

Université des Sciences et Technologies de Lille

Année 2003

N°ordre 3327

THESE

en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE I

Discipline : Chimie organique et macromoléculaire

présentée et soutenue publiquement le 16 Juillet 2003

par

Frédéric DELBECQ



SYNTHÈSE DE NOUVEAUX INHIBITEURS DE
METALLOPROTEASES DERIVES
D'HETEROARYLBENZENESULFAMIDES

devant le Jury d'examen

<u>Président</u>	Pr. Jean-Pierre HENICHART	Université de Lille II
<u>Directeur de Thèse</u>	Pr. Didier BARBRY	Université de Lille I
<u>Rapporteurs</u>	Pr. Jean-Luc DECOUT Pr. Jean-Yves MEROUR	Université de Grenoble Université d'Orléans
<u>Examineurs</u>	Dr. Nicole POMMERY Dr. Guy CORDONNIER	Université de Lille II Université de Lille I

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé à l'Université des Sciences et Technologies de Lille dans l'équipe de Chimie Organique du Groupe de Recherches sur l'Inhibition de la Prolifération Cellulaire.

Je tiens tout d'abord à exprimer mes plus vifs remerciements à Monsieur le Professeur Jean-Pierre Hénichart, Directeur du Groupe de Recherches sur l'Inhibition de la Prolifération Cellulaire, pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et pour la qualité de ses enseignements.

Je suis aussi très reconnaissant envers Monsieur le Professeur Didier Barbry, mon Directeur de thèse, pour la qualité de son encadrement et pour le suivi de mes travaux.

Je suis très honoré dans ce jury de la présence de Monsieur Jean-Luc Décout, Professeur à l'Université de Grenoble, et de Monsieur Jean-Yves Mérour, Professeur à l'Université d'Orléans, qui ont bien voulu examiner ce mémoire de thèse.

J'adresse mes remerciements à Madame Nicole Pommery pour avoir réalisé les tests biologiques et à Monsieur Guy Cordonnier, pour ses conseils et son aide précieuse.

Je tiens à saluer mes camarades de laboratoire, Faritza et Sébastien, pour leur gentillesse et leur bonne humeur, ce qui a contribué à rendre mon travail plus agréable tout au long de l'année.

J'exprime toute ma reconnaissance envers Akane, et tous mes amis, ainsi qu'envers mes parents pour m'avoir toujours soutenu pendant ces trois dernières années.

TABLE DES MATIERES

Introduction	06
--------------	----

Chapitre 1 : le cancer

<u>A-DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES</u>	09
<u>B-CYCLE CELLULAIRE</u>	11
1-Constitution de la cellule	11
2-La division cellulaire	12
3-La mort cellulaire	13
<u>C-CARCINOGENESE</u>	14
1-Différents types de cancers	15
2-Mutagénèse	15
3-Prolifération	17
<u>D-APPROCHES THERAPEUTIQUES</u>	19
1-Hormonothérapie	19
2-Agents cytotoxiques	20
3-Inhibiteurs de fonctions chromatiniennes	22
4-Voies de recherche	23

Chapitre 2 : Les métalloprotéases
--

<u>A-GENERALITES</u>	26
<u>B-CLASSIFICATION DES MMP EN FONCTION DE LEUR SUBSTRATS</u>	31
<u>C-INHIBITION DES MMP</u>	36
<u>D-GROUPEMENTS CHELATEURS DU ZINC</u>	39

**E-TAXONOMIE DES MMP EN FONCTION DE LA POSITION DES SITES DE
RECONNAISSANCE DE L'ENZYME PAR RAPPORT AU GROUPE CHE-**

<u>LATEUR DU ZINC</u>	46
1-Les inhibiteurs combinés gauches/droits	46
2-Les inhibiteurs gauches	47
3-Les inhibiteurs droits	48

F-ETUDE DES INHIBITEURS DROITS DE TYPE SULFONAMIDE A CHAINE

<u>COURTE</u>	52
----------------------	-----------

Chapitre 3 : Synthèse de 4-(phénylthiazolyl)benzènesulfamides

A-PREPARATION DES 2,4-DIARYLTHIAZOLES **62**

1-Synthèse des 2,4-diarylthiazoles par la réaction de Stille	62
2-Synthèse des 2,4-diarylthiazoles par la réaction de Hantzsch	66

B-PREPARATION DES 2,5-DIARYLTHIAZOLES **68**

C-PASSAGE DES ESTERS AUX ACIDES CARBOXYLIQUES

ET HYDROXAMIQUES CORRESPONDANTS **71**

I. Tribromure de triméthylphénylammonium	72
II. 2-Bromo-4'-méthoxyacétophénone (2)	72
III. 4'-Méthoxy-2-thiocyanatoacétophénone (3)	73
IV. 2-Bromo-4-paraméthoxyphénylthiazole (4)	74
V. 4-Bromobenzènesulfamide	74
VI. Chlorhydrate de l'ester méthylique de la L-valine (7 a)	75
VII. 2-[(4-Iodobenzènesulfonyl)amino]-3-méthyl butanoate de méthyle (8 a)	76
VIII. Chlorhydrate du diester méthylique de l'acide L-glutamique (7 b)	77
IX. 2-[(4-Iodobenzènesulfonyl)amino]pentane dioate de diméthyle (8 b)	78
X. 6-Benzyloxycarbonylamino-2-[(4- Iodobenzènesulfonyl)amino]hexanoate de méthyle (8 c)	78
XI. Dichlorobis(triphénylphosphane)palladium (II)	79
XII. 4-Méthoxyphényl-2-tributylstannylthiazole (5)	80
XIII. 4-[(4-Méthoxyphényl)thiazol-2-yl]benzènesulfamide (9 d)	80
XIV. 2-[(4-(4-Méthoxyphényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonylamino} -3-méthyl-butanoate de méthyle (9 a)	81
1-Par la réaction de Stille	81
2-Par la réaction de Hantzsch	82
XV. 2-[(4-(4-Méthoxyphényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonyl amino}pentanedioate de diméthyle (9 b)	83
XVI. 6-Benzyloxycarbonylamino-2-[(4-(4-paraméthoxyphénylthiazol-2- yl)benzènesulfonyl]amino}hexanoate de méthyle (9 c)	84
XVII. Diformylamidure de sodium (15)	85

XVIII.	1-(4-Méthoxyphényl)-2-N,N-diformylaminoéthanone (16)	85
XIX.	Chlorure de 2-(4-méthoxyphényl)-2-oxoéthylammonium (17)	86
	1-A partir de la 1-(4-méthoxyphényl)-2-N,N-diformylaminoéthanone (16)	86
	2-A partir de 2-bromo-4'-méthoxyacétophénone (2)	86
XX.	3-Méthyl-2-[[4-méthylbenzènesulfonyl]amino]butanoate de méthyle (10 a)	87
XXI.	Acide 4-(1-méthoxycarbonyl)-2-méthylpropylsulfamoyl benzoïque (11 a)	88
	1-A partir du 3-méthyl-2-[(4-méthylbenzènesulfonyl)amino]butanoate de méthyle (10 a)	88
	2-A partir du chlorure d'acide 4-carboxybenzène sulfonique	88
XXII.	2[(Carboxybenzènesulfonyl)amino]pentanedioate de diméthyle (11 b)	89
XXIII.	Acide 4-(5-benzyloxycarbonylamino-1-méthoxy carbonylpentylsulfamoylbenzoïque (11 c)	90
XXIV.	2-[(4-Chlorocarbonylbenzènesulfonyl)amino]-3-méthylbutanoate de méthyle (12 a)	91
XXV.	2-{4-[2-(4-Méthoxyphényl)-2-oxoéthylcarbamoyl]benzène sulfonylamino}-3-méthylbutanoate de méthyle (19 a)	91
XXVI.	2-{4-[2-(4-Méthoxyphényl)-2-oxoéthylcarbamoyl]benzène sulfonylamino}pentanedioate de diméthyle (19 b)	92
XXVII.	6-Benzyloxycarbonylamino-2-{4-[2-(4-méthoxyphényl)-2-oxoéthylcarbamoyl]benzènesulfonylamino}hexanoate de méthyle (19 c)	93
XXVIII.	2-{4-[5-(4-Méthoxyphényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonyl amino}-3-méthylbutanoate de méthyle (20 a)	94
XXIX.	2-{4-[5-(4-Méthoxyphényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonyl amino}pentanedioate de diméthyle (20 b)	95
XXX.	Acide 2-{4-[4-(4-méthoxyphényl)thiazol-2-yl]benzène sulfonylamino}-3-méthylbutanoïque (21 a)	96
XXXI.	Acide 2-{[4-(4-méthoxyphényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonyl amino}pentanedioïque (21 b)	97
XXXII.	Acide 6-benzyloxycarbonylamino-2-{[4-(4-méthoxyphényl) thiazol-2-yl]benzènesulfonylamino}hexanoïque (21 c)	98
XXXIII.	Acide 2-{4-[5-(4-méthoxyphényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonyl amino}-3-méthylbutanoïque (22 a)	99
XXXIV.	Acide 2-{[5-(4-méthoxyphényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonyl amino}pentanedioïque (22 b)	99
XXXV.	N-Hydroxy-2-{4-[5-(4-méthoxyphényl)thiazol-2-yl]benzène sulfonylamino}-3-méthylbutanamide (23 a)	100
XXXVI.	2-(4-Carbamoylbenzènesulfonylamino)-3-méthylbutanoate de méthyle (13 a)	101
	1-A partir de l'acide 4-(1-méthoxy carbonyl)-2-méthylpropylsulfamoylbenzoïque (11 a)	101
	2-A partir de 2-[(4-chlorocarbonylbenzène sulfonyl)amino]-3-méthylbutanoate de méthyle (12 a)	102
XXXVII.	3-méthyl-2-(4-thiocarbamoylbenzènesulfonylamino) butanoate de méthyle (14 a)	102

