pongratz, H.; Hufsky, H.; Sellmer, A.; Botzki, A.; Uecker, A.; Beckers, T.; Baasner, S.; Schächtele, C.; Uberall, F.; Kassack, M.U.; Dove, S.; Böhmer, F-D. Bis(1*H*-2-indolyl)methanones as a Novel Class of Inhibitors of the Platelet-Derived Growth Factor Receptor Kinase. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1002-1018.
137. Kondo, Y.; Yoshida, A.; Sakamoto, T. Magnesiumation of indoles with magnesium amide bases. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1996**, *19*, 2331-2332.
138. Labadie, S.; Teng, E. Indol-2-yltributylstannane: A Versatile Reagent for 2-Substituted Indoles. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4250-4254.
139. (a) Ishibkura, M.; Terashima, M. Palladium-Catalyzed Carbonylative Cross-Coupling Reaction with Triethyl(1-methylindol-2-yl)borate: A Simple Route to 1-Methylindol-2-yl Ketones. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2634-2637. (b) Brunet, J-J.; Chauvin, R. Synthesis of Diarylketones through Carbonylative Coupling. *Chem. Soc. Rev.* **1995**, *84*, 89-95.
140. Akazome, M.; Kondo, T.; Watanabe, Y. Palladium Complex-Catalyzed Reductive N-Heterocyclization of Nitroarenes: Novel Synthesis of Indole and 2*H*-Indazole Derivatives. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3375-3380.
141. Sunberg, R.J. *The Chemistry of Indoles*; Academic Press: New York, **1970**; pp 78-79.
142. Sunberg, R.J. *Indoles*; Academic Press: New York, **1996**; pp 93.
143. Tschaen, D.M.; Desmond, R.; King, A.O.; Fortin, M.C.; Pipik, B.; King, S.; Verhoeven, T.R. An Improved Procedure for Aromatic Cyanation. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 887-890.

144. Alterman, M.; Hallberg, A. Fast Microwave-Assisted Preparation of Aryl and Vinyl Nitriles and the Corresponding Tetrazoles from Organo-halides. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7984-7989.
145. Gribble, G.W.; Pelkey, E.T.; Simon, W.M.; Trujillo, H.A. Regioselective 1,3-Dipolar Reactions of Unsymmetrical Münchnones (1,3-Oxazolium-5-olates) with 2- and 3-Nitroindoles. A New Synthesis of Pyrrolo[3,4-*b*]indoles. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10133-10140.
146. Demopoulos, V.J.; Nicolaou, I. Electrophilic Substitution of Indole on the Benzene Moiety: A Synthesis of 5-Acyl- and 5-Aroylindoles. *Synthesis* **1998**, 1519-1522.
147. Sheppard, G.S.; Pireh, D.; Carrera, G.M.; Bures, M.G.; Heyman, H.R.; Steinman, D.H.; Davidsen, S.K.; Phillips, J.G.; Guinn, D.E.; May, P.D.; Conway, R.G.; Rhein, D.A.; Calhoun, W.C.; Albert, D.H.; Magoc, T.J.; Carter, G.W.; Summers, J.B. 3-(2-(3-Pyridinyl)thiazolidin-4-oyl)indoles, a Novel Series of Platelet Activating Factor Antagonists. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2011-2032.
148. Moyer, M.P.; Shiurba, J.F.; Rapoport, H. Metal-Halogen Exchange of Bromoindoles. A Route to Substituted Indoles. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5106-5110.
149. Yang, Y.; Martin, A.R.; Nelson, D.L.; Regan, J. Synthesis of Some 5-Substituted Indoles. *Heterocycles* **1992**, *34*, 1169-1175.
150. Ketcha, D.M.; Lieurance, B.A.; Homan, D.F.J. Synthesis of Alkyl-Substituted N-Protected Indoles via Acylation and Reductive Deoxygenation. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4350-4356.
151. Lo, Y.S.; Walsh, D.A.; Welstead, W.J.; Mays, R.P.; Rose, E.K.; Causey, D.H.; Duncan, R.L. Synthesis of 2-Amino-3-benzoylphenylacetic Acid. *J. Heterocyclic Chem.* **1980**, *17*, 1663-1664.
152. Söderberg, B.C.; Shriver, J.A. Palladium-Catalyzed Synthesis of Indoles by Reductive *N*-Heteroannulation of 2-Nitrostyrenes. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5838-5845.
153. Furniss, B.S.; Hannaford, A.J.; Smith, P.W.G.; Tatchell, A.R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5<sup>th</sup> Ed.; Longman Group UK, **1989**; pp 1230.
154. Menciú, C.C. (Indol-3-yl)acétamides et analogues structuraux à activités antiallergique, immunosuppressive et antitumorale. *Thèse de Doctorat*, Université de Nantes, **1997**.
155. Katritzky, A.R.; Pastor, A.; Voronkov, M.V. Synthesis of 1,1-Bis(1,2,4-triazol-1-yl)-based Potential Aromatase Inhibitors. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, *37*, 743-745.
156. Chaudhari, S.C.; Akamanchi, K.G. Thionyl Chloride-Benzotriazole in Methylene Chloride: A Convenient Solution for Conversion of Alcohols and Carboxylic Acids

