

50376
1996
464
2

ANNEE 1996

THESE DE DOCTORAT

DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

Spécialité :

Chimie Organique et Macromoléculaire

présentée

par

Anne MAURIN

CONCEPTION, SYNTHÈSE ET
ÉVALUATION PHARMACOLOGIQUE
D'ANTAGONISTES NON PEPTIDIQUES
DES RECEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II

VOLUME II / II

Soutenue le 19 juin 1996

Membres du jury :

M. GRANDCLAUDON	Président
M. S. GOLDSTEIN	Rapporteur
M. S. RICHARD	Rapporteur
M. D. LESIEUR	Directeur de recherches
M. J.P. HENICHART	Directeur de recherches

SCD LILLE 1



D 030 301301 4

gen 20006620

PARTIE EXPERIMENTALE

SOMMAIRE

CHIMIE



1

Appareillage et techniques

1. SYNTHÈSE DES MOLECULES DE REFERENCE

1.1. SYNTHÈSE DU DUP 753

- 2-butyl-4(5)-hydroxyméthylimidazole **3** 2
 - Etape 1 : synthèse du chlorhydrate de butylamidine **2** 2
 - Etape 2 : synthèse du 2-butyl-4(5)-hydroxyméthylimidazole **3** 3
- 2-butyl-4(5)-chloro-5(4)-hydroxyméthylimidazole **4** et 2-butyl-4,5-dichloroimidazole **12** 5
- [(2-butyl-4(5)-chloro)imidazol-5(4)-yl] carboxaldéhyde **5** 7
- [2-butyl-4-chloro-1-[[2'-[(1-triphénylméthyl) tétrazol-5-yl] biphényl-4-yl]méthyl]imidazol-5-yl] carboxaldéhyde **61,5** 8
- Isomères 2-butyl-4(5)-chloro-5(4)-hydroxyméthyl-1-[[2'-[1-(triphénylméthyl) tétrazol-5-yl]biphényl-4-yl]méthyl]imidazoles **71,5** et **71,4** 10
- 2-butyl-4-chloro-5-hydroxyméthyl-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl) biphényl-4-yl]méthyl]imidazole **81,5** ou **DuP 753** 13
- [2-butyl-4-chloro-1-[(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthyl]imidazol-5-yl] azidométhane **14** 15
 - Etape 1 : synthèse des isomères 2-butyl-4(5)-chloro-1-[(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthyl]-5(4)-hydroxyméthylimidazole **91,5** et **91,4** 15
 - Etape 2 : synthèse du composé **14** 17

1.2. SYNTHÈSE DES STRUCTURES BIPHENYLES

- N-(2,2-diméthyl-1-hydroxyéthyl)-2-méthoxybenzamide **17** 19
 - Etape 1 : préparation du chlorure de 2-méthoxybenzoyle 19
 - Etape 2 : condensation du chlorure de 2-méthoxybenzoïque avec le 2-amino-2-méthylpropan-1-ol 19
- 4,4-diméthyl-2-(2-méthoxyphényl)oxazoline **18** 21
- 4,4-diméthyl-2-(4'-méthylbiphényl-2-yl)oxazoline **19** 22
- 2-cyano-4'-méthylbiphényle **20** 23
- 5-(4'-méthylbiphényl-2-yl)tétrazole **21** 24
- 5-(4'-méthylbiphényl-2-yl)-1-(triphénylméthyl) tétrazole **22** 25
- Bromation du groupe méthyle des structures 4'-méthyl-2-yl-biphényles 26
 - 5-[4'-(bromométhyl)biphényl-2-yl]-1-(triphénylméthyl)tétrazole **23** 27
 - 4'-(bromométhyl)-2-cyanobiphényle **24** 28

1.3. SYNTHÈSE DU PD 123177

- Ester méthylique de N-1-bis(t-butoxycarbonyl)-L-histidine **27** 29
- Ester méthylique de N-[(t-butoxy)carbonyl]-3-[(3-méthyl-4-nitrophényl)méthyl]-L-histidine **28** 30
- 3-[(3-méthyl-4-nitrophényl)méthyl]-L-histidine, dichlorhydrate **29** 32
- Ester méthylique de 3-[(3-méthyl-4-nitrophényl)méthyl]-L-histidine, dichlorhydrate **37** 33
- Acide (S)-4,5,6,7-tétrahydro-1-[(3-méthyl-4-nitrophényl)méthyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylique, dichlorhydrate **30** 35
- Synthèse du PD 123177 par la voie n°1 37
 - Etape 1 : (S)-4,5,6,7-tétrahydro-1-[(3-méthyl-4-nitrophényl)méthyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylate de méthyle **31** 37
 - Etape 2 : (S)-5-(diphénylacétyl)-4,6,7-tétrahydro-1-[(3-méthyl-4-nitrophényl)méthyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylate de méthyle **32** 38
 - Etape 3 : (S)-5-(diphénylacétyl)-4,6,7-tétrahydro-1-[(3-méthyl-4-aminophényl)méthyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylate de méthyle **33** 40
 - Etape 4 : acide (S)-5-(diphénylacétyl)-4,6,7-tétrahydro-1-[(3-méthyl-4-aminophényl)méthyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylique **34** 42
- Synthèse du PD 123177 par la voie n°2 45
 - Etape 1 : acide (S)-5-(diphénylacétyl)-4,6,7-tétrahydro-1-[(3-méthyl-4-nitrophényl)méthyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylique **35** 45
 - Etape 2 : acide (S)-5-(diphénylacétyl)-4,6,7-tétrahydro-1-[(3-méthyl-4-aminophényl)méthyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylique **34** ou **PD 123177** 47

2. SYNTHÈSE DES MOLECULES INSPIREES DE LA CONFORMATION "SCORPION"

2.1. SYNTHÈSE DES (2-ALKOXYBENZYL) IMIDAZOLES N-SUBSTITUES

2.1.1. Synthèse des 4(5)-(2-alkoxybenzyl) imidazoles **47**

- O-alkylation du 2-bromophénol 48
 - 2-bromophénylbutyléther **40a** et 2-bromophénylbenzyléther **40c** 48
 - 2-bromophénylméthoxyéthoxyméthyléther **40b** 50
- 1-triphénylméthyl-4-hydroxyméthylimidazole **43** 51
- [(1-triphénylméthyl)imidazol-4-yl] carboxaldéhyde **44** 52
- (2-alkoxyphényl)-[(1-triphénylméthyl)imidazol-4-yl] méthanols **45** 53
 - * Mode opératoire général 53
 - (2-butoxyphényl)-[(1-triphénylméthyl)imidazol-4-yl] méthanol **45a** 54

- (2-méthoxyéthoxyméthoxyphényl)-[(1-triphénylméthyl) imidazol-4-yl] méthanol 45b	55
- (2-hydroxyphényl)-[(1-triphénylméthyl) imidazol-4-yl] méthanol 50	56
- (2-benzyloxyphényl)-[(1-triphénylméthyl) imidazolyl] méthanol 45c	57
• (2-alkoxyphényl)-(imidazol-4-yl) méthanol 46	58
* Mode opératoire général	58
- (2-butoxyphényl)-(imidazol-4(5)-yl) méthanol 46a	59
- (2-méthoxyéthoxyméthoxyphényl)-(imidazol-4(5)-yl) méthanol 46b	60
- (2-benzyloxyphényl)-(imidazol-4(5)-yl) méthanol 46c	61
• Réduction des dérivés (2-alkoxyphényl)-(imidazol-4(5)-yl) méthanols 46	62
<u>Réduction par NaBH₄, TFA</u>	62
- Chlorhydrate de 4(5)-(2-butoxybenzyl)imidazole 47a	62
<u>Réduction catalytique Pd / C 10% sous pression d'hydrogène</u>	64
- 4(5)-(2-méthoxyéthoxyméthoxybenzyl) imidazole 47b	64
- 4(5)-(2-hydroxybenzyl) imidazole 52	65

2.1.2. Synthèse du substituant indolique : 3-cyanométhyl-5-halogénométhylindole

• 5-méthoxycarbonylindole 56	67
• Réactions de Mannich	68
<u>I Sur l'acide 5-indole carboxylique 54</u>	68
Synthèse de l'acide 3-diméthylaminométhylindol-5-yl carboxylique, iodohydrate 55 et de l'acide 1,3-di(diméthylaminométhyl)indol-5-yl carboxylique, diiodohydrate 61	
<u>II Sur l'ester 56</u>	70
Synthèse du 3-diméthylaminométhyl-5-méthoxycarbonylindole, iodohydrate 57	
• 3-diméthylaminométhyl-5-hydroxyméthyl indole 58	72
• 3-cyanométhyl-5-hydroxyméthyl indole 59	73
• Produits obtenus lors des essais réalisés pour "activer" la fonction alcool du dérivé 59	
- 3-cyanométhyl-5-triphénylphosphonométhyl indole 64	75
- 3-cyanométhyl-5-méthoxyméthyl indole 65	76

2.1.3. N-alkylation des synthons 4(5)-(2-alkoxybenzyl)imidazoles **47**

* Mode opératoire général	77
- Isomères 4(5)-(2-butoxybenzyl)-1-[(4-méthoxycarbonyl)benzyl] imidazoles 66a_{1,4} et 66a_{1,5}	78
- Isomères 4(5)-(2-butoxybenzyl)-1-[(2'-cyanobiphényl-4-yl) méthyl] imidazoles 67a_{1,4} et 67a_{1,5}	80

- Isomères 4(5)-(2-butoxybenzyl)-1-[[2'-[1-(triphénylméthyl)-tétrazol-5-yl]biphényl-4-yl] méthyl] imidazoles 68a1,4 et 68a1,5	82
- 1-[(4-méthoxycarbonyl)benzyl]-4(5)-[(2-méthoxyéthoxyméthoxy)benzyl] imidazoles 69b1,4 et 69b1,5	84
• Déprotection des fonctions acides	86
<u>Saponification des fonctions esters</u>	86
* Mode opératoire général	86
- 4-(2-butoxybenzyl)-1-(4-carboxybenzyl)imidazole 70a1,4	87
- 1-(4-carboxybenzyl)-4-[(2-méthoxyéthoxyméthoxy)benzyl]-imidazole 72b1,4	89
<u>Détrytilation du tétrazole</u>	90
- 4-(2-butoxybenzyl)-1-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-imidazole 71a1,4	90

2.2. SYNTHÈSE DES (2-ALKOXYPHÉNYL)-[(1-BENZYL)IMIDAZOL-4(5)-YL] CÉTONES

• (2-benzyloxyphényl)-[(1-triphénylméthyl)imidazol-4-yl] cétone 76	92
• (2-benzyloxyphényl)-(imidazol-4(5)-yl) cétone 77	93
• N-alkylation du synthon (2-benzyloxyphényl)-(imidazol-4(5)-yl) cétone 77	94
* Mode opératoire général	94
- Isomères (2-benzyloxyphényl)-[1-[(4-méthoxycarbonyl)benzyl]imidazol-4(5)-yl] cétones 781,4 et 781,5	95
- Isomères (2-benzyloxyphényl)-[1-[(4-éthoxycarbonylméthyl)benzyl]imidazol-4(5)-yl] cétones 791,4 et 791,5	97
• Saponification des fonctions esters	99
* Mode opératoire général	99
- Isomères (2-benzyloxyphényl)-[1-(4-carboxybenzyl)imidazol-4(5)-yl] cétones 801,4 et 801,5	100
- Isomères (2-benzyloxyphényl)-[1-[(4-carboxyméthyl)benzyl]imidazol-4(5)-yl] cétones 811,4 et 811,5	103
- Isomères (2-hydroxyphényl)-[1-[(4-carboxyméthyl)benzyl]imidazol-4(5)-yl] cétones 821,4 et 821,5	105

2.3. SYNTHÈSES REGIOSELECTIVES

• [1-[(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthyl]imidazol-5-yl] carboxaldéhyde 84	108
• [2-butyl-4-chloro-1-[[2'-[1-(triphénylméthyl)tétrazol-5-yl]biphényl-4-yl]méthyl]imidazol-5-yl]-(2-méthoxyméthoxybenzyl) méthanol 89	109
• 2-butyl-4-chloro-5-(2-hydroxybenzyl)-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]imidazole 90	111

PHARMACOLOGIE

1. SCREENING RECEPTOLOGIQUE	113
• Plan expérimental et procédure expérimentale généraux	113
• Binding des récepteurs AT ₁	116
• Binding des récepteurs AT ₂	117
2. SCREENING FONCTIONNEL EX VIVO	118
Recherche d'un effet sur la contraction induite par l'Ang II sur aorte isolée de lapin	
3. SCREENING NEUROCOMPORTEMENTAL	120
Test d'observation d'IRWIN	
4. SCREENING CARDIOVASCULAIRE	123
Recherche d'un effet antihypertenseur chez le rat hypertendu rénal vigile	

CHIMIE

APPAREILLAGE ET TECHNIQUES

Les points de fusion sont déterminés à l'aide d'appareils de Tottoli (Büchi 510 ou Büchi SMP-20), ne sont pas corrigés et sont exprimés en °C.

La pureté des produits est vérifiée systématiquement par chromatographie sur couche mince dans les conditions suivantes :

- * support : gel de silice 60 F 254 d'épaisseur 0,32 mm, référence 5735 Merck.
- * révélation : UV (254 et 366 nm), iode et ninhydrine.

Les spectre IR sont réalisés sur un spectrographe Perkin-Elmer 1310, sous forme de film pour les liquides ou en dispersion dans le KBr pour les solides, les fréquences d'absorption sont exprimées en nombre d'onde (cm^{-1}).

Les spectres de RMN ^1H sont enregistrés sur un appareil à transformée de Fourier Bruker WP 80 SY, Bruker AM 250 ou Bruker AC 300 P, avec le TMS pour référence interne. Chaque signal est repéré par son déplacement chimique δ (ppm), sa morphologie (s : singulet, d : doublet, t : triplet) et son intensité.

Les spectres de masse de type impact électronique sont réalisés sur un spectromètre quadripolaire Funnigan TSQ 700 (couplé à un système de contrôle DEC). Les spectres de masse de type FAB sont enregistrés sur le même appareil en mode "FAB GUN".

Les chromatographies sur colonne ont été réalisées soit sous à pression ordinaire (entre 1 et 3 bars), soit sous pression (entre 7 et 12 bars) sur gel de silice 60 Merck de granulométrie 0,040-0,063 mm (230-400 mesh ASTM), référence 9385.5000 Merck.

La pureté des produits qui ont fait l'objet d'études pharmacologiques a été contrôlée par une analyse CLHP (monopic > 99%) et par une analyse élémentaire (écarts < 0,4%).

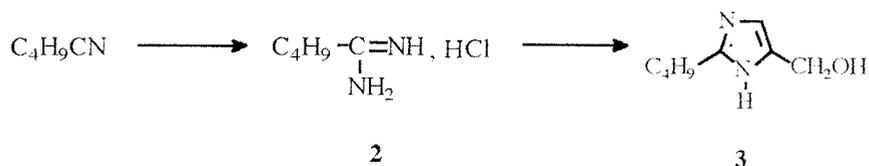
1

SYNTHESE DES MOLECULES DE
REFERENCE

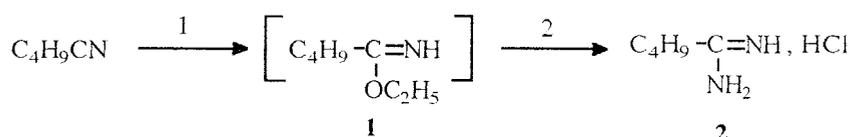
1.1. SYNTHÈSE DU DUP 753

2-butyl-4(5)-hydroxyméthylimidazole

3



Etape 1 : synthèse du chlorhydrate de butylamidine 2



1- Valéronitrile	10 g	$1,2 \cdot 10^{-1}$ mole	1 eq
Ethanol	6,3 g	$1,4 \cdot 10^{-1}$ mole	1,2 eq
Acide chlorhydrique gaz	5,1 g	$1,4 \cdot 10^{-1}$ mole	1,2 eq
2- Ammoniac gaz	2 g	$1,4 \cdot 10^{-1}$ mole	1,2 eq
Ethanol	100 ml		

1- Un courant d'acide chlorhydrique gaz, séché sur acide sulfurique est passé à travers une solution de valéronitrile dans l'éthanol, refroidie dans un bain de glace, jusqu'à absorption de la quantité souhaitée en acide (déterminée par pesée). Le mélange est agité à température ambiante pendant 12h.

2- La solution éthanolique d'ammoniac est alors ajoutée petit à petit (fumées blanches, réaction exothermique). Le mélange réactionnel est agité vigoureusement 4h à température ambiante. Le chlorure d'ammonium formé est éliminé par filtration. L'huile recueillie après évaporation de l'éthanol est précipitée dans l'éther. Le précipité est essoré, lavé par l'éther.

Remarque : le chlorhydrate de butylamidine est hygroscopique et doit être stocké dans un dessiccateur.

Rendement = 96 %

Caractéristiques

Masse molaire =

136,62 g / mol

Aspect :

poudre blanche très hygroscopique

Point de fusion =

68-71°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

3600-2500	+NH, Cl ⁻
3300-3180, 3140-3000	N-H amine et imine
2960-2840	C-H alkyles
1680	C=N imine

Analyse spectroscopique de RMN H¹ (DMSO, 300 MHz, δ (ppm))

0,89	(t, 3H)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂
1,31	(sextuplet, 2H)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂
1,59	(quintuplet, 2H)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂
2,38	(t, 2H)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂
8,76, 9,08	(2 massifs échangeables dans D ₂ O, 4H)	NH ₂ -C=NH, HCl

Etape 2 : synthèse du 2-butyl-4(5)-hydroxyméthylimidazole **3**

Chlorhydrate de butylamidine 2	31 g	2,27.10 ⁻³ mole	1 eq
Dihydroxyacétone (dimère)	20,5 g	1,14.10 ⁻³ mole	1 eq

Dans un autoclave refroidi au dessous de -40°C sont introduits le composé **2** et la dihydroxyacétone. 300 à 400 ml d'ammoniac liquide sont ajoutés le plus rapidement possible, mais en faisant très attention aux risques de projections.

L'autoclave fermé est chauffé à 60°C pendant 7h sous agitation. Après refroidissement et dégazage partiel, le contenu de l'autoclave est versé dans un ballon. Le résidu est repris par l'eau et placé sous agitation. Le précipité est essoré, lavé par l'eau, puis par l'hexane. Le filtrat est extrait par l'acétate d'éthyle (le composé **3** présentant une solubilité dans l'eau non négligeable). La phase organique, séchée sur sulfate de magnésium est portée à sec. Le précipité ainsi obtenu et le précédent sont rassemblés et recristallisés.

Rendement = 57 %

Caractéristiques

Masse molaire =	154,21 g / mol
Aspect :	poudre blanche
Solvant de recristallisation :	acétate d'éthyle
Point de fusion =	71-74°C

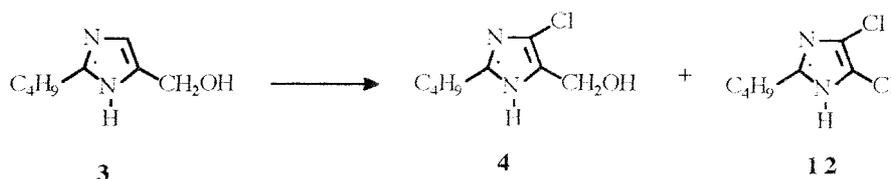
Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

3500-2200	O-H alcool, N-H imidazole
2920, 2900, 2840	C-H alkyles
1020	C-O alcool primaire

Analyse spectroscopique de RMN H^1 (DMSO, 300 MHz, δ (ppm))

0,88	(t, 3H)	<u>CH</u> ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂
1,30	(sextuplet, 2H)	CH ₃ CH <u>2</u> CH ₂ CH ₂
1,58	(quintuplet, 2H)	CH ₃ CH ₂ CH <u>2</u> CH ₂
2,53	(t, 2H)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ <u>CH</u> ₂
4,30	(s, 2H)	<u>CH</u> ₂ -OH
3,35, 4,81	(2 massifs échangeables dans D ₂ O, 1H)	OH
6,67	(s, 1H)	H imidazole
11,5	(massif échangeable dans D ₂ O, 1H)	NH

2-butyl-4(5)-chloro-5(4)-hydroxyméthylimidazole 4
et
2-butyl-4,5-dichloroimidazole 12



2-butyl-4(5)-hydroxyméthylimidazole 3	9,1 g	$5,9 \cdot 10^{-2}$ mole	1 eq
N-chlorosuccinimide	8,7 g	$6,5 \cdot 10^{-2}$ mole	1,1 eq

La matière première **3** est dissoute dans un mélange dioxanne-méthoxyéthanol (120 ml-140 ml). Le N-chlorosuccinimide, dissous dans le même mélange est ajouté goutte à goutte au milieu réactionnel chauffé à 45-50°C. Après agitation à cette température pendant 4h, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu huileux est repris dans l'eau et après 30 min d'agitation environ, le précipité est essoré, lavé à l'eau, séché. Il est repris dans 40 ml de dichlorométhane pour éliminer le dérivé dichloré **12** formé. Après 1h d'agitation environ, le précipité est essoré et recristallisé.

Rendement = 67%

Composé 4

Caractéristiques

Masse molaire =	188,66 g / mol
Aspect :	poudre blanche
Solvant de recristallisation :	dichlorométhane
Point de fusion =	152-153°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

3500-2200	O-H alcool, N-H imidazole
2940, 2900, 2840	C-H alkyles
1020	C-O, alcool primaire

Analyse spectroscopique de RMN H¹ (DMSO, 300 MHz, δ (ppm))

0,87	(t, 3H)	<u>CH</u> ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂
1,29	(sextuplet, 2H)	CH ₃ <u>CH</u> ₂ CH ₂ CH ₂
1,57	(quintuplet, 2H)	CH ₃ CH ₂ <u>CH</u> ₂ CH ₂
2,51	(t, 2H)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ <u>CH</u> ₂
4,31	(sd, 2H)	<u>CH</u> ₂ -OH
5,10	(t échangeable dans D ₂ O, 1H)	OH
12,1	(massif échangeable dans D ₂ O, 1H)	NH

Composé 12*Caractéristiques*

Masse molaire =	183,08 g / mol
Aspect :	poudre crème
Point de fusion =	133-135°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

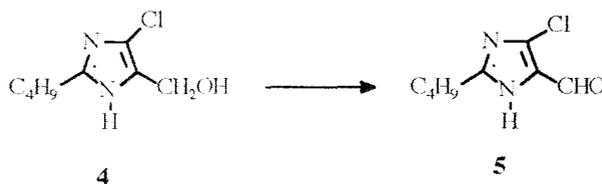
3500-2200	N-H imidazole
2940, 2900, 2840	C-H alkyles

Analyse spectroscopique de RMN ¹H (DMSO, 300 MHz, δ (ppm))

0,75	(t, 3H)	<u>CH</u> ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂
1,20	(sextuplet, 2H)	CH ₃ <u>CH</u> ₂ CH ₂ CH ₂
1,52	(quintuplet, 2H)	CH ₃ CH ₂ <u>CH</u> ₂ CH ₂
2,39	(t, 2H)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ <u>CH</u> ₂
12,0	(massif échangeable dans D ₂ O, 1H)	NH

[(2-butyl-4(5)-chloro)imidazol-5(4)-yl] carboxaldéhyde

5



2-butyl-4(5)-chloro-5(4)-hydroxyméthylimidazole 4	1 g	$5,6 \cdot 10^{-2}$ mole	1 eq
Dioxyde de manganèse activé (MnO ₂)	2,5 g	$3 \cdot 10^{-2}$ mole	5 eq

Le mélange de matière première **4** et de MnO₂ dans le dichlorométhane est chauffé à reflux pendant 12h. Le milieu réactionnel est filtré à chaud, le précipité (MnO₂) est lavé abondamment avec du dichlorométhane chaud. Après évaporation du solvant du filtrat, la poudre obtenue est reprise dans l'hexane, essorée.

Rendement = 93%

Caractéristiques

Masse molaire =	186,64 g / mol
Aspect :	poudre blanche
Point de fusion =	96-99°C

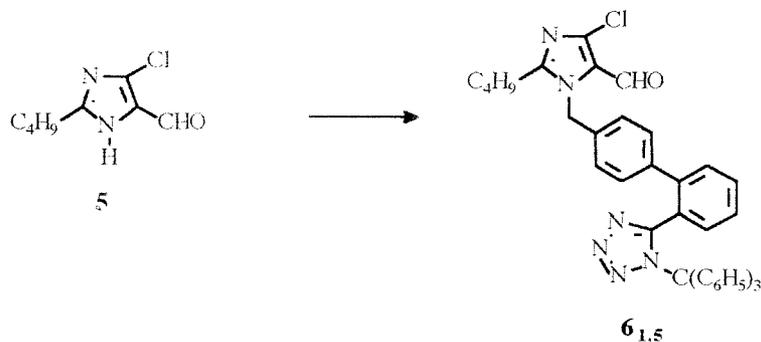
Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

2940, 2900	C-H alkyles
1660	C=O aldéhyde

Analyse spectroscopique de RMN H¹ (DMSO, 300 MHz, δ (ppm))

0,88	(t, 3H)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂
1,29	(sextuplet, 2H)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂
1,61	(quintuplet, 2H)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂
2,66	(t, 2H)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂
9,58	(s, 1H)	CHO
13,33	(massif échangeable dans D ₂ O, 1H)	NH

**[2-butyl-4-chloro-1-[[2'-[(1-triphénylméthyl) tétrazol-5-yl]
biphényl-4-yl] méthyl] imidazol-5-yl] carboxaldéhyde**
6_{1,5}



[(2-butyl-4(5)-chloro) imidazol-5(4)-yl] carboxaldéhyde 5	3 g	$1,6 \cdot 10^{-2}$ mole	1 eq
5-[4'-(bromométhyl)biphényl-2-yl]-1-trityl tétrazole 23	9,4 g	$1,6 \cdot 10^{-2}$ mole	1 eq
Carbonate de potassium (K_2CO_3)	6,6 g	$4,8 \cdot 10^{-2}$ mole	3 eq

La matière première est dissoute dans le DMF. K_2CO_3 et le dérivé bromé sont ajoutés. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 24h. Le milieu réactionnel est versé dans l'eau. La solution est légèrement acidifiée par addition d'acide chlorhydrique 1N (pH = 6), puis extraite par l'acétate d'éthyle. La phase organique, séchée sur sulfate de magnésium est portée à sec. Le résidu est purifié par cristallisation fractionnée : le résidu est dissous dans l'éther à chaud. Après refroidissement, le précipité formé est essoré. Le filtrat est porté à sec et repris dans un minimum d'acétonitrile. L'insoluble est éliminé par filtration. Le filtrat est évaporé, puis repris dans l'éther à chaud. Après refroidissement, le précipité est essoré. Les deux fractions sont rassemblées et recristallisées.

Rendement = 56%

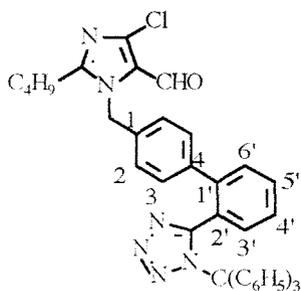
Caractéristiques

Masse molaire =	663,63 g / mol
Aspect :	poudre blanche
Solvant de recristallisation :	méthanol
Point de fusion =	126-127°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

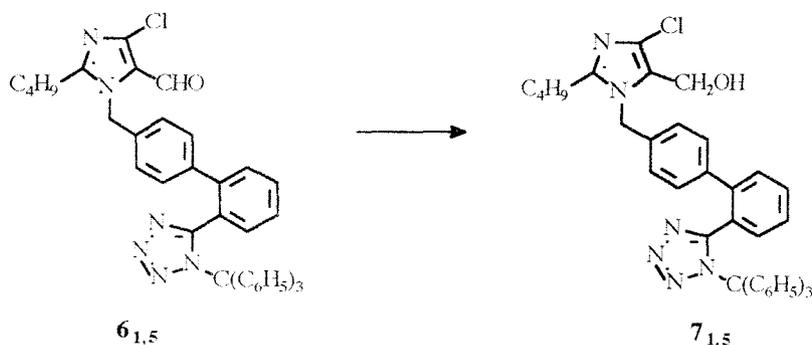
2940, 2900, 2840	C-H alkyles
1650	C=O aldéhyde

Analyse spectroscopique de RMN H^1 (DMSO, 300 MHz, δ (ppm))



0,86	(t, 3H)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂
1,30	(sextuplet, 2H)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂
1,63	(quintuplet, 2H)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂
2,51	(t, 2H)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂
5,44	(s, 2H)	NCH ₂
6,84	(d, 2H)	H ₂
6,90	(d, 5H)	C(C ₆ H ₅) ₃
7,09	(d, 2H)	H ₃
7,22-7,41	(multiplet, 11H)	H _{6'} , C(C ₆ H ₅) ₃
7,46	(multiplet, 2H)	H _{4'} , H _{5'}
7,91	(dd, 1H)	H _{3'}
9,73	(s, 1H)	CHO

2-butyl-4-chloro-5-hydroxyméthyl-1-[[2'-[1-(triphénylméthyl) tétrazol-5-yl] biphényl-4-yl] méthyl] imidazole
7_{1,5}



[2-butyl-4-chloro-1-[[2'-[(1-trityl) tétrazol-5-yl] biphényl-4-yl]

méthyl] imidazol-5-yl] carboxaldéhyde **6_{1,5}**

9,6 g 14,4.10⁻³ mole

1 eq

Borohydrure de sodium (NaBH₄)

0,657 g 17,3.10⁻³ mole

1,2 eq

La matière première **6_{1,5}** est dissoute dans 200 ml de dichlorométhane, puis 40 ml de méthanol sont ajoutés. NaBH₄ est ajoutée par petites fractions à la solution à froid. Après 3h d'agitation à température ambiante, 200 ml d'eau sont ajoutés au milieu réactionnel. Les deux phases sont séparées et la phase organique est lavée par l'eau, puis séchée sur chlorure de calcium. Après évaporation, le résidu est recristallisé.