Chapitre 4 : Synthèse de 4-(phényloxazolyl)benzènesulfamides

<u>A-PREPARATION DES 2,4-DIARYLOXAZOLES</u>	110
1-Synthèse des 2,4-diaryloxazoles par la réaction de Stille	110
2-Synthèse des 2,4-diaryloxazoles par la réaction de Blumlein-Levy	113
3-Synthèse des 2,4-diaryloxazoles par oxydation d'oxazolines	114
4-Synthèse des 2,4-diaryloxazoles par la réaction de Robinson-Gabriel	117
<u>B-PREPARATION DES 2,5-DIARYLOXAZOLES</u>	118
<u>C-PASSAGE DES ESTERS AUX ACIDES CARBOXYLIQUES ET HYDROXAMIQUES CORRESPONDANTS</u>	118
I. Chlorhydrate de l'ester méthylique de la 4-hydroxy phénylglycine	120
II. <i>Tert</i> -Butoxycarbonylamino-(4-hydroxyphényl)acétate de méthyle (26)	120
III. <i>Tert</i> -Butoxycarbonylamino-(4-méthoxyphényl)acétate de méthyle (27)	121
IV. [2-Hydroxy-1-(4-méthoxyphényl)éthyl]carbamate de tertio-butyle (28)	122
V. 2-Amino-2-(4-méthoxyphényl)éthanol (29)	123
VI. 2-{4-[2-Hydroxy-1-(4-méthoxyphényl)éthylcarbamoyl]benzènesulfonylamino}-3-méthylbutanoate de méthyle (30)	123
VII. 2-{4-[4-(4-Méthoxyphényl)-4,5-dihydrooxazol-2-yl]benzènesulfonylamino}-3-méthylbutanoate de méthyle (31)	124
VIII. 2-{4-[4-(4-Méthoxyphényl)oxazol-2-yl]benzènesulfonylamino}-3-méthylbutanoate de méthyle (32)	125
IX. 2-{4-[5-(4-Méthoxyphényl)oxazol-2-yl]benzènesulfonylamino}-3-méthylbutanoate de méthyle (34 a)	126
X. 2-{4-[5-(4-Méthoxyphényl)oxazol-2-yl]benzènesulfonylamino}pentanedioate de diméthyle (34 b)	127
XI. Acide 2-{4-[5-(4-méthoxyphényl)oxazol-2-yl]benzènesulfonylamino}-3-méthylbutanoïque (35 a)	127
XII. Acide 2-[[5-(4-méthoxyphényl)oxazol-2-yl]benzènesulfonylamino}pentanedioïque (35 b)	128
XIII. N-Hydroxy-2-{4-[5-(4-méthoxyphényl)oxazol-2-yl]benzènesulfonylamino}-3-méthylbutanamide (36)	129

Chapitre 5 : Synthèse de 4-(phénylimidazolyl)benzènesulfamides

A- <u>SYNTHESE DU 2-(4-FORMYLBENZENESULFONYL</u>	
<u>AMINO)-3-METHYLBUTANOATE DE METHYLE</u>	137
B- <u>SYNTHESE DU 4-METHOXYPHENYLGLYOXAL</u>	137
C- <u>SYNTHESE DU 2,4-DIARYLIMIDAZOLE</u>	138
I. 2-(4-Bromométhylbenzènesulfonylamino)-3-méthyl butanoate de méthyle (37)	139
II. 2-(4-Formylbenzènesulfonylamino)-3-méthylbutanoate de méthyle (38)	140
III. Tribromure de benzyltriméthylammonium(40)	140
IV. 2,2-Dibromo-4'-méthoxyacétophénone (41)	141
V. Paraméthoxyphénylglyoxal monohydraté (39)	142
1. A partir de l' α,α -dibromoparaméthoxyacétophénone (41)	142
2. A partir de la paraméthoxyacétophénone	142

Chapitre 6 : Résultats Pharmacologiques

Conclusion	150
-------------------	------------

Introduction

Le cancer est l'un des fléaux de notre monde contemporain ; il est responsable d'un nombre considérable de décès (deuxième rang dans les maladies). De nombreuses thérapies ont été élaborées avec succès pour lutter contre cette maladie ; des progrès restent à obtenir pour que soit observée au moins une régression du nombre de cas mortels. Parmi les récentes stratégies envisagées, l'une des plus prometteuses semble être l'élaboration de molécules combattant la prolifération des cellules tumorales c'est à dire des inhibiteurs de métalloprotéases, enzymes qui jouent un rôle crucial dans le processus invasif de la maladie.

Nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux inhibiteurs de métalloprotéases MMP-2 et MMP-9 ; l'une des structures réputées actives présente une charpente phénylsulfamide où le benzène est lié à un second groupe aryle ou hétéroaryle. Pour ce dernier nous avons opté pour un hétérocycle à cinq chaînons. Nous avons utilisé différentes stratégies pour construire le squelette des 2,4- et 2,5-diarylthiazoles, des 2,4- et 2,5-diaryloxazoles et des 2,4-diarylimidazoles.

Après un bref exposé d'une part sur le cancer (chapitre 1), d'autre part sur les métalloprotéases (chapitre 2), nous développerons les différents schémas de synthèse que nous avons mis au point pour préparer les thiazolylphénylsulfamides (chapitre 3), les oxazolylphénylsulfamides (chapitre 4) et les imidazolylphénylsulfamides (chapitre 5). Nous avons ensuite évalué le pouvoir inhibiteur de la plupart des composés préparés (chapitre 6) : l'une des molécules obtenues présente des résultats particulièrement intéressants dont nous proposons l'interprétation.

L'ensemble de ce travail devrait permettre ultérieurement une meilleure approche des inhibiteurs de métalloprotéases.

Chapitre 1 : Le cancer

A- DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ^[1,2]

Les cancers représentent la deuxième cause de mortalité en France (146 837 décès en 1997 soit 28 % des cas) derrière les affections cardio-vasculaires. Depuis 1989, les cancers sont la première cause de mortalité pour les hommes (33 % des décès masculins) qui meurent 1,6 fois plus de cancer que les femmes (23 % des décès féminins).

Les causes de décès par cancer les plus fréquentes en 1997 étaient par ordre décroissant le cancer du poumon (responsable du plus grand nombre de décès masculins), le cancer de l'intestin, le cancer des voies aérodigestives supérieures, le cancer du sein (responsable du plus grand nombre de décès féminins) et le cancer de la prostate.

Les décès prématurés (avant 65 ans) dus au cancer représentent 31 % des décès chez l'homme et 25 % chez la femme. La mortalité prématurée chez l'homme n'a commencé à décliner qu'en 1985 alors qu'elle baissait régulièrement chez la femme depuis 1970. Malgré cette baisse des décès prématurés, la mortalité par cancer est en constante augmentation : entre 1975 et 1995, la plus forte augmentation concerne le cancer de la prostate chez l'homme et celui du sein chez la femme.

La région Nord - Pas de Calais détient un triste record : elle présente une surmortalité de 26 % pour les hommes et de 14 % chez les femmes par rapport à la moyenne nationale.

La fréquence des cancers augmente avec l'âge, le vieillissement de la population française ne fera qu'augmenter le nombre de cas de cancers. Les corollaires en seront une augmentation des dépenses de santé et la nécessité d'une prévention efficace de la maladie. Pour atteindre ce but, il est nécessaire d'identifier les facteurs de risque ; la majorité de ceux-ci sont de type comportemental et environnemental (l'exposition aux rayonnements UV du soleil peut être recherchée sous forme de bains de soleil ou difficilement inévitable pour des raisons d'ordre climatique).

Facteurs	Part attribuable %	Comportement %	Environnement %
Tabac	30	27	3
Alcool	10	10	-
Tabac + Alcool	35	32	3
Professions	7	1	6
Tabac + Alcool + Professions	40	33	7
Infections	15	7,5	7,5
Alimentation	30	27	3
UV	5	4	2
Pollution (air, eau)	2	-	-
Génétique	8	-	-

Types d'exposition et part attribuable aux facteurs de risque identifiés ^[2].