Expediently into Alkyl Chlorides and Acid Chlorides by Simple Titration. *Synlett* **1999**, *11*, 1763-1765.

157. Sugasawa, T.; Toyoda, T.; Adachi, M.; Sasakura, K. Aminohaloborane in Organic Synthesis. 1. Specific Ortho Substitution Reaction of Anilines. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4842-4852.
158. Walsh, D.A.; Moran, H.W.; Shamblee, D.A.; Uwaydah, I.M.; Welstead, W.J.; Sancilio, L.F.; Dannenburg, W.N. Antiinflammatory Agents. 3. Synthesis and Pharmacological Evaluation of 2-Amino-3-benzoylphenylacetic Acid and Analogues. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1379-1388.
159. Iwao, M.; Kuraishi, T. Directed Lithiation of 1-(*tert*-Butoxycarbonyl)indolines. A Convenient Route to 7-Substituted Indolines. *Heterocycles* **1992**, *34*, 1031-1038.
160. Burnouf, C.; Auclair, E.; Avenel, N.; Bertin, B.; Bigot, C.; Calvet, A.; Chan, K.; Durand, C.; Fasquelle, V.; Féru, F.; Gilbertsen, R.; Jacobelli, H.; Kebsi, A.; Lallier, E.; Maignel, J.; Martin, B.; Milano, S.; Ouagued, M.; Pascal, Y.; Pruniaux, M-P.; Puaud, J.; Rocher, M-N.; Terrasse, C.; Wrigglesworth, R.; Doherty, A.M. Synthesis, Structure-Activity Relationships, and Pharmacological Profile of 9-Amino-4-oxo-1-phenyl-3,4,6,7-tetrahydro[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indoles: Discovery of Potent, Selective Phosphodiesterase Type 4 Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4850-4867.
161. Iwao, M.; Kuraishi, T. Synthesis of 7-Substituted Indolines via Directed Lithiation of 1-(*tert*-Butoxycarbonyl)indoline: 7-Indolinecarboxaldehyde. *Org. Synth. Coll. Vol. IX*; John Wiley & Sons: New York, **1998**; pp 124-128.
162. Li, L.; Martins, A. A facile approach to the synthesis of 5,7-disubstituted indoles via a highly selective lithium-bromine exchange of 5,7-dibromoindoles. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 689-692.
163. Li, L.; Martins, A. Synthesis of substituted indoles via a highly selective 7-lithiation of 4,7-dibromoindoles and the effect of indole-nitrogen on regioselectivity. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5987-5990.
164. Dobson, D.R.; Gilmore, J.; Long, D.A. Synthesis of 7-Formylindole Using the Bartoli Indole Methodology. *Synlett* **1992**, 79-80.
165. Kondo, Y.; Kojima, S.; Sakamoto, T. A Concise Synthesis of 7-Substituted Indoles. *Heterocycles* **1996**, *43*, 2741-2746.
166. Nakatsuka, S-I.; Teranishi, K.; Goto, T. Formation of 6-Acylindoles from 1-Acylindoles. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2699-2700.
167. Cruz, R.P.A.; Ottoni, O.; Abello, C.A.M.; Aquino, L.B. Regioselective acylations at 2 and 6 position of *N*-acetylindole. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1467-1469.