Rendement = 84%

Caractéristiques

Masse molaire =

665,24 g / mol

Aspect :

poudre blanche

Solvant de recristallisation :

nitrométhane

Point de fusion =

100-101°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

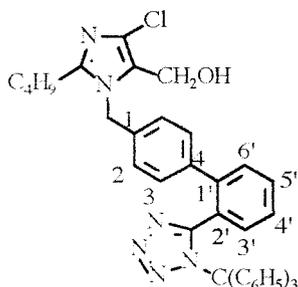
3500-3100

O-H alcool

2940, 2900, 2840

C-H alkyles

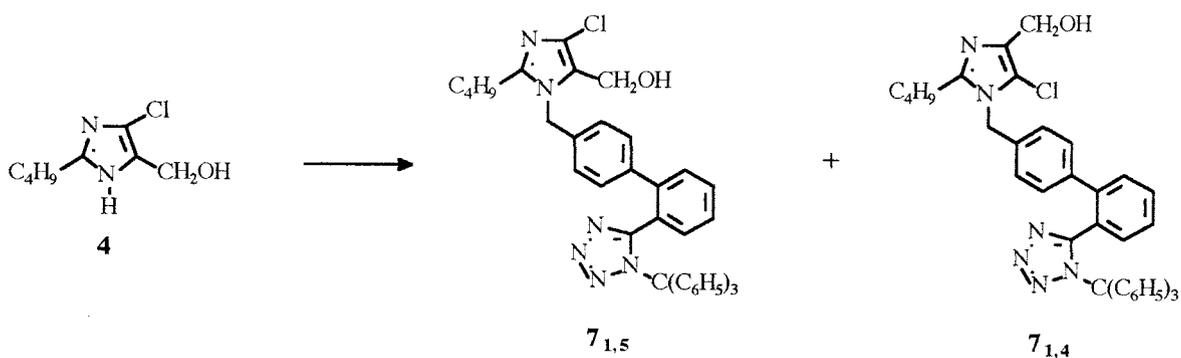
Analyse spectroscopique de RMN H^1 (DMSO, 300 MHz, δ (ppm))



0,74	(t, 3H)	$\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$
1,14	(sextuplet, 2H)	$\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$
1,41	(quintuplet, 2H)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2$
2,38	(t, 2H)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$
4,22	(d, 2H)	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$
5,20	(s, 2H)	NCH_2
5,25	(t échangeable dans D_2O , 1H)	OH
6,81-6,92	(multiplet, 8H)	$\text{H}_2, \text{H}_{6'}, \text{C}(\text{C}_6\underline{\text{H}}_5)_3$
7,06	(d, 2H)	H_3
7,30-7,45	(multiplet, 10H)	$\text{C}(\text{C}_6\underline{\text{H}}_5)_3$
7,52-7,65	(multiplet, 2H)	$\text{H}_{4'}, \text{H}_{5'}$
7,80	(d, 1H)	$\text{H}_{3'}$

Remarque : synthèse de l'isomère de position $7_{1,4}$

2-butyl-5-chloro-4-hydroxyméthyl-1-[[2'-[1-(triphénylméthyl) tétrazol-5-yl] biphényl-4-yl] méthyl] imidazole $7_{1,4}$



Cet isomère a été obtenu par alkylation du dérivé **4** par le dérivé bromé **23** suivant un mode opératoire identique à celui décrit précédemment (DMF, K_2CO_3). Le mélange des deux isomères obtenus est séparés par chromatographie sur colonne de silice à pression ordinaire, éluant : hexane-acétate d'éthyle, 8-2.

Composé 7_{1,5}

voir caractéristiques page

Rf = 0,4 (Hex-AcOEt, 8-2)

Composé 7_{1,4}*Caractéristiques*

Masse molaire = 665,24 g / mol

Aspect : poudre blanche

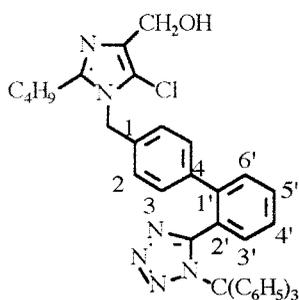
Point de fusion = 166-168°C

Rf = 0,2 (Hex-AcOEt, 8-2)

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

3500-3100 O-H alcool

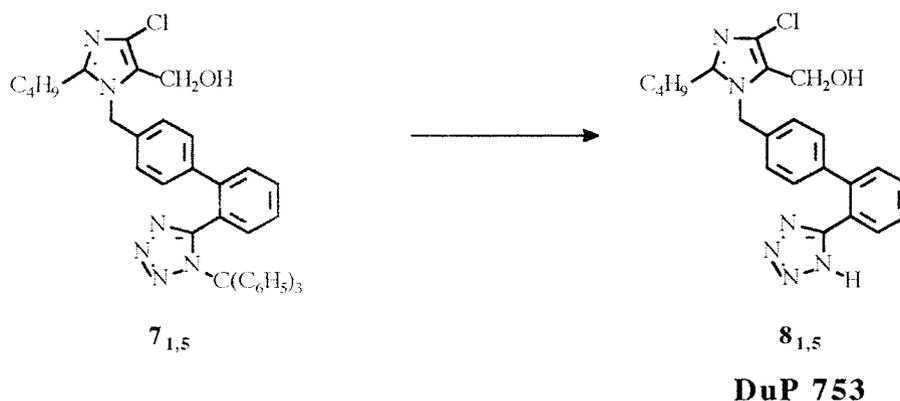
2940, 2900, 2840 C-H alkyles

Analyse spectroscopique de RMN H¹ (DMSO, 300 MHz, δ (ppm))7_{1,4}

0,76	(t, 3H)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂
1,19	(sextuplet, 2H)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂
1,49	(quintuplet, 2H)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂
2,45	(t, 2H)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂
4,29	(d, 2H)	CH ₂ OH
4,94	(s, 2H)	NCH ₂
5,10	(t échangeable dans D ₂ O, 1H)	OH
6,84-6,90	(multiplet, 8H)	H ₂ , H _{6'} , C(C ₆ H ₅) ₃
7,07	(d, 2H)	H ₃
7,29-7,44	(multiplet, 10H)	C(C ₆ H ₅) ₃
7,50-7,58	(multiplet, 2H)	H _{4'} , H _{5'}
7,80	(d, 1H)	H _{3'}

2-butyl-4-chloro-5-hydroxyméthyl-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl) biphényl-4-yl] méthyl] imidazole 8_{1,5}

DuP 753



2-butyl-4-chloro-5-hydroxyméthyl-1-[[2'-(1-(trityl) tétrazol-5-yl) biphényl-4-yl] méthyl] imidazole **7_{1,5}**
 Acide chlorhydrique 3N

7,5 g
 145 ml

La matière première **7_{1,5}** est dissoute dans 300 ml de THF, puis 145 ml d'acide chlorhydrique 3N sont ajoutés. Le mélange est agité à température ambiante pendant 4h. Le THF est évaporé sous vide, le résidu est alcalinisé par addition de soude à 10%, pH > 10. La phase aqueuse est lavée deux fois par l'éther, puis acidifiée par addition d'acide acétique, pH = 3-4, à froid. Le précipité formé est essoré, lavé par l'eau, séché et recristallisé.

Rendement = 85%

Caractéristiques

Masse molaire =	422,92 g / mol
Aspect :	poudre blanche
Solvant de recristallisation :	acétonitrile
Point de fusion =	129-131°C

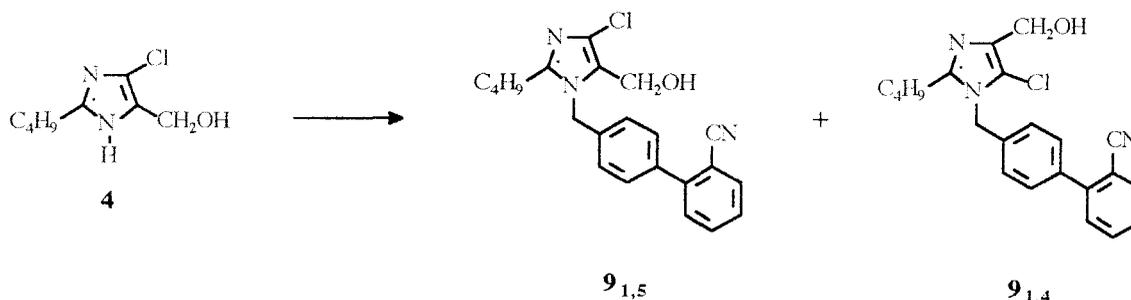
Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

3500-3100	O-H alcool
2940, 2900, 2840	C-H alkyles

[2-butyl-4-chloro-1-[(2'-cyanobiphényl-4-yl) méthyl] imidazol-5-yl] azidométhane

14

Etape 1 : synthèse du 2-butyl-4-chloro-1-[(2'-cyanobiphényl-4-yl) méthyl]-5-hydroxyméthyl imidazole **9_{1,5}** et du 2-butyl-5-chloro-1-[(2'-cyanobiphényl-4-yl) méthyl]-4-hydroxyméthyl imidazole **9_{1,4}**



2-butyl-4(5)-chloro-5(4)-hydroxyméthylimidazole 4	1,2 g	$6,6 \cdot 10^{-3}$ mole	1 eq
4'-(bromométhyl)-2-cyanobiphényl 24	1,8 g	$6,6 \cdot 10^{-3}$ mole	1 eq
Carbonate de potassium (K_2CO_3)	2,7 g	$2,0 \cdot 10^{-2}$ mole	3 eq

Le mode opératoire est identique à celui décrit pour la N-alkylation du composé **5** (cf page).

Le mélange des deux isomères est séparé par chromatographie sur colonne de silice à pression ordinaire, éluant : toluène - acétate d'éthyle, gradient 8-2 à 0-10.

Rendement global = 36%

Isomère **9_{1,5}**

Rendement = 17%

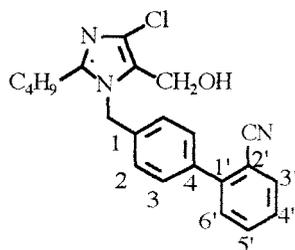
Caractéristiques

Masse molaire =	379,90 g / mol
Aspect :	poudre blanche
Solvant de recristallisation :	acétate d'éthyle
Point de fusion =	152-154°C
R _f =	0,3 (Tol-AcOEt, 8-2)

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

3500-3100	O-H alcool
2940, 2920, 2860	C-H alkyles
2200	C≡N
1000	C-O, alcool primaire

Analyse spectroscopique de RMN H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz, δ (ppm))



9_{1,5}

0,88	(t, 3H)	$CH_3CH_2CH_2CH_2$
1,36	(sextuplet, 2H)	$CH_3CH_2CH_2CH_2$
1,68	(quintuplet, 2H)	$CH_3CH_2CH_2CH_2$
2,65	(t, 2H)	$CH_3CH_2CH_2CH_2$
4,54	(d, 2H)	CH_2OH
5,33	(s, 2H)	NCH_2
7,14	(d, 2H)	H_2
7,44-7,55	(multiplet, 2H)	$H_{5'}, H_{6'}$
7,56	(d, 2H)	H_3
7,67	(t, 1H)	$H_{4'}$
7,79	(d, 1H)	$H_{3'}$

Isomère 9_{1,4}

Rendement = 19 %

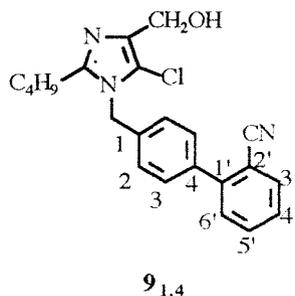
Caractéristiques

Masse molaire =	379,90 g / mol
Aspect :	poudre blanche
Solvant de précipitation :	éther
Point de fusion =	127-131°C
Rf =	0,1 (Tol-AcOEt, 8-2)

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm^{-1}))

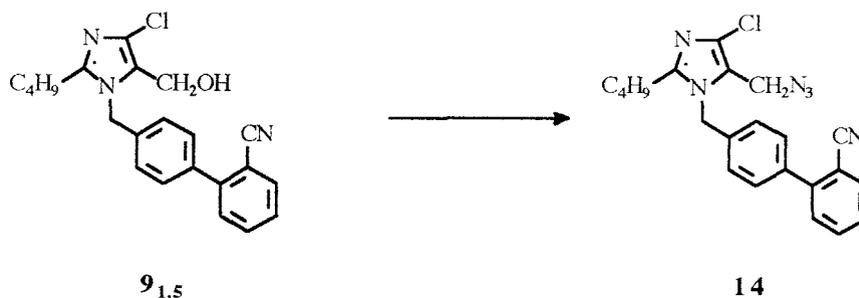
3400-3000	O-H alcool
2940, 2900, 2840	C-H alkyles
2200	$C\equiv N$
1020	C-O, alcool primaire

Analyse spectroscopique de RMN H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz, δ (ppm))



0,88	(t, 3H)	$CH_3CH_2CH_2CH_2$
1,35	(sextuplet, 2H)	$CH_3CH_2CH_2CH_2$
1,65	(quintuplet, 2H)	$CH_3CH_2CH_2CH_2$
2,62	(t, 2H)	$CH_3CH_2CH_2CH_2$
4,62	(d, 2H)	CH_2OH
5,17	(s, 2H)	NCH_2
7,17	(d, 2H)	H_2
7,44-7,51	(multiplet, 2H)	$H_{5'}, H_{6'}$
7,54	(d, 2H)	H_3
7,66	(t, 1H)	$H_{4'}$
7,77	(d, 1H)	$H_{3'}$

Étape 2 :



2-butyl-4-chloro-1-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl) méthyl]-

5-hydroxyméthylimidazole $9_{1,5}$

0,5 g $1,3 \cdot 10^{-3}$ mole 1 eq

Triméthylaluminium en solution dans le toluène (2 M)

0,79 ml $1,6 \cdot 10^{-3}$ mole 1,2 eq

Triméthylsilylazide ((CH_3) $_3SiN_3$)

0,21 ml $1,6 \cdot 10^{-3}$ mole 1,2 eq

Dans un tricol balayé par un courant d'azote et plongé dans un bain de glace, le triméthylaluminium est ajouté petit à petit à du toluène anhydre et conservé sur chlorure de calcium. (CH_3) $_3SiN_3$ est ajouté au mélange. La matière première $9_{1,5}$, en suspension dans le toluène est ajoutée au milieu. Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 12h. Après refroidissement, le milieu est versé dans l'eau. Le mélange est extrait par l'acétate d'éthyle. La

phase organique, séchée sur sulfate de magnésium est portée à sec. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur colonne de silice à pression ordinaire, éluant : hexane-acétate d'éthyle, 85-15.

Rendement = 70 %

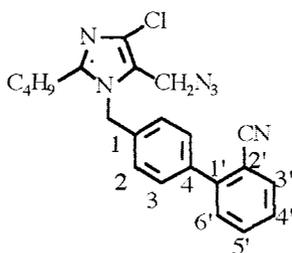
Caractéristiques

Masse molaire =	404,90 g / mol
Aspect :	huile marron
Rf =	0,2 (Hex-AcOEt, 8-2)

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

2940, 2910, 2840	C-H alkyles
2200	C≡N
2080	C-N=N ⁺ =N ⁻

Analyse spectroscopique de RMN H¹ (CDCl₃, 300 MHz, δ (ppm))



0,88	(t, 3H)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂
1,33	(sextuplet, 2H)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂
1,68	(quintuplet, 2H)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂
2,57	(t, 2H)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂
4,14	(s, 2H)	CH ₂ N ₃
5,09	(s, 2H)	NCH ₂
6,94	(d, 2H)	H ₂
7,31	(multiplet, 2H)	H _{5'} , H _{6'}
7,38	(d, 2H)	H ₃
7,49	(td, 1H)	H _{4'}
7,60	(dd, 1H)	H _{3'}

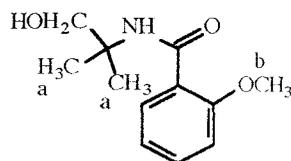
Spectroscopie de masse (EI)

404,2	M ⁺
362,2	M ⁺ - N ₃
192,2	+CH ₂ -C ₆ H ₄ -(2'-CN)C ₆ H ₄

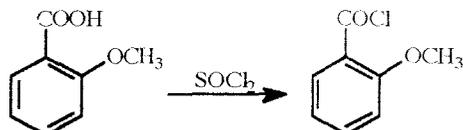
1.2. SYNTHÈSE DES STRUCTURES BIPHENYLES

N-(2,2-diméthyl-1-hydroxyéthyl)-2-méthoxybenzamide

17



Etape 1 : préparation du chlorure de 2-méthoxybenzoyle



Acide 2-méthoxybenzoïque	60 g	0,394 mole	1 eq
Chlorure de thionyle	100,6 ml	1,38 mole	3,5 eq

Le chlorure de thionyle est ajouté goutte à goutte à l'acide 2-méthoxybenzoïque (acide orthoanisique). Le mélange réactionnel est agité 10 heures à température ambiante. L'excès de chlorure de thionyle est évaporé sous vide. L'huile obtenue est utilisée telle quelle pour l'étape suivante.

Rendement = 95%

Caractéristiques

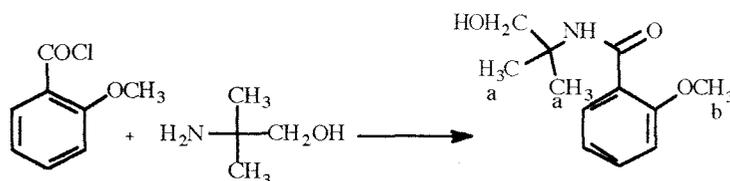
Masse molaire : 170,60 g / mol

Aspect : huile

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

1765 C=O

Etape 2 : condensation du chlorure de 2-méthoxybenzoïque avec le 2-amino-2-méthylpropan-1-ol



Chlorure de 2-méthoxybenzoyle	64 g	0,375 mol	1,5 eq
2-amino-2-méthylpropan-2-ol	21,5 g	0,241 mol	1 eq

Le chlorure de 2-méthoxybenzoyle dissous dans 100 ml de dichlorométhane anhydre est ajouté goutte à goutte à la solution de 2-amino-2-méthylpropan-1-ol dans 200 ml de dichlorométhane

anhydre à froid. Le milieu réactionnel est agité pendant 2h à température ambiante. Après évaporation du solvant, le précipité est repris par l'eau et essoré. Le précipité est lavé par une solution de soude 0,5N, puis par de l'eau, puis par une solution d'acide chlorhydrique 0,5N et enfin par de l'eau. Après séchage, le précipité est recristallisé.

Rendement = 85%

Caractéristiques

Masse molaire :	223,27 g / mol
Solvant de recristallisation :	éthanol à 95°
Aspect :	poudre blanche
Point de fusion =	126-128°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

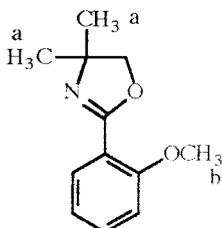
3360	N-H amide
3400	O-H alcool
1630	C=O

Analyse spectroscopique de RMN H¹(CDCl₃, 80 MHz, δ (ppm))

1,4	(s, 6H)	H _a
3,71	(s, 2H)	CH ₂
3,96	(s, 3H)	H _b
4,81	(massif échangeable dans l'eau, 1H)	OH
6,97-8,14	(multiplet, 4H)	ArH

4,4-diméthyl-2-(2-méthoxyphényl)oxazoline

18



N-(2,2-diméthyl-1-hydroxyéthyl)-2-méthoxybenzamide 17	38 g	0,17 mole	1 eq
Chlorure de thionyle	38 ml	0,51 mole	3 eq

Le chlorure de thionyle est ajouté goutte à goutte à la matière première. Après 5h d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans l'éther et agité vigoureusement. Le précipité formé (chlorhydrate d'oxazoline) est essoré. Le précipité est dissous dans l'eau. La solution aqueuse est lavée par l'éther, puis est alcalinisée par addition de soude 2N jusqu'à pH = 10. Le précipité formé est essoré, lavé par l'eau, séché puis recristallisé.

Rendement = 90 %

Caractéristiques

Masse molaire :	205,26 g / mol
Solvant de recristallisation :	éthanol à 95°-eau, 1-3
Aspect :	poudre blanche
Point de fusion =	70-72°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

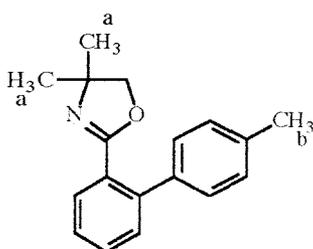
3050	C-H aromatiques
2980-2800	C-H aliphatiques
1630	C=N lactame

Analyse spectroscopique de RMN H¹(CDCl₃, 80 MHz, δ (ppm))

1,41	(s, 6H)	H _a
3,88	(s, 3H)	H _b
4,10	(s, 2H)	CH ₂
6,94-7,74	(multiplet, 4H)	ArH

4,4-diméthyl-2-(4'-méthylbiphényl-2-yl)oxazoline

19



4-bromotoluène	61,57 g	0,36 mole	2,5 eq
Magnésium	8,27 g	0,34 mole	2,3 eq
4,4-diméthyl-2-(2-méthoxyphényl)oxazoline 18	30 g	0,15 mole	1 eq

Dans un bicol, le magnésium et le 4-bromotoluène sont introduits, puis la quantité de THF suffisante et minimum pour dissoudre le 4-bromotoluène est ajoutée. Le mélange est agité à température ambiante ou chauffé légèrement pour initier l'attaque du magnésium. Lorsque le magnésien est initié, le reste de THF (soit 400 ml en tout) est ajouté et le milieu réactionnel est agité 1h à température ambiante. La 4,4-diméthyl-2-(2-méthoxyphényl)oxazoline **18** dissoute dans 100 ml de THF est ajouté par un goutte à goutte rapide. Après 3h d'agitation à température ambiante, le magnésien est éteint par addition d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. Le THF est éliminé par évaporation sous vide. La phase aqueuse est extraite par l'acétate d'éthyle. Après évaporation de l'acétate d'éthyle, le résidu est repris par une solution d'acide chlorhydrique 3N. La phase aqueuse acide est alors lavée par l'éther, puis alcalinisée par addition de soude 2N. Le précipité obtenu est essoré, lavé par l'eau, séché et recristallisé.

Rendement = 90%

Caractéristiques

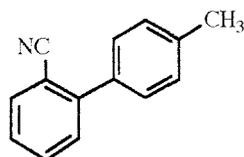
Masse molaire :	265,36 g / mol
Solvant de recristallisation :	éthanol à 95°-eau, 1-5
Aspect :	poudre blanc crème
Point de fusion =	44-45°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

3050-3000	C-H aromatiques
2980-2840	C-H aliphatiques
1645	C=N lactame

Analyse spectroscopique de RMN H¹ (CDCl₃, 80 MHz, δ (ppm))

1,32	(s, 6H)	H _a
2,38	(s, 3H)	H _b
3,84	(s, 2H)	CH ₂
7,12-7,80	(multiplet, 8H)	ArH

2-cyano-4'-méthylbiphényle**20**

4,4-diméthyl-2-(4'-méthylbiphényl-2-yl)oxazoline 19	20 g	0,075 mole	1 eq
Oxychlorure de phosphore (POCl ₃)	14.8 ml	0,158 mole	2,1 eq

La matière première est dissoute dans 80 ml de pyridine. POCl₃ est ajouté goutte à goutte au mélange réactionnel à froid. Le milieu est chauffé à 100°C pendant 5h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé dans l'eau. La phase aqueuse est acidifié par addition d'acide chlorhydrique 6N, puis extraite par l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique 1N, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu solide est recristallisé.

Rendement = 75%*Caractéristiques*

Masse molaire :	193,25 g / mol
Solvant de recristallisation :	heptane
Aspect :	poudre jaune pâle
Point de fusion :	45-48°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

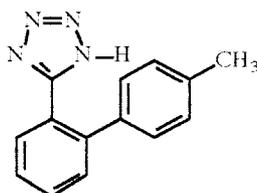
2200	C≡N
------	-----

Analyse spectroscopique de RMN H¹(CDCl₃, 80 MHz, δ (ppm))

2,25	(s, 3H)	CH ₃
7,30-7,82	(multiplet, 8H)	ArH

5-(4'-méthylbiphényl-2-yl)tétrazole

21



2-cyano-4'-méthylbiphényle 20	20 g	0,103 mole	1 eq
Triméthylaluminium en solution dans le toluène (2 mol/l)	62 ml	0,124 mole	1,2 eq
Triméthylsilylazide	16,5 ml	0,124 mole	1,2 eq

Le triméthylazide est ajouté goutte à goutte au triméthylaluminium à froid sous atmosphère d'azote. Après 10 min d'agitation, la matière première dissoute dans le toluène anhydre est ajoutée. L'ensemble est chauffé à 95°C pendant 5 jours sous azote. Après refroidissement, le milieu réactionnel est versé dans une solution d'acide chlorhydrique à pH 5-6. Le mélange est extrait par l'acétate d'éthyle. Après évaporation du solvant, le résidu est repris par l'eau, puis la phase aqueuse est alcalinisée par addition de soude 2N, pH = 10. Après lavage par l'éther, la phase aqueuse est acidifiée par addition d'acide chlorhydrique 1N. Le précipité formé est essoré, lavé par l'eau puis par le cyclohexane et séché.

Rendement = 90 %

Caractéristiques

Masse molaire :	236,27 g / mol
Aspect :	poudre blanche
Point de fusion =	145-149°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

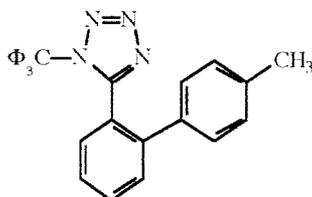
3200-3000	N-H
-----------	-----

Analyse spectroscopique de RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz, δ (ppm))

2,2	(s, 3H)	CH ₃
7,0-7,7	(multiplet, 8H)	ArH

5-(4'-méthylbiphényl-2-yl)-1-(triphénylméthyl) tétrazole

22



5-(4'-méthylbiphényl-2-yl)tétrazole 21	15 g	0,063 mole	1 eq
Triéthylamine	17,7 ml	0,127 mole	2 eq
Chlorotriphénylméthane	17,7 g	0,063 mole	1 eq

La matière première est dissoute dans 100 ml de THF. La triéthylamine est ajoutée, puis le chlorotriphénylméthane dissous dans 30 ml de THF est ajouté goutte à goutte. Après 2h d'agitation à température ambiante, le THF est évaporé sous vide. Le résidu est repris par l'eau, puis extrait par le dichlorométhane. La phase organique est lavée par une solution de soude 0,5N puis par l'eau et séchée sur chlorure de calcium. Après évaporation du dichlorométhane, le résidu est précipité par l'éther.

Rendement = 90%

Caractéristiques

Masse molaire :	478,59 g / mol
Aspect :	poudre jaune
Point de fusion =	164-168°C

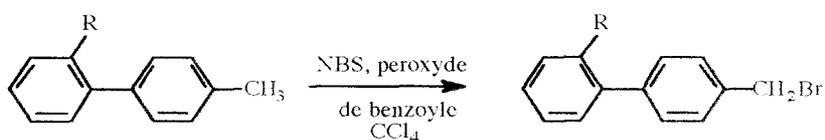
Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

3040-3000	C-H aromatiques
-----------	-----------------

Analyse spectroscopique de RMN H¹(CDCl₃, 80 MHz, δ (ppm))

2,2	(s, 3H)	CH ₃
6,7-7,8	(multiplet, 23H)	ArH

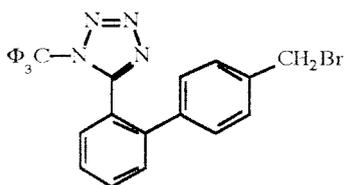
Bromation du groupe méthyle des structures 4'-méthyl-2-yl-biphényles



Mode opératoire général

La matière première (1 eq) est dissoute dans le tétrachlorure de carbone anhydre. Le N-bromosuccinimide (1,2 eq) puis le peroxyde de benzoyle (0,08 eq) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux et exposé à la lumière d'une lampe halogène pendant trois heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré, puis le solvant est évaporé sous vide. Le résidu huileux est précipité dans l'éther.