Le tabac est la cause du nombre élevé de cancers du poumon, l'alcool étant coresponsable, avec le tabac, des cancers de la cavité buccale, du pharynx et du larynx. Les expositions professionnelles sont plus difficiles à appréhender car ces expositions varient dans le temps en fonction de l'apparition de nouveaux produits dont les effets nocifs sont connus tardivement. Les risques associés à l'alimentation sont controversés : de nombreux contaminants (additifs, composés liés à la préparation ou au stockage...) ont pu être identifiés et éliminés en partie ou en totalité. La part attribuable aux rayons UV et à la pollution reste faible.

Les possibilités d'action sur les expositions peuvent être de type collectives (lois et règlements) ou individuels. Dans ce dernier domaine, ce sont des stratégies de communication dynamiques qui devraient permettre, par l'information et la sensibilisation aux risques, de modifier le comportement ou les habitudes. Avec les campagnes de prévention, ce sont les moyens non thérapeutiques qui permettront de lutter contre cette maladie.

B- CYCLE CELLULAIRE

Un cancer résulte de la prolifération anarchique de cellules anormales dites tumorales.

Il convient d'exposer brièvement les étapes importantes dans la vie de la cellule que sont la division cellulaire et l'apoptose.

1 – Constitution de la cellule

Une cellule eucaryote (possédant un noyau à la différence de la cellule procaryote) est constituée principalement des éléments suivants :

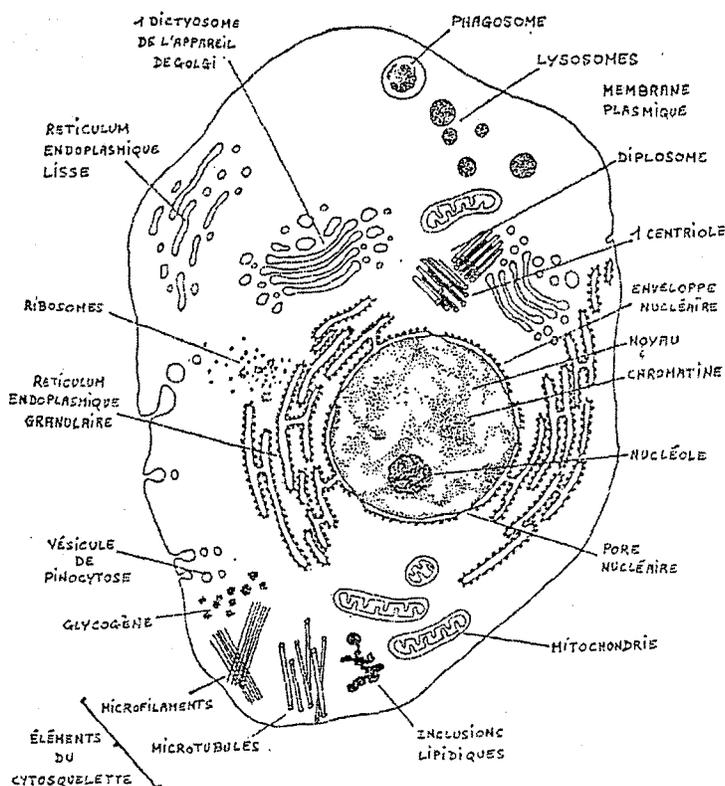


Schéma de cellule animale

(GALLIEN, C. *Biologie cellulaire*, 1980, PUF)

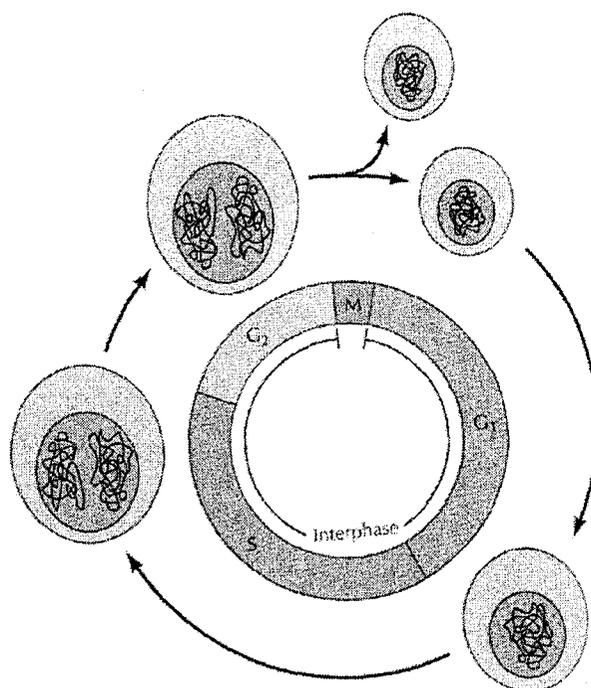
-
- la membrane plasmique sert de barrière imperméable à de nombreuses molécules ; elle est traversée par des transporteurs de nature protéique qui auront un rôle de diffusion ou de « pompage »
 - les mitochondries synthétisent l'ATP (rôle énergétique)
 - les polysomes et le réticulum endoplasmique ont pour fonction la production de protéines
 - l'appareil de Golgi opère le tri, la maturation et la glycosylation des protéines
 - les lysosomes sont des sites de digestion (dégradation de protéines, de lipides, de polysaccharides)
 - le noyau contient le DNA, support de l'hérédité ; c'est du noyau que partent les RNA messagers vers les polysomes et le RER pour piloter la synthèse de protéines.

2 – La division cellulaire

Le cycle classique d'une cellule humaine est de 24 heures ; deux stades sont facilement mis en évidence

- l'interphase occupe 95 % du cycle ; elle est divisée en
 - o G_1 : temps durant lequel la cellule croît. Cette opération n'a lieu que si la cellule se trouve en présence de facteurs de croissance ; sinon, elle reste au repos (G_0).
 - o S : temps durant lequel a lieu la réplication de l'ADN
 - o G_2 : temps durant lequel la cellule continue de croître

- la mitose (phase M) ou division nucléaire correspond à la séparation des chromosomes fils et s'achève par la division de la cellule (cytocinèse) : la mitose conduit à deux cellules filles diploïdes possédant un bagage génétique identique (les cellules somatiques prolifèrent par mitose tandis que les cellules germinales subissent la méiose où la division aboutit à deux cellules haploïdes ; durant la méiose I, les chromosomes homologues s'apparient)



Phases du cycle cellulaire

(COOPER, G. *La Cellule*, 1999, DeBoeck)

Le cycle cellulaire des eucaryotes est gouverné par un lot de protéine kinases, qui enclenchent le franchissement des principaux points de transition du cycle cellulaire. Les cellules ne peuvent pas se multiplier indéfiniment (certaines cellules humaines ne se divisent pas); la prolifération est contrôlée et correspond à un besoin de l'organisme.

3 – La mort cellulaire

Cet événement peut se dérouler suivant deux processus :

- la *nécrose* est le phénomène de mort cellulaire associé à diverses maladies : les cellules, attaquées par un agent infectieux ou menacées par manque d'oxygène, gonflent ; la membrane est rompue et les enzymes toxiques sont libérées, tuant les cellules environnantes et déclenchant une réaction inflammatoire.

- l'*apoptose* ou suicide cellulaire est une mort programmée. La cellule qui se suicide se détache des cellules voisines et se désintègre de façon ordonnée : condensation puis fragmentation du noyau, coupure des chromosomes et du génome, division du cytoplasme en ballonnets ingérés par les cellules voisines (cellules macrophages) ; la membrane n'est pas rompue comme précédemment (nécrose). La décision de vie ou de mort dépend de l'environnement de la cellule : des signaux de survie peuvent bloquer le déclenchement du suicide. La population cellulaire d'un organisme résulte d'un équilibre entre les phénomènes régulés de multiplication et de suicide des cellules.

C- CARCINOGENESE ⁽³⁻⁶⁾

On peut distinguer, schématiquement, trois étapes dans la genèse d'un cancer :

- l'*initiation* correspond à une lésion rapide et irréversible de l'ADN après exposition à un agent carcinogène.

- la *promotion* est associée à une exposition prolongée, répétée ou continue, à une substance qui entretient et stabilise la lésion initiée.

- la *progression* traduit l'acquisition des propriétés de multiplication non contrôlée, l'acquisition de l'indépendance, la perte de différenciation, l'invasion locale et métastatique

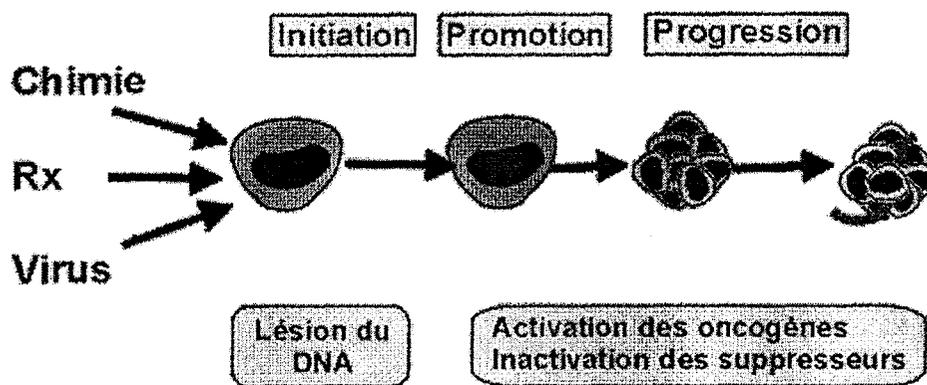


Schéma des premières étapes de la cancérisation

1 – Différents types de cancers

Une tumeur est une prolifération anormale de cellules, elle peut être soit bénigne, soit maligne. Une tumeur bénigne reste confinée à son point d'origine, sans extension aux voisins ni migration à distance. Une tumeur maligne est capable d'envahir les voisins par les voies sanguine et lymphatique (métastase).