168. Ta Kim, P.; Guillard, R.; Dodey, P.; Sornay, R. Synthèse d'acétyl-6 et benzoyl-6 indoles. *J. Heterocyclic Chem.* **1981**, *18*, 1365-1371.
169. Tischler, A.N.; Lanza, T.J. 6-Substituted Indoles from o-Halonitrobenzenes. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1653-1656.
170. Batcho, A.D.; Leimgruber, W. Indoles from 2-methylnitrobenzenes by condensation with formamide acetals followed by reduction: 4-Benzoyloxyindole. *Org. Synth. Coll. Vol. VII*; John Wiley & Sons: New York, **1990**; pp 34-40.
171. Sundberg, R.J. *Indoles*; Academic Press: New York, **1996**; pp 7-11.
172. Clark, R.D.; Repke, D.B. The Leimgruber-Batcho Indole Synthesis. *Heterocycles* **1984**, *22*, 195-221.
173. Siu, J.; Baxendale, I.R.; Ley, S.V. Microwave assisted Leimgruber-Batcho reaction for the preparation of indoles, azaindoles and pyrroloquinolines. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 160-167.
174. Ottoni, O.; Cruz, R.; Alves, R. Efficient and Simple Methods for the Introduction of the Sulfonyl, Acyl and Alkyl Protecting Groups on the Nitrogen of Indole and its Derivatives. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13915-13928.
175. Astoin, J.; Lepage, F.; Fromantin, J-P.; Poisson, M. Propriétés analgésiques et anti-inflammatoires d'acides m-benzoyl phénoxy alcanoniques. *Eur. J. Med. Chem.* **1980**, *15*, 457-462.
176. Na, Y.M. Azoles inhibiteurs de la 14 $\alpha$ -déméthylase à activités antifongique et/ou antileishmanienne. *Thèse de Doctorat*, Université de Nantes, **2000**.
177. Schumacher, R.W.; Davidson, B.S. Synthesis of Didemnolines A-D, N9-Substituted  $\beta$ -Carboline Alkaloids from the Marine Ascidian *Didemnum* sp. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 935-942.
178. Dellar, G.; Djura, P.; Sargent M.V. Structure and Synthesis of a new Bromoindole from a Marine Sponge. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1981**, 1679-1680.
179. Ponticello, G.S.; Baldwin, J.J. Useful Synthesis of 4-Substituted Indoles. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4003-4005.
180. Kozikowski, A.P.J.; Ishida, H.; Chen, Y-Y. New Synthesis and Some Selected Reactions of the Potential Ergot Alkaloid Precursor Indole-4-carboxaldehyde. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3350-3352.
181. Clark, R.D. Synthesis of 4-(4-Alkyl-2-morpholinyl)indoles. *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, *20*, 1393-1395.