5-[4'-(bromométhyl)biphényl-2-yl]-1-(triphénylméthyl)tétrazole
23



Rendement = 80 %

Caractéristiques

Masse molaire :	557,49 g / mol
Aspect :	poudre blanche
Point de fusion :	134-135°C

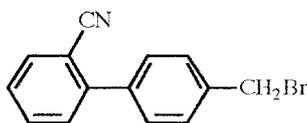
Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

3080-3000	C-H aromatiques
-----------	-----------------

Analyse spectroscopique de RMN H¹ (CDCl₃, 80 MHz, δ (ppm))

4,65	(s, 2H)	CH ₂
6,8-7,9	(multiplet, 23H)	ArH

4'-(bromométhyl)-2-cyanobiphényle
24



Rendement = 75%

Caractéristiques

Masse molaire :	272,14 g / mol
Aspect :	solide jaune pâle
Point de fusion =	110°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

2200	C≡N
------	-----

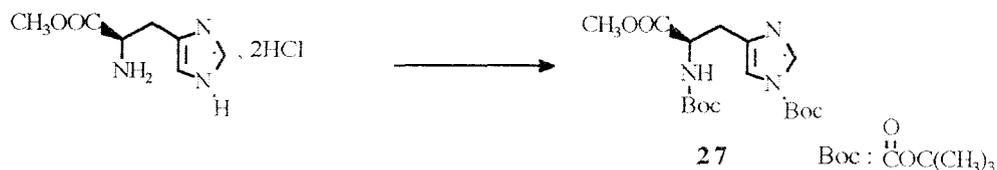
Analyse spectroscopique de RMN H¹(CDCl₃, 80 MHz, δ (ppm))

4,55	(s, 2H)	CH ₂
7,4-7,8	(multiplet, 8H)	ArH

1.3. SYNTHÈSE DU PD 123177

Ester méthylique de N-1-bis(t-butoxycarbonyl)-L-histidine

27



Ester méthylique de L-histidine, dichlorhydrate	10 g	$4,1 \cdot 10^{-2}$ mole	1 eq
Triéthylamine	12,6 ml	$9,0 \cdot 10^{-2}$ mole	2,2 eq
Di-t-butyl dicarbonate	26,8 g	$12,3 \cdot 10^{-2}$ mole	3 eq

La triéthylamine est ajoutée à une suspension de la matière première dans 200 ml de dichlorométhane. Après 30 min d'agitation, le di-t-butyl dicarbonate est ajouté au mélange. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 12h. 100 ml d'acide citrique 10% sont additionnés. Après une agitation vigoureuse de quelques minutes, le mélange est décanté et les deux phases séparées. La phase organique est lavée par l'eau, séchée sur chlorure de calcium et évaporée sous vide. Le résidu huileux est précipité dans l'éther de pétrole à froid sous agitation, puis essoré.

Rendement = 83 %

Caractéristiques

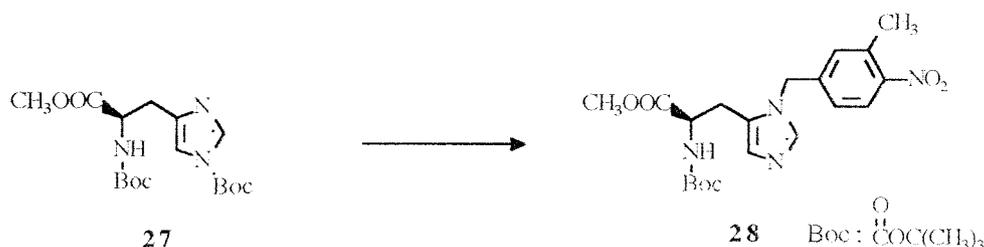
Masse molaire =	369,42 g / mol
Aspect :	poudre blanche
Point de fusion =	85-87°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm^{-1}))

1740	C=O ester
1700	C=O carbamate

Ester méthylique de N-[(t-butoxy)carbonyl]-3-[(3-méthyl-4-nitrophenyl) méthyl]-L-histidine

28



Anhydride trifluoroacétique	2 ml	$11,9 \cdot 10^{-3}$ mole	1,1 eq
1-hydroxyméthyl-3-méthyl-4-nitrophényle	2,0 g	$11,9 \cdot 10^{-3}$ mole	1,1 eq
Diisopropyléthylamine (DIPEA)	2,1 ml	$11,9 \cdot 10^{-3}$ mole	1,1 eq
Ester méthylique de N-1-bis(t-butoxy carbonyl)-L-histidine 27	4 g	$10,8 \cdot 10^{-3}$ mole	1 eq

Le mélange de 1-hydroxyméthyl-3-méthyl-4-nitrophényle et de DIPEA dans le dichlorométhane (20 ml) est ajouté goutte à goutte à la solution d'anhydride triflique dans le dichlorométhane (20 ml), refroidie à -78°C et balayée par un courant d'azote. Le milieu réactionnel est agité 30 min à -78°C et le composé **27**, dissous dans le dichlorométhane (20 ml), est additionné goutte à goutte. Le mélange est laissé sous agitation pendant 12h en laissant revenir progressivement à température ambiante. 100 ml de tampon phosphate (pH = 7) sont alors ajoutés, le mélange est agité vigoureusement pendant 1h. Les deux phases sont séparées, la phase organique est lavée par l'eau, séchée sur chlorure de calcium et évaporée sous vide. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur colonne de silice à pression ordinaire. Eluant : dichlorométhane-méthanol, gradient de concentrations : 10-0 à 9,7-0,3.

Rendement = 41 %

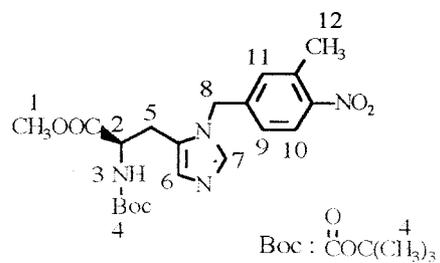
Caractéristiques

Masse molaire =	418,45 g / mol
Aspect :	mousse marron
Rf =	0,4 (CH_2Cl_2 - CH_3OH , 9,5-0,5)

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm^{-1}))

1740	C=O ester
1700	C=O carbamate

Analyse spectroscopique de RMN H^1 ($CDCl_3$, 80 MHz, δ (ppm))

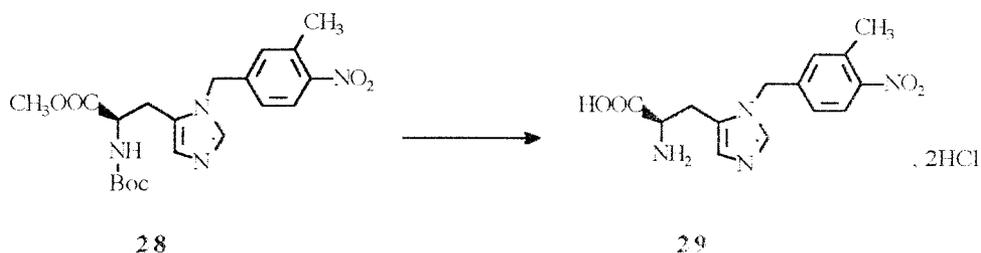


1,4	(s, 9H)	H4
2,6	(s, 3H)	H12
3,0	(d, 2H)	H5
3,8	(s, 3H)	H1
4,5	(multiplet, 1H)	H2
5,2	(multiplet, 3H)	H3, H8
7,1	(multiplet, 3H)	H6, H9, H11
8,0	(d, 1H)	H10
8,4	(s, 1H)	H7

Spectrométrie de masse (EI)

419,2	M^+
345,1	$M^+ - OC(CH_3)_3$

3-[(3-méthyl-4-nitrophényl)méthyl]-L-histidine, dichlorhydrate 29



Ester méthylique de N-[(t-butoxy)carbonyl]-3-
[(3-méthyl-4-nitrophenyl)méthyl]-L-histidine **28** 6,8 g $1,6 \cdot 10^{-2}$ mole

Le composé **28** est dissous dans 10 ml de méthanol et 150 ml d'acide chlorhydrique 6N sont ajoutés. Le mélange est chauffé à reflux pendant 1h30. Après évaporation du méthanol, la phase aqueuse est lavée par le dichlorométhane, puis portée à sec. Le résidu est repris par l'éther et essoré.

Rendement = 92%

Caractéristiques

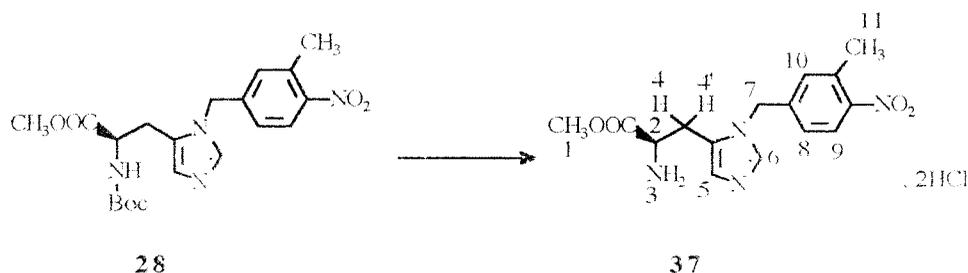
Masse molaire =	377,30 g / mol
Aspect :	poudre crème
Point de fusion =	131-135°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

3600-2200	O-H acide; +NH ₄ ⁺ , Cl ⁻
1730	C=O acide

**Ester méthylique de 3-[(3-méthyl-4-nitrophényl)méthyl]-
L-histidine, dichlorhydrate**

37



Ester méthylique de N-[(t-butoxy)carbonyl]-3-

[(3-méthyl-4-nitrophényl)méthyl]-L-histidine **28**

7,3 g

$1,7 \cdot 10^{-2}$ mole

Le composé **28** est dissous dans 20 ml de méthanol. 80 ml d'une solution méthanolique saturée en acide chlorhydrique gaz sont ajoutés. Le mélange est chauffé à 60°C pendant 3h. Le méthanol est évaporé sous vide, le résidu est repris dans le méthanol et porté à sec, cette opération est effectuée deux à trois fois jusqu'à disparition de traces d'acide chlorhydrique gaz. Le résidu est alors précipité dans le dichlorométhane. Après 2h d'agitation à température ambiante, le précipité est essoré.

Rendement = 77%

Caractéristiques

Masse molaire =	390,24 g / mol
Aspect :	poudre crème
Point de fusion =	165°C (mousse)

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

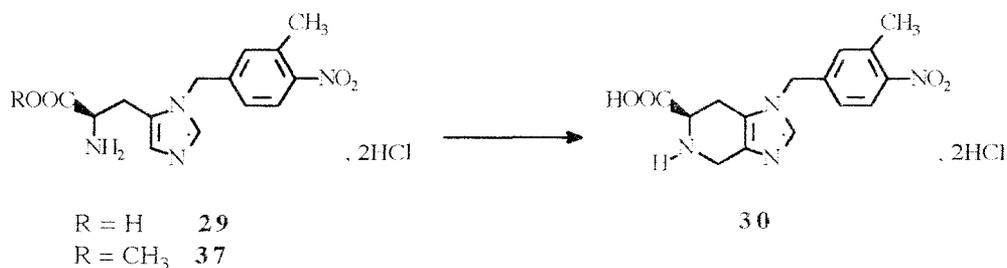
3600-2200	+NH ₃ ⁺ , Cl ⁻
1740	C=O ester

Analyse spectroscopique de RMN H¹ (DMSO, 80 MHz, δ (ppm))

2,5	(s, 3H)	H ₁₁
3,3	(d, 1H)	H ₄
3,5	(d, 1H)	H _{4'}
3,7	(s, 3H)	H ₁

4,3	(massif 1H)	H2
7,7	(s, 1H)	H5
7,8-8,1	(multiplet, 2H)	H8, H10
8,0	(d, 1H)	H9
9,3	(s, 1H)	H6
8,5-9,5	(massif échangeable dans D ₂ O, 3H)	H3

**Acide (S)-4,5,6,7-tétrahydro-1-[(3-méthyl-4-nitrophényl)méthyl]-
1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylique, dichlorhydrate**
30



Mode opératoire général

Le mélange de matière première (1 eq), de formaldéhyde (3 eq) dans l'acide chlorhydrique 1N (100 ml) est agité à température ambiante pendant 30 min et chauffé à reflux pendant 12h. L'eau est évaporée sous vide et le résidu, séché au dessiccateur est précipité dans l'éthanol, puis essoré.

Synthèse à partir de l'acide 29

3-[(3-méthyl-4-nitrophényl) méthyl]-

L-histidine, dichlorhydrate 29	5,5g	$1,5 \cdot 10^{-2}$ mole	1 eq
Formaldéhyde, solution aqueuse à 36%	3,4 ml	$4,5 \cdot 10^{-2}$ mole	3 eq

Rendement = 82%

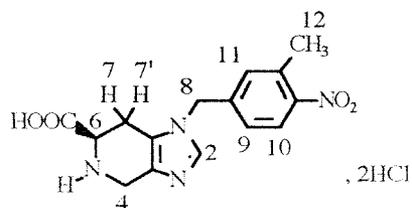
Caractéristiques

Masse molaire =	389,24 g / mol
Aspect :	poudre crème
Point de fusion =	250°C, décomposition; 260-265°C fusion
Pouvoir rotatoire, $[\alpha]_D^{23^\circ}$ =	- 52,47° <i>(+ 260-265°C)</i>

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

3600-2000	O-H acide; +NH ₃ ⁺ , Cl ⁻
1700	C=O acide

Analyse spectroscopique de RMN H^1 (DMSO, 80 MHz, δ (ppm))



3,0	(massif, 1H)	H7
3,1	(s, 3H)	H ₁₂
3,5	(massif, 1H)	H7'
4,2	(s, 2H)	H ₄ , H _{4'}
4,5	(massif, 1H)	H ₆
5,5	(s, 2H)	H ₈
5,0-6,5	(massif échangeable dans D ₂ O, 2H)	+NH ₂
7,3	(multiplet, 2H)	H ₉ , H ₁₁
8,0	(d, 1H)	H ₁₀
9,2	(s, 1H)	H ₂

Synthèse à partir de l'ester **37**

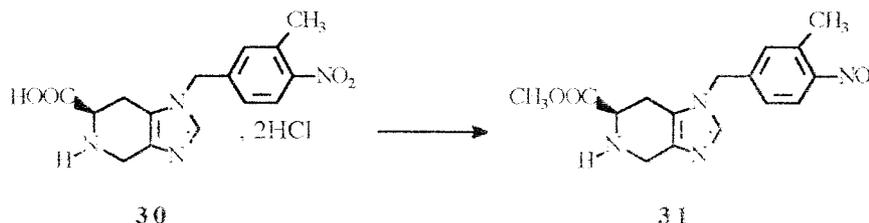
3-[(3-méthyl-4-nitrophényl)méthyl]-

L-histidine, dichlorhydrate 37	5,2g	$1,3 \cdot 10^{-2}$ mole	1 eq
Formaldéhyde, solution aqueuse à 36%	3,0 ml	$3,9 \cdot 10^{-2}$ mole	3 eq

Rendement = 90%

Synthèse du PD 123177 par la voie n°1

Etape 1 : (S)-4,5,6,7-tétrahydro-1-[(3-méthyl-4-nitrophényl)méthyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylate de méthyle **31**



Acide (S)-4,5,6,7-tétrahydro-1-[(3-méthyl-4-nitrophényl)méthyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylique, dichlorhydrate **30** 11,5 g $2,9 \cdot 10^{-2}$ mole
Orthoformate de méthyle ((CH₃O)CH) 62 ml

La matière première **30** est mise en suspension dans 600 ml de méthanol. De l'acide chlorhydrique gaz est barboté dans la préparation jusqu'à saturation et (CH₃O)CH est ajouté. La suspension est chauffée à reflux pendant 24h, temps au cours duquel une dissolution complète s'opère. Le méthanol est alors évaporé sous vide, le résidu est repris par une solution de carbonate de sodium à 10%, puis extrait par le dichlorométhane. La phase organique, lavée par l'eau, séchée sur chlorure de calcium est portée à sec. Le résidu huileux est précipité par l'éther et essoré.

Rendement = 91%

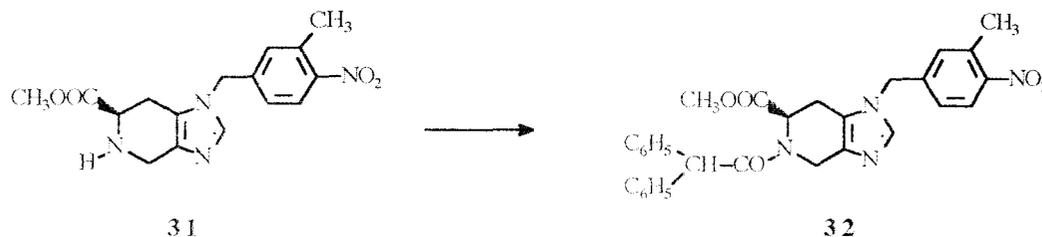
Caractéristiques

Masse molaire =	330,34 g / mol
Aspect :	poudre crème
Point de fusion =	114-118°C
Pouvoir rotatoire, $[\alpha]_D^{23} =$	-35,16° (c=0,5)

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

3300	N-H
2780, 2800, 2880, 2910	C-H alkyles
1700	C=O ester

Etape 2 : (S)-5-(diphénylacétyl)-4,6,7-tétrahydro-1-[(3-méthyl-4-nitrophényl)méthyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylate de méthyle **32**



(S)-4,5,6,7-tétrahydro-1-[(3-méthyl-4-nitrophényl)méthyl]-

1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylate de méthyle 31	4 g	$1,2 \cdot 10^{-2}$ mole	1 eq
Chlorure d'acide diphénylacétique	3,7 g	$1,4 \cdot 10^{-2}$ mole	1,2 eq
Triéthylamine	2,5 ml	$1,8 \cdot 10^{-2}$ mole	1,5 eq

La matière première **31** est dissoute dans 100 ml de dichlorométhane anhydre, puis la triéthylamine est ajoutée. La solution est refroidie dans un bain de glace et le chlorure d'acide est ajouté. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1h30. 50 ml d'une solution de carbonate de sodium à 10% sont ajoutés au milieu réactionnel. Après 30 min d'agitation, les deux phases sont séparées. La phase organique est lavée par l'eau, séchée sur chlorure de calcium et évaporée sous vide. Le résidu mousseux est précipité dans l'éther

Rendement = 88%

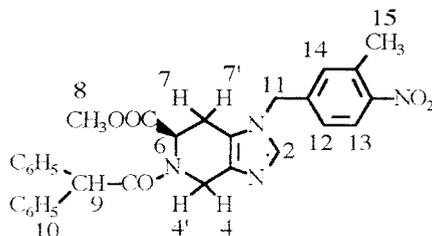
Caractéristiques

Masse molaire =	524,58 g / mol
Aspect :	poudre blanche
Point de fusion =	174°C
Pouvoir rotatoire, $[\alpha]_D^{23} =$	+15,77°

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

2820, 2900, 2920, 3000	C-H alkyles
1730	C=O ester
1630	C=O amide

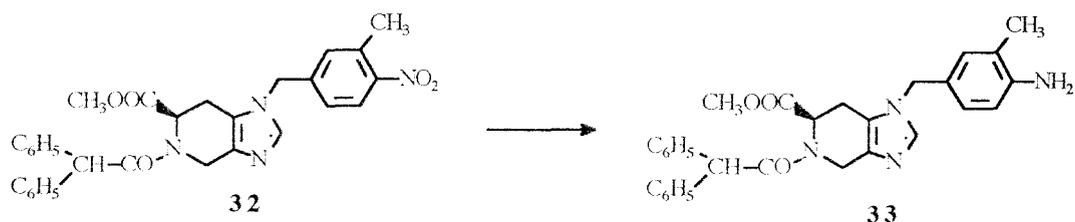
Analyse spectroscopique de RMN H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz, δ (ppm))



Un mélange des deux conformères E et Z au niveau de la liaison amide est observé en RMN, d'où le dédoublement de certains signaux. Les deux conformères sont présents dans les proportions 9/1.

2,0-2,2	(massif, 1H)	H7' (Z)
2,57	(s, 3H)	H15 (Z+E)
2,70	(dd, 1H)	H7'(E)
2,9	(d, 1H)	H7 (Z)
3,12	(d, 1H)	H7 (E)
3,56	(s, 3H)	H8 (Z)
3,59	(s, 3H)	H8 (E)
4,2	(d, 1H)	H4' (Z)
4,28	(d, 1H)	H4' (E)
4,77	(d, 1H)	H4 (E)
5,00	(massif, 1H)	H6 (Z)
5,01	(s, 2H)	H11 (Z)
5,05	(s, 2H)	H11 (E)
5,19	(s, 1H)	H9 (Z)
5,3	(d, 1H)	H4 (Z)
5,36	(s, 1H)	H9 (E)
6,01	(dd, 1H)	H6 (E)
6,95-7,00	(multiplet, 2H)	H12, H14 (Z+E)
7,15-7,35	(multiplet, 10H)	H10 (Z+E)
7,43; 7,45	(2 s, 1H + 1H)	H2 (Z+E)
7,95	(2 doublets, 1H + 1H)	H13 (Z+E)

Etape 3 : (S)-5-(diphénylacétyl)-4,6,7-tétrahydro-1-[(3-méthyl-4-aminophényl)méthyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylate de méthyle **33**



(S)-5-(diphénylacétyl)-4,6,7-tétrahydro-1-[(3-méthyl-4-nitrophényl)

méthyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylate de méthyle **32** 6,6 g 1,3.10⁻² mole

Nickel de Raney

1 pointe de spatule

La matière première **32** est dissoute dans un mélange THF-méthanol (30 ml-130 ml) et versée dans un autoclave. L'ensemble est placé sous une pression d'hydrogène de 10 bar et agité à température ambiante pendant 4h30. Le nickel de Raney est filtré, le solvant est évaporé sous vide, le résidu est précipité par l'éther.

Rendement = 81 %

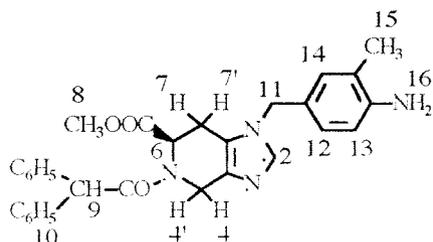
Caractéristiques

Masse molaire =	494,59 g / mol
Aspect :	poudre marron
Point de fusion =	182-185°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

3340	N-H amine
3000, 2920, 2900, 2820,	C-H alkyles
1720	C=O ester
1630	C=O amide

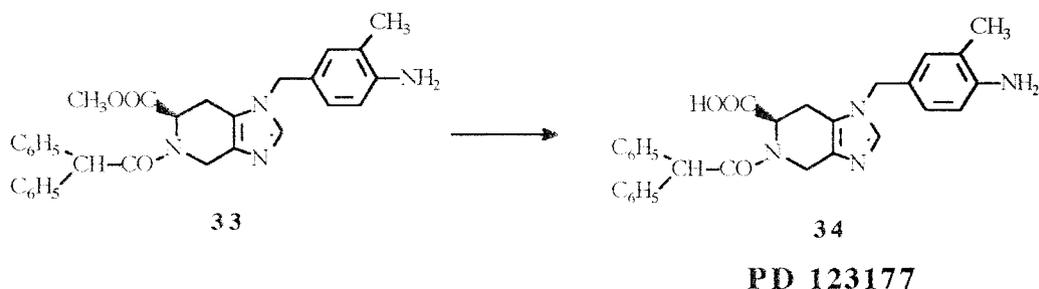
Analyse spectroscopique de RMN H^1 (DMSO, 300 MHz, δ (ppm))



Un mélange des deux conformères E et Z au niveau de la liaison amide est observé en RMN dans les proportions 2/1.

2,00	(s, 3H)	H ₁₅ (Z+E)
2,2	(dd, 1H)	H _{7'} (Z)
2,69	(dd, 1H)	H _{7'} (E)
2,96	(d, 1H)	H ₇ (Z)
3,13	(d, 1H)	H ₇ (E)
3,36	(s, 3H)	H ₈ (Z)
3,47	(s, 3H)	H ₈ (E)
3,96	(d, 1H)	H _{4'} (Z)
4,04	(d, 1H)	H _{4'} (E)
4,38	(massif, 2H)	H ₁₆ (Z)
4,77-4,85	(massif, 6H)	H ₁₆ (E), H ₁₁ , H ₄ (Z + E)
5,37	(d 1H)	H ₆ (Z)
5,70	(s, 1H)	H ₉ (Z + E)
5,76	(d, 1H)	H ₆ (E)
6,52; 6,54	(multiplet, 1H)	H ₁₃ (Z + E)
6,65-6,77	(multiplet, 2H)	H ₁₂ , H ₁₄ (Z+E)
7,19-7,33	(multiplet, 10H)	H ₁₀ (Z+E)
7,57	(s, 1H)	H ₂ (Z+E)

Etape 4 : acide (S)-5-(diphénylacétyl)-4,6,7-tétrahydro-1-[(3-méthyl-4-aminophényl)méthyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylique 34



(S)-5-(diphénylacétyl)-4,6,7-tétrahydro-1-[(3-méthyl-4-aminophényl)méthyl]

-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylate de méthyle 33	5 g	$1 \cdot 10^{-2}$ mole	1 eq
Soude 1N	15 ml	$1,5 \cdot 10^{-2}$ mole	1,5 eq

La matière première **33** est dissoute dans un mélange THF-méthanol (30 ml-10 ml), puis la soude est ajoutée. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 2h. Le solvant est évaporé et le résidu est repris par l'eau. La phase aqueuse est lavée par l'acétate d'éthyle, puis est acidifiée par addition d'acide acétique 0,5N à froid, pH = 5. Le précipité formé est essoré, lavé par l'eau, puis par l'hexane, séché. Le précipité est repris dans l'isopropanol et chauffé à 50°C. L'insoluble est filtré à chaud et séché.

Rendement = 70%

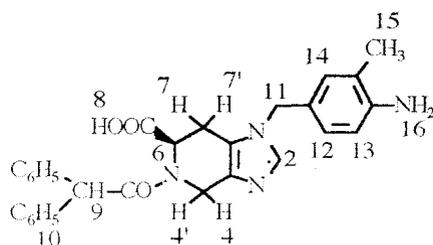
Caractéristiques

Masse molaire =	480,56 g / mol
Aspect :	poudre blanche
Point de fusion =	213-215°C
Pouvoir rotatoire, $[\alpha]_D^{23} =$	+25,5°

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

3600-3300	N-H amine
3000-2900	C-H alkyles
1630-1610	C=O acide, C=O amide

Analyse spectroscopique de RMN H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz, δ (ppm))



Un mélange des deux conformères E et Z au niveau de la liaison amide est observé en RMN dans les proportions 2/1.

1,99	(s, 3H)	H ₁₅ (Z + E)
2,2	(dd, 1H)	H _{7'} (Z)
2,69	(dd, 1H)	H _{7'} (E)
3,02	(d, 1H)	H ₇ (Z)
3,18	(d, 1H)	H ₇ (E)
3,0-3,7	(massif échangeable dans D ₂ O, 3H)	NH ₃ ⁺ (Z + E)
3,98	(d, 1H)	H _{4'} (Z)
4,19	(d, 1H)	H _{4'} (E)
4,66-4,76	(multiplet, 3H)	H ₁₁ , H ₄ (Z)
4,81-4,89	(multiplet, 3H)	H ₁₁ , H ₄ (E)
5,19	(d, 1H)	H ₆ (Z)
5,66	(multiplet, 2H)	H ₆ (E), H ₉ (Z + E)
6,52-6,54	(multiplet, 1H)	H ₁₃ (Z + E)
6,68-6,80	(multiplet, 2H)	H ₁₂ , H ₁₄ (Z + E)
7,19-7,33	(multiplet, 10H)	H ₁₀ (Z + E)
7,57	(s, 1H)	H ₂ (Z + E)

Spectrométrie de masse (FAB)

481,2	MH ⁺
362,2	MH ⁺ - ⁺ CH ₂ -
150,2	⁺ CH ₂ -
167,2	+CH(C ₆ H ₅) ₂

Analyse élémentaire

Elément	% théorique	% expérimental
C	72,48	72,25
H	5,87	5,90
N	11,66	11,75

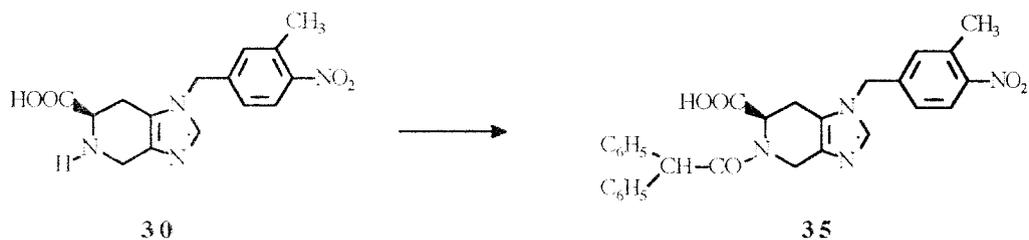
Remarque : le précipité recueilli après refroidissement du filtrat isopropanolique est un mélange racémique des deux énantiomères.

Caractéristiques

Masse molaire =	480,56 g / mol
Aspect :	poudre blanche
Point de fusion =	161-163°C
Pouvoir rotatoire, $[\alpha]_D^{23^\circ} =$	0°

Synthèse du PD 123177 par la voie n°2

Etape 1: **acide (S)-5-(diphénylacétyl)-4,6,7-tétrahydro-1-[(3-méthyl-4-nitrophényl)méthyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylique 35**



Acide (S)-4,5,6,7-tétrahydro-1-[(3-méthyl-4-nitrophényl)méthyl]-

1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylique **30**

0,389 g $1 \cdot 10^{-3}$ mole 1 eq

Chlorure d'acide diphénylacétique

0,462 g $2 \cdot 10^{-3}$ mole 2 eq

Soude 2N

2,1 ml $4,2 \cdot 10^{-3}$ mole 4,2 eq

La matière première **30** est dissoute dans un mélange dioxanne (5 ml) et soude. La solution est refroidie dans un bain de glace et le chlorure d'acide dissous dans du dioxanne est ajouté. Le mélange est agité à froid pendant 30 min, puis à température ambiante 1h30. Le dioxanne est éliminé par évaporation sous vide. La phase aqueuse est acidifié par addition d'acide acétique 0,5N à froid jusqu'à pH = 5. le précipité formé est essoré, séché et recristallisé.