On distingue trois types de tumeurs

- les *carcinomes* (90 %) sont les tumeurs qui se développent à partir de cellules épithéliales
- les *sarcomes*, rares chez l'homme, sont des tumeurs solides du tissu conjonctif et des tissus de soutien
- les *lymphomes*, *leucémies*, et *myélomes* (8 %) présentent des cellules cancéreuses disséminées respectivement dans la lymphe, le sang et la moelle des os

2 – Mutagénèse

Un agent mutagène peut produire des altérations du matériel génétique cellulaire, aboutissant en cas de survie à la formation de cellules anormales.

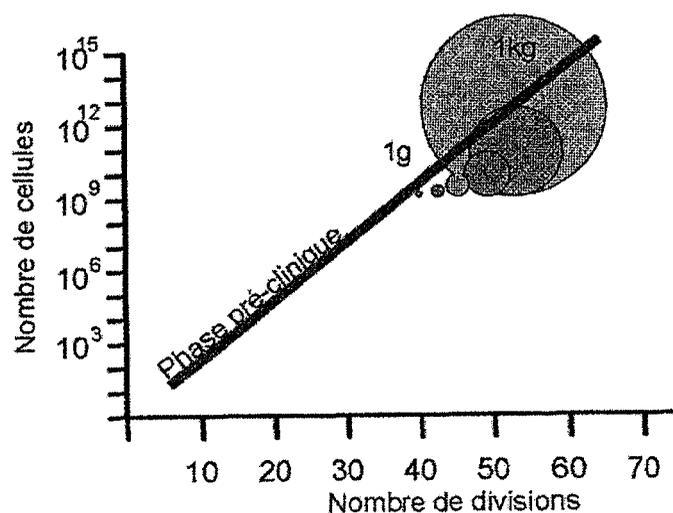
Les mutagènes sont essentiellement :

- des substances chimiques (dérivés du tabac, amiante, nitrites, etc...)
- les rayonnements (UV, radioactivité)
- certains virus (15 % des cancers humains, essentiellement lymphomes, leucémies)

Les facteurs héréditaires ne jouent un rôle que pour 5 % des cancers.

Les gènes sont portés par les molécules d'ADN qui constituent les chromosomes, dans le noyau cellulaire. L'expression du gène s'effectue en deux temps : d'abord la cellule crée une molécule d'ARN messenger à partir de la séquence d'ADN qui correspond au gène, puis elle utilise les informations de l'ARN messenger pour assembler des acides aminés et synthétiser ainsi la protéine codée par le gène. Une mutation d'un gène (modification de sa séquence) peut modifier la quantité ou l'activité de la protéine produite.

Deux classes de gènes, les proto-oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs, ont un rôle fondamental dans l'apparition du cancer. Normalement, ils coordonnent l'ensemble des réactions biochimiques du cycle cellulaire, c'est à dire du développement et de la division des cellules : les proto-oncogènes stimulent la croissance, tandis que les gènes suppresseurs de tumeurs l'inhibent. Des mutations de ces deux classes de gènes sont responsables de la prolifération anarchique à l'origine des cancers. Les proto-oncogènes mutés deviennent parfois des oncogènes qui favorisent une multiplication excessive des cellules. Les gènes suppresseurs de tumeurs produisent normalement une protéine qui inhibe la division cellulaire, mais si ces gènes sont inactivés par des mutations, la protéine n'est pas produite et la cellule prolifère sans restriction. Les tumeurs apparaissent quand plus d'une demi-douzaine de gènes participant au contrôle de la croissance cellulaire sont mutés. Des anomalies d'autres classes de gènes conféreront un caractère invasif aux cellules tumorales.



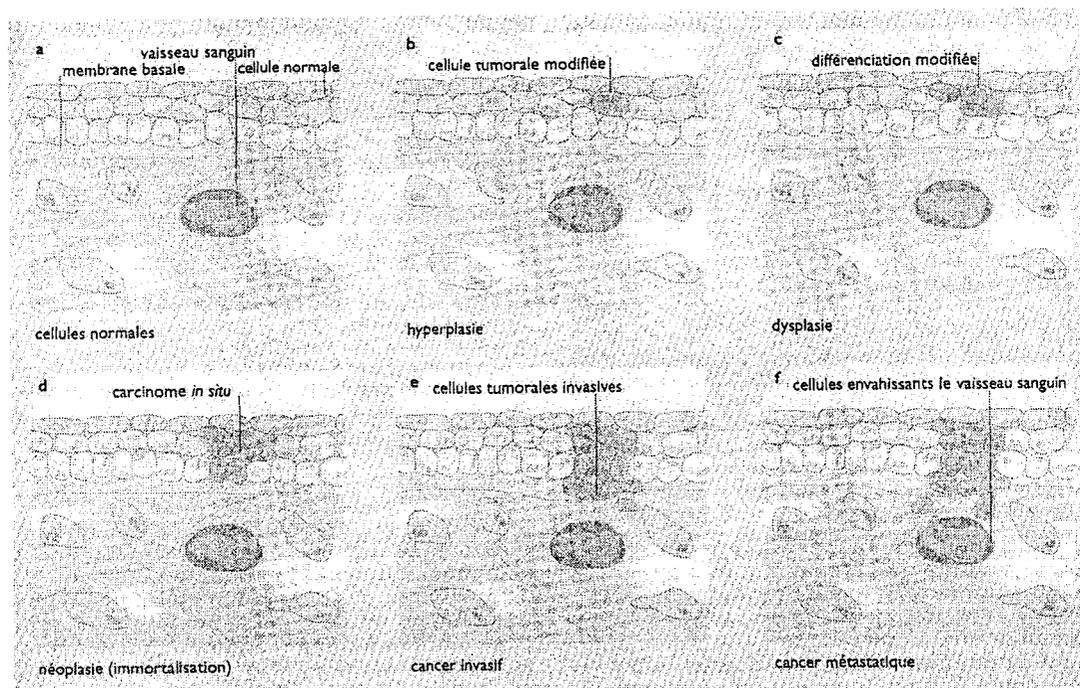
Multiplication cellulaire et manifestations cliniques

3 – Prolifération

A l'exception des globules blancs, toutes les cellules normales restent localisées dans le tissu dont elles font partie ; par contre, les cellules cancéreuses sont des cellules vagabondes qui envahissent tous les tissus. Pour métastaser, les cellules doivent se détacher de leur site d'origine, envahir un vaisseau sanguin ou lymphatique, se laisser transporter par le sang jusqu'à un site éloigné et y établir une nouvelle colonie cellulaire. Pour y parvenir, elles doivent échapper à de nombreux contrôles.

Dans les tissus normaux, les cellules adhèrent les unes aux autres et à une trame insoluble de protéines, la matrice extracellulaire. Les deux types d'adhérence jouent des rôles différents lors de l'invasion des tissus et dans la formation de métastases. Les molécules assurant l'adhérence intercellulaire sont absentes ou endommagées dans les cellules cancéreuses (dans de nombreux cancers, la Cadhérine-E est partiellement ou totalement absente). L'adhérence à la matrice extracellulaire permet aux cellules de survivre et de proliférer ; *in vitro*, les cellules ne se multiplient que si elles adhèrent à une surface. Cet ancrage est assuré par les intégrines, molécules présentes sur la surface cellulaire et liées à la matrice extracellulaire. Certaines protéines

nucléaires (le complexe cycline E-CDK2) commandent la croissance et la division cellulaires ; des substances inhibitrices présentes dans le noyau désactivent ces protéines quand elles ne sont plus ancrées ; dans les cellules cancéreuses, le complexe cycline E-CDK2 reste actif, que les cellules soient ancrées ou non.



Evolution d'un cancer

(PAGE, C. ; CURTIS, M. ; SUTTER, M. ; WALKER, M. ; HOFFMAN, B. *Pharmacologie Intégrée* 1999, DeBoeck, Paris)

Les cellules épithéliales sont séparées du reste de l'organisme par une membrane basale. Ces membranes sont infranchissables sauf par les globules blancs et les cellules cancéreuses. Pour faire leur chemin, ces cellules libèrent les métalloprotéases qui dissolvent les membranes basales et diverses matrices extracellulaires. Après avoir traversé une première membrane basale qui la sépare du reste du tissu, la cellule cancéreuse rencontre une autre membrane autour d'un vaisseau sanguin [les cellules tumorales secrètent des facteurs de croissance qui stimulent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse) ; la fragilité de ces nouveaux vaisseaux est un des signes

révélateurs de la maladie]: le franchissement de cette barrière lui permet d'atteindre le sang et de migrer vers d'autres sites de l'organisme. Elle est généralement piégée dans le premier lit vasculaire qu'elle rencontre ; celui-ci se situe très souvent dans les poumons et pour le sang qui a traversé les intestins, dans le foie. Ces deux organes sont très souvent envahis par les métastases.