182. Muchowski, J.M. Synthesis of Indole-4-carboxaldehydes and 4-Acetylindole from N-Alkyl-5-aminoisoquinolinium Salts. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, *37*, 1293-1297.
183. Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. A Rapid Esterification by Means of Mixed Anhydride and Its Application to Large-ring Lactonization. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1979**, *52*, 1989-1993.
184. Gálvez, G.; Viladoms, P. J. Reactivity of 1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]pyridine. I. Synthesis of 3-acetyl-7-azaindole and related Compounds. *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, *19*, 665-667.
185. Kato, M.; Ito, K.; Nishino, S.; Yamakuni, H.; Takasugi, H. New 5-HT<sub>3</sub> (Serotonin-3) Receptor Antagonists. IV. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Azabicycloalkaneacetamide Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *8*, 1351-1357.
186. Zhang, Z.; Yang, Z.; Wong, H.; Zhu, J.; Meanwell, N.A.; Kadow, J.F.; Wang, T. An Effective Procedure for the Acylation of Azaindoles at C-3. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6226-6227.
187. Fresneda, P.M.; Molina, P.; Bleda, J.A. Synthesis of the indole alkaloids meridianins from the tunicate *Aplidium meridianum*. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2355-2363.
188. Thompson, E. A.; Siiteri, P.K. Utilization of Oxygen and Reduced Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate by Human Placental Microsomes during Aromatization of Androstenedione. *J. Biol. Chem.* **1974**, *249*, 5364-5372.
189. Foster, A.B.; Jarman, M.; Leung, C-S.; Rowlands, M.G.; Taylor, G.N. Analogues of Aminoglutethimide: Selective Inhibition of Cholesterol Side-Chain Cleavage. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 50-54.
190. Graves, P.E.; Salhanick, H.A. Stereoselective Inhibition of Aromatase by Enantiomers of Aminoglutethimide. *Endocrinology* **1979**, *105*, 52-57.
191. Hartmann, R.W.; Batzl, C. Aromatase Inhibitors. Synthesis and Evaluation of Mammary Tumor Inhibiting Activity of 3-alkylated 3-(4-aminophenyl)piperidine-2,6-diones. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1363-1369.
192. Burke, D.F.; Laughton, C.A.; Meidle, S. Homology modelling of the enzyme P450 17 $\alpha$ -hydroxylase/C17,20-lyase a target for prostate cancer chemotherapy from crystal structure of P450 BM3. *Anti-Cancer Drugs Des.* **1997**, *12*, 113-123.
193. Njar, V.C.O.; Brodie, A.M.H. Inhibitors of 17 $\alpha$ -Hydroxylase/17,20-Lyase (CYP17): Potential Agents for the Treatment of Prostate Cancer. *Curr. Pharm. Des.* **1999**, *5*, 163-180.
194. Trachtenberg, J.; Halpern, N.; Pont, A. Ketoconazole: A novel and rapid treatment for advanced prostatic cancer. *J. Urol.* **1984**, *132*, 61-63.