Rendement = 71 %

Caractéristiques

Masse molaire =

510,55 g / mol

Aspect :

poudre blanche

Solvant de recristallisation :

éthanol

Point de fusion =

107-110°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

3100-2100

O-H acide

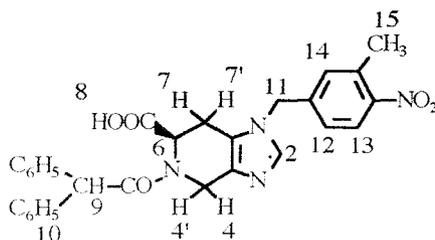
1690

C=O acide

1630

C=O amide

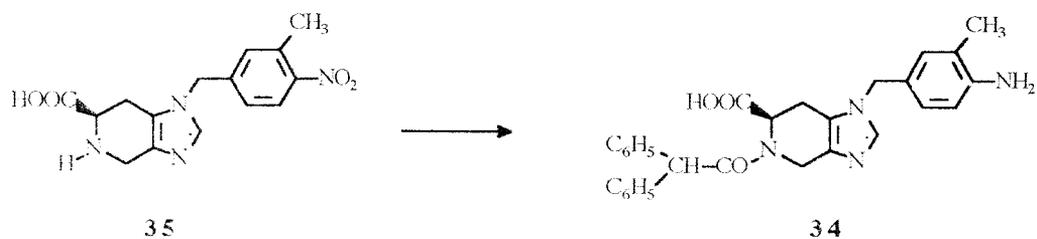
Analyse spectroscopique de RMN H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz, δ (ppm))



Un mélange des deux conformères E et Z au niveau de la liaison amide est observé en RMN dans les proportions 2/1.

2,0	(massif, 1H)	H7' (Z)
2,57	(s, 3H)	H15 (Z+E)
2,6	(dd, 1H)	H7'(E)
2,88	(d, 1H)	H7 (Z)
3,08	(d, 1H)	H7 (E)
4,0	(d, 1H)	H4' (Z)
4,20	(d, 1H)	H4' (E)
4,77	(d, 1H)	H4 (E)
4,90	(d, 1H)	H4 (Z)
5,0-5,2	(multiplet, 3H)	H6, H11 (Z + E)
5,71	(multiplet, 1H)	H9 (Z + E)
6,80	(multiplet, 2H)	H12, H14 (Z+E)
7,0-7,5	(multiplet, 10H)	H10 (Z+E)
7,70	(s, 1H)	H2 (Z+E)
7,95	(doublet, 1H)	H13 (Z+E)
12,0-13	(massif échangeable dans D ₂ O, 1H)	H8 (Z + E)

Etape 2 : acide (S)-5-(diphénylacétyl)-4,6,7-tétrahydro-1-[(3-méthyl-4-aminophényl)méthyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylique **34, PD 123177**



Acide (S)-5-(diphénylacétyl)-4,6,7-tétrahydro-1-[(3-méthyl-4-nitrophényl)méthyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylique **35** 0,51 g $1 \cdot 10^{-3}$ mole
 Nickel de Raney 1 pointe de spatule

Le mode opératoire est le même que celui utilisé pour la synthèse du composé **34** à partir du composé **33** (cf page 40).

Rendement = 80%

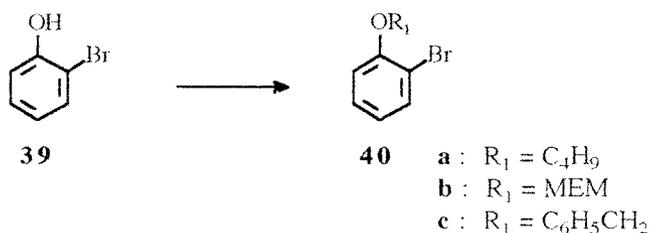
2

**SYNTHESE DES MOLECULES INSPIREES
DE LA CONFORMATION "SCORPION"**

2.1. SYNTHÈSE DES 4(5)-(2-ALKOXYBENZYL) IMIDAZOLES N-SUBSTITUÉS

2.1.1. Synthèse des 4(5)-(2-alkoxybenzyl) imidazoles N-substitués

O-alkylation du 2-bromophénol

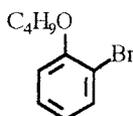


Synthèse des composés 40a et 40c

Mode opératoire général

Après formation de l'éthylate de sodium (1,1 eq), le 2-bromophénol 39 (1 eq) est additionné, puis le milieu réactionnel est agité pendant 1h à température ambiante. L'éthanol est évaporé, le résidu est repris dans un minimum de DMF anhydre. L'halogénure d'alkyle R_1X (1,1 eq) est ajouté à la solution chauffée à 50°C. Après 2h d'agitation à 50°C, le milieu réactionnel est dilué dans l'eau et extrait avec l'acétate d'éthyle. Après séchage de la phase organique sur sulfate de magnésium et évaporation du solvant, le liquide brun résiduel est distillé sous pression réduite.

2-bromophénylbutyléther 40a



2-bromophénol 39	25,0 g	$1,44 \cdot 10^{-1}$ mole	1 eq
Sodium	3,65 g	$1,59 \cdot 10^{-1}$ mole	1,1 eq
1-bromobutane	19,8 g	$1,44 \cdot 10^{-1}$ mole	1 eq

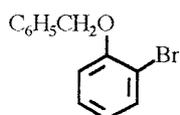
Rendement = 89%

Caractéristiques

Masse molaire =	229,12 g / mol
Aspect :	Liquide incolore
Point d'ébullition sous 0,1 atmosphère, $E_{0,1}$ =	84°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

2950-2820	C-H alkyles
745	noyau benzénique ortho disubstitué

2-bromophénylbenzyléther 40c

2-bromophénol 39	25,0 g	$1,44 \cdot 10^{-1}$ mole	1 eq
Sodium	3,65 g	$1,59 \cdot 10^{-1}$ mole	1,1 eq
Chlorure de benzyle	18,29 g	$1,44 \cdot 10^{-1}$ mole	1 eq

Rendement = 73%

Caractéristiques

Masse molaire =	263,13 g / mol
Aspect :	Liquide incolore
Point d'ébullition sous 0,1 atmosphère, $E_{0,1}$ =	122°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

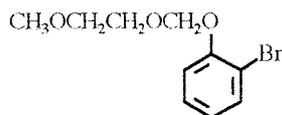
2950-2820	C-H alkyles
745	noyau benzénique ortho disubstitué
730, 690	noyau benzénique mono substitué

Analyse spectroscopique de RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz, δ (ppm))

5,2	(s, 2H)	OCH ₂ C ₆ H ₅
6,7-7,7	(m, 9H)	ArH

Synthèse du composé 40b

2-bromophénylméthoxyéthoxyméthyléther 40b



2-bromophénol 39	21,7 g	$1,25 \cdot 10^{-1}$ mole	1 eq
Hydruide de sodium en suspension dans l'huile (60%)	7,5 g	$1,87 \cdot 10^{-1}$ mole	1,5 eq
Chlorure de méthoxyéthoxyméthane (MEMCl)	25,0 g	$2,00 \cdot 10^{-1}$ mole	1,6 eq

L'hydruide de sodium en suspension dans l'huile est lavé par le cyclohexane, puis est ajouté dans du THF anhydre refroidi dans un bain de glace. Après 10 min d'agitation, le 2-bromophénol **39** est additionné goutte à goutte, la solution est agitée 30 min à froid. Le dérivé chloré MEMCl est alors ajouté au milieu réactionnel. Après 2h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué dans l'eau, puis extrait avec de l'éther. La phase organique, séchée sur sulfate de magnésium est évaporée. Le liquide brun résiduel est distillé sous pression réduite.

Rendement = 85%

Remarque : le réactif chloré, MEMCl, commercial, contient des traces d'éther méthylique de bis-chlorométhyle et d'éther méthylique de chlorométhyle, substances cancérogènes. Il doit donc être utilisé avec précautions (sous hotte aspirante, port de gants).

Caractéristiques

Masse molaire =	261,11 g / mol
Aspect :	Liquide incolore
Point d'ébullition sous 0,1 atmosphère, $E_{0,1}$ =	96°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

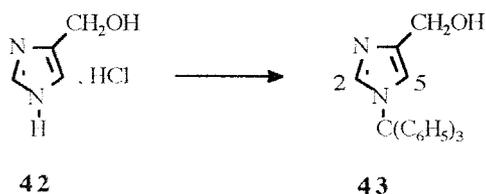
3000-2700	C-H alkyles
1230	C-O-C ₆ H ₅ aryl éther
1120, 1100	C-O-C alkyl éther
745	noyau benzénique ortho disubstitué

Analyse spectroscopique de RMN ¹H (CDCl₃, 80 MHz, δ (ppm))

3,4	(s, 3H)	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ O
3,6	(massif, 2H)	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ O
3,9	(massif, 2H)	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ O
5,4	(s, 2H)	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ O
6,7-7,7	(multiplet, 4H)	ArH

1-triphénylméthyl-4-hydroxyméthylimidazole

43



Chlorhydrate d'hydroxyméthylimidazole 42	1,9 g	$1,4 \cdot 10^{-2}$ mole	1 eq
Chlorure de triphénylméthyle	4,71 g	$1,7 \cdot 10^{-2}$ mole	1,2 eq
Triéthylamine	5,5 ml	$3,6 \cdot 10^{-2}$ mole	2,5 eq

Le chlorure de triphénylméthyle, dissous dans 60 ml de DMF, est ajouté au mélange de matière première **42** et de triéthylamine dans 30 ml de DMF sous agitation. Après 2h d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans de l'eau glacée. Le solide blanc, cotonneux formé est essoré, puis séché et recristallisé.

Rendement = 94 %

Caractéristiques

Masse molaire =	340,42 g / mol
Aspect :	poudre blanche
Solvant de recristallisation :	dioxanne
Point de fusion =	221-224°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

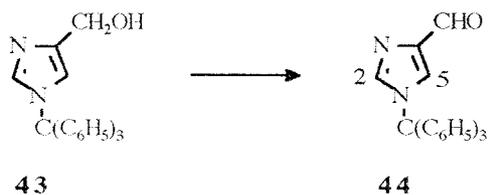
2800-3500	O-H
700, 750	noyau benzénique monosubstitué

Analyse spectroscopique de RMN ¹H (DMSO, 80 mmHz, δ (ppm))

4,3	(d, 2H)	<u>CH</u> 2OH
4,9	(t échangeable dans D2O, 1H)	OH
6,7	(s, 1H)	H5 imidazole
6,9-7,5	(m, 16H)	H2 imidazole, C(C <u>6H</u> 5)3

[(1-triphénylméthyl)imidazol-4-yl] carboxaldéhyde

44



1-triphénylméthyl-4-hydroxyméthylimidazole 43	4,53 g	$1,3 \cdot 10^{-3}$ mole	1 eq
Oxyde de manganèse activé (MnO ₂)	11,56 g	$1,3 \cdot 10^{-2}$ mole	10 eq

Le mélange du composé **43**, de MnO₂ dans 80 ml de dioxanne est chauffé à reflux pendant 3h. Le mélange réactionnel est filtré à chaud, le solide (MnO₂) est abondamment lavé avec du dioxanne chaud. Le filtrat est porté à sec, puis le résidu est recristallisé.

Rendement = 64 %

Caractéristiques

Masse molaire =	338 g / mol
Aspect :	poudre blanche
Solvant de recristallisation :	éthanol 95°
Point de fusion =	197-201°C

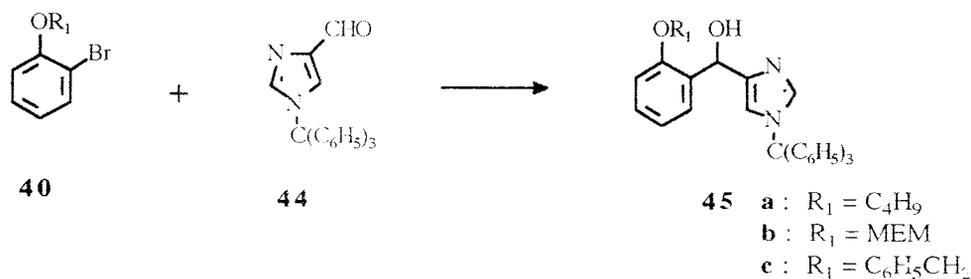
Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

1690	C=O aldéhyde
750, 700	noyau benzénique monosubstitué

Analyse spectroscopique de RMN H¹ (DMSO, 80 mmHz, δ (ppm))

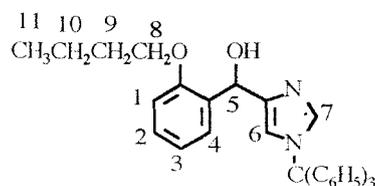
7,0-7,3	(multiplet, 5H)	C(C ₆ H ₅) ₃
7,4-7,6	(multiplet, 10H)	C(C ₆ H ₅) ₃
7,7	(s, 1H)	H ₅ imidazole
7,8	(s, 1H)	H ₂ imidazole
9,8	(s, 1H)	CHO

(2-alkoxyphényl)-[(1-triphénylméthyl)imidazol-4-yl] méthanols
45



Mode opératoire général

Dans un tricol muni d'un réfrigérant surmonté d'une garde à chlorure de calcium, d'une ampoule à brome et balayé par un courant d'azote, les copeaux de magnésium (2 eq) sont recouverts d'un minimum de THF fraîchement distillé et conservé sur potasse. La moitié du dérivé bromé **40** (2-2,2 eq) pur est ajoutée à 20°C. Le milieu réactionnel est alors chauffé à 35°C et agité lentement. A compter du début d'attaque du magnésium, le mélange est agité pendant 30 min, puis le reste du dérivé bromé, dilué dans du THF est additionné par un goutte à goutte rapide. Après 1h30 d'agitation, le composé **44** (1 eq), dissous dans le THF, est ajouté goutte à goutte au milieu réactionnel. Ce dernier est agité à 35°C pendant 18h. Après retour à température ambiante, le milieu est éteint par addition d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. Le milieu réactionnel est agitée 30 min, puis le THF est évaporé. La phase aqueuse est extraite par le dichlorométhane. La phase organique, séchée sur chlorure de calcium est portée à sec. Le résidu est purifié soit par recristallisation, soit par chromatographie sur colonne de silice.

(2-butoxyphényl)-[(1-triphénylméthyl) imidazol-4-yl] méthanol 45a

2-bromophénylbutyléther 40a	17,87 g	$7,8 \cdot 10^{-2}$ mole	2,1 eq
[(1-trityl)imidazol-4-yl] carboxaldéhyde 44	12,00 g	$3,6 \cdot 10^{-2}$ mole	1 eq
Magnésium	1,75 g	$7,2 \cdot 10^{-2}$ mole	2 eq

Rendement = 72%*Caractéristiques*

Masse molaire =	488,63 g / mol
Aspect :	poudre blanche
Solvant de recristallisation :	éthanol 95°
Point de fusion =	158-159°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

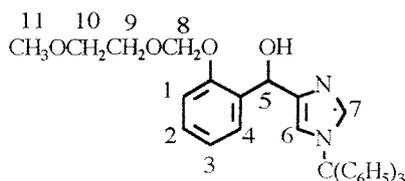
3500-3000	O-H
2900-2800	C-H alkyles
745	noyau benzénique ortho disubstitué
740, 700	noyau benzénique mono substitué

Analyse spectroscopique de RMN H¹ (DMSO, 300 MHz, δ (ppm))

0,84	(t, 3H)	H ₁₁
1,34	(sextuplet, 2H)	H ₁₀
1,56	(quintuplet, 2H)	H ₉
3,87	(multiplet, 2H)	H ₈
5,29	(d échangeable dans D ₂ O, 1H)	OH
5,86	(d, 1H)	H ₅
6,49	(s, 1H)	H ₆
6,88	(multiplet, 2H)	H ₃ , H ₁
7,06	(multiplet, 6H)	H ₄ , C(C ₆ H ₅) ₃
7,13	(t, 1H)	H ₂
7,23	(s, 1H)	H ₇
7,38	(massif, 10H)	C(C ₆ H ₅) ₃

Spectroscopie de masse (EI)

488,3	M ⁺
415,2	M ⁺ - OC ₄ H ₉
243,2	(C ₆ H ₅) ₃ C ⁺

(2-méthoxyéthoxyméthoxyphényl)-[(1-triphénylméthyl)imidazol-4-yl] méthanol 45b

2-bromophénylméthoxyéthoxyméthyléther 40b	31,00 g	$11,8 \cdot 10^{-2}$ mole	2 eq
[(1-trityl)imidazol-4-yl] carboxaldéhyde 44	20,00 g	$5,93 \cdot 10^{-2}$ mole	1 eq
Magnésium	2,87 g	$11,8 \cdot 10^{-2}$ mole	2 eq

Le résidu huileux recueilli après évaporation du dichlorométhane est purifié par chromatographie sur colonne de silice à pression ordinaire, éluant : acétate d'éthyle. L'huile obtenue est précipitée dans l'éther.

Rendement = 60%

Caractéristiques

Masse molaire =	520,62 g / mol
Aspect :	poudre blanche
Rf =	0,35 (AcOEt)
Point de fusion =	110-113°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

3500-3000	O-H
2950-2880	C-H alkyles
1100, 1080	C-O-C alkyl éther
750, 700	noyau benzénique mono substitué
745	noyau benzénique ortho disubstitué

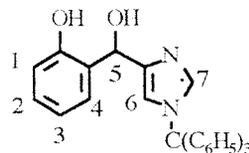
Analyse spectroscopique de RMN H¹ (DMSO, 80 MHz, δ (ppm))

3,3	(s, 3H)	H ₁₁
3,4	(t, 2H)	H ₁₀
3,6	(t, 2H)	H ₉
5,2	(s, 2H)	H ₈
5,4	(d échangeable dans D ₂ O, 1H)	OH
5,9	(d, 1H)	H ₅
6,6	(s, 1H)	H ₆
7,0-7,5	(multiplet, 20H)	H ₁ , H ₂ , H ₃ , H ₄ , H ₇ , C(C ₆ H ₅) ₃

Spectroscopie de masse (EI)

520,3	M ⁺
415,2	M ⁺ - OCH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
277,1	M ⁺ - (C ₆ H ₅) ₃ C
243,2	(C ₆ H ₅) ₃ C ⁺
89,1	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ ⁺
59,2	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ ⁺

Remarque : au cours de cette réaction, un produit secondaire **50** se forme. Il est isolé au cours de la purification sur colonne de silice et par précipitation de l'huile obtenue dans l'éther.

(2-hydroxyphényl)-[(1-triphénylméthyl) imidazol-4-yl] méthanol 50

Rendement = 25%

Caratéristiques

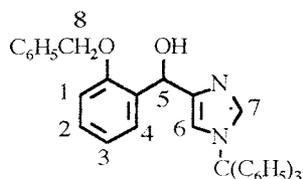
Masse molaire =	432,52 g / mol
Aspect :	poudre blanche
R _f =	0,68 (AcOEt)
Point de fusion =	175°C, décomposition

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

3500-3000	O-H
760	noyau benzénique ortho disubstitué
745, 695	noyau benzénique mono substitué

Analyse spectroscopique de RMN H¹ (DMSO, 300 MHz, δ (ppm))

5,55	(d échangeable dans D ₂ O, 1H)	CHO <u>H</u>
5,82	(d, 1H)	H ₅
6,69	(s, 1H)	H ₆
6,71-6,78	(multiplet, 2H)	H ₃ , H ₁
7,01-7,20	(multiplet, 6H)	H ₂ , C(C ₆ <u>H</u> ₅) ₃
7,22	(d, 1H)	H ₄
7,-7,40	(multiplet, 11H)	H ₇ , C(C ₆ <u>H</u> ₅) ₃
9,98	(s échangeable dans D ₂ O, 1H)	OH phénol

(2-benzyloxyphényl)-[(1-triphénylméthyl)imidazolyl] méthanol 45c

2-bromophénylbenzyléther 40c	20,55 g	$7,8 \cdot 10^{-2}$ mole	2,2 eq
[(1-trityl)imidazol-4-yl] carboxaldéhyde 44	12,00 g	$3,6 \cdot 10^{-2}$ mole	1 eq
Magnésium	1,75 g	$7,2 \cdot 10^{-2}$ mole	2 eq

Rendement = 74%*Caractéristiques*

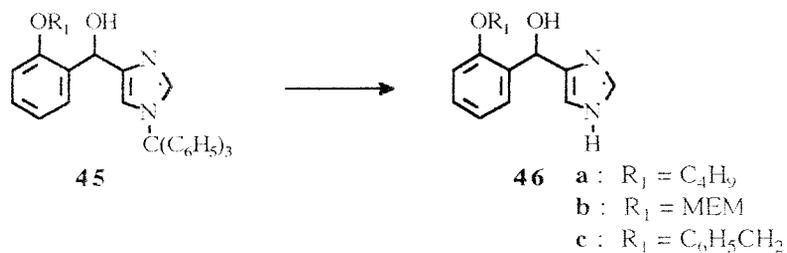
Masse molaire =	522,65 g/mol
Aspect :	poudre blanche
Solvant de recristallisation :	éthanol 95°
Point de fusion =	186-187°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

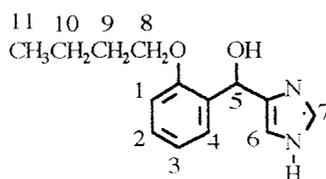
3500-2500	O-H
2920-2800	C-H alkyles
745	noyau benzénique ortho disubstitué
735, 695	noyau benzénique mono substitué

Analyse spectroscopique de RMN H¹ (DMSO, 80 MHz, δ (ppm))

5,1	(s, 2H)	H8
5,4	(d échangeable dans D ₂ O, 1H)	OH
5,9	(d, 1H)	H5
6,5	(s, 1H)	H6
6,8-7,5	(multiplet, 25H)	C ₆ H ₅ CH ₂ O, C(C ₆ H ₅) ₃ , H ₁ , H ₂ , H ₃ , H ₄ , H ₇

(2-alkoxyphényl)-(imidazol-4-yl) méthanols**46****Mode opératoire général**

Le composé **45** est chauffé à reflux dans l'acide acétique N/2 pendant 5h. Le mélange réactionnel est alors plongé dans un bain de glace. Le précipité blanc (triphénylméthanol) est éliminé par filtration. Le filtrat est lavé par l'éther (élimination des traces de triphénylméthanol), puis alcalinisé par addition de soude 10% à froid, pH > 10. Après extraction par le dichlorométhane, la phase organique séchée sur chlorure de calcium est portée à sec. Le résidu huileux est soit précipité dans un solvant, soit conservé tel quel pour la réaction suivante.

(2-butoxyphényl)-(imidazol-4(5)-yl) méthanol 46a

(2-butoxyphényl)-[(1-trityl) imidazolyl] méthanol **45a** 2,5 g $5,1 \cdot 10^{-3}$ mole
 Acide acétique N/2 100 ml

Le résidu huileux recueilli après extraction est précipité par l'éther.

Rendement = 85%

Caractéristiques

Masse molaire = 246,31 g / mol
 Aspect : poudre blanche
 Point de fusion = 68° - 70° C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

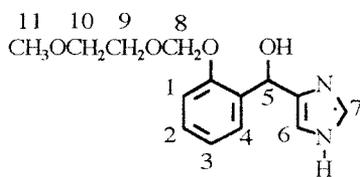
3600-2300 N-H, O-H
 745 noyau benzénique ortho disubstitué

Analyse spectroscopique de RMN ¹H (DMSO, 250 MHz, δ (ppm))

0,89	(t, 3H)	H ₁₁
1,36	(sextuplet, 2H)	H ₁₀
1,64	(quintuplet, 2H)	H ₉
3,92	(multiplet, 2H)	H ₈
5,02, 5,54	(2 massifs échangeables dans D ₂ O, 1H)	OH
5,98	(massif, 1H)	H ₅
6,44-6,60	(2 massifs, 1H)	H ₆
6,90	(multiplet, 2H)	H ₃ , H ₁
7,20	(t, 1H)	H ₂
7,45	(multiplet, 2H)	H ₄ , H ₇
11,8	(massif échangeable dans D ₂ O, 1H)	NH

Spectroscopie de masse (EI)

246,1	M ⁺
229,1	M ⁺ - OH
189,1	M ⁺ - C ₄ H ₉
95,1	Im-C=O ⁺

(2-méthoxyéthoxyméthoxyphényl)-(imidazol-4(5)-yl) méthanol 46b

(2-méthoxyéthoxyméthoxyphényl)-[(1-trityl)

-imidazol-4-yl) méthanol **45b**

10 g 1,9.10⁻² mole

Acide acétique N/2

60 ml

Le résidu huileux obtenu après extraction par le dichlorométhane est d'une pureté suffisante pour réaliser l'étape suivante.

Rendement = 90 %

Caractéristiques

Masse molaire =

278,30 g / mol

Aspect :

huile marron

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

3500-2400

N-H, O-H

3000-2800

C-H alkyles

1120, 1060

C-O-C alkyl éther

750

noyau benzénique ortho disubstitué

Analyse spectroscopique de RMN H¹ (DMSO, 80 MHz, δ (ppm))

3,0-3,9 (multiplet, 7H)

H₉, H₁₀, H₁₁

5,1 (s, 2H)

H₈

5,5 (massif échangeable dans D₂O, 1H)

OH

6,0 (s, 1H)

H₅

6,5 (s, 1H)

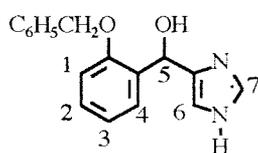
H₆

6,8-7,7 (multiplet, 5H)

H₁, H₂, H₃, H₄, H₇

12 (massif échangeable dans D₂O, 1H)

NH

(2-benzyloxyphényl)-(imidazol-4(5)-yl) méthanol 46c

(2-benzyloxyphényl)-[(1-trityl) imidazol-4-yl] méthanol **45c** 6,5 g $1,2 \cdot 10^{-2}$ mole
 Acide acétique N/2 50 ml

Suite à l'extraction par le dichlorométhane, la phase organique, séchée sur chlorure de calcium, est concentrée. Le produit attendu précipite et est recueilli par filtration.

Rendement = 75%

Caractéristiques

Masse molaire = 280,32 g / mol
 Aspect : poudre blanche
 Solvant de recristallisation : dichlorométhane
 Point de fusion = 117-120°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

3400-2600 O-H, N-H
 3000-2750 C-H alkyles
 740 noyau benzénique ortho disubstitué
 730, 685 noyau benzénique mono substitué

Analyse spectroscopique de RMN H¹ (DMSO, 300 MHz, δ (ppm))

5,08 (s, 2H) $\underline{\text{CH}}_2\text{C}_6\text{H}_5$
 5,45 (massif échangeable dans D₂O, 1H) OH
 6,06 (s, 1H) H₅
 6,55 (s, 1H) H₆
 6,96 (multiplet, 2H) H₃, H₁
 7,20 (t, 1H) H₂
 7,35 (multiplet, 5H) $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
 7,50 (s, 1H) H₇
 7,53 (d, 1H) H₄
 11,8 (massif échangeable dans D₂O, 1H) NH

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

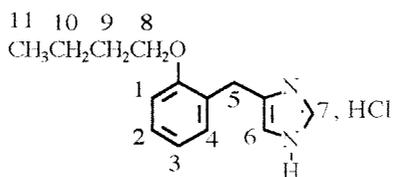
3140-2730

NH⁺, Cl⁻

745

noyau benzénique ortho disubstitué

Analyse spectroscopique de RMN ¹H (DMSO, 300 MHz, δ (ppm))



0,84	(t, 3H)	H11
1,30	(sextuplet, 2H)	H10
1,62	(quintuplet, 2H)	H9
3,97	(multiplet, 4H)	H5, H8
6,88	(t, 1H)	H3
7,00	(d, 1H)	H1
7,16-7,27	(multiplet, 3H)	H4, H2, H6
8,98	(s, 1H)	H7
14,55	(s échangeable dans D ₂ O, 2H)	NH, HCl

Spectrométrie de masse (EI)

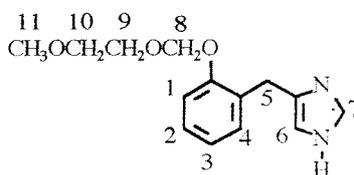
230,2	M ⁺
201,2	M ⁺ - C ₂ H ₅
173,2	M ⁺ - C ₄ H ₉
157,1	M ⁺ - OC ₄ H ₉
81,1	Im-CH ₂ ⁺

Remarque : dans un deuxième temps, la réduction de l'alcool benzylique a été directement effectuée sur le composé **45a**.

(2-butoxyphényl)-[1-(trityl)imidazol-4(5)yl] méthanol 45a	3 g	6,2.10 ⁻³ mole	1 eq
Borohydrure de sodium (NaBH ₄)	1,4 g	3,7.10 ⁻² mole	6 eq

Le mode opératoire reste identique. La seule différence est que le triphénylméthane formé est éliminé par filtration du milieu réactionnel avant évaporation du TFA.

Rendement = 79%

Réduction catalytique Pd / C 10% sous pression d'hydrogène**4(5)-(2-méthoxyéthoxyméthoxybenzyl) imidazole 47b**

(2-méthoxyéthoxyméthoxyphényl)-(imidazol-4(5)yl) méthanol **46b** 5,0 g $1,8 \cdot 10^{-2}$ mole
 Charbon palladié (Pd / C 10%) 2 pointes de spatule

Le mélange de matière première et de charbon palladié dans l'acétone est versé dans un autoclave. Le mélange est agité à 80°C sous une pression d'hydrogène de 10 bars pendant 6h. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré, puis évaporé. L'huile obtenue est de pureté suffisante pour réaliser l'étape suivante.