D- APPROCHES THERAPEUTIQUES ^[5-9]

Le médicament est utilisé en association ou non avec la chirurgie et la radiothérapie. De très nombreuses molécules ont été élaborées avec des cibles différentes.

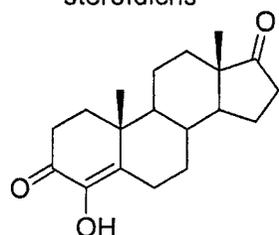
1 – Hormonothérapie

Les hormones sont des facteurs de croissance des tissus ou organes-cibles. L'hormonothérapie a pour but de réduire la croissance tumorale en luttant contre l'environnement hormonal et en mettant les cellules dans un état quiescent, non proliférant. (Cette thérapie est particulièrement utilisée dans le cas des cancers du sein et de la prostate).

On distingue :

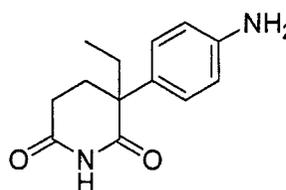
- *l'hormonothérapie suppressive* (suppression physique ou chimique de la source de sécrétion hormonale). On y trouvera, par exemple, les inhibiteurs d'aromatase, stéroïdiens ou non- stéroïdiens :

stéroïdiens



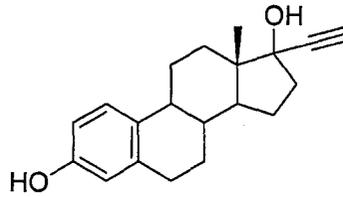
formestane
(cancer du sein avancé
chez la femme ménopausée)

non-stéroïdiens



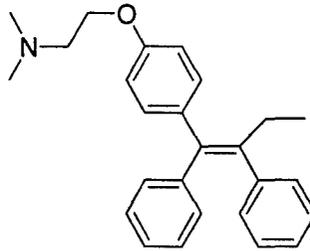
aminoglutethimide
(cancer du sein)

- *l'hormonothérapie additionnelle* (apport d'hormones s'opposant à l'action des hormones naturelles : oestrogènes chez l'homme, androgènes chez la femme)



ethinyloestradiol
(cancer de la prostate)

- *l'hormonothérapie compétitive* (une hormone modifiée et inactive occupera le récepteur hormonal, empêchant l'hormone naturelle de s'y fixer)



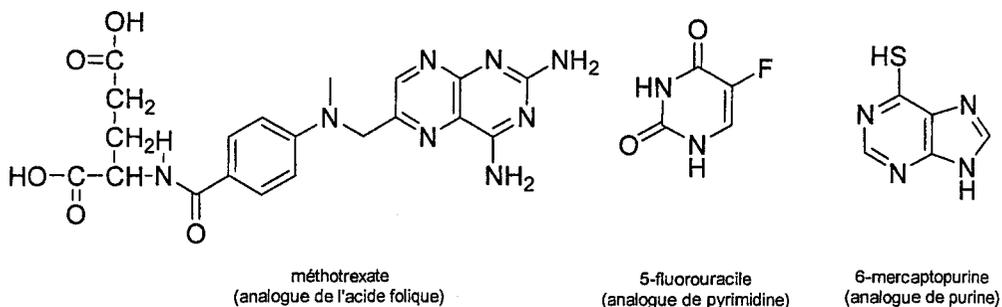
tamoxifène
(cancer du sein)

2 – Agents cytotoxiques

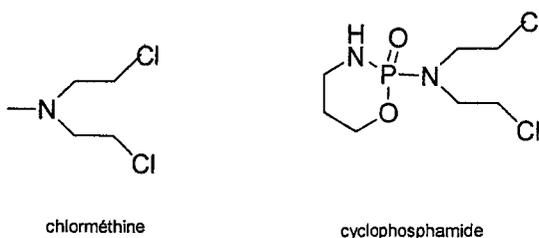
Les agents chimiques destinés à tuer les cellules cancéreuses ne peuvent laisser intactes toutes les cellules saines. Il n'existe pas de caractère unique mais un ensemble de caractères distinguant une cellule cancéreuse d'une cellule normale. Les agents cytotoxiques doivent être les plus sélectifs possibles.

On distingue :

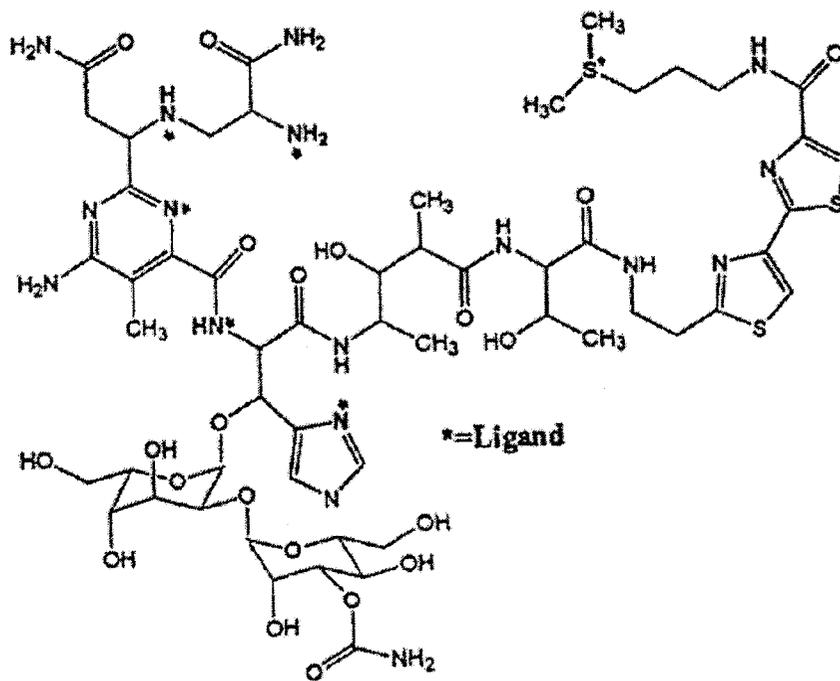
- les *antimétabolites* qui leurrent la cellule vivante en se substituant à des produits indispensables à la cellule :



- les *agents alkylants* qui induisent des défauts dans la structure normale de la double hélice et entraînent la mort cellulaire

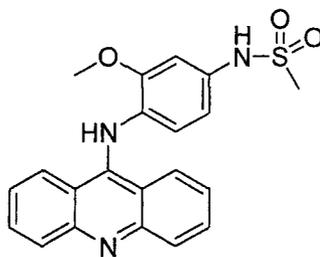


- les *agents dégradant l'ADN*



bléomycine

- les *agents intercalants* qui induisent une déformation de la double hélice et inhibent la réplication et la transcription

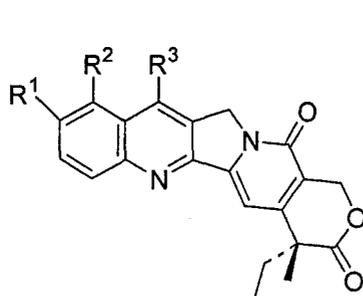
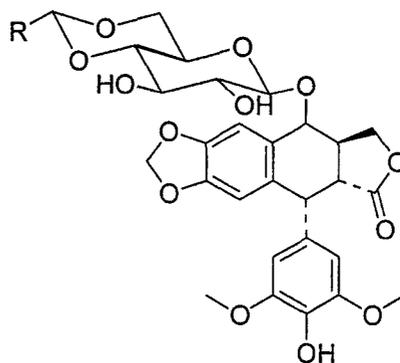


amsacrine

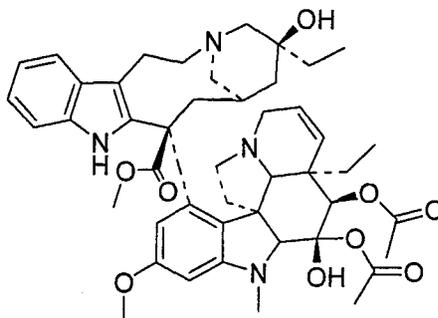
3 – Inhibiteurs des fonctions chromatinienne

Entrent dans cette classe de composés :

- les *inhibiteurs de topo-isomérases* : les topo-isomérases I et II sont des enzymes nucléaires qui coupent un (Top I) ou deux (Top II) brins de l'ADN pour permettre le déroulement de ces brins, réduire la tension de torsion et démêler les enlacements des segments d'ADN (Top II) : ils sont nécessaires à la réplication et la transcription de l'ADN.

analogues de la camptothécine
(inhibiteur de topo-isomérase I)analogues de la podophyllotoxine
(inhibiteur de topo-isomérase II)

- les *poisons du fuseau* : ces composés inhibent l'assemblage des microtubules et bloquent la division cellulaire



vincristine

4 – Voies de recherche

Ce sont principalement :