195. Jarman, M.; Smith, H.J.; Nicholls, P.J.; Simons, C. Inhibitors of enzymes of androgens biosynthesis: cytochrome P450<sub>17 $\alpha$</sub>  and 5 $\alpha$ -steroid reductase. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, 495-512.
196. Haidar, S.; Hartmann, R.W. Inhibition of CYP17, Potential Treatment of Prostate Cancer. *Arab J. Pharm. Sci.* **2004**, 2, 59-76.
197. Potter, G.A.; Barrie, S.E.; Jarman, M.; Rowlands, M.G. Novel Steroidal Inhibitors of Human Cytochrome P450<sub>17 $\alpha$</sub>  (17 $\alpha$ -Hydroxylase-C17,20-lyase): Potential Agents for the Treatment of Prostatic Cancer. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2463-2471.
198. Adresse internet : [http://www.btgplc.com./btguploads/BTG\\_Oncology\\_Update.pdf](http://www.btgplc.com./btguploads/BTG_Oncology_Update.pdf)
199. Yoden, T.; Okada, M.; Kinoyama, I.; Ishihara, S.; Sakuda, S.; Idayama, Y.; Kudoh, M. Brevet WO 96/26927.
200. Hartmann, R.W.; Wachall, B.; Yoshihama, M.; Nakakoshi, M.; Nomoto, S.; Ikeda, Y. Novel dihydronaphtalene compounds and processes of producing the same. Brevet US 0032211 A1.
201. De Coster, R.; Wouters, W.; Bruynseels, J. P450-Dependent Enzymes as Targets for Prostate Cancer Therapy. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1996**, 56, 133-143.
202. Denis, L.; Debruyne, F.; De Porre, P.; Bruynseels, J. Early Clinical Experience with Liarozole (Liazal<sup>TM</sup>) in Patients with Progressive Prostate Cancer. *Eur. J. Cancer* **1998**, 34, 469-475.
203. Ehmer, P.B.; Jose, J.; Hartmann, R.W. Development of a simple and rapid assay for the evaluation of inhibitors of human 17 $\alpha$ -hydroxylase-C<sub>17,20</sub>-lyase (P450c17) by coexpression of P450c17 with NADPH-cytochrome-P450-reductase in *Escherichia coli*. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2000**, 75, 57-63.
204. Swart, P.; Swart, A.C.; Waterman, M.R.; Estabrook, R.W.; Mason, J.I. Progesterone 16 $\alpha$ -Hydroxylase Activity Is Catalyzed by Human Cytochrome P450 17 $\alpha$ -Hydroxylase. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1993**, 77, 98-102.
205. Hutschenreuter, T.U.; Ehmer, P.B.; Hartmann, R.W. Synthesis of Hydroxy Derivatives of Highly Potent Non-steroidal CYP17 Inhibitors as Potential Metabolites and Evaluation of their Activity by a Non Cellular Assay using Recombinant Human Enzyme. *J. Enz. Inhib. Med. Chem.* **2004**, 19, 17-32.
206. Haurand, M.; Ullrich, V. *J. Biol. Chem.* **1985**, 260, 15059-15067.
207. Hecker, M.; Haurand, M.; Ullrich, V.; Terao, S. Spectral studies on structure-activity relationships of thromboxane synthase inhibitors. *Eur. J. Biochem.* **1986**, 157, 217-223.

208. Cohen, Y. *Abrégés de Pharmacologie*; Masson: Paris, **1997**; pp 335.
209. Nigam, S.; Zakrzewicz, A.; Eskafi, S.; Roscher, A. Clinical significance of prostacyclin and thromboxane in cancer of the female breast and genital tract. *Cancer Metastasis Rev.* **1992**, *11*, 411-420.
210. (a) Dogné, J-M.; de Leval, X.; Delarge, J.; David, J-L.; Masereel, B. New Trends in Thromboxane and Prostacyclin Modulators. *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 609-628. (b) Kamiya, S.; Shiraiiase, H.; Nakamura, S.; Kanda, M.; Matsui, H. Yoshimi, A.; Kasai, M.; Takahashi, K.; Kurahashi, K. A Novel Series of Thromboxane Synthetase Inhibitors with Free Radical Scavenging and Anti-peroxidative Activities. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 563-571. (c) Dogné, J-M.; de Leval, X.; Hanson, J.; Frederich, M.; Lambermont, B.; Ghuysen, A.; Casini, A.; Masereel, B.; Ruan, K-H.; Pirotte, B.; Kolh, P. New Developments on Thromboxane and Prostacyclin Modulators. Part I: Thromboxane Modulators. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1223-1241.
211. Ledergerber, D.; Hartmann, R.W. Development of a screening assay for the *in vitro* evaluation thromboxane A<sub>2</sub> synthase inhibitors. *J. Enz. Inhib.* **1995**, *9*, 253-261.
212. Lowry, O.H.; Rosebrough, N.J.; Farr, A.L.; Randall, R.J. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* **1951**, *193*, 265-275.
213. Mc Sorley, L.C.; Daly, A.K. Identification of Human Cytochrome P450 Isoforms that Contribute to All-*trans*-Retinoic Acid 4-Hydroxylation. *Biochem. Pharmacol.* **2000**, *60*, 517-526.
214. Ahmad, M.; Nicholls, P.J.; Smith, J.; Ahmadi, M. Effect of P450 Isozyme-selective Inhibitors on In-vitro Metabolism of Retinoic Acid by Rat Hepatic Microsomes. *J. Pharm. Pharmacol.* **2000**, *52*, 311-314.
215. White, J.A.; Beckett-Jones, B.; Guo, Y-D.; Dilworth, J.; Bonasoro, J.; Jone, G.; Petkovich, M. cDNA Cloning of Human Retinoic Acid-metabolizing Enzyme (hP450RAI) Identifies a Novel Family of Cytochromes P450 (CYP26). *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 18538-18541.
216. Nadin, L.; Murray, M. Participation of CYP2C8 in Retinoic Acid 4-Hydroxylation in Human Hepatic Microsomes. *Biochem. Pharmacol.* **1999**, *58*, 1201-1208.
217. Luu, L.; Ramshaw, H.; Tahayato, A.; Stuart, A.; Jones, G.; White, J.; Petkovich, M. Regulation of Retinoic Acid Metabolism. *Adv. Enzyme Regul.* **2001**, *41*, 159-175.
218. Niles, R.M. Recent Advances in the Use of Vitamin A (Retinoids) in the Prevention and Treatment of Cancer. *Nutrition* **2000**, *16*, 1084-1090.
219. Evans, T.R.J.; Kaye, S.B. Retinoids: present role and future potential. *Br. J. Cancer* **1999**, *80*, 1-8.