Rendement = 60%

Caractéristiques

Masse molaire = 262,31 g / mol
 Aspect : Huile jaune

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

3600-2300	N-H
3000-2700	C-H alkyles
1120, 1070	C-O-C alkyl éther
755	noyau benzénique ortho disubstitué

Analyse spectroscopique de RMN H¹ (DMSO, 250 MHz, δ (ppm))

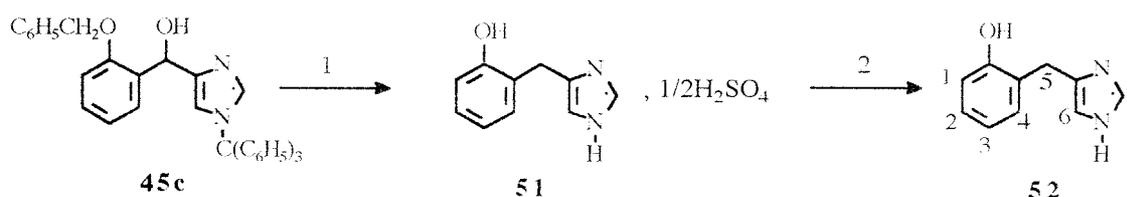
3,25	(s, 3H)	H ₁₁
3,45	(t, 2H)	H ₁₀
3,70	(t, 2H)	H ₉
3,85	(s, 2H)	H ₅
5,25	(s, 2H)	H ₈
6,65	(s, 1H)	H ₆
6,90	(t, 1H)	H ₃
7,10	(multiplet, 3H)	H ₁ , H ₂ , H ₄
7,50	(s, 1H)	H ₇
11,7	(massif échangeable dans D ₂ O, 1H)	NH

Spectrométrie de masse (EI)

262,1	M ⁺
203,1	M ⁺ - CH ₃ OCH ₂ CH ₂

173,1	M ⁺ - CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂
157,1	M ⁺ - CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ O
89,1	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ ⁺
81,1	Im-CH ₂ ⁺
59,2	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ ⁺

4(5)-(2-hydroxybenzyl) imidazole 52



(2-benzyloxyphényl)-[(1-trityl)imidazol-4-yl] méthanol **45c** 2,0 g 3,8.10⁻³ mole
 Charbon palladié (Pd / C 10%) 2 pointes de spatule

Le mélange de matière première et de charbon palladié dans l'acétone est versé dans un autoclave. Le mélange est agité à 80°C sous une pression d'hydrogène de 10 bars pendant 6h. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré, puis évaporé.

Purification

1- Après évaporation de l'acétone, le résidu est repris dans 5 ml d'éthanol, plus 1 ml d'éther. Une solution d'éthanol (20 ml) contenant 0,1 ml d'acide sulfurique concentré est ajoutée au mélange précédent à froid. Le précipité formé est recueilli par filtration, lavé avec l'éthanol, puis avec l'éther. Il est repris dans 10 ml de méthanol. Après chauffage à 60°C, l'insoluble est filtré à chaud, lavé par le méthanol, puis par l'éther.

2- L'insoluble précédent est mis en suspension dans l'eau et de la soude 0,1N est ajoutée jusqu'à dissolution (pH = 8-8,5). Si un insoluble persiste, la solution est chauffée à 75-80°C, puis filtrée à chaud. Après refroidissement, le précipité obtenu est filtré et séché.

Rendement en composé 52 = 35%

Composé 51

Caractéristiques

Masse molaire =	271,27 g / mol
Aspect :	poudre crème
Point de fusion :	255-259°C

Composé 52*Caractéristiques*

Masse molaire =	173,19 g / mol
Aspect :	poudre blanche
Solvant de cristallisation :	eau
Point de fusion :	135-137°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

3500-2100	O-H
3140	N-H
750	noyau benzénique ortho disubstitué

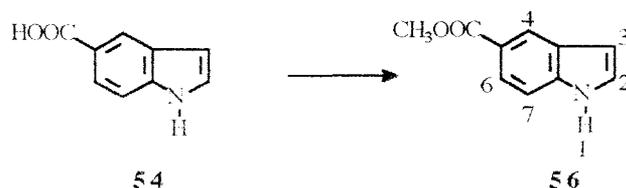
Analyse spectroscopique de RMN ¹H (DMSO, 80 MHz, δ (ppm))

3,8	(s, 2H)	H5
6,8	(multiplet, 3H)	H3, H1, H6
7,0	(multiplet, 2H)	H4, H2
7,6	(s, 1H)	H7
10-12	(massif échangeable dans D ₂ O, 2H)	NH, OH

2.1.2. Synthèse du substituant indolique : 3-cyanométhyl-5-halogénométhylindole

5-méthoxycarbonylindole

56



Acide 5-indole carboxylique 54	5 g	$3,10 \cdot 10^{-2}$ mole	1 eq
Iodure de méthyle (CH ₃ I)	7,8 ml	$1,24 \cdot 10^{-1}$ mole	4 eq
Bicarbonate de sodium (NaHCO ₃)	10,5 g	$1,24 \cdot 10^{-1}$ mole	4 eq

Le mélange de matière première **54**, de NaHCO₃ en poudre et sec et de CH₃I dans le DMF anhydre (100 ml) est agité à température ambiante pendant 24h (au besoin 0,5 eq de CH₃I est ajouté si persistance de produit de départ indiquée en CCM). Le milieu réactionnel, dilué dans l'eau (200 ml), est extrait avec l'éther. Après séchage sur sulfate de magnésium et évaporation de la phase organique, un précipité crème est recueilli, puis recristallisé.

Rendement = 92%

Caractéristiques

Masse molaire =	175,03 g / mol
Aspect :	poudre blanche
Solvant de recristallisation :	Cyclohexane-Toluène (9-1)
Point de fusion =	128-129 °C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

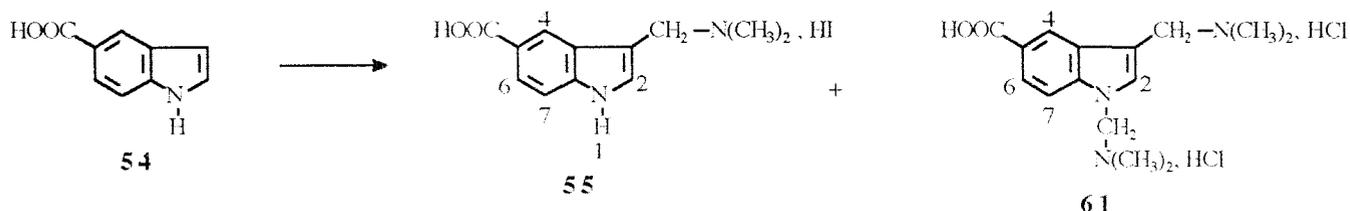
3300	N-H indole
1685	C=O ester

Analyse spectroscopique de RMN H¹ (DMSO, 300 MHz, δ (ppm))

3,83	(s, 3H)	COOCH ₃
6,58	(s, 1H)	H ₃
7,41	(multiplet, 2H)	H ₄ , H ₇
7,69	(d, 1H)	H ₆
8,24	(s, 1H)	H ₂
11,46	(s, 1H)	NH indole

Réactions de Mannich

I Sur l'acide 5-indole carboxylique 54



Acide 5-indole carboxylique 54	1 g	$6,2 \cdot 10^{-3}$ mole	1 eq
Iodure de N,N-diméthylméthylène- imonium (Sel d'Eschenmoser)	1,5 g	$8,1 \cdot 10^{-3}$ mole	1,3 eq

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour la synthèse du dérivé **57**.

Purification

Le dérivé monosubstitué **55** est obtenu par recristallisation du précipité brut dans l'éthanol. Le dérivé disubstitué **61** est isolé sous la forme du dichlorhydrate par barbotage d'acide chlorhydrique gaz dans le filtrat de la recristallisation.

Rendements : **en composé 55 = 25%** **en composé 61 = 65%**

Composé 55

Caractéristiques

Masse molaire =	346,17 g / mol
Aspect :	poudre blanche
Solvant de recristallisation :	éthanol
Point de fusion =	210-216°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

3300-2500	N-H indole, O-H acide
2980-2800	C-H alkyles
2700	NH ⁺ , sel d'amine tertiaire
1690	C=O acide

Analyse spectroscopique de RMN H¹ (DMSO, 250 MHz, δ (ppm))

2,63	(s, 6H)	+N(CH ₃) ₂
4,50	(s, 2H)	CH ₂ N ⁺
7,49	(d, 1H)	H7
7,66	(s, 1H)	H4
7,78	(d, 1H)	H6

8,52	(s, 1H)	H ₂
9,40	(massif échangeable dans D ₂ O, 1H)	+NH, sel d'amine
11,77	(s échangeable dans D ₂ O, 1H)	NH indole
12,60	(massif échangeable dans D ₂ O, 1H)	COOH

Composé 61

Caractéristiques

Masse molaire =	348,26 g / mol
Aspect :	poudre blanche
Point de fusion =	210-214°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

3600-3200	O-H acide
3000-2000	NH ⁺ , sel d'amine tertiaire
1690	C=O acide

Analyse spectroscopique de RMN H¹ (DMSO, 300 MHz, δ (ppm))

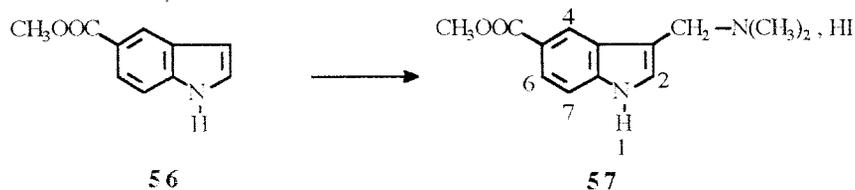
2,69	(multiplet, 12H)	+N(CH ₃) ₂
4,50	(s, 2H)	C-CH ₂ -N ⁺
5,63	(d, 2H)	N-CH ₂ -N ⁺
7,87	(d, 1H)	H ₇
7,98	(multiplet, 2H)	H ₄ , H ₆
8,52	(s, 1H)	H ₂
10,60; 11,85	(2 massifs échangeables dans D ₂ O, 1H + 1H)	+NH
12,77	(massif échangeable dans D ₂ O, 1H)	COOH

Spectrométrie de masse (EI)

275,1	M ⁺ , base libre
231,2	M ⁺ - COOH
218,2	M ⁺ - CH ₂ N(CH ₃) ₂
174,1	M ⁺ - COOH - CH ₂ N(CH ₃) ₂

II Sur l'ester 56

Synthèse du 3-diméthylaminométhyl-5-méthoxycarbonylindole, iodohydrate 57



5-méthoxycarbonylindole 56	5,98 g	$3,4 \cdot 10^{-2}$ mole	1 eq
Iodure de N,N-diméthylméthylène- imonium (Sel d'Eschenmoser)	8,21 g	$4,4 \cdot 10^{-2}$ mole	1,3 eq

Le mélange de matière première **56** et de sel d'Eschenmoser dans le dichlorométhane (20 ml), séché sur chlorure de calcium, est agité à température ambiante pendant 20h (au besoin 0,1 eq de sel d'Eschenmoser est ajouté si persistance de produit de départ indiquée en CCM). Le précipité formé est essoré, lavé avec du dichlorométhane, puis par l'éther et recristallisé.

Rendement = 83 %

Caractéristiques

Masse molaire =	360,19 g / mol
Aspect :	poudre blanche
Solvant de recritallisation :	éthanol
Point de fusion =	174-178°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm^{-1}))

3350	N-H indole
2980-2800	C-H alkyles
2680	NH ⁺ , sel d'amine tertiare
1690	C=O ester

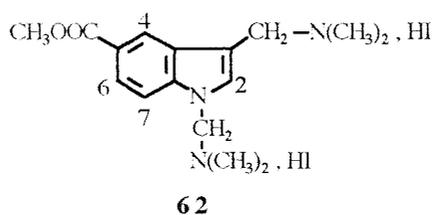
Analyse spectroscopique de RMN H^1 (DMSO, 250 MHz, δ (ppm))

2,77	(s, 6H)	⁺ N(CH ₃) ₂
3,87	(s, 3H)	COOCH ₃
4,53	(s, 2H)	CH ₂ N ⁺
7,54	(d, 1H)	H ₇
7,72	(s, 1H)	H ₄
7,80	(d, 1H)	H ₆
8,53	(s, 1H)	H ₂
9,46	(massif échangeable dans D ₂ O, 1H)	⁺ NH, sel d'amine
11,85	(s, 1H)	NH indole

Spectrométrie de masse (EI)

232,2	M ⁺ , base libre
201,1	M ⁺ - OCH ₃
188,0	M ⁺ - N(CH ₃) ₂
173,1	M ⁺ - COOCH ₃
128,1	HI
58,2	+CH ₂ N(CH ₃) ₂
44,2	+N(CH ₃) ₂

Remarque : une étude RMN du précipité brut non recristallisé a mis en évidence la formation au cours de la réaction du produit disubstitué **62** ci-dessous éliminé au cours de la recristallisation. La proportion monosubstitué / disubstitué est égale à 4 / 1.

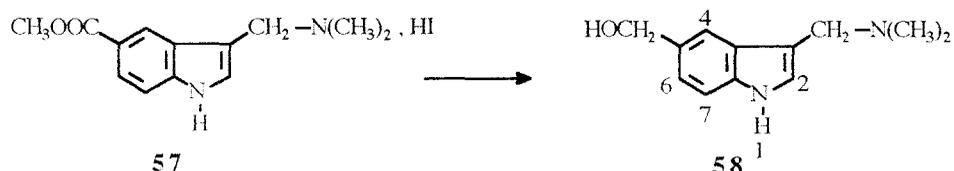
*Caractéristiques*

Masse molaire = 546,20 g / mol

Analyse spectroscopique de RMN H¹ (DMSO, 300 MHz, δ (ppm))

2,80	(multiplet, 12H)	+N(CH ₃) ₂
3,90	(s, 3H)	COOCH ₃
4,60	(s, 2H)	C-CH ₂ -N ⁺
5,69	(d, 2H)	N-CH ₂ -N ⁺
7,85	(s, 1H)	H ₄
7,98	(d, 1H)	H ₇
8,00	(d, 1H)	H ₆
8,60	(s, 1H)	H ₂
9,54	(massif échangeable dans D ₂ O, 1H)	+NH
10,26	(massif échangeable dans D ₂ O, 1H)	+NH

3-diméthylaminométhyl-5-hydroxyméthyl indole 58



Iodohydrate de 3-diméthylaminométhyl-

5-méthoxycarbonylméthyl indole **57**

0,810 g $2,22 \cdot 10^{-3}$ mole 1 eq

Hydruure de lithium aluminium (AlLiH_4)

0,335 g $8,88 \cdot 10^{-3}$ mole 4 eq

AlLiH_4 est additionné en plusieurs fois dans du THF fraîchement distillé et placé dans un bain de glace. L'ester **57** est ensuite ajouté petit à petit au mélange, à froid. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 1h30. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est éteint par addition d'eau, goutte à goutte et jusqu'à disparition de l'effervescence, à froid. Après 1h d'agitation, les sels minéraux sont filtrés, lavés abondamment avec du THF et de l'éther. Le filtrat est évaporé, le résidu pâteux blanc est dissous dans un minimum d'acétone et précipité par addition d'éther de pétrole.

Rendement = 81 %

Caractéristiques

Masse molaire =	204,27 g / mol
Aspect :	poudre blanche
Point de fusion =	109-112 °C

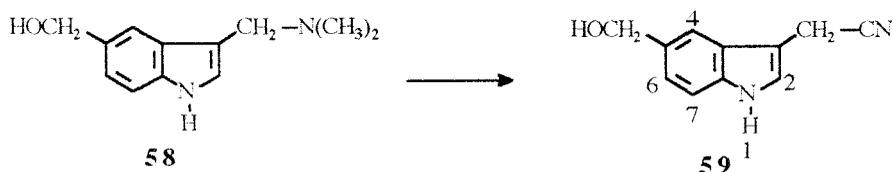
Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm^{-1}))

3200	N-H indole
3000-2200	O-H alcool
3000-2700	C-H alkyles
1010	C-O, alcool primaire

Analyse spectroscopique de RMN H^1 (DMSO, 300 MHz, δ (ppm))

2,15	(s, 6H)	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$
3,50	(s, 2H)	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
4,52	(s, 2H)	CH_2OH
5,00	(massif échangeable dans D_2O , 1H)	OH
7,00	(d, 1H)	H7
7,15	(s, 1H)	H4
7,24	(d, 1H)	H6
7,49	(s, 1H)	H2
10,83	(s échangeable dans D_2O , 1H)	H1

3-cyanométhyl-5-hydroxyméthyl indole
59



3-diméthylaminométhyl-5-hydroxyméthyl indole 58	1,00 g	$4,9 \cdot 10^{-3}$ mole	1 eq
Iodure de méthyle (CH_3I)	0,37 ml	$5,9 \cdot 10^{-3}$ mole	1,2 eq
Cyanure de potassium (KCN)	0,478 g	$7,4 \cdot 10^{-3}$ mole	1,5 eq

CH_3I est ajouté au dérivé **58** dissous dans le THF distillé et refroidi dans un bain de glace. La solution est agitée à température ambiante pendant 2h. KCN, dissous dans l'eau, est ajouté et le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 6h (un supplément de CH_3I , volatile, peut être ajouté au milieu réactionnel en cours de réaction si persistance de produit de départ). Le THF est évaporé, le résidu est repris dans l'eau et extrait avec du chloroforme. La phase organique, séchée sur chlorure de calcium, est évaporée. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluant : dichlorométhane-acétate d'éthyle, 8-2. L'huile incolore obtenue cristallise à froid.

Rendement = 67%

Caractéristiques

Masse molaire =	186,21 g / mol
Aspect :	poudre blanche
Point de fusion =	74-77°C
Rf =	0,17 (CH_2Cl_2 -AcOEt, 8-2)

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm^{-1}))

3420	N-H indole
3250	O-H alcool
2280	$\text{C}\equiv\text{N}$

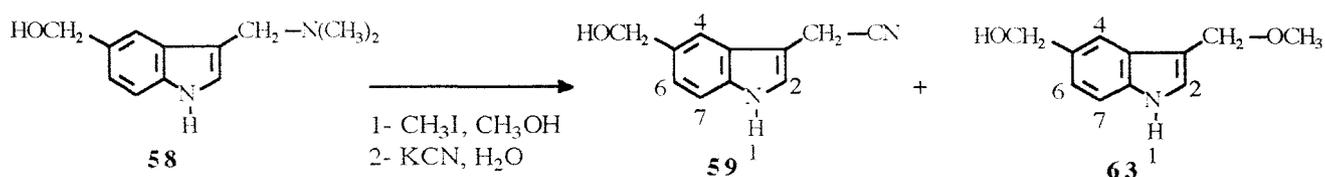
Analyse spectroscopique de RMN ^1H (DMSO, 300 MHz, δ (ppm))

4,02	(s, 2H)	CH_2CN
4,60	(d, 2H)	CH_2OH
5,09	(t échangeable dans D_2O , 1H)	OH
7,10	(d, 1H)	H7
7,20	(multiplet, 2H)	H6, H4
7,51	(s, 1H)	H2
11,05	(s échangeable dans D_2O , 1H)	H1

Spectrométrie de masse (EI)

186,1	M ⁺
169,1	M ⁺ - OH
158,1	M ⁺ - CH ₂ CN
130,1	M ⁺ - OH - CH ₂ CN

Remarque : si la réaction est effectuée dans le méthanol à la place du THF, on observe la formation d'un produit secondaire, 3-méthoxyméthyl-5-hydroxyméthyl indole **63**, isolé par chromatographie sur colonne de silice, éluant : dichlorométhane-acétate d'éthyle, 8-2.



Rendements : **en composé 59 = 46%** **en composé 63 = 12%**

Composé 63*Caractéristiques*

Masse molaire =	191,23 g / mol
Aspect :	huile marron
Rf =	0,06 (CH ₂ Cl ₂ -AcOEt, 8-2)

Analyse spectroscopique de RMN H¹ (DMSO, 250 MHz, δ (ppm))

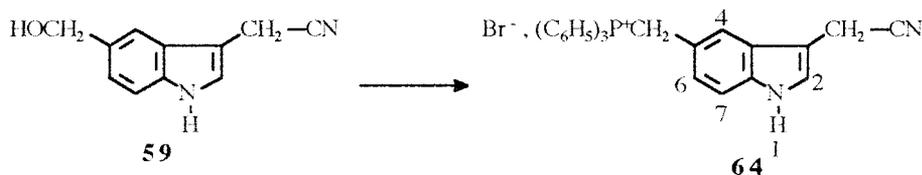
3,24	(s, 3H)	OCH ₃
4,55	(multiplet, 4H)	<u>CH</u> ₂ OH, <u>CH</u> ₂ OCH ₃
4,92	(t échangeable dans D ₂ O, 1H)	OH
7,05	(d, 1H)	H ₇
7,30	(multiplet, 2H)	H ₄ , H ₆
7,52	(s, 1H)	H ₂
10,9	(s échangeable dans D ₂ O, 1H)	H ₁ indole

Spectrométrie de masse (EI)

191,1	M ⁺
160,1	M ⁺ - OCH ₃
143,1	M ⁺ - OCH ₃ - OH
130,1	M ⁺ - OCH ₃ - CH ₂ OH

3-cyanométhyl-5-triphénylphosphonométhyl indole 64

Produit isolé au cours de la réaction de bromation du composé **59** en présence de triphénylphosphine (2 eq) et de tétrabromure de méthyle (1 eq) dans l'acétonitrile.



3-cyanométhyl-5-hydroxyméthyl indole 59	0,25 g	$1,34 \cdot 10^{-3}$ mole	1 eq
Triphénylphosphine (P(C ₆ H ₅) ₃)	0,703 g	$2,68 \cdot 10^{-3}$ mole	2 eq
Tétrachlorométhylène (CBr ₄)	0,444 g	$1,34 \cdot 10^{-3}$ mole	1 eq

P(C₆H₅)₃ est ajoutée en une seule fois au mélange de matière première **59** et de CBr₄ dans l'acétonitrile à froid. Le milieu réactionnel est agité à froid pendant 30 min, puis à température ambiante pendant 3h. Le précipité formé dans le milieu réactionnel est essoré, lavé par l'acétonitrile, puis par l'éther.

Rendement = 35%

Caractéristiques

Masse molaire =	511,40 g / mol
Aspect :	poudre marron
Point de fusion =	235°C (décomposition), 260°C (fusion)

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

3100	N-H indolique
2920-2800	C-H alkyles
2230	C-N
1430, 1100, 990, 720	+P(C ₆ H ₅) ₃ , sel de phosphonium
745, 685	noyau benzénique mono substitué

Analyse spectroscopique de RMN H¹ (DMSO, 300 MHz, δ (ppm))

3,80	(s, 2H)	CH ₂ CN
5,20	(d, 2H)	CH ₂ - ⁺ P(C ₆ H ₅) ₃
6,70	(d, 1H)	H ₇
7,15	(s, 1H)	H ₄
7,22	(d, 1H)	H ₆
7,38	(s, 1H)	H ₂
7,65-7,90	(multiplet, 15H)	+P(C ₆ H ₅) ₃
11,25	(s, 1H)	H ₁

Spectrométrie de masse (FAB)

431,1	MH ⁺ -HBr
169,1	MH ⁺ - ⁺ P(C ₆ H ₅) ₃ , Br ⁻

Produit de l'essai de bromation du composé **59** par l'acide bromique dans le méthanol.



3-cyanométhyl-5-hydroxyméthyl indole 59	0,100 g	$5,5 \cdot 10^{-4}$ mole	1 eq
Acide bromique	0,178 g	$2,2 \cdot 10^{-3}$ mole	4 eq

Une solution contenant 440 mg/ml d'acide bromique est préparée par barbotage d'acide bromique gaz dans du méthanol. 100 μ l de cette solution sont ajoutés à la solution de matière première dans le méthanol refroidie par un bain de glace. Cette opération est répétée quatre fois à 30 min d'intervalle (soit 400 μ l de solution et donc 4 eq d'acide bromique). Après évaporation du solvant, l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice à pression ordinaire, éluant : hexane-acétate d'éthyle, 7-3.

Rendement = 82 %

Caractéristiques

Masse molaire =	200,24 g / mol
Aspect :	huile marron
Rf =	0,74 (Hexane-AcOEt, 7-3)

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

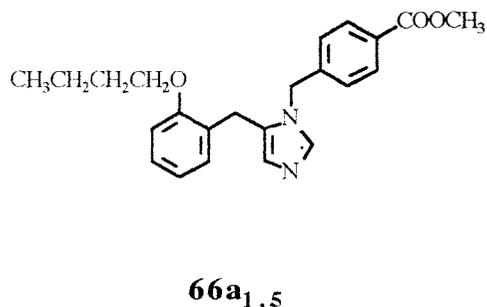
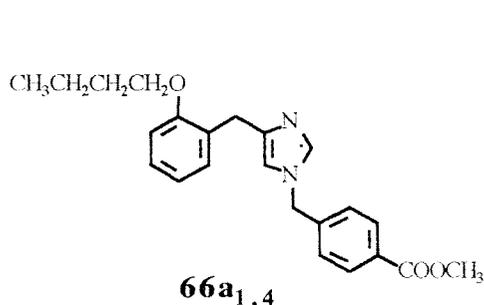
3240	N-H indole
2960-2800	C-H alkyles
2240	C \equiv N

Analyse spectroscopique de RMN H¹ (DMSO, 300 MHz, δ (ppm))

3,28	(s, 3H)	OCH ₃
4,04	(s, 2H)	CH ₂ CN
4,48	(s, 2H)	CH ₂ OCH ₃
7,11	(d, 1H)	H ₇
7,35	(multiplet, 2H)	H ₄ , H ₆
7,54	(s, 1H)	H ₂
11,13	(s échangeable dans D ₂ O, 1H)	H ₁

Spectrométrie de masse (EI)

200,2	M ⁺
169,2	M ⁺ - OCH ₃
130,2	M ⁺ - OCH ₃ - CH ₂ CN

4-(2-butoxybenzyl)-1-[(4-méthoxycarbonyl)benzyl] imidazole 66a_{1,4}**5-(2-butoxybenzyl)-1-[(4-méthoxycarbonyl)benzyl] imidazole 66a_{1,5}**

Chlorhydrate de 4(5)-(2-butoxybenzyl) imidazole 47a	1,8 g	$6,8 \cdot 10^{-3}$ mole	1 eq
Sodium	0,341 g	$1,5 \cdot 10^{-2}$ mole	2,2 eq
4-bromométhyl benzoate de méthyle	1,85 g	$8,1 \cdot 10^{-3}$ mole	1,2 eq

Solvant d'extraction : dichlorométhane

Chromatographie à pression ordinaire

Eluant : dichlorométhane-méthanol, 9,8 - 0,2

Rendement global = 62 %

Caractéristiques

Masse molaire = 378,47 g / mol

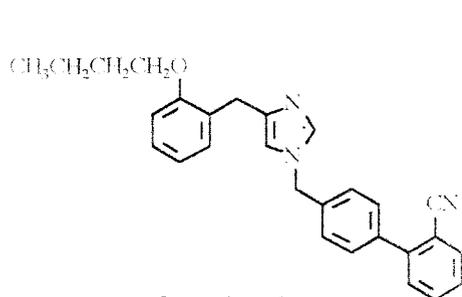
	isomère 1,4	isomère 1,5
Rendement	35%	27%
Aspect	huile marron	huile marron
Rf (CH ₂ Cl ₂ -MeOH, 9,5 - 0,5)	0,36	0,28

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

	isomère 1,4	isomère 1,5
C-H alkyles	2980-2800	2980-2800
C=O aryl ester	1715	1715
noyau benzénique ortho disubstitué	750	750

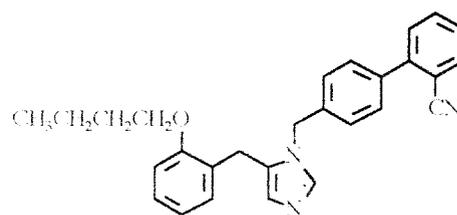
4-(2-butoxybenzyl)-1-[(2'-cyanobiphényl-4-yl) méthyl] imidazole 67a_{1,4}

5-(2-butoxybenzyl)-1-[(2'-cyanobiphényl-4-yl) méthyl] imidazole 67a_{1,5}



Isomère 1,4

67a_{1,4}



Isomère 1,5

67a_{1,5}

Chlorhydrate de 4(5)-(2-butoxybenzyl) imidazole 47a	1,4 g	$5,2 \cdot 10^{-3}$ mole	1,3 eq
Sodium	0,230 g	$1,0 \cdot 10^{-2}$ mole	2,5 eq
(4'-bromométhyl)-2-cyanobiphényle 24	1,85 g	$8,1 \cdot 10^{-3}$ mole	1 eq

Solvant d'extraction : dichlorométhane

Chromatographie sous pression

Eluant : dichlorométhane-méthanol (ammoniaque), 9,9 - 0,1 (0,1%)

Rendement global = 36%

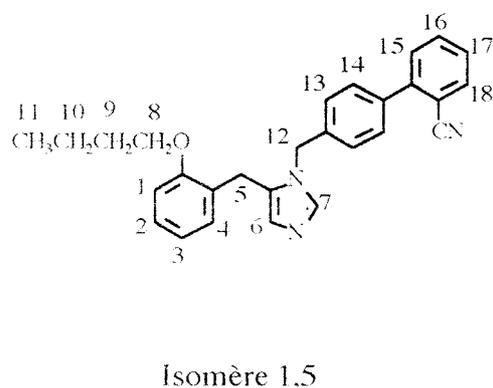
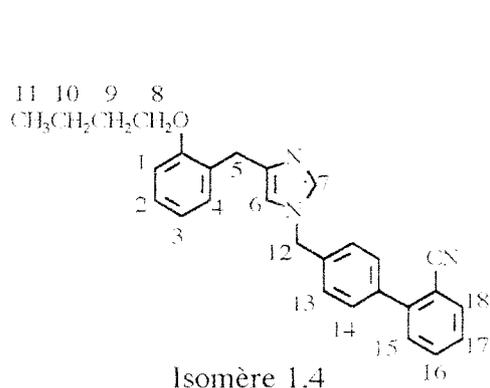
Caractéristiques