- les *inhibiteurs des voies de transduction des récepteurs de facteurs de croissance* (inhibiteurs de protéine tyrosine kinase, de Ras-farnésyle transférase, de phosphodiésterases)
- les *inhibiteurs de télomérases*
- les *inhibiteurs de l'invasion cellulaire* (inhibiteurs de métalloprotéases)

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Rapport d'Information sur la Politique de Lutte contre le Cancer.
Neuwirth, L. *Session Ordinaire du Sénat du 27.06.2001*, Paris.
- [2] Part des Comportements Humains, et de l'Environnement dans la Prévention des Cancers.
Sancho-Garnier, H. *C. R. Seances Acad. Sci. III*, **2000**, 323, 597-601.
- [3] Le Cancer.
Pour la Science, **1996(11)**, Paris.
- [4] Pharmacologie Intégrée.
Page, C. ; Curtis, M. ; Sutter, M. ; Walker, M. ; Hoffman, B. **1999**, DeBoeck, Paris.
- [5] Conception du Médicament (Cours).
Hénichart, J-P. , **2003**, Lille.
- [6] <http://www.baclesse.fr/cours/generale/>
- [7] Nouvelles Thérapeutiques Antitumorales
Rebischung, C. ; Raymond, E. ; Armand, J-P. *Act. Chimie Ther.* **1999**, 25, 219-242.
- [8] <http://perso.wanadoo.fr/pierre.fargeot/Hormono/>
- [9] Matrix Metalloproteinases
Parks, W. ; Mecham, R. **1998**, Academic Press, San Diego.

Chapitre 2 : Les métalloprotéases

A- GENERALITES

Les protéases, dont font partie les métalloprotéases matricielles (MMP)^[1-3] et les protéases bactériennes (BP), sont des cibles intéressantes dans la conception de nouveaux médicaments contre le cancer, l'arthrite, les bactéries, ou d'autres agents pharmacologiques utiles dans la gestion des processus antiinflammatoires. Ces pathologies sont généralement associées à l'augmentation de l'activité de plusieurs endopeptidases zinc-dépendantes ; en font partie les différentes MMP connues (plus de vingt à ce jour), responsables de la dégradation des composants de la matrice extracellulaire (ECM). Le renouvellement de l'ECM est impliqué dans de nombreux événements physiologiques et physiopathologiques cruciaux : la croissance embryonnaire, l'implantation du blastocyste, le développement du système nerveux, l'ovulation, la morphogenèse, l'angiogenèse, la résorption des tissus, le remodelage des tissus et des os, l'apoptose, l'invasion cancéreuse, l'arthrite, l'athérosclérose, l'anévrisme, l'altération de la barrière hémato-encéphalique, les affections periodontiques, les ulcérations de la peau et de la cornée, l'ulcère gastrique, la fibrose du foie.

Depuis les premières publications relatant le large spectre d'inhibition des MMP de quelques composés, un grand nombre de sulfamides dérivés d'acides aminés ou de leurs hydroxamates ont été élaborés en vue de disposer d'agents plus puissants et plus sélectifs : ces dérivés présentent d'une part une fonction carboxylate ou hydroxamate se liant fortement au zinc du site catalytique de l'enzyme, d'autre part une architecture qui assure des interactions favorables avec les sites principaux de reconnaissance de l'enzyme (sites S_1' et S_2' ; voir schéma 13). Le problème majeur de ces inhibiteurs est leur manque de sélectivité vis à vis des différentes MMP ; ces dernières sont généralement classées en deux catégories fonction de S_1' :

- celles présentant une poche S_1' profonde associée à MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9 et MMP-13.
- celles présentant une poche S_1' plus réduite associée à MMP-1, MMP-7, et MMP-11 (entre autres).

Les sites S_2 et S_3 interviennent également dans la discrimination dont font l'objet les différentes MMP.

Nous présentons les inhibiteurs ayant atteint la phase clinique (le dernier indiqué est le seul commercialisé à ce jour) :

□ Le Batimastat ou BB-94^[4]

Présentant une faible biodisponibilité, ce produit est toutefois parvenu à entrer en phase clinique pour le traitement du cancer. Il a été abandonné en phase II pour être testé pour le traitement du pterygia.

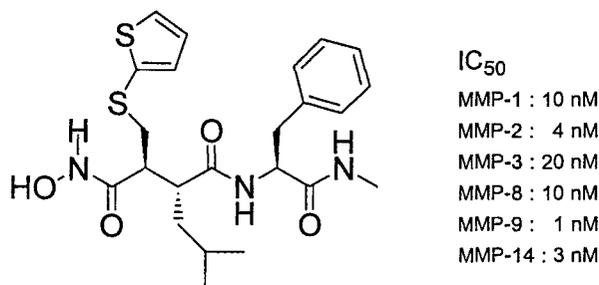


Schéma 1. Le Batimastat.

□ Le Marimastat ou BB-2516^[5]

Développé par la firme British Biotechnology, ce composé est supérieur au Batimastat en efficacité grâce à sa capacité d'administration par voie orale. Bien qu'il ne soit que très peu sélectif, il est le premier inhibiteur à être actif par voie orale. En 2002, ce composé était encore en phase III pour le traitement de différents cancers.

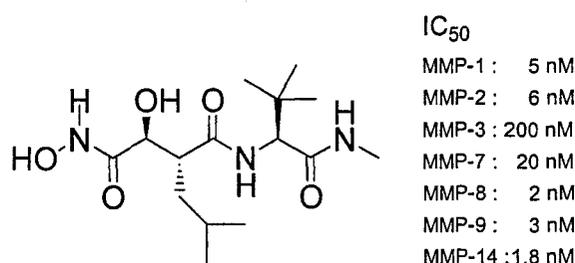


Schéma 2. Le Marimastat.

□ L'Ilomastat[®] ou Galardine (GM6001) [6]

Développé par la société Glycomed, ce composé est un inhibiteur non-sélectif des métalloprotéases, actuellement testé dans le traitement de l'ulcération de la cornée.

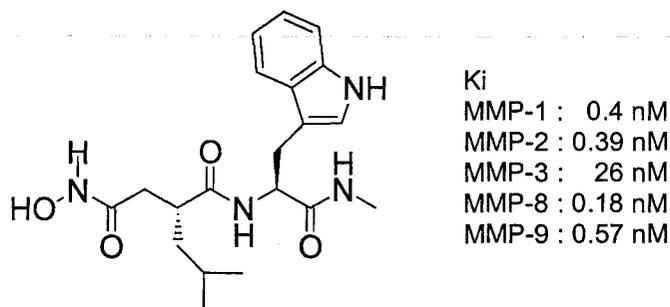


Schéma 3. L'Ilomastat.

□ Le Prinomastat ou AG-3340 [7]

Développé par la société Agouron, cet inhibiteur a également été abandonné en phase III des essais cliniques dans le traitement des cancers du poumon et de la prostate. Mais, les études ont été poursuivies pour le traitement de la dégénérescence maculaire.

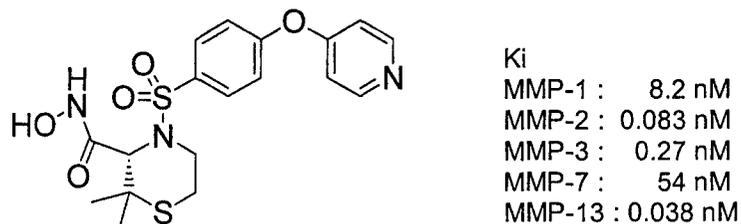


Schéma 4. Le Prinomastat.

□ Le BMS-275,291 ou D-2163 ^[8]

Synthétisé par Celltech, ce composé est développé par Bristol-Myers Squibb. Il ne présente pas d'effets secondaires au niveau musculaire. Il est en phase II des essais cliniques.

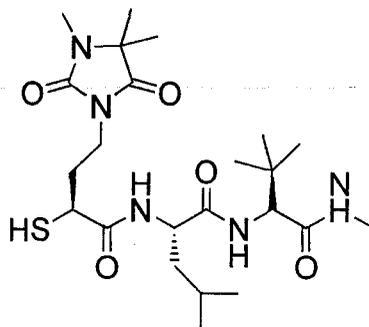


Schéma 5. BMS 275,291.

□ Le D-1927 ^[9]

Développé par Celltech, ce composé est un analogue de la molécule précédente. Il est testé (phase II des essais cliniques) contre l'inflammation.

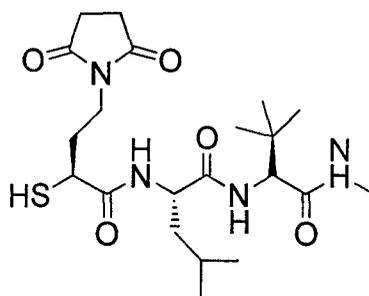


Schéma 6. D-1927

□ Le RO-113-0830 ^[10]

Développé par la société Roche Biosciences, il est en phase II des essais cliniques pour le traitement de l'arthrite.