220. Miller, W.H. The Emerging Role of Retinoids and Retinoic Acid Metabolism Blocking Agents in the Treatment of Cancer. *Cancer* **1998**, *83*, 1471-1481.
221. Van Wauwe, J.P.; Coene, M-C.; Goossens, J.; Van Nijen, G.; Cools, W.; Lauwers, W; Ketoconazole Inhibits the *in Vitro* and *in Vivo* Metabolism of All-*Trans*-Retinoic acid. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1988**, *245*, 718-722.
222. (a) Greer, V.P.; Mason, P.; Kirby, A.J.; Smith, H.J., Nicholls, P.J.; Simons, C. Some 1,2-Diphenylethane Derivatives as Inhibitors of Retinoic Acid-Metabolising Enzymes. *J. Enz. Inhib. Med. Chem.* **2003**, *18*, 431-443. (b) Patel, J.B.; Huynh, C.K.; Handratta, V.D.; Gediya, L.K.; Brodie, A.M.H.; Goloubeva, O.G.; Clement, O.O.; Nanne, I.P.; Soprano, D.R.; Njar, V.C.O Novel Retinoic Acid Metabolism Blocking Agents Endowed with Multiple Biological Activities Are Efficient Growth Inhibitors of Human Breast and Prostate Cancer Cells *in Vitro* and a Human Breast Tumor Xenograft in Nude Mice. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6716-6729. (c) Mulvihill, M.J.; Kan, J.L.C.; Beck, P.; Bittner, M.; Cesario, C.; Cooke, A.; Keane, D.M.; Nigro, A.I.; Nillson, C.; Smith, V.; Srebernak, M.; Sun, F-L.; Vrkljan, M.; Winski, S.L.; Castelhana, A.L.; Emerson, D.; Gibson, N. Potent and Selective [2-imidazol-1-yl-2-(6-alkoxynaphtalen-2-yl)-1-methyl-ethyl]-dimethyl-amines as retinoic acid metabolic blocking agents (RAMBAs). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1669-1673.
223. Stoppie, P.; Borgers, M.; Borghgraef, P.; Dillen, L.; Goossens, J.; Sanz, G.; Szel, H.; Van Hove, C.; Van Nyen, G.; Nobels, G.; Vanden Bossche, H.; Venet, M.; Willemsens, G.; Van Wauwe, J. R115866 Inhibits All-*trans*-Retinoic Acid Metabolism and Exerts Retinoidal Effects in Rodents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2000**, *293*, 304-312.
224. Van Heusden, J.; Van Ginckel, R.; Bruwiere, H.; Moelans, P.; Janssen, B.; Floren, W.; Van der Leede, B.J.; Van Dun, J.; Sanz, G.; Venet, M.; Dillen, L.; Van Hove, C.; Willemsens, G.; Janicot, M.; Wouters, W. Inhibition of all-*trans*-retinoic acid metabolism by R116010 induces antitumor activity. *Br. J. Cancer* **2002**, *86*, 605-611.
225. Schleyer, V.; Landthaler, M.; Szeimies, R-M. Novel pharmacological approaches in the treatment of psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **2005**, *19*, 1-20.
226. Adresse internet : <http://www.barriertherapeutics.com/prodDevlipeline.html>
227. Ahmad, M.; Ahmadi, M.; Nicholls, P.J.; Smith, H.J. In-vitro Metabolism of Retinoic Acid by Different Tissues from Male Rats. *J. Pharm. Pharmacol.* **2000**, *52*, 511-515.
228. Kirby, A.J.; Lelain, R.; Mason, P.; Maharlouie, F.; Nicholls, P.J.; Smith, H.J.; Simons, C. Some 3-(4-Aminophenyl)pyrrolidine-2,5-diones as All-*trans*-retinoic Acid Metabolising Enzyme Inhibitors (RAMBAs). *J. Enz. Inhib. Med. Chem.* **2002**, *17*, 321-327.
229. Jones, G.; Strugnell, S.A.; DeLuca, H.F. Current Understanding of the Molecular Actions of Vitamin D. *Physiol. Rev.* **1998**, *78*, 1193-1231.
230. Adresse internet : <http://www.cytochroma.com>