Masse molaire = 421,55 g / mol

	isomère 1,4	isomère 1,5
Rendement	23%	13%
Rf	supérieur	inférieur
Aspect	poudre	poudre
Point de fusion	163°C	182°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

	isomère 1,4	isomère 1,5
C-H alkyles	2940, 2900, 2840	2940, 2900, 2840
C≡N	2200	2200

Analyse spectroscopique de RMN H^1 (DMSO, 250 MHz, δ (ppm))

isomère 1,4			isomère 1,5		
0,88	(t, 3H)	H ₁₁	0,84	(t, 3H)	H ₁₁
1,38	(sextuplet, 2H)	H ₁₀	1,33	(sextuplet, 2H)	H ₁₀
1,65	(quintuplet, 2H)	H ₉	1,62	(quintuplet, 2H)	H ₉
3,75	(s, 2H)	H ₅	3,78	(s, 2H)	H ₅
3,93	(t, 2H)	H ₈	3,92	(t, 2H)	H ₈
5,21	(s, 2H)	H ₁₂	5,22	(s, 2H)	H ₁₂
6,78	(s, 1H)	H ₆	6,58	(s, 1H)	H ₆
6,87	(t, 1H)	H ₃	6,82	(t, 1H)	H ₃
6,97	(d, 1H)	H ₁	6,93-6,95	(multiplet, 2H)	H ₁ , H ₄
7,11-7,13	(multiplet, 2H)	H ₄ , H ₂	7,15-7,16	(multiplet, 3H)	H ₂ , H ₁₃
7,37	(d, 2H)	H ₁₃			
7,56	(d, 2H)	H ₁₄	7,53	(d, 2H)	H ₁₄
7,57	(multiplet, 2H)	H ₁₅ , H ₁₇	7,56	(multiplet, 2H)	H ₁₅ , H ₁₇
7,68	(s, 1H)	H ₇	7,73	(s, 1H)	H ₇
7,79	(t, 1H)	H ₁₆	7,79	(t, 1H)	H ₁₆
7,94	(d, 1H)	H ₁₈	7,95	(d, 1H)	H ₁₈

Spectrométrie de masse

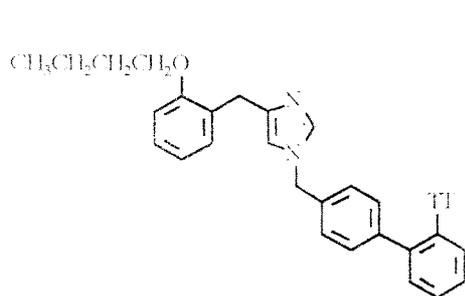
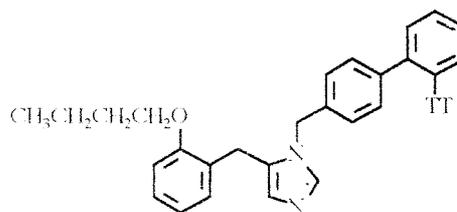
	isomère 1,4	isomère 1,5
M ⁺	421,2	421,2
M ⁺ - C ₂ H ₅	392,2	-
M ⁺ - C ₃ H ₇	378,1	378,1
M ⁺ - OC ₄ H ₉	348,1	348,1
M ⁺ - CH ₂ BPCN	229,2	229,2
+CH ₂ BPCN	192,2	192,2

Analyse spectroscopique ROESY (DMSO, 300K, Spin Lock : 150 msec à 22dB)

voir spectres et interprétation chapitre 4.2.3

4-(2-butoxybenzyl)-1-[[2'-[1-(triphénylméthyl)-tétrazol-5-yl]biphényl-4-yl]méthyl] imidazole 68a_{1,4}

5-(2-butoxybenzyl)-1-[[2'-[1-(triphénylméthyl)-tétrazol-5-yl]biphényl-4-yl]méthyl] imidazole 68a_{1,5}

68a_{1,4}68a_{1,5}

Chlorhydrate de 4(5)-(2-butoxybenzyl) imidazole 47a	4,0 g	1,5.10 ⁻² mole	1 eq
Sodium	0,76 g	3,3.10 ⁻² mole	2.2 eq
5-[4'-(bromométhyl) biphényl-2-yl]-1-trityl tétrazole 23	8,36 g	1,5.10 ⁻² mole	1 eq

Solvant d'extraction : acétate d'éthyle

Chromatographie sous pression

Eluant : dichlorométhane-méthanol (ammoniaque), 9,9 - 0,1 (0,1%)

Rendement global = 15%

Caractéristiques

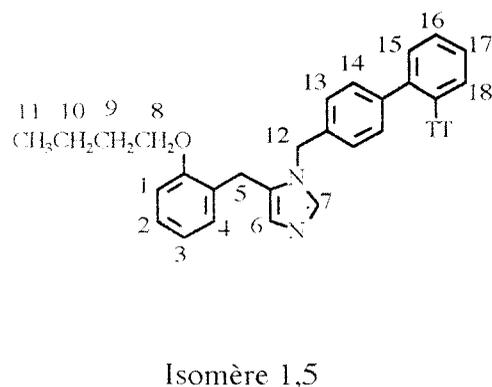
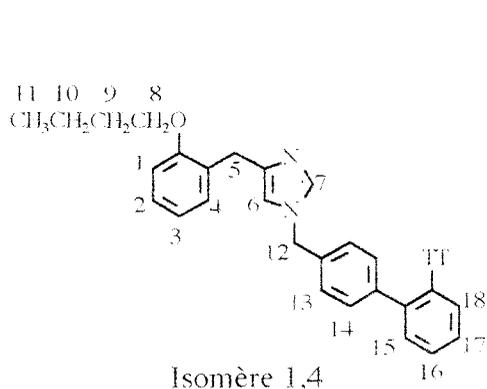
Masse molaire = 706,90 g / mol

	isomère 1,4	isomère 1,5
Rendement	8%	7%
Rf	supérieur	inférieur
Aspect	poudre	poudre
Point de fusion	149°C	171°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

	isomère 1,4	isomère 1,5
C-H alkyles	2940, 2900, 2840	2940, 2900, 2840

Analyse spectroscopique de RMN H^1 (DMSO, 300 MHz, δ (ppm))



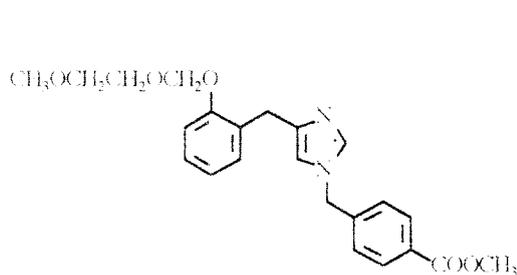
isomère 1,4			isomère 1,5		
0,86	(t, 3H)	H11	0,82	(t, 3H)	H11
1,34	(sextuplet, 2H)	H10	1,31	(sextuplet, 2H)	H10
1,62	(quintuplet, 2H)	H9	1,59	(quintuplet, 2H)	H9
3,70	(s, 2H)	H5	3,69	(s, 2H)	H5
3,93	(t, 2H)	H8	3,91	(t, 2H)	H8
5,04	(s, 2H)	H12	5,04	(s, 2H)	H12
6,61	(s, 1H)	H6	6,55	(s, 1H)	H6
6,78	(t, 1H)	H3	6,78	(t, 1H)	H3
6,79	(d, 4H)	H13, H14	6,89	(multiplet, 7H)	(C ₆ H ₅) ₃ C, H13
6,90	(d, 1H)	H1	6,93	(d, 1H)	H1
7,07	(multiplet, 6H)	(C ₆ H ₅) ₃ C, H4	7,03	(multiplet, 3H)	H4, H14
7,14	(t, 1H)	H2	7,20	(t, 1H)	H2
7,3-7,4	(multiplet, 10H)	(C ₆ H ₅) ₃ C	7,3-7,4	(multiplet, 10H)	(C ₆ H ₅) ₃ C
7,45	(d, 1H)	H15	7,45	(d, 1H)	H15
7,54	(t, 1H)	H17	7,57	(t, 1H)	H17
7,59	(s, 1H)	H7	7,60	(s, 1H)	H7
7,65	(t, 1H)	H16	7,65	(t, 1H)	H16
7,82	(dd, 1H)	H18	7,80	(dd, 1H)	H18

Analyse spectroscopique ROESY (DMSO, 300K, Spin Lock : 200 msec à 22dB)

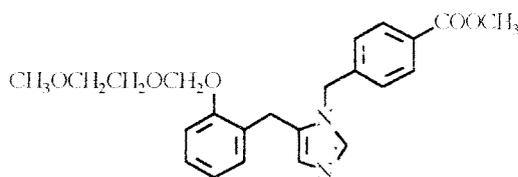
Cette analyse a permis d'identifier sans ambiguïté les deux isomères (présence ou absence de l'interaction dipolaire H₁₂ - H₆). En revanche, l'attribution des protons aromatiques a été particulièrement délicate, les protons du groupe trityle gênent la bonne résolution des spectres.

**1-[(4-méthoxycarbonyl)benzyl]-4-[(2-méthoxyéthoxyméthoxy)benzyl]
imidazole 69b_{1,4}**

**1-[(4-méthoxycarbonyl)benzyl]-5-[(2-méthoxyéthoxyméthoxy)benzyl]
imidazole 69b_{1,5}**



69b_{1,4}



69b_{1,5}

4-[(2-méthoxyéthoxyméthoxy)benzyl] imidazole 47b	1,0 g	$3,8 \cdot 10^{-3}$ mole	1 eq
Sodium	0,105 g	$4,6 \cdot 10^{-3}$ mole	1,2 eq
4-bromométhyl benzoate de méthyle	1,05 g	$4,6 \cdot 10^{-3}$ mole	1,2 eq

Solvant d'extraction : acétate d'éthyle

Chromatographie à pression ordinaire

Eluant de chromatographie : dichlorométhane-méthanol, 9,8 - 0,2

Rendement = 55%

Caractéristiques

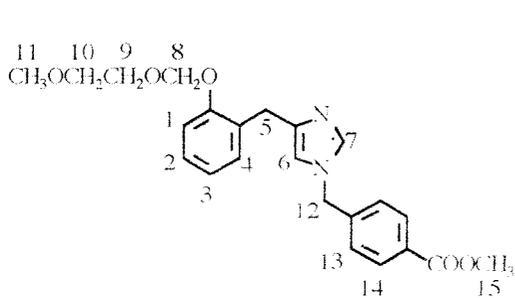
Masse molaire = 410,47 g / mol

	isomère 1,4	isomère 1,5
Rendement	32%	23%
Aspect	huile jaune clair	huile jaune
R _f (CH ₂ Cl ₂ -MeOH, 9,5 - 0,5)	0,70	0,63

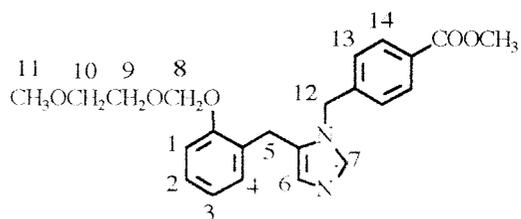
Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

	isomère 1,4	isomère 1,5
C-H alkyles	2980-2800	2980-2800
C=O aryl ester	1715	1715
noyau benzénique ortho disubstitué	750	750

Analyse spectroscopique de RMN H^1 (DMSO, 300 MHz, δ (ppm))



Isomère 1,4

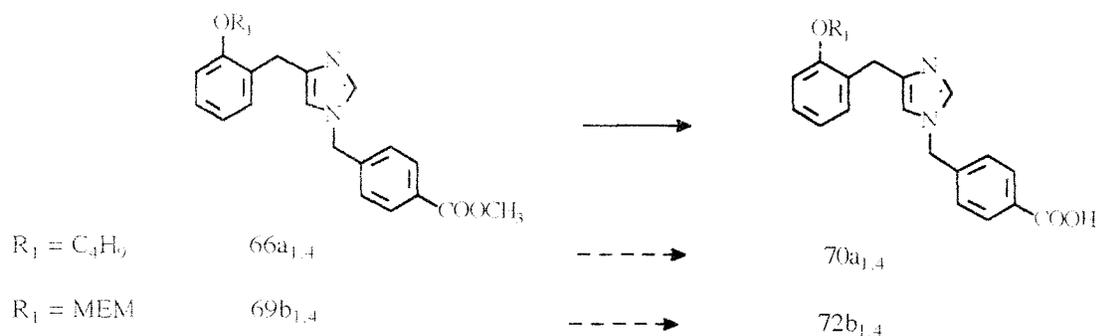


Isomère 1,5

isomère 1,4			isomère 1,5		
3,19	(s, 3H)	H11	3,19	(s, 3H)	H11
3,37	(t, 2H)	H10	3,37	(t, 2H)	H10
3,59	(t, 2H)	H9	3,55	(t, 2H)	H9
3,75	(s, 2H)	H5	3,72	(s, 2H)	H5
3,84	(s, 3H)	H15	3,84	(s, 3H)	H15
5,20	(s, 2H)	H8	5,19	(s, 2H)	H8
5,21	(s, 2H)	H12	5,26	(s, 2H)	H12
6,72	(s, 1H)	H6	6,55	(s, 1H)	H6
6,89	(t, 1H)	H3	6,88	(t, 1H)	H3
7,04	(d, 1H)	H1	6,97	(multiplet, 2H)	H4, H1
7,13	(multiplet, 2H)	H4, H2	7,17	(multiplet, 3H)	H2, H13
7,33	(d, 2H)	H13			
7,65	(s, 1H)	H7	7,73	(s, 1H)	H7
7,92	(d, 2H)	H14	7,93	(d, 2H)	H14

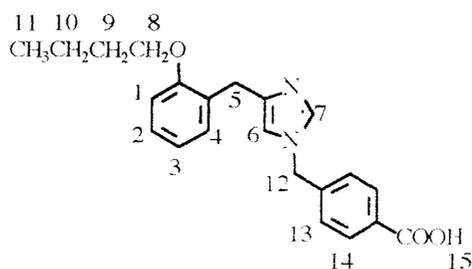
Déprotection des fonctions acides

Saponification des fonctions esters



Mode opératoire général

Des pastilles de soude (4 eq) dissoutes dans un minimum d'eau sont additionnées goutte à goutte à une solution méthanolique de l'ester (1 eq). Après agitation à reflux pendant 3h, le méthanol est évaporé. Le résidu est repris par l'eau, la solution est acidifiée par addition d'acide chlorhydrique 1N, à froid jusqu'à pH = 4-5, puis extraite par l'acétate d'éthyle. Après séchage de la phase organique sur sulfate de magnésium, puis évaporation du solvant, le résidu huileux est précipité dans l'éther, puis recristallisé.

4-(2-butoxybenzyl)-1-(4-carboxybenzyl)imidazole **70a_{1,4}****70a_{1,4}**

4- ou 5-(2-butoxybenzyl)-1-[(4-méthoxycarbonyl)-benzyl] imidazole **66a_{1,4}** 0,200 g $5,28 \cdot 10^{-4}$ mole 1 eq

Pastilles de soude 0,084 g $2,10 \cdot 10^{-3}$ mole 4 eq

Rendement = 65%

Caractéristiques

Masse molaire = 364,45 g / mol

Solvant de recristallisation : acétonitrile

Aspect : cristaux blancs

Point de fusion = 172-174°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

O-H, C-H alkyles 3600-2300

C=O acide 1700

noyau benzénique ortho disubstitué 750

Analyse spectroscopique de RMN H¹ (DMSO, 300 MHz, δ (ppm))

0,87	(t, 3H)	H ₁₁
1,38	(sextuplet, 2H)	H ₁₀
1,63	(quintuplet, 2H)	H ₉
3,75	(s, 2H)	H ₅
3,92	(t, 2H)	H ₈
5,19	(s, 2H)	H ₁₂
6,70	(s, 1H)	H ₆
6,81	(t, 1H)	H ₃
6,91	(d, 1H)	H ₁
7,12	(multiplet, 2H)	H ₄ , H ₂
7,30	(d, 2H)	H ₁₃
7,63	(s, 1H)	H ₇
7,91	(d, 2H)	H ₁₄
11,9-12,3	(massif échangeable dans D ₂ O, 1H)	H ₁₅

Spectrométrie de masse (EI)

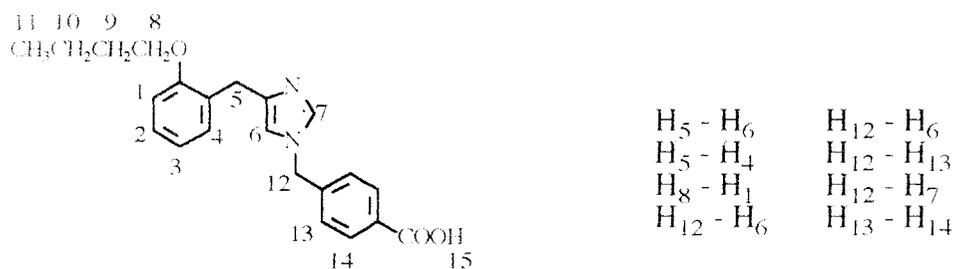
364,2

M⁺

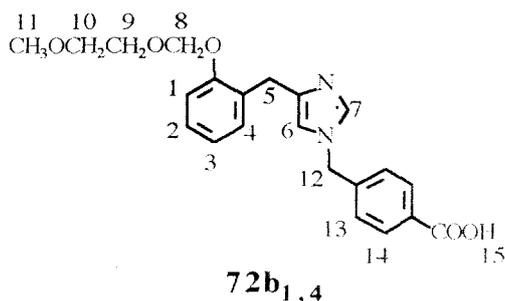
321,1

M⁺ - C₃H₇

291,1

M⁺ - OC₄H₉*Analyse spectroscopique de RMN NOESY**Analyse élémentaire*

Elément	% théorique	% expérimental
C	72,51	72,25
H	6,64	6,66
N	7,69	7,70

1-(4-carboxybenzyl)-4-[(2-méthoxyéthoxyméthoxy)benzyl]imidazole 72b_{1,4}


1-[(4-méthoxycarboxybenzyl)]-4-[(2-méthoxyéthoxyméthoxy)

 benzyl]imidazole **69b_{1,4}**

 0,100g 2,4.10⁻⁴ mole 1 eq

Pastilles de soude

 0,039 g 9,7.10⁻⁴ mole 4 eq

Après addition d'acide chlorhydrique 1N jusqu'à pH = 4, la phase aqueuse est extraite par le dichlorométhane. La phase organique, séchée sur chlorure de calcium est évaporée. Le résidu est précipité dans l'éther.

Rendement = 35%

Caractéristiques

Masse molaire =

395,47 g / mol

Aspect :

poudre blanche

Point de fusion =

192-194°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ. (cm⁻¹))

3600-3200

O-H acide

2980-2800

C-H alkyles

1650

C=O acide

Analyse spectroscopique de RMN H¹ (DMSO, 300 MHz, δ (ppm))

3,19 (s, 3H)

 H₁₁

3,36 (t, 2H)

 H₁₀

3,59 (t, 2H)

 H₉

3,76 (s, 2H)

 H₅

5,20 (s, 2H)

 H₈

5,22 (s, 2H)

 H₁₂

6,74 (s, 1H)

 H₆

6,89 (t, 1H)

 H₃

6,99 (d, 1H)

 H₁

7,15 (multiplet, 2H)

 H₄, H₂

7,32 (d, 2H)

 H₁₃

7,69 (s, 1H)

 H₇

7,92 (d, 2H)

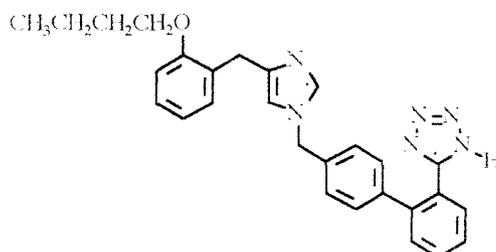
 H₁₄

 13 (massif échangeable dans D₂O, 1H)

 H₁₅

Détrytilation du tétrazole

4-(2-butoxybenzyl)-1-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]imidazole 71a_{1,4}

71a_{1,4}

4- ou 5-(2-butoxybenzyl)-1-[[2'-[1-(trityl)-tétrazol-5-yl]
biphényl-4-yl]méthyl]imidazole **68a_{1,4}**

0,706 g 1.10⁻³ mole

La matière première est dissoute dans un mélange méthanol-acide chlorhydrique 3N (30 ml-20 ml). La solution est chauffée à 60°C pendant 3h. Le méthanol est évaporé, la solution est alcalinisée par addition de soude 10% à froid, pH >10, puis lavée par l'éther. La phase aqueuse est acidifiée par ajout d'acide chlorhydrique 1N à froid, pH = 4-5. Le précipité est essoré, lavé par l'éther.

Rendement = 70%

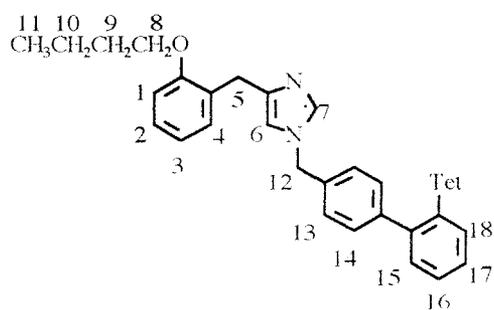
Caractéristiques

Masse molaire =	464,57 g / mol
Aspect :	poudre blanche
Point de fusion =	234-235°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

N-H	3600-3200
C-H alkyles	2980, 2940, 2840
noyau benzénique ortho disubstitué	745

Analyse spectroscopique de RMN H^1 (DMSO, 300 MHz, δ (ppm))

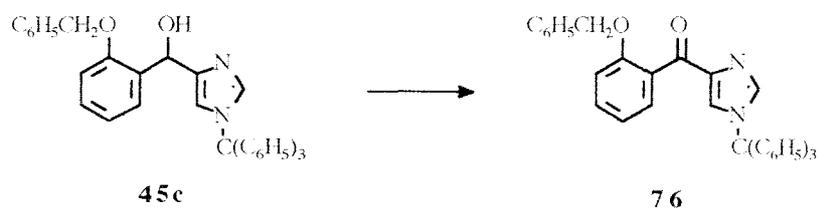


0,85	(t, 3H)	H11
1,34	(sextuplet, 2H)	H10
1,62	(quintuplet, 2H)	H9
3,75	(s, 2H)	H5
3,92	(t, 2H)	H8
5,12	(s, 2H)	H12
6,57	(s, 1H)	H6
6,83	(t, 1H)	H3
6,95	(multiplet, 4H)	H1, H13, H4
7,05	(d, 2H)	H14
7,18	(t, 1H)	H2
7,46-7,55	(multiplet, 2H)	H15, H17
7,63	(multiplet, 2H)	H16, H18
7,78	(s, 1H)	H7

Spectrométrie de masse (FAB)

465,2	MH ⁺
422,2	M ⁺ - C ₃ H ₇
231,2	M ⁺ - CH ₂ BPT

(2-benzyloxyphényl)-[(1-triphénylméthyl)imidazol-4-yl] cétone
76



(2-benzyloxyphényl)-[(1-trityl)imidazol-4-yl] méthanol 45c	9 g	$1,72 \cdot 10^{-2}$ mole	1 eq
Dioxyde de manganèse activé (MnO ₂)	15 g	$1,72 \cdot 10^{-1}$ mole	10 eq

Le mélange du composé **45c**, du MnO₂ dans le dichlorométhane est chauffé à reflux pendant 24h. MnO₂ est éliminé par filtration à chaud. Après évaporation du filtrat, le résidu huileux est séché au dessiccateur. Il est de pureté suffisante pour réaliser l'étape suivante.

Echantillon pour analyses : précipitation dans l'hexane

Rendement = 92%

Caractéristiques

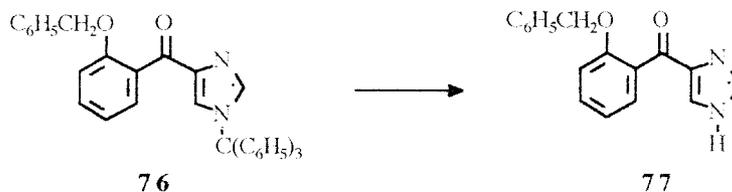
Masse molaire =	520,63 g / mol
Solvant de recristallisation :	éthanol 95°
Aspect :	poudre blanche
Point de fusion =	147-150°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

1650	C=O cétone
745	noyau benzénique ortho disubstitué
745, 690	noyau benzénique mono substitué

Analyse spectroscopique de RMN H¹ (DMSO, 80 MHz, δ (ppm))

5,1	(s, 2H)	C ₆ H ₅ CH ₂ O
6,8-7,6	(multiplet, 26H)	ArH

(2-benzyloxyphényl)-(imidazol-4(5)-yl) cétone**77**

(2-benzyloxyphényl)-[(1-trityl) imidazol-4-yl] cétone **76** 8 g $1,5 \cdot 10^{-2}$ mole

La matière première est chauffée à reflux dans l'acide acétique N/2 pendant 5h. Le mélange réactionnel est alors plongé dans un bain de glace. Le précipité blanc (triphénylméthanol) est éliminé par filtration. Le filtrat est lavé avec de l'éther (élimination des traces de triphénylméthanol), puis alcalinisé par addition de soude 10% à froid, pH > 10. Après extraction par le dichlorométhane, la phase organique séchée sur chlorure de calcium est portée à sec. Le résidu huileux est précipité par l'éther.

Rendement = 93%

Caractéristiques

Masse molaire =	278,31 g / mol
Aspect :	poudre blanche
Point de fusion =	147-149°C

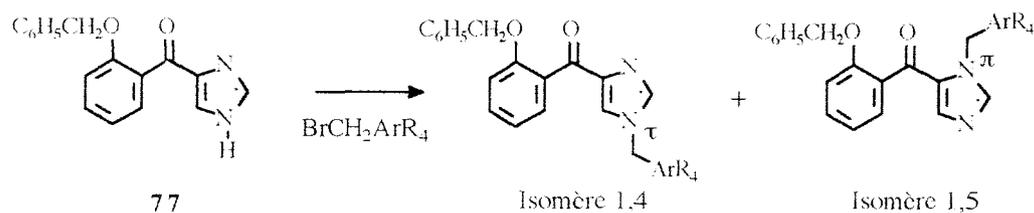
Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

3600-2300	N-H
1620	C=O cétone
755, 695	noyau benzénique mono substitué
740	noyau benzénique ortho disubstitué

Analyse spectroscopique de RMN ¹H (DMSO, 80 MHz, δ (ppm))

5,1	(s, 2H)	C ₆ H ₅ <u>CH</u> 2O
6,9-8,0	(multipet, 11H)	ArH
12,3-13,4	(massif échangeable dans D ₂ O, 1H)	NH

**N-alkylation du synthon
(2-benzyloxyphényl)-(imidazol-4(5)-yl) cétone 77**



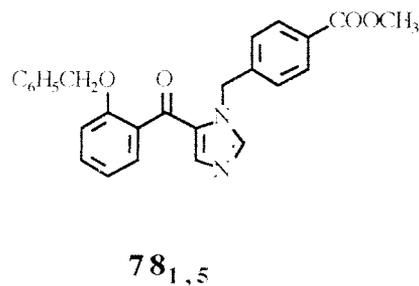
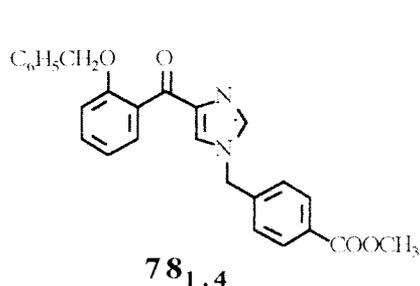
Mode opératoire général

Le mode opératoire est identique à celui suivi pour la N-alkylation des synthons 4-(2-alkoxybenzyl) imidazoles **47**

Après dissolution du sodium (1,2-1,3 eq) dans l'alcool méthylique ou éthylique, le composé **77** (1 eq) est ajouté, puis la solution est agitée à température ambiante pendant 2h. Après évaporation de l'alcool, le résidu est repris dans un minimum de DMF anhydre. Le dérivé bromé $\text{BrCH}_2\text{ArR}_4$ (1,2 eq) dissous dans le DMF est ajouté, puis le mélange réactionnel est agité 12h à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué dans l'eau, puis extrait par le dichlorométhane. La phase organique est lavée par une solution d'acide chlorhydrique 1N, puis séchée et évaporée sous vide. L'huile recueillie contenant le mélange des deux isomères est purifiée par chromatographie sur colonne de silice.

(2-benzyloxyphényl)-[1-[(4-méthoxycarbonyl)benzyl]imidazol-4-yl] cétone 78_{1,4}

(2-benzyloxyphényl)-[1-[(4-méthoxycarbonyl)benzyl]imidazol-5-yl] cétone 78_{1,5}



(2-benzyloxyphényl)-(imidazol-4-yl) cétone 77	2.8g	$1,0 \cdot 10^{-2}$ mole	1 eq
Sodium	0.28 g	$1,2 \cdot 10^{-2}$ mole	1,2 eq
4-(bromométhyl) benzoate de méthyle	2.8 g	$1,2 \cdot 10^{-2}$ mole	1,2 eq

Eluant de chromatographie : Acétate d'éthyle-Hexane, 8 - 2.

Les huiles obtenues sont précipitées dans l'éther.

Rendement global= 68%

Remarque : la détermination de la position de la substitution sur les azotes en π ou τ a été effectuée sur les acides correspondants.