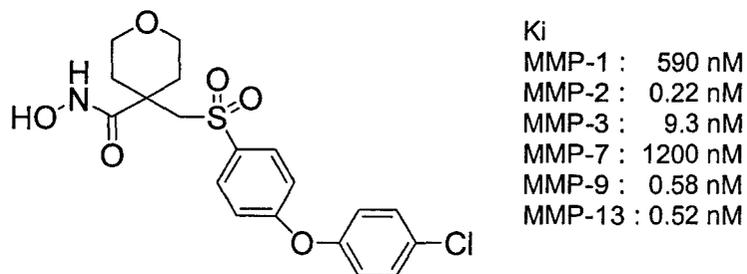


Schéma 7. RO-113-0830

□ BAY-129566 ^[11]

Développé par la firme Bayer, il est en phase III des essais cliniques dans l'indication cancer et en phase II dans l'indication ostéoarthrite.

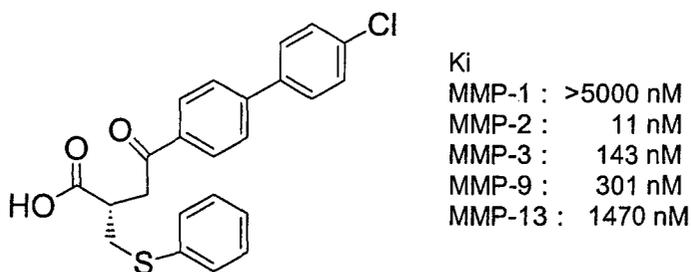


Schéma 8. BAY-129566

□ CGS-27023A ^[12]

Proposé par Novartis, il est en phase II des essais cliniques dans l'indication cancer et en phase I dans l'indication arthrite.

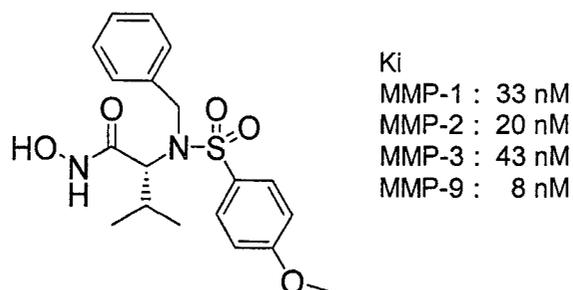


Schéma 9. CGS-27023A

□ Le Periostat ^[13]

Développé par CollaGenex, il est commercialisé aux Etats-Unis pour le traitement des affections périodontiques.

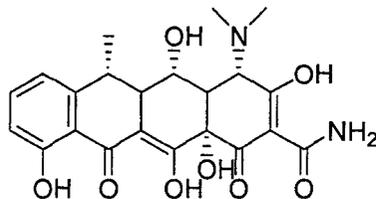


Schéma 10. Le Periostat

Notons que ces composés font l'objet d'essais cliniques concernant les cancers en phase terminale ; or les recherches récentes ont montré que les inhibiteurs de métalloprotéases auraient plus d'efficacité dans la prévention de l'invasion métastatique que comme agent cytotoxique, ce qui explique les résultats souvent décevants des essais cliniques en cours qui devraient peut-être être réorientés.

B- CLASSIFICATION DES MMP EN FONCTION DE LEURS SUBSTRATS^[3]

La matrice extracellulaire est le milieu situé entre les cellules d'un tissu. En fonction de sa localisation dans l'organisme, celle-ci peut prendre différentes formes. Cette matrice est composée de réseaux de protéines de collagène, de protéoglycanes et de glycoprotéines. Dans la lame basale, elle sera constituée de protéines à caractères fibrillaires (collagène IV, laminine...), organisées en réseaux afin d'assurer un rôle de séparateur de tissus. Dans les tissus conjonctifs lâches, comme celui du derme, elle est principalement constituée de fibres (collagènes) parfois élastiques (élastines), baignant dans une gelée (la gélatine) afin d'assurer le caractère mobile et élastique du tissu.

Les os, les tendons, la cornée, les cartilages, et les veines possèdent tous leur propre type de matrice extracellulaire. Cependant, leurs fonctions restent toujours les mêmes ; elles permettent la cohésion et la communication entre les cellules. La matrice extracellulaire présente un rôle d'attachement et de soutien pour de nombreux types de tissus.

Les métalloprotéases de la matrice extracellulaire forment une famille d'environ vingt-cinq enzymes calcium- et zinc-dépendantes, qui sont capables de dégrader la matrice extracellulaire. Les MMP sont des endopeptidases produites par différents types de tissus, mais surtout par une grande diversité de cellules comme les fibroblastes, les chondrocytes, les ostéoblastes, les neutrophiles, les macrophages et les cellules tumorales. Les enzymes appartenant à cette famille présentent un ensemble de caractères communs : une aptitude à dégrader des éléments de la matrice extracellulaire, une sécrétion sous une forme latente appelée pro-enzyme, une homologie de séquence au niveau de leur site actif. Il faut noter la présence d'un ion zinc dans le site actif complexé par trois résidus histidines ; leur mécanisme d'hydrolyse fait intervenir un acide glutamique comme agent de transfert d'un proton et le carbonyle d'une alanine comme accepteur de proton. Elles présentent une activité à pH neutre et la possibilité d'être inhibées par des protéines tissulaires spécifiques appelées TIMP (Tissue Inhibitor of Matrix MetalloProteinase).

Selon la différence de substrat, cette famille d'enzyme a été subdivisée en cinq classes (tableau 1). De nombreuses MMP ont pu à ce jour être clonées et analysées par spectroscopie RMN ou par rayons X.

Enzyme	Classification	Substrats
Les collagénases		
La collagénase-1 (collagénase interstitielle)	MMP-1	Collagène I, II, III, VII, VIII, X ; gélatine ; entactine ; aggrécane ; MMP-2 , -9.
La collagénase-2 (collagénase neutrophile)	MMP-8	Collagène I, II, III; aggrécane.
La collagénase-3	MMP-13	Collagène I, II, III, IV, VII, VIII, X ; gélatine ; aggrécane ; fibronectine ; laminine ; tenascine ; élastine ; MMP-9.
La collagénase-4	MMP-18	Inconnu.
Les gélatinases		
La gélatinase A	MMP-2 (5)	Gélatine ; collagène I, II, III, IV, V, VII, X, XI, XIV ; fibronectine ; laminine ; aggrécane ; tenascine-C ; vibronectine ; MMP-9, -13.
La gélatinase B	MMP-9	Gélatine ; collagène IV, V, VII, X, XIV ; aggrécane ; élastine ; entactine ; vibronectine ; fibronectine.
Les stromélysines		
La stromélysine-1	MMP-3 (6)	Gélatine ; fibronectine ; laminine ; collagène II, III, IV, IX, X, XI ; tenascine-C ; vibronectine ; aggrécane ; élastine ; MMP-1, -7, -8, -9, -13.
La stromélysine-2	MMP-10	Collagène III, IV, V ; gélatine ; fibronectine ; aggrécane ; élastine ; laminine ; MMP-1, -8.
La stromélysine-3	MMP-11	Fibronectine ; gélatine ; laminine ; collagène IV ; aggrécane.

Les MMP trans-membranaires (MT-MMP)		
MT1-MMP	MMP-14	Collagène I, II, III ; fibronectine ; laminine ; vibronectine ; protéoglycane ; gélatine ; élastine ; aggrécane ; MMP-2, -13.
MT2-MMP	MMP-15	Gélatine ; laminine ; fibronectine ; MMP-2.
MT3-MMP	MMP-16	MMP-2.
MT4-MMP	MMP-17	Inconnu.
MT5-MMP	MMP-24	MMP-2.
MT6-MMP	MMP-25	Inconnu.
Les autres MMP		
Matrilysine	MMP-7	Gélatine ; fibronectine ; laminine ; collagène IV, X ; vitronectine ; tenascine-C ; élastine ; aggrécane ; MMP-1, -2, -9.
Macrophage métalloélastase	MMP-12	Elastine ; collagène IV ; gélastine ; fibronectine ; vibronectine ; laminine.
	MMP-19	Gélatine ; aggrécane.
Enamélysine	MMP-20	Aggrécane.
<i>Xenopus</i> MMP, XMMP	MMP-21	Inconnu.
<i>Gallus domesticus</i> MMP, CMMP	MMP-22	Gélatine.
	MMP-23	Inconnu.
Endométase	MMP-26	Inconnu.

Tableau 1. Les différentes MMP et leurs substrats.

Toutes les MMP présentent la même structure minimale composée

- d'un pro-domaine qui sert à bloquer l'activité de l'enzyme lors de sa sécrétion (par l'intermédiaire d'une fonction thiol qui vient se complexer sur l'ion zinc du site catalytique)
- d'un domaine catalytique.

En fonction de l'enzyme considérée, un certain nombre de domaines plus ou moins spécifiques viennent s'ajouter à cette structure minimale.