231. Rao, D.S.; Campbell, M.J.; Koeffler, H.P.; Ishizuka, S.; Uskokovic, M.R.; Spagnuolo, P.; Reddy, G.S. Metabolism of  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in human promyelocytic leukemia (HL-60) cells: In vitro biological activities of the natural metabolites of  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> produced in HL-60 cells. *Steroids* **2001**, *66*, 423-431.
232. Robert, J.F.; Xicluna, A.; Laronze, J-Y. *Traité de Chimie Thérapeutique : Médicaments en relation avec des systèmes hormonaux*; Tec & Doc Lavoisier : Paris, **1995**; chap. 4, pp 650.
233. Petterson, F.; Colston, K.W.; Dalglish, A.G. Differential and antagonistic effects of 9-*cis*-retinoic acid and vitamin D analogues on pancreatic cancer cells in vitro. *Br. J. Cancer* **2000**, *83*, 239-245.
234. Kahraman, M.; Sinishtaj, S.; Dolan, P.M.; Kensler, T.W.; Peleg, S.; Sha, U.; Chuang, S.S.; Bernstein, G.; Korczak, B.; Posner, G.H. Potent, Selective and Low-Calcemic Inhibitors of CYP24 Hydroxylase: 24-Sulfoximine Analogues of the Hormone  $1\alpha$ -25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6854-6863.
235. Schuster, I.; Egger, H.; Bikle, D.; Herzig, G.; Reddy, G.S.; Stuetz, A.; Stuetz, P.; Vorisek, G. Selective inhibition of vitamin D hydroxylases in human keratinocytes. *Steroids* **2001**, *66*, 409-422.
236. Araya, Z.; Norlin, Z.; Postlind, H. A possible role for CYP27 as a major renal mitochondrial 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>  $1\alpha$ -hydroxylase. *FEBS Lett.* **1996**, *390*, 10-14.
237. Burgos-Trinidad, M.; Brown, A.J.; DeLuca, H.F. A rapid assay for 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D 24-hydroxylase. *Anal. Biochem.* **1990**, *190*, 102-107.
238. Pagniez, F.; Le Pape, P. New fluorimetric screening test possible antifungal drugs. *J. Mycol. Med.* **2001**, *11*, 73-78.
239. Le Pape, P.; Pagniez, F.; Abdala, H. A new fluorometric method for anti-Leishmania drug screening. *Acta Parasitologica* **2002**, *47*, 79-81.
240. Le Borgne, M.; Marchand, P.; Le Baut G.; Ahmadi, M.; Smith, H.J.; Nicholls, P.J. Retinoic Acid Metabolism Inhibition by 3-azolylmethyl-1*H*-indoles and 2, 3, or 5-( $\alpha$ -Azolybenzyl)-1*H*-indoles. *J. Enz. Inhib. Med. Chem.* **2003**, *18*, 155-158.
241. Lang, M.; Batzl, C.; Furet, P.; Bowman, R.; Häusler, A.; Bhatnagar, A.S. Structure-Activity Relationship and Binding Model of Novel Aromatase Inhibitors. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1993**, *44*, 421-428.