Caractéristiques

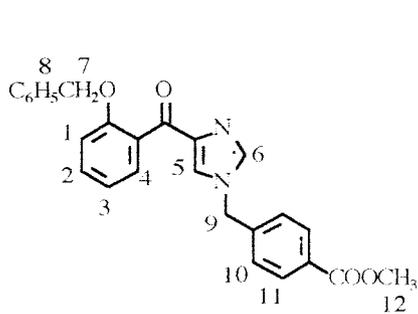
Masse molaire = 426,47 g / mol

	isomère 1,4	isomère 1,5
Rendement	51%	17%
Aspect	poudre jaune pâle	poudre jaune pâle
Rf (AcOEt-Hex, 8 - 2)	0,12	0,24

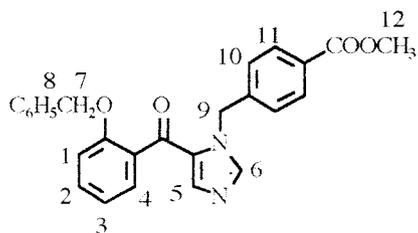
Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

	isomère 1,4	isomère 1,5
C=O aryl ester	1720	1720
C=O cétone	1630	1640
noyau benzénique ortho disubstitué	750	750
noyau benzénique monosubstitué	750, 690	750, 690

Analyse spectroscopique de RMN H^1 (DMSO, 300 MHz, δ (ppm))



Isomère 1,4

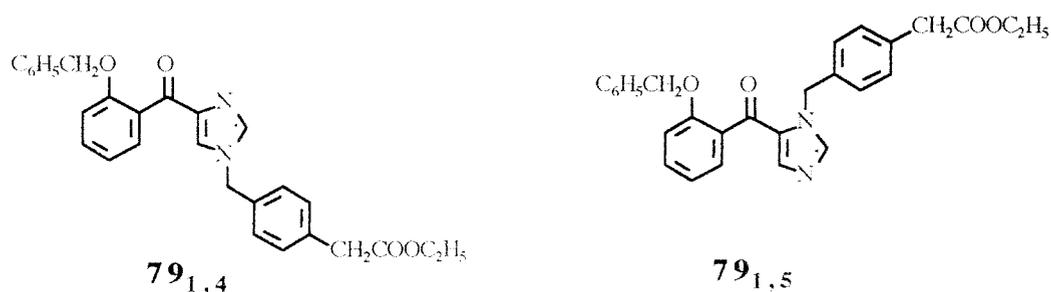


Isomère 1,5

isomère 1,4			isomère 1,5		
3,92	(s, 3H)	H12	3,83	(s, 3H)	H12
5,07	(s, 2H)	H7	5,07	(s, 2H)	H7
5,14	(s, 2H)	H9	5,72	(s, 2H)	H9
7,03	(multiplet, 2H)	H1, H3	7,04	(t, 1H)	H3
7,17	(d, 2H)	H10	7,16-7,32	(multiplet, 9H)	H1, H4, H8, H10
7,26	(multiplet, 5H)	H8			
7,40	(t, 1H)	H2	7,38	(s, 1H)	H5
7,48	(d, 1H)	H4	7,49	(t, 1H)	H2
7,53	(d, 2H)	H11	7,75	(d, 2H)	H11
7,97; 8,00	(2 s, 1H + 1H)	H5, H6	8,26	(s, 1H)	H6

(2-benzyloxyphényl)-[1-[(4-éthoxycarbonylméthyl)benzyl]imidazol-4-yl]cétone **79_{1,4}**

(2-benzyloxyphényl)-[1-[(4-éthoxycarbonylméthyl)benzyl]imidazol-5-yl]cétone **79_{1,5}**



(2-benzyloxyphényl)-(imidazol-4-yl) cétone 77	3,12 g	$1,12 \cdot 10^{-2}$ mole	1 eq
Sodium	0,330 g	$1,46 \cdot 10^{-2}$ mole	1,3 eq
4-bromométhyl phényl acétate d'éthyle*	3,46 g	$1,34 \cdot 10^{-2}$ mole	1,2 eq

Eluant de chromatographie : Acétate d'éthyle-Cyclohexane, gradient de concentrations : de 5-5 à 7-3.

Rendement = 73%

*Le 4-bromométhyl phényl acétate d'éthyle est obtenu par estérification de l'acide 4-bromométhyl phénylacétique dans l'éthanol en présence de chlorure de thionyle (5 eq).

Point de fusion = 40-42°C

Remarque : la détermination de la position de la substitution sur les azotes en π ou τ a été effectuée sur les acides correspondants.

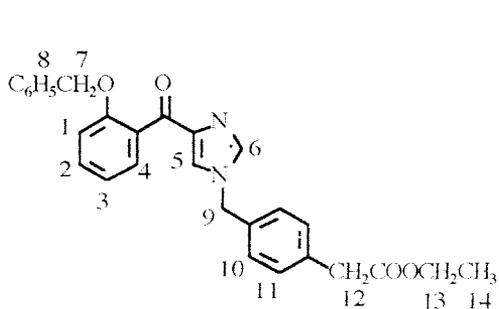
Caractéristiques

Masse molaire = 454,52 g / mol

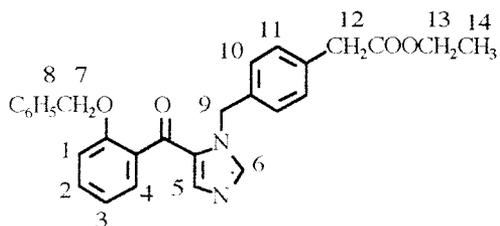
	isomère 1,4	isomère 1,5
Rendement	45%	28%
Aspect	huile marron	huile marron
Rf (AcOEt-CyHex, 8-2)	0,51	0,66

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

	isomère 1,4	isomère 1,5
C=O aryl ester	1720	1720
C=O cétone	1630	1640
noyau benzénique ortho disubstitué	750	750
noyau benzénique monosubstitué	750, 690	750, 690

Analyse spectroscopique de RMN H^1 (DMSO, 300 MHz, δ (ppm))

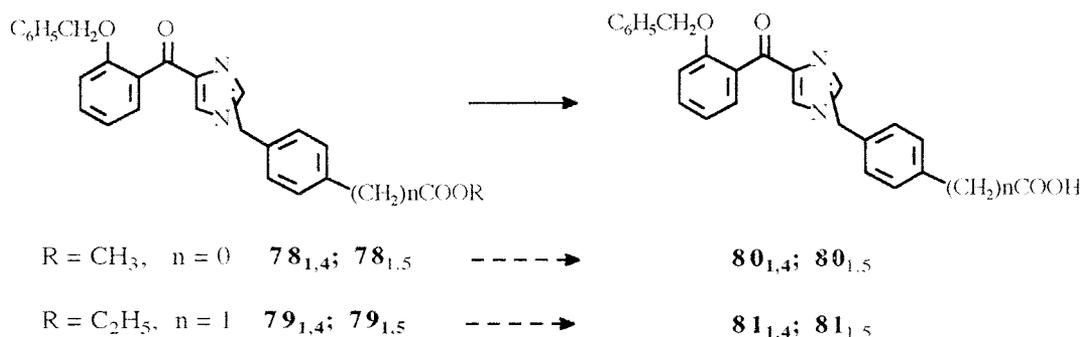
Isomère 1,4



Isomère 1,5

isomère 1,4			isomère 1,5		
1,17	(t,3H)	H14	1,15	(t,3H)	H14
3,64	(s, 2H)	H12	3,58	(s, 2H)	H12
4,05	(quadruplet, 2H)	H13	4,04	(quadruplet, 2H)	H13
5,06	(s, 2H)	H7	5,09	(s, 2H)	H7
5,23	(s, 2H)	H9	5,62	(s, 2H)	H9
7,02	(t, 1H)	H3	7,02	(t, 1H)	H3
7,16-7,32	(multiplet, 11H)	H1, H4, H8, H10, H11	7,10-7,32	(multiplet, 12H)	H1, H4, H5, H8, H10, H11
7,44	(t, 1H)	H2	7,49	(t, 1H)	H2
7,88; 7,90	(2 s, 1H+1H)	H5, H6	8,20	(s, 1H)	H6

Saponification des fonctions ester

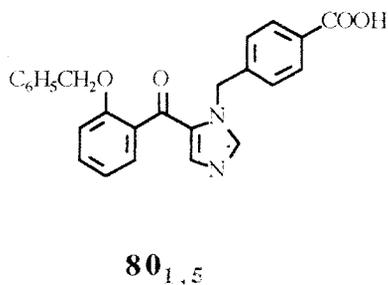
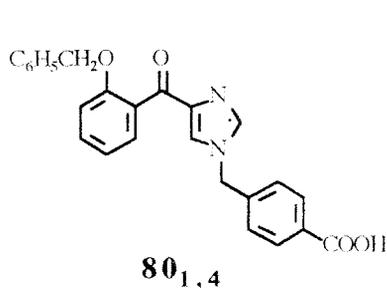


Mode opératoire général

Des pastilles de soude (4 eq) dissoutes dans un minimum d'eau sont additionnées goutte à goutte à une solution alcoolique (méthanol si ester méthylique, éthanol si ester éthanolique) de l'ester (1 eq). Après agitation à reflux pendant 3h, le solvant est évaporé. Le résidu est repris par l'eau, la solution est acidifiée par addition d'acide chlorhydrique 1N, à froid jusqu'à pH = 4-5, puis extraite par l'acétate d'éthyle. Après séchage de la phase organique sur sulfate de magnésium, puis évaporation du solvant, le résidu huileux est précipité dans l'éther, puis recristallisé.

(2-benzyloxyphényl)-[1-(4-carboxybenzyl) imidazol-4-yl] cétone **80_{1,4}**

(2-benzyloxyphényl)-[1-(4-carboxybenzyl) imidazol-5-yl] cétone **80_{1,5}**



(2-benzyloxyphényl)-[[1-(4-méthoxycarbonyl)benzyl] imidazol-4-yl] cétone 78_{1,4}	1,6 g	$3,75 \cdot 10^{-3}$ mole	1 eq
Pastilles de soude	0,6 g	$1,50 \cdot 10^{-2}$ mole	4 eq

Rendement = 65%

(2-benzyloxyphényl)-[[1-(4-méthoxycarbonyl)benzyl] imidazolyl] cétone 78_{1,5}	1,00 g	$2,34 \cdot 10^{-3}$ mole	1 eq
Pastilles de soude	0,375 g	$9,38 \cdot 10^{-3}$ mole	4 eq

Rendement = 68%

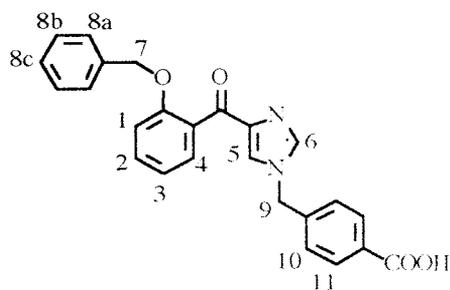
Caractéristiques

Masse molaire = 412,44 g / mol

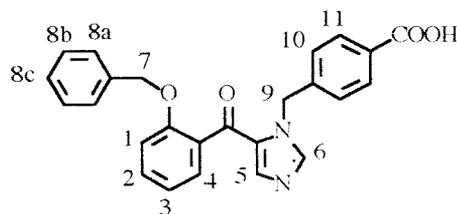
	isomère 1,4	isomère 1,5
Solvant de recristallisation	éthanol	éthanol
Aspect	flocons blanc	cristaux blancs
Point de fusion	212-215°C	175-176°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

	isomère 1,4	isomère 1,5
O-H acide	3200-2200	3200-2200
C=O acide	1680	1700
C=O cétone	1650	1630
noyau benzénique ortho disubstitué	750	750
noyau benzénique monosubstitué	750, 690	750, 690

Analyse spectroscopique de RMN H^1 (DMSO, 250 MHz, δ (ppm))

Isomère 1,4



Isomère 1,5

isomère 1,4			isomère 1,5		
5,06	(s, 2H)	H7	5,09	(s, 2H)	H7
5,34	(s, 2H)	H9	5,70	(s, 2H)	H9
7,03	(t, 1H)	H3	7,05	(t, 1H)	H3
7,15-7,3	(multiplet, 6H)	H8a, H8b, H8c, H1	7,1-7,2	(multiplet, 3H)	H8a, H10
			7,25	(d, 1H)	H1
			7,27	(multiplet, 3H)	H8b, H8c
7,35	(dd, 1H)	H4	7,32	(dd, 1H)	H4
7,40	(d, 2H)	H10	7,40	(s, 1H)	H5
7,43	(td, 1H)	H2	7,48	(td, 1H)	H2
7,88	(multiplet, 4H)	H5, H6, H11	7,78	(d, 2H)	H11
			8,26	(s, 1H)	H6
12,9	(massif échangeable dans D ₂ O, 1H)	COOH	13,0	(massif échangeable dans D ₂ O, 1H)	COOH

Spectrométrie de masse (EI)

	isomère 1,4	isomère 1,5
M ⁺	412,2	412,2
M ⁺ - OH	394,1	394,1
M ⁺ - CH ₂ C ₆ H ₅	-	321,1
M ⁺ - CH ₂ C ₆ H ₄ COOH	277,1	277,1
+CH ₂ C ₆ H ₄ COOH	135,0	-

Analyse spectroscopique de RMN NOESY

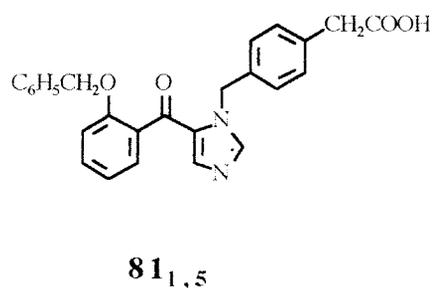
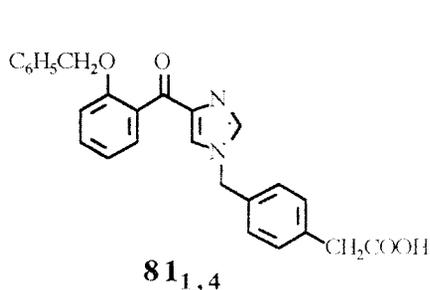
Voir spectres et interprétation chapitre 4.2.3.

Analyse élémentaire

Elément	% théorique	% expérimental	
		781,4	781,5
C	72,8	72,40	72,71
H	4,88	4,87	4,89
N	6,79	6,84	6,87

(2-benzyloxyphényl)-[1-[(4-carboxyméthyl) benzyl] imidazol-4-yl] cétone **81_{1,4}**

(2-benzyloxyphényl)-[1-[(4-carboxyméthyl) benzyl] imidazol-5-yl] cétone **81_{1,5}**



(2-benzyloxyphényl)-[1-[(4-éthoxycarbonylméthyl) benzyl] imidazol-4-yl] cétone **79_{1,4}**

Pastilles de soude

1,25 g 2,75.10⁻³ mole 1 eq

0,44 g 1,10.10⁻² mole 4 eq

Rendement = 74%

(2-benzyloxyphényl)-[1-[(4-éthoxycarbonylméthyl) benzyl] imidazol-5-yl] cétone **79_{1,5}**

Pastilles de soude

1,418 g 3,12.10⁻³ mole 1 eq

0,499 g 1,25.10⁻² mole 4 eq

Rendement = 75%

Remarque : Pour ces deux réactions, il n'est pas nécessaire de chauffer, 2h de réaction à température ambiante suffisent.

Caractéristiques

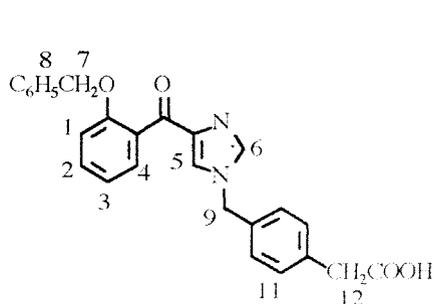
Masse molaire = 426,47 g / mol

	isomère 1,4	isomère 1,5
Solvant de recristallisation	acétonitrile	acétonitrile
Aspect	cristaux jaunes	cristaux blancs
Point de fusion	160-165°C	154-156°C

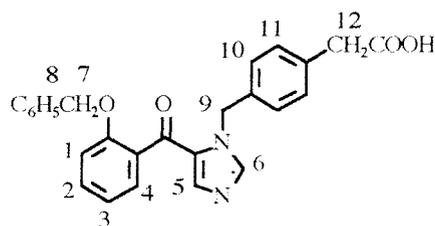
Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

	isomère 1,4	isomère 1,5
O-H acide	3180-2200	3100-2200
C=O acide	1685	1700
C=O cétone	1650	1630
noyau benzénique ortho disubstitué	750	750
noyau benzénique monosubstitué	750, 700	750, 690

Analyse spectroscopique de RMN H^1 (DMSO, 250 MHz, δ (ppm))



Isomère 1,4



Isomère 1,5

isomère 1,4			isomère 1,5		
3,54	(s, 2H)	H12	3,48	(s, 2H)	H12
5,06	(s, 2H)	H7	5,08	(s, 2H)	H7
5,22	(s, 2H)	H9	5,61	(s, 2H)	H9
7,01	(t, 1H)	H3	7,03	(t, 1H)	H3
7,1-7,3	(multiplet, 11H)	H1, H4, H8, H10, H11	7,1-7,3	(multiplet, 12H)	H1, H4, H5, H8, H10, H11
7,42	(t, 1H)	H2	7,47	(t, 1H)	H2
7,84; 7,86	(2s, 1H+1H)	H5, H6	8,15	(s, 1H)	H6
11,6-12,5	(massif échangeable dans D ₂ O, 1H)	H13	11,6-12,5	(massif échangeable dans D ₂ O, 1H)	H13

Spectrométrie de masse (FAB)

	isomère 1,4	isomère 1,5
MH ⁺	427,0	427,0
MH ⁺ - CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ COOH	278,9	279,0
Im-C ⁺ =O	242,9	-
MH ⁺ - C ₆ H ₅ CH ₂ OC ₆ H ₄ CO	216,9	216,9
+CH ₂ C ₆ H ₅	91,0	90,9

Analyse spectroscopique de RMN NOESY

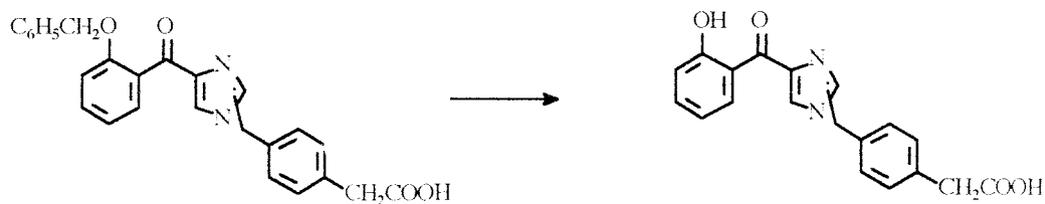
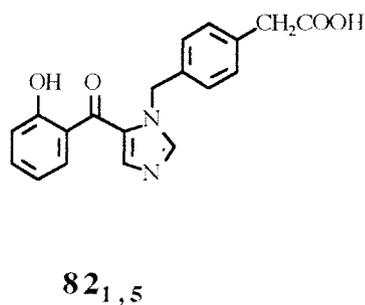
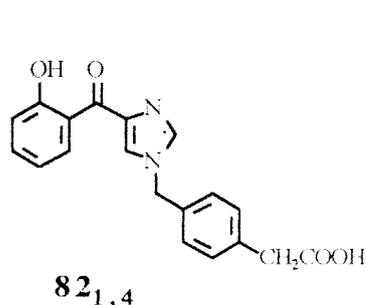
Interactions dipolaires identiques à celles observées avec le couple d'isomères précédents

Analyse élémentaire

Elément	% théorique	% expérimental	
		81,4	81,5
C	73,22	73,40	73,46
H	5,2	5,18	5,32
N	6,57	6,92	6,89

(2-hydroxyphényl)-[1-[(4-carboxyméthyl)benzyl]imidazol-4-yl] cétone **82_{1,4}**

(2-hydroxyphényl)-[1-[(4-carboxyméthyl)benzyl]imidazol-5-yl] cétone **82_{1,5}**



Mode opératoire général

Le mélange de la matière première et de Pd / C 10% dans l'acide acétique glacial est agité sous une pression d'hydrogène de 1 atm à température ambiante pendant 15h, puis à 35°C pendant 6h. Le mélange réactionnel est filtré. Après évaporation du solvant, le résidu huileux est repris dans l'eau glacée. Après agitation vigoureuse, le précipité formé est essoré, lavé avec l'eau et éther, puis recristallisé.

(2-benzyloxyphényl)-[1-[(4-carboxyméthyl)benzyl]imidazol-4-yl] cétone **81_{1,4}**

1,70 g 3,98 10⁻³ mole

Palladium activé sur charbon 10%

2 pointes de spatule

Rendement = 70 %

(2-benzyloxyphényl)-[1-[(4-carboxyméthyl)benzyl]imidazol-5-yl] cétone **81_{1,5}**

1,00 g 2,35 10⁻³ mole

Palladium activé sur charbon 10%

2 pointes de spatule

Rendement = 68 %

Caractéristiques

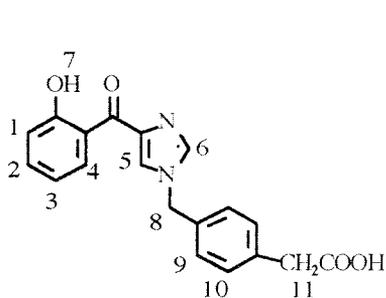
Masse molaire =

336,35 g / mol

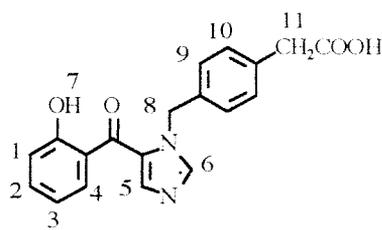
	isomère 1,4	isomère 1,5
Solvant de recristallisation	eau-éthanol (5-5)	eau-éthanol (5-5)
Aspect	flocons crèmes	flocons crèmes
Point de fusion	165-168°C	203-210°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

	isomère 1,4	isomère 1,5
O-H acide + O-H phénolique	3580-2000	3100-2200
C=O acide	1705	1700
C=O cétone	1615	1620
noyau benzénique ortho disubstitué	760	760

Analyse spectroscopique de RMN H¹ (DMSO, 250 MHz, δ (ppm))

Isomère 1,4



Isomère 1,5

isomère 1,4			isomère 1,5		
3,56	(s, 2H)	H11	3,52	(s, 2H)	H11
5,31	(s, 2H)	H8	5,60	(s, 2H)	H8
6,96	(multiplet, 2H)	H3, H1	6,90	(multiplet, 2H)	H3, H1
7,27	(2 d, 2H+2H)	H9, H10	7,15	(2 d, 2H+2H)	H9, H10
7,49	(t, 1H)	H2	7,41	(multiplet, 3H)	H4, H2, H5
8,06	(s, 1H)	H5			
8,17	(s, 1H)	H6	8,18	(s, 1H)	H6
8,75	(dd, 1H)	H4	10,35	(s échangeable dans D ₂ O, 1H)	H7
12,0-12,7	(2 massifs échangeables dans D ₂ O, 2H)	H7, COOH	12,35	(s échangeable dans D ₂ O, 1H)	COOH

Spectrométrie de masse (EI)

	isomère 1,4	isomère 1,5
M ⁺	336,1	336,0
M ⁺ - OH	319,1	-
M ⁺ - CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ COOH	188,1	188,1
+CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ COOH	149,1	149,2

Analyse élémentaire

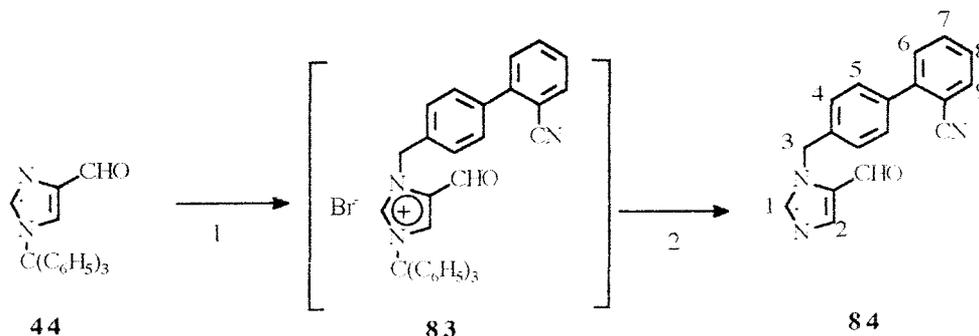
Isomère 1,4 uniquement

Elément	% théorique	% expérimental
C	67,85	67,51
H	4,79	4,83
N	8,33	8,38

2.3. SYNTHESSES REGIOSELECTIVES

[1-[(2'-cyanobiphényl-4-yl)méthyl]imidazol-5-yl] carboxaldéhyde

84



- 1- 5-formyl-1-trityl imidazole **44** 1,2 g $6,6 \cdot 10^{-3}$ mole 1 eq
 4'-(bromométhyl)-2-cyanobiphényle **24** 2,2 g $8,0 \cdot 10^{-3}$ mole 1,2 eq
- 2- Acide chlorhydrique 3N 25 ml

La matière première **44** est dissoute dans 50 ml de dichlorométhane, puis le dérivé bromé **24** dissous dans le dichlorométhane est ajouté. Après 4h d'agitation à température ambiante, le précipité formé dans le mélange réactionnel est essoré, puis repris dans 75 ml de THF. L'acide chlorhydrique est ajouté et le mélange est agité 2h à température ambiante. Le THF est évaporé sous vide, la phase aqueuse est alcalinisée par addition de soude à 10%, pH > 10, puis lavée par l'éther. La phase aqueuse est acidifiée par addition d'acide acétique, pH = 3-4, à froid. Le précipité formé est essoré, lavé par l'eau, séché.

Rendement = 75 %

Caractéristiques

Masse molaire =	287,32 g / mol
Aspect :	poudre crème
Point de fusion =	119-121°C

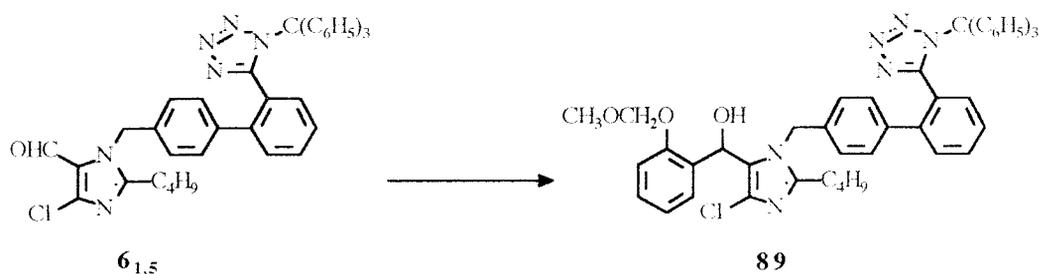
Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

2200	C=N
1650	C=O aldéhyde

Analyse spectroscopique de RMN H¹ (DMSO, 300 MHz, δ (ppm))

5,63	(s, 2H)	H3
7,33	(d, 2H)	H4
7,56-7,62	(multiplet, 4H)	H5, H6, H8
7,79	(t, 1H)	H7
7,95	(d, 1H)	H9
7,99	(s, 1H)	H2
8,3	(s, 1H)	H1
9,76	(s, 1H)	CHO

[2-butyl-4-chloro-1-[[2'-[1-(triphénylméthyl)tétrazol-5-yl] biphényl-4-yl] méthyl] imidazol-5-yl]-(2-méthoxyméthoxybenzyl) méthanol
89



[2-butyl-4-chloro-1-[[2'-[1-(trityl)tétrazol-5-yl] biphényl-4-yl]

méthyl] imidazol-5-yl] carboxaldéhyde 6_{1,5} ^a	1 g	$1,5 \cdot 10^{-3}$ mole	1 eq
Magnésium	0,78 g	$3,6 \cdot 10^{-3}$ mole	2,4 eq
2-bromophénylméthoxyméthyléther ^b	0,08 g	$3,3 \cdot 10^{-3}$ mole	2,2 eq

a La synthèse de ce composé, intermédiaire réactionnel dans la synthèse du DuP753 est décrite page 8

b Ce composé a été synthétisé suivant un mode opératoire identique à celui suivi pour la synthèse de l'orthobromophénol protégé par le MEM (cf page 50)

Dans un tricol muni d'un réfrigérant surmonté d'une garde à chlorure de calcium, d'une ampoule à brome et balayé par un courant d'azote, les copeaux de magnésium sont recouverts d'un minimum de THF fraîchement distillé et conservé sur potasse. Le dérivé bromé pur est ajoutée à 20°C. Le milieu réactionnel est alors chauffé à reflux pendant 1h jusqu'à disparition du magnésium. La température est ramenée à 40-45°C, puis le composé **6_{1,5}**, dissous dans le THF, est ajouté goutte à goutte au milieu réactionnel. Après 3h d'agitation à cette température, puis retour à température ambiante, le milieu est éteint par addition d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium et agité pendant 30 min. Le THF est évaporé et la phase aqueuse est extraite par l'éther. La phase organique est lavée par l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium. Une partie de l'éther est évaporé, puis la solution est refroidie. Le précipité formé est essoré.