---

Nom, Prénom : **LEZE Marie-Pierre**

Titre de la thèse : **Synthèse et évaluation pharmacologique de composés hétérocycliques, inhibiteurs de l'aromatase**

Title: **Synthesis and pharmacological evaluation of heterocyclic compounds as aromatase inhibitors**

---

**Résumé :**

Les inhibiteurs de l'aromatase (CYP19) sont utilisés dans le traitement du cancer du sein hormonodépendant chez la femme ménopausée. Une série de dérivés indoliques portant un enchaînement (aryl)(azolyl)méthyle en position C-2 ou C-3 de l'hétérocycle ont d'abord été synthétisés. Afin d'étudier l'influence du positionnement de la chaîne, les travaux de pharmacomodulation ont consisté à fixer la chaîne (aryl)(azolyl)méthyle sur l'homocycle du noyau indolique : positions 4 à 7. Ces composés ont été préparés soit par substitution directe de l'homocycle indolique (séries 5, 7), soit par construction du noyau indolique *via* la réaction de Leimgruber-Batcho (séries 4, 6). De plus, en série 3 l'indole a été remplacé par le 7-azaïndole. Toutes les molécules ont été testées *in vitro* sur CYP19 pour leur activité antiaromatase et sur CYP17 pour leur sélectivité d'action. Les composés les plus actifs ont été évalués *in vitro* sur l'inhibition de la thromboxane A<sub>2</sub> synthase (CYP5) dans le but d'obtenir des inhibiteurs mixtes CYP19/CYP5. Enfin, le haut niveau d'activité antiaromatase de ces molécules nous a conduit à séparer sur colonne chirale les énantiomères des racémates les plus actifs.

**Abstract:**

Aromatase (CYP19) inhibitors are used in the treatment of hormone-dependent breast cancer in postmenopausal women. A series of indole derivatives bearing a (aryl)(azolyl)methyl side chain on C-2 or C-3 position were synthesized. In order to study the role of the position of this side chain, we prepared some analogues with (aryl)(azolyl)methyl chain fixed at C-4 to C-7 on homocycle. These compounds were obtained either by indole substitution (series 5, 7) or by building of indole ring using Leimgruber-Batcho reaction (series 4, 6). All the molecules were evaluated *in vitro* for antiaromatase activity and they were also tested on CYP17 inhibition to determine their selectivity. The most active target compounds were evaluated *in vitro* for thromboxane A<sub>2</sub> synthase (CYP5) inhibitory activity in order to identify potent dual inhibitors CYP19/CYP5. The high level of antiaromatase activity encouraged us to separate the enantiomers of the most potent racemates by chiral HPLC.

---

**Mots clés :**

Cancer du sein hormonodépendant, [(aryl)(azolyl)méthyl]-1*H*-indoles, imidazoles, triazoles, micro-ondes, inhibiteurs de l'aromatase, sélectivité d'action, inhibiteurs mixtes.

**Keywords:**

Hormone-dependent breast cancer, [(aryl)(azolyl)méthyl]-1*H*-indoles, imidazoles, triazoles, microwaves, potent and selective aromatase inhibitors, dual inhibitors.

---

**Adresse de l'auteur :**

Laboratoire de Chimie Thérapeutique, BioCit UPRES EA1155  
U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques  
1, rue Gaston Veil

F-44035 Nantes Cedex 01