Rendement = 50%

Caractéristiques

Masse molaire =	801,39 g / mol
Aspect :	poudre blanche
Point de fusion =	176-177°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm^{-1}))

3500-3000

O-H

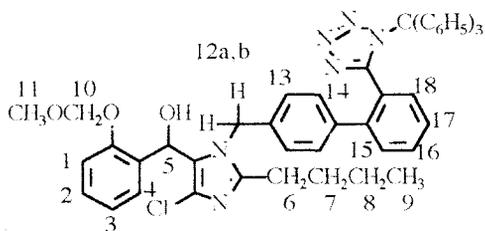
2900-2800

C-H alkyles

745

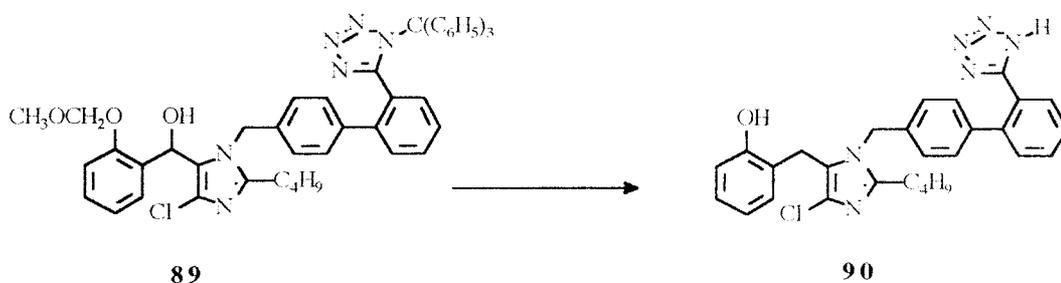
noyau benzénique ortho disubstitué

Analyse spectroscopique de RMN H^1 (DMSO, 300 MHz, δ (ppm))



0,66	(t, 3H)	H9
1,07	(sextuplet, 2H)	H8
1,29	(quintuplet, 2H)	H7
2,19	(t, 2H)	H6
3,09	(s, 1H)	H11
5,02; 5,10	(2 d, 1H + 1H)	H12 a + b
5,20	(s, 1H)	H10
5,97	(d, 1H)	H5
6,07	(d échangeable dans D ₂ O, 1H)	OH
6,77-6,88	(multiplet, 2H)	H3, H1
6,90-6,97	(multiplet, 9H)	H13, H14, C(C ₆ H ₅) ₃
7,09	(multiplet, 2H)	H4, H2
7,31-7,42	(multiplet, 10H)	C(C ₆ H ₅) ₃
7,52-7,66	(multiplet, 3H)	H15, H16, H17
7,76	(d, 1H)	H18

2-butyl-4-chloro-5-(2-hydroxybenzyl)-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl) biphényl-4-yl] méthyl] imidazole
90



[2-butyl-4-chloro-1-[[2'-[1-(trityl)tétrazol-5-yl] biphényl-4-yl] méthyl]

imidazol-5-yl)-(2-méthoxyméthoxybenzyl) méthanol 89	0,5 g	$9,7 \cdot 10^{-4}$ mole	1 eq
Hydruure de triéthylsilane ((CH ₃) ₃ SiH)	1,55 g	$9,7 \cdot 10^{-3}$ mole	10 eq
Acide trifluoroacétique (TFA)	2,2 ml	$29,1 \cdot 10^{-3}$ mole	30 eq

La matière première **89** est mise en suspension dans 40 ml de dichlorométhane. Le TFA est ajouté, le produit se solubilise. (CH₃)₃SiH est ajouté et le mélange est agité à température ambiante pendant 48h. Le dichlorométhane et le TFA sont évaporés sous vide et le résidu est repris par l'eau. La solution aqueuse est alcalinisée par ajout de soude 3N et lavée par l'éther. La phase aqueuse est acidifiée par addition d'acide chlorhydrique 3N. Le précipité formé est essoré, lavé par l'eau, puis par l'éther et recristallisé.

Rendement = 68 %

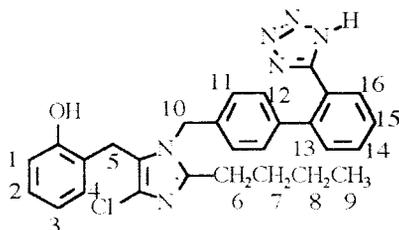
Caractéristiques

Masse molaire =	499,04 g / mol
Solvant de recristallisation :	acétonitrile
Aspect :	poudre jaune
Point de fusion =	223-225°C

Analyse spectroscopique dans l'infrarouge (λ (cm⁻¹))

3500-3000	O-H
2900-2800	C-H alkyles
750	noyau benzénique ortho disubstitué

Analyse spectroscopique de RMN H^1 (DMSO, 300 MHz, δ (ppm))



0,79	(t, 3H)	H9
1,24	(sextuplet, 2H)	H8
1,45	(quintuplet, 2H)	H7
2,45	(t, 2H)	H6
3,75	(s, 2H)	H5
5,07	(s, 2H)	H10
6,66-6,84	(multiplet, 5H)	H2, H3, H1, H11
7,01	(multiplet, 3H)	H4, H12
7,50-7,71	(multiplet, 4H)	H13, H14, H15, H16
9,65	(s échangeable dans D ₂ O, 1H)	OH phénol

Spectrométrie de masse (EI)

498,2-501,2	M ⁺
455,2	M ⁺ - C ₃ H ₇
420,2	M ⁺ - C ₃ H ₇ - Cl
263,1	M ⁺ - CH ₂ -C ₆ H ₄ -(2'-tétrazoly)C ₆ H ₄

Analyse élémentaire

Elément	% théorique	% expérimental
C	67,38	67,31
H	5,45	5,49
N	16,84	16,92
Cl	7,11	7,16

PHARMACOLOGIE

SCREENING RECEPTOLOGIQUE

Les études de binding des récepteurs AT₁ et AT₂ ont été réalisées selon des plans expérimentaux identiques et des procédures expérimentales voisines. Après exposition du plan expérimental et de la procédure expérimentale généraux, les spécificités pour chacun des bindings seront précisées.

1- Plan expérimental général

Les essais sont réalisés sur des séries de 3 préparations ("triplicate") pour le screening ou de 2 préparations ("duplicate") pour la détermination de l'IC₅₀.

Pour la détermination de l'IC₅₀, 2 essais sont réalisés sur des préparations différentes et des jours différents (n = 2).

Ces séries sont réparties de la façon suivante :

- série 1 : détermination de la liaison totale, B₀
- série 2 : détermination de la liaison non spécifique, NSB
- série 3 : série incubée par la substance témoin-méthode à une concentration voisine de l'IC₅₀
- série 4 à n : séries incubées par les produits à tester à la concentration de 10⁻⁵ M pour le screening ou par un produit à des concentrations croissantes pour la détermination de l'IC₅₀
- série n+1 : détermination de la liaison totale, B₀
- série n+2 : détermination de la liaison non spécifique, NSB
- série n+3 : série incubée par la substance témoin-méthode à une concentration voisine de l'IC₅₀

Ces trois dernières séries sont réalisées à la fin pour détecter une dérive éventuelle au cours de l'essai, résultant d'une dégradation par exemple des réactifs utilisés (traceur, tampon...).

2- Procédure expérimentale générale

Remarque : toutes les concentrations mentionnées correspondent aux concentrations finales dans la préparation.

La réaction de binding est réalisée dans des tubes en polypropylène sur un volume final de 0,5 ml composé de :

300 µl de tampon^a / 50 µl de H₂O ou d'Ang II / 50 µl du produit à tester, de la substance témoin-méthode ou du véhicule^b / 50 µl de traceur^c / 50 µl de membranes^d

- a tampon d'incubation différent selon le binding
- b le véhicule utilisé pour tester les produits est le DMSO à 0,1% ou 1%
- c la quantité de traceur différent selon le binding. Elle est choisie au cours de la mise au point du test de manière à avoir un rapport NSB / B₀ minimal.

Le traceur est dilué dans une solution de sérum d'albumine bovine (BSA) à 0,02% (soit une concentration finale de 0,002%) et conditionné dans des tubes en polystyrène.

- d la concentration en protéines membranaires varie suivant le binding. Cette concentration est choisie au cours de la mise au point du test de manière à avoir un rapport NSB / B₀ minimal. Après chaque préparation de membranes, la quantité de protéines est dosée, puis une dilution est réalisée pour obtenir la concentration finale souhaitée.

Après incubation (temps et température dépendent du binding), la réaction est stoppée par une filtration rapide sur des filtres en fibre de verre de type C (Whatman) préalablement trempés pendant 2h dans du polyéthylène imine (PEI) à 0,1%. Le filtre est alors rincé 4 fois par 2 ml d'un tampon, différent suivant le binding, à 4°C.

La radioactivité piégée sur le filtre est lue après addition de 2 ml de liquide scintillant à l'aide d'un compteur à scintillation liquide (Wallac 1409).

Détermination de la liaison totale, B₀

300 µl de tampon / 50 µl de H₂O / 50 µl de véhicule / 50 µl de traceur / 50 µl de membranes

Détermination de la liaison non spécifique, NSB

300 µl de tampon / 50 µl d'Ang II à 10⁻⁶ M^a / 50 µl de véhicule / 50 µl de traceur / 50 µl de membranes

a l'Ang II est préparée dans une solution de BSA à 0,02% (soit une concentration finale de 0,002%)

Détermination de la liaison de l'Ang II en présence d'un produit, B

300 µl de tampon / 50 µl de H₂O / 50 µl de la solution du produit à tester ou de la substance témoin-méthode / 50 µl de traceur / 50 µl de membranes

3- Expression des résultats

Pour le screening, les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition de la liaison de l'Ang II, calculé suivant la formule suivante :

$$\% \text{ inhibition} = (B - \text{NSB}) / (B_0 - \text{NSB})$$

Le calcul de l'IC₅₀ ou du pK_i est réalisé par simulation de la courbe à une sigmoïde.

4- Validité de l'essai

Le rapport NSB / B₀ doit être inférieur à 20%

Le pourcentage d'inhibition de la liaison de l'Ang II par la substance témoin-méthode doit être compris entre 40-60%.

BINDING DES RECEPTEURS AT₁ DE L'ANG II

1- Matériel

Source du récepteur

Membranes non purifiées de cellules d'hépatomes humains, PLC-PRF-5 centrifugées à 30 000 g et conservées dans un tampon Tris 20 mM - Sucrose 250 mM dans l'azote liquide.

Radioligand

[tyrosyl-3,5-H³] Ang II (5-L-isoleucine), 45 Ci / mmol

Substance témoin-méthode

Losartan ou DuP 753, synthétisé à l'ICPL

Concentration : $3 \cdot 10^{-9}$ M

2- Procédure expérimentale

Incubation

Tampon : Tris 50 mM, MgCl₂ 2 mM, pH = 7.4 complété de bacitracine à la concentration finale de 100 mg/ml

Quantité de traceur : 25000-30000 cpm / préparation

Concentration en protéines membranaires : entre 5 et 7.5 mg / préparation

Température : 25°C

Temps : 90 min

Tampon de rinçage des filtres : Tris 50 mM, pH = 7,4

3- Caractéristiques de l'essai

$K_D = 1,1$ nM (soit 55 000 dpm)

$B_{max} = 60$ fmol / préparation (soit 700 fmol / mg de protéines)

BINDING DES RECEPTEURS AT₂ DE L'ANG II

1- Matériel

Source du récepteur

Membranes non purifiées de cellules issues de cervelet de veau centrifugées à 30 000 g et conservées dans un tampon Tris 20 mM - Sucrose 250 mM dans l'azote liquide.

Radioligand

[tyrosyl-3,5-H³] Ang II (5-L-isoleucine), 45 Ci / mmol

Substance témoin-méthode

PD 123177, synthétisé à l'ICPL

Concentration : $5 \cdot 10^{-8}$ M

2- Procédure expérimentale

Préincubation

Cette préincubation est réalisée pour obtenir une bonne sensibilisation des récepteurs AT₂ par exposition au DTT.

Les membranes sont incubées pendant 30 min à 37°C dans du tampon phosphate salin (PBS) 100 mM, pH = 7,0 (pH = 7,3 à 25°C) contenant : 1 mM DTT , 0,12 mM PMSF, 5 mM EDTA, 0,5% BSA.

A la fin de l'incubation, une centrifugation à 30 000 g est réalisée, le culot est repris dans du tampon Tris 20 mM - Sucrose 250 mM.

Incubation

Tampon : PBS 100 mM, pH = 7,0 + DTT 1 mM, PMSF 0,1 mM, EDTA 5,0 mM, BSA 0,5%

Quantité de traceur : 35000-40000 cpm / préparation

Concentration en protéines membranaires : environ 0,5 mg / préparation

Température : 25°C

Temps : 60 min

Tampon de rinçage : NaCl 0,9%

3- Caractéristiques de l'essai

$K_D = 1$ nM (soit 49 950 dpm)

$B_{max} = 25$ fmol / préparation (soit 50 fmol / mg de protéines)

SCREENING FONCTIONNEL EX VIVO

RECHERCHE D'UN EFFET SUR LA CONTRACTION INDUITE PAR L'ANG II SUR AORTE ISOLEE DE LAPIN

1- Matériel

Animaux

Lapins NEO-ZELANDAIS mâles ou femelles pesant entre 2 kg et 4 kg.

Appareillages

- Appareillage pour organes isolés "SCHULER ORGAN BATH"
- Capteurs de tension isométrique K30, HUGO SACHS ELEKTRONICK
- Enregistreurs GOULD 8000S

Substance témoin-méthode

Losartan (DuP 753), synthétisé à l'ICPL

Réactif

Angiotensine II, Sigma

2- Protocole expérimental

2.1 Plan expérimental

Un essai comprend n groupes comprenant chacun 3 préparations et répartis de la façon suivante :

- un groupe témoin traité par le véhicule des produits à tester
- un groupe traité par la substance témoin-méthode, le DuP 753 à la concentration de $3 \cdot 10^{-7}$ M
- de n groupes traités par les produits à tester à la concentration de 10^{-5} M

2.2. Forme d'administration

Les produits à tester ou la substance témoin-méthode sont administrés en solution soit dans la soude 0,1N (soit une concentration finale de $5 \cdot 10^{-3}$ N), soit dans le DMSO (soit une concentration finale de 0,5 %).

L'Ang II est administrée en solution dans l'eau bidistillée.

Les administrations sont effectuées directement dans la cuve de survie sous un volume de 100 µl. Les concentrations indiquées correspondent aux concentrations finales dans le bain de survie.

2.3. Procédure expérimentale

Le jour de l'essai, le lapin est anesthésié par injection de pentobarbital sodique (50 mg/kg) dans la veine externe de l'oreille.

Après laparotomie médiane et thoracotomie droite, l'aorte thoracique est rapidement prélevée et plongée dans du milieu de survie à température ambiante. L'aorte est dégraissée, puis est découpée en anneaux de 5 à 8 mm de longueur. L'aorte est désendothélisée à l'aide d'un "goupillon" en papier. Chaque anneau est suspendu dans une cuve de survie de 20 ml thermostatée à 37°C et est relié à un capteur de tension qui enregistre les variations de tension de l'organe en conditions isométriques.

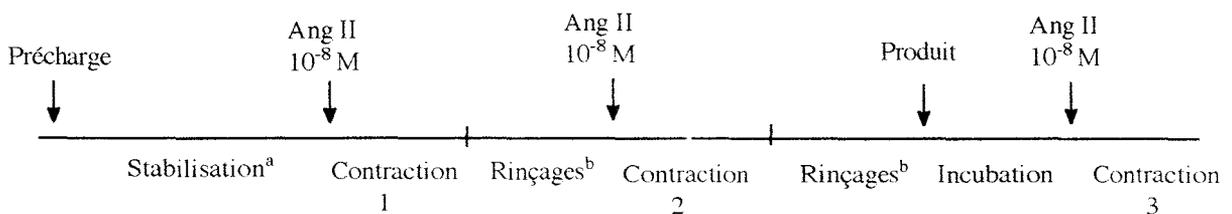
Le liquide de survie Krebs Henseleit a pour composition : NaCl 118 mM; KCl 4,70 mM; CaCl₂ 2,50 mM; MgSO₄ 1,60 mM; KH₂PO₄ 1,20 mM; NaHCO₃ 84,01 mM; glucose 5,55 mM. Il est oxygéné à l'aide d'un mélange de O₂-CO₂ (95%-5%) (Carbogène). Après oxygénation, le pH du liquide de survie dans les cuves à 37°C est contrôlé et compris entre 7,2-7,8.

Une précharge de 5 g est appliquée à la préparation et est maintenue constante pendant toute la durée de l'essai.

Une période de stabilisation de 75 min pendant laquelle la préparation est rincée à intervalles réguliers de 15 min est observée.

La préparation est alors contractée deux fois par injection dans la cuve de survie d'Ang II à la concentration finale de 10⁻⁸ M. Après 15 min de contact, la préparation est rincée après chaque contraction toutes les 5 min jusqu'à retour à la ligne de base.

Le produit à tester, le véhicule ou la substance de référence est alors administré dans la cuve de survie. Après 15 min d'incubation, l'Ang II à la concentration finale de 10⁻⁸ M est administrée. Les variations de tensions sont alors enregistrées jusqu'à obtention de la contraction maximale (au maximum 20 min).



a rinçages toutes les 15 min

b rinçages toutes les 5 min jusqu'à retour à la ligne de base

3- Expression des résultats

Les variations maximales de tensions sont exprimées en pourcentage par rapport à la contraction de référence (contraction 2).

Les pourcentages d'inhibition sont calculés par rapport au groupe témoin traité par le véhicule.

SCREENING NEUROCOMPORTEMENTAL

TEST D'OBSERVATION D'IRWIN

1- Matériel

Animaux

Souris SWISS mâles pesant entre 16 et 28 g le jour de l'essai

Appareillage

Thermomètre DIGI SENSE

Substance de référence

Diazépam, VALIUM™, 1 mg/kg

2- Plan expérimental

L'essai est réalisé sur des groupes de 3 animaux par produit et par dose.

Pour les produits à tester, la dose maximale est fixée à 300 mg/kg et peut être diminuée en fonction de la limite de solubilité des produits. Les produits sont administrés en solution dans du soluté isotonique à pH<12.

Si un effet est observé à la dose de 300 mg/kg, la dose sans effet est recherchée en testant les doses décroissantes suivant une progression semi-logarithmiques : 100, 30, 10 mg/kg...

Dans chaque test sont inclus un groupe témoin recevant le véhicule des produits à tester et un groupe témoin-méthode traité par la substance de référence.

2- Procédure expérimentale

Le jour de l'essai, le produit à tester, la substance de référence ou le véhicule est administré dans la veine caudale de l'animal sous un volume de 10 ml/kg.

5 et 30 min après traitement, chaque animal est observé individuellement selon une grille d'observation standardisée (Table 1).

3- Expression des résultats

Les résultats sont exprimés en fréquence d'apparition (nombre d'animaux présentant le signe clinique / 3)

Certains signes sont caractéristiques de certains effets :

Effets	Signes cliniques n°
stimulant	7, 8, 9, 10, 12, 13, 29
sédatif	4, 5, 6, 11, 27, 28
neuroleptique	2
hypnotique	1
convulsivant	15, 16
toxique	41, 42

4- Références bibliographiques

Irwin S

Comprehensive observational assessment : 1a. A systematic quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse.

Psychopharmacologia 1968; **13** : 222-257

TABLEAU 1 : LISTE DES SIGNES CLINIQUES OBSERVES

SIGNES CLINIQUES	CORRESPONDANCE OU CONDITION D'OBSERVATION
1 - Perte de l'état d'éveil	Animal inconscient, sur le flanc ou le dos avec perte du reflexe du retournement
2 - Catalepsie	Test du croisement des pattes homolatérales positif
3 - Paralyse motrice	Observation
4 - Etat d'éveil diminué	Mouvements ralentis de l'animal juste après transfert de l'animal dans la cage d'observation
5 - Absence de motilité spontanée	Observation de la motilité
6 - Motilité spontanée ralentie	Observation de la motilité
7 - Motilité spontanée augmentée	Observation de la motilité
8 - Excitation	Mouvements brusques de l'animal, agitation
9 - Stéréotypies	Mouvements saccadés et répétés
10 - Aggressivité	Réflexe de morsure au toucher ou entre animaux
11 - Posture allongée	Observation de la posture
12 - Position redressée quasi-permanente	Observation de la posture
13 - Démarche sautillante	Observation de la démarche
14 - Démarche anormale	Observation de la démarche
15 - Convulsions cloniques	Observation
16 - Convulsions toniques	Observation
17 - Tremblements	Observation
18 - Contorsions abdominales	Observation
19 - Ptosis	Yeux à 1/2 fermés ou fermés
20 - Exophtalmie	Yeux exorbités
21 - Salivation	Observation
22 - Larmolements	Observation
23 - Piloérection	Observation
24 - Catatonie caudale	Observation
25 - Diarrhée	Observation
26 - Dyspnée	Respiration irrégulière et/ou appel d'air
27 - Passivité au toucher	En réponse à une stimulation tactile avec le doigt
28 - Absence de réponse au bruit	Absence de réponse motrice (saut, fuite) au claquement de doigt
29 - Hyperactivité au pincement de la queue	Fuite exagérée ou morsure de la pince lors d'un pincement de la queue
30 - Insensibilité au pincement de la queue	Aucune réponse motrice au pincement de la queue
31 - Tonus abdominal flasque	Au toucher
32 - Myosis	Pupille rétractée
33 - Mydriase	Pupille dilatée
34 - Cyanose	Observation au niveau des pattes
35 - Diminution de l'appréciation des distances	Appréciation des distances seulement après contact des vibrisses
36 - Perte de l'appréciation des distances	Aucune appréciation des distances, même après contact des vibrisses
37 - Perte du reflexe de battement de l'oreille	Absence de reflexe au contact d'une mine de crayon
38 - Perte du réflexe cornéen	Absence de réflexe au contact d'une mine de crayon
39 - Diminution de la force d'agrippement	Test de la force d'agrippement à une grille métallique
40 - Cris	Observation
41 - Urines	Observation
42 - Défécation	Observation
43 - Mort rapide	Observation entre 0 et 2 heures après l'administration
44 - Mort retardée	Observation entre 2 heures et 24 heures après l'administration

SCREENING CARDIOVASCULAIRE

RECHERCHE D'UN EFFET ANTIHYPERTENSEUR CHEZ LE RAT HYPERTENDU RENAL VIGILE

1. MATERIEL :

1.1 Animaux

Rats mâles Wistar pesant entre 300g et 350g le jour de l'implantation des cathéters.

1.2 Appareillage

- Système informatique d'acquisition BPATM - CRYSTAL BIOTECH.
- Capteur de pression STATHAM P23XL.
- Pompe à perfusion P22 - HARVARD.
- Joints tournants - HARVARD.
- Cathéters en polyéthylène - GUERBET BIOMEDICAL.

1.2 Substances témoin-méthode

- Antagoniste des récepteurs AT₁ : Losartan (ou DuP 753), synthétisé à l'ICPL
- Inhibiteur de l'enzyme de conversion : Enalaprilate (ou MK-422), Merck Sharp&Dohme

2. PROTOCOLE EXPERIMENTAL

2.1 Plan expérimental

L'essai est réalisé des groupes de 2 animaux.

La distribution des groupes est la suivante :

- groupe 1 : groupe traité par l'Enalaprilate
- groupe 2 : groupe traité par le Losartan
- groupe 3 à n : groupes traités par les produits à tester

Remarque : les rats avec une pression artérielle moyenne inférieure à 140mmHg avant le traitement ne sont pas inclus dans l'essai

2.2 Choix des doses

Les produits à tester sont administrés à doses croissantes de 3 mg/kg, 10 mg/kg et 30 mg/kg.

L'Enalaprilate est testé aux doses croissantes de 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg.

Le Losartan est testé aux doses croissantes de 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg.

Remarque : si pour les produits à tester un effet est observé à la dose faible, la dose sans effet est recherchée.

2.3 Ajustement des doses

Les doses des produits à tester, des substances témoin-méthode exprimées en mg/kg sont ajustées sur le critère du poids corporel de l'animal mesuré le jour de l'implantation des cathéters.

2.4 Forme d'administration

Les produits à tester, les substances témoin-méthode sont administrés en solution dans du soluté isotonique de NaCl à un pH inférieur à 12

2.5 Voie et méthode d'administration

Le véhicule (soluté isotonique de sodium à pH = 12), les produits à tester ou les substances de référence sont administrés par la veine fémorale en bolus sous un volume de 1ml/kg. Le cathéter est immédiatement rincé par injection de soluté isotonique de NaCl stérile et apyrogène.

3 PROCEDURE EXPERIMENTALE

3.1 Ligature de l'artère rénale

Au jour J-1, les animaux sont mis en jeûne hydrique.

Au jour J1, les animaux sont anesthésiés par injection de pentobarbital sodique (45mg/kg, 1ml/kg, i.p.).

L'abdomen est tondu et désinfecté avec de la BETADINE.

Après incision de l'abdomen, l'artère rénale gauche est isolée délicatement en prenant soin de ne pas endommager le rein ou la veine rénale. La ligature complète de l'artère rénale gauche est effectuée avec un fil de soie blanche non résorbable n° 3 (SERAG - WIESSNER). Les plans musculaires sont suturés avec du fil VICRYL et les plans cutanés avec du fil FLEXIDENE.

3.2 Cathétérisation artérielle

Au jour J7, les animaux sont anesthésiés au pentobarbital sodique (45 mg/kg, 1 ml/kg, i.p.) pour l'implantation des cathéters.

Un cathéter en polyéthylène n° 1 (GUERBET BIOMEDICAL) rempli d'une solution isotonique stérile et apyrogène de chlorure de sodium est canulé au niveau de l'artère fémorale dans l'aorte abdominale.

Un second cathéter en polyéthylène n° 1 (GUERBET BIOMEDICAL) rempli d'une solution isotonique stérile et apyrogène de chlorure de sodium est canulé dans la veine fémorale droite pour administration intraveineuse du produit.

Les cathéters sont extériorisés au niveau de la nuque, placés dans la gaine protectrice d'un gilet thoracique et reliés à un système de joint tournant disposé au dessus de la cage laissant les animaux libres de tout mouvement.

Une rétroperfusion du cathéter artériel par une solution isotonique de chlorure de sodium stérile et apyrogène est mise en place immédiatement après l'implantation sous un débit de 150 µl/heure dans le but d'éviter toute formation de thrombus en particulier pendant les périodes de mesures.

3.2 Mesures

Les mesures sont effectuées le jour suivant l'implantation des cathéters, c'est à dire J8.

Pour les mesures, le cathéter artériel est relié à un capteur de pression STATHAM P 23 XL connecté à un amplificateur GOULD.

Les signaux de pression sont enregistrés grâce à un système d'acquisition GOULD BPA™. Les valeurs des pressions artérielles systolique, diastolique, moyenne et de la fréquence cardiaque sont calculées sur des périodes de 10 secondes toutes les minutes.

Les mesures sont débutées après une période d'observation de 30 minutes pour vérifier si la pression artérielle moyenne est supérieure à 140 mm Hg et si les paramètres de pression artérielle sont stables.

Après cette période de stabilisation, le véhicule est administré. Si aucun effet sur les paramètres hémodynamiques ou sur la fréquence cardiaque n'apparaît dans les 15 minutes suivant l'injection, le produit à tester ou la substance de référence est administrée à la dose faible.

Si aucun effet n'apparaît, la dose supérieure est administrée 15 minutes après.

Si un effet apparaît, l'administration de la dose supérieure n'est réalisée qu'après retour des différents paramètres à leur valeur de base, c'est à dire avant traitement. Pour les doses faible et moyenne, si le retour n'a pas lieu dans les 90 minutes suivant l'injection, les mesures sont arrêtées. Pour la dose forte, seul l'effet maximal est recherché.



4. EXPRESSION DES RESULTATS

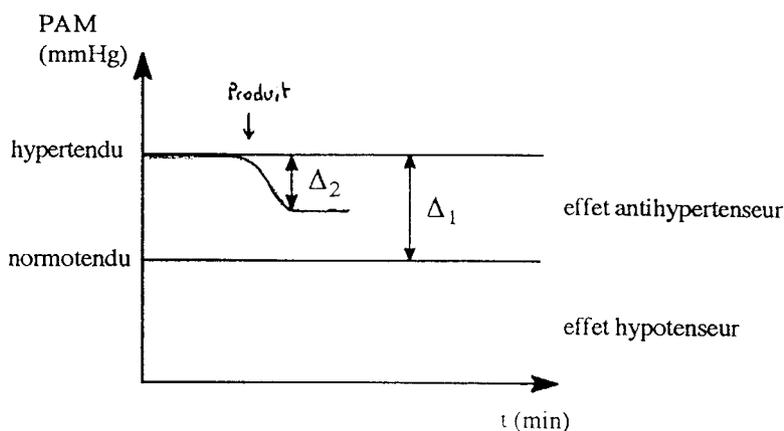
4.1 Expression des résultats

La pression artérielle moyenne est exprimée en mm Hg.

Les effets maximums des produits sur la pression artérielle moyenne sont exprimés en pourcentages de normalisation et calculés suivant l'équation :

$$\% \text{ de normalisation} = (1 - (1 - \Delta_2) / \Delta_1) * 100$$

Note : PAM d'un rat normotendu = 110 mmHg



5. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

CARINI D.J. et coll.

Nonpeptide angiotensin II receptor antagonist : the discovery of a series of N-(biphenylmethyl)imidazoles as potent, orally active antihypertensives
J. Med. Chem. 1991; **34** : 2525-2547

LACOUR C. et coll.

Efficacy of SR47436 (BMS-186295), a nonpeptide angiotensin AT₁ receptor antagonist in hypertensive rat models.
Eur. J. Pharmacol. 1994; **264** : 307-316

WONG P.C. et coll.

Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. IX - Antihypertensive activity in rats of DUP 753, an orally active antihypertensive agent
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1990; **252** : 726-732.