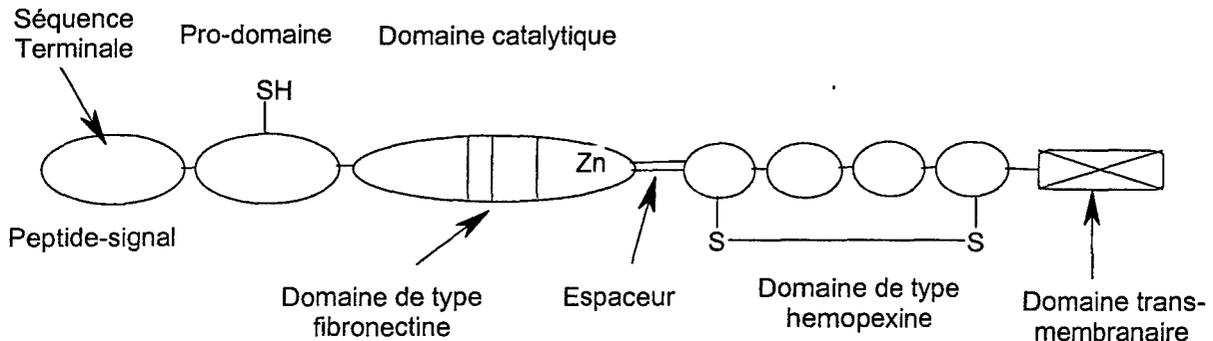


Schéma 11. Structure générale des MMP.

Les métalloprotéases présentent une structure primaire composée d'un signal peptidique assez court, d'un propeptide, d'un domaine catalytique, d'une région charnière et d'un domaine mimant l'hémopexine (absente dans MMP-7 et -23). Les gélatinases A et B possèdent une zone charnière appelée FLD (fibronectine-like domain), pouvant imiter la fibronectine dans le domaine catalytique de l'enzyme. Le FLD correspond à une série de trois domaines tandem, homologue du domaine de liaison de type collagène de la fibronectine.

Des études de modélisation moléculaire ont été conduites sur le domaine catalytique des gélatinases sur la base de la structure cristalline de MMP-3. De façon générale, la structure du domaine catalytique d'une MMP présente trois hélices- α et cinq feuillets- β , ainsi qu'un ion zinc à la base du site catalytique, coordonné par trois résidus histidines ; d'autres ions métalliques (calcium ou zinc) stabilisent la structure du domaine catalytique.

C- INHIBITION DES MMP^[1,3]

Parce que les MMP sont potentiellement capables de détruire totalement la matrice extracellulaire, il est nécessaire que l'organisme en contrôle efficacement l'activité. Pour ce faire, il agit à trois niveaux :

□ l'expression.

Faible chez les individus sains, elle peut augmenter lors de certains processus physiologiques tels que la cicatrisation.

□ l'activation

Toutes les MMP sont exprimées sous la forme d'une pro-enzyme qu'il est nécessaire d'activer.

□ l'inhibition

Une fois activées, les MMP peuvent être inhibées par des inhibiteurs naturels. Il existe actuellement quatre inhibiteurs de ce type (TIMP).

Cette régulation est résumée sur le schéma 12.

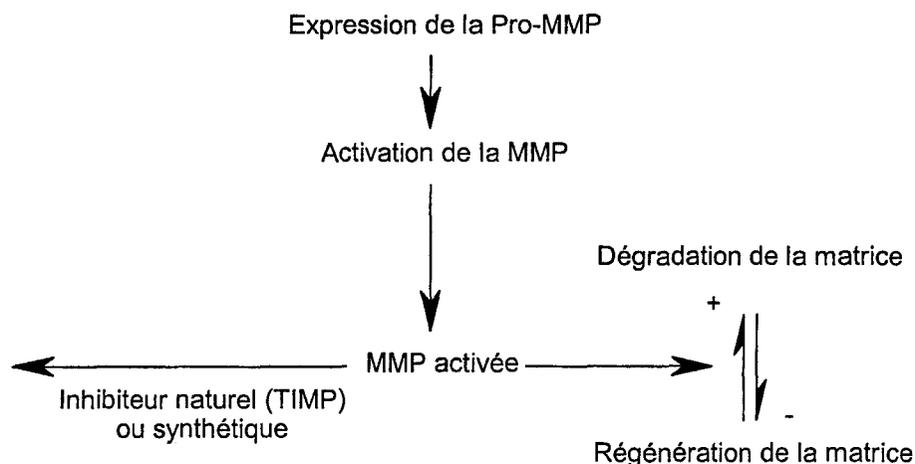


Schéma 12. Activation et régulation des MMP.

L'observation d'une suractivité des MMP autour des cellules cancéreuses a permis de déceler leur implication dans le développement des tumeurs solides. La raison de ce phénomène et ses conséquences ne sont pas encore totalement élucidées. Deux faits semblent toutefois établis :

- L'augmentation de l'activité des MMP autour des cellules tumorales induit l'angiogenèse avec formation de nouveaux vaisseaux sanguins. C'est le déclenchement de ce processus qui va permettre la vascularisation des tumeurs qui ne pourraient se développer dans le cas contraire.
- L'importante activité des MMP va permettre aux cellules de perdre leur cohésion et de pouvoir migrer à travers une matrice extracellulaire endommagée jusqu'à atteindre le système sanguin ou lymphatique ; il reste à la cellule à en sortir pour se développer. La membrane essentiellement constituée de collagène de type IV, aurait pour rôle, compte tenu de son architecture de prévenir l'invasion des cellules tumorales. Les gélatinases A et B, respectivement MMP-9 et MMP-2, clivent de façon spécifique le collagène, la stromélysine et les collagènes de type IV et V. Elles provoquent par conséquent une altération de la paroi des vaisseaux sanguins qui contiennent du collagène de type IV. Cette rupture engendre alors une prolifération des métastases dans l'organisme et la généralisation des cancers. C'est ce phénomène de colonisation qui est à l'origine des métastases.

L'équilibre, induit par l'activité des MMP entre la dégradation et la régénération des constituants de la matrice extracellulaire, peut être rompu soit de manière locale et ponctuelle en réponse à un stimulus particulier entrant dans un processus biologique normal et contrôlé, soit de façon plus anarchique conduisant alors à diverses pathologies. Dans ce dernier cas, différentes approches thérapeutiques peuvent être envisagées pour rétablir l'équilibre fonctionnel de ces MMP. L'une d'entre elles consiste à augmenter artificiellement le processus d'inhibition afin de compenser l'augmentation de l'activité enzymatique. La conception d'inhibiteurs synthétiques résulte

- soit d'une approche aléatoire : des chimiothèques entières de composés sont testées afin de trouver un chef de file qui présente une activité. Ce composé peut alors subir différentes pharmacomodulations pour en améliorer son activité et surtout sa sélectivité vis à vis d'un type de MMP.

- soit d'une approche rationnelle : elle repose essentiellement sur les études intensives menées sur les métalloenzymes modèles comme la thermolysine. La construction d'inhibiteurs de ce type d'enzyme repose sur l'existence à la surface de cet inhibiteur de groupements capables d'occuper les poches de reconnaissance ou cavités hydrophobes des enzymes cibles. (Schéma 13)

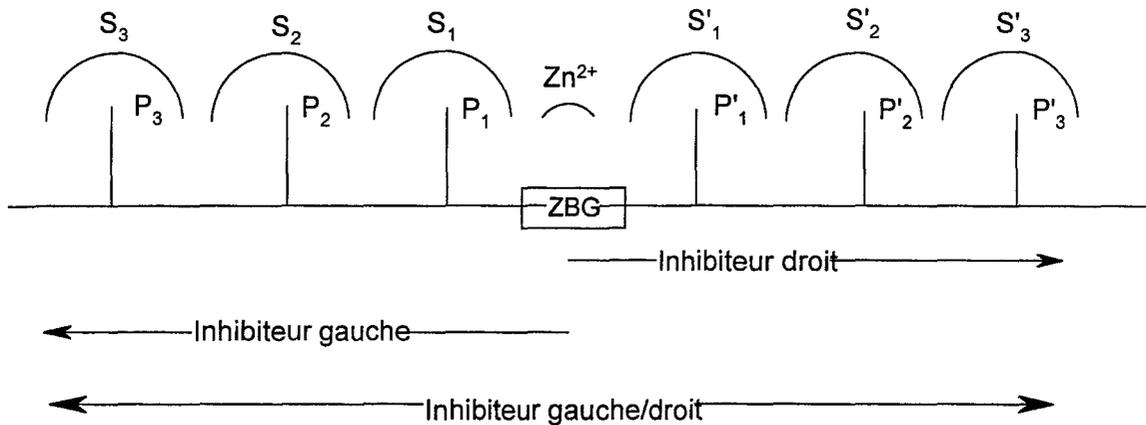


Schéma 13. Nomenclature des inhibiteurs de MMP.

La sélectivité des inhibiteurs envers une ou plusieurs enzymes particulières sera liée à cette empreinte moléculaire. L'inhibiteur doit posséder un groupement organique capable de complexer l'ion métallique contenu dans le site actif de l'enzyme.

Dans le cas des MMP, une méthode classique permet d'obtenir une molécule capable d'être reconnue spécifiquement par un type d'enzyme. Elle consiste à mimer la structure de son substrat dans sa zone de reconnaissance par l'enzyme. Les premiers inhibiteurs synthétiques de MMP ont été développés en mimant la séquence du collagène dans sa zone d'hydrolyse par la collagénase et en ajoutant au système ainsi obtenu un groupement ligand du zinc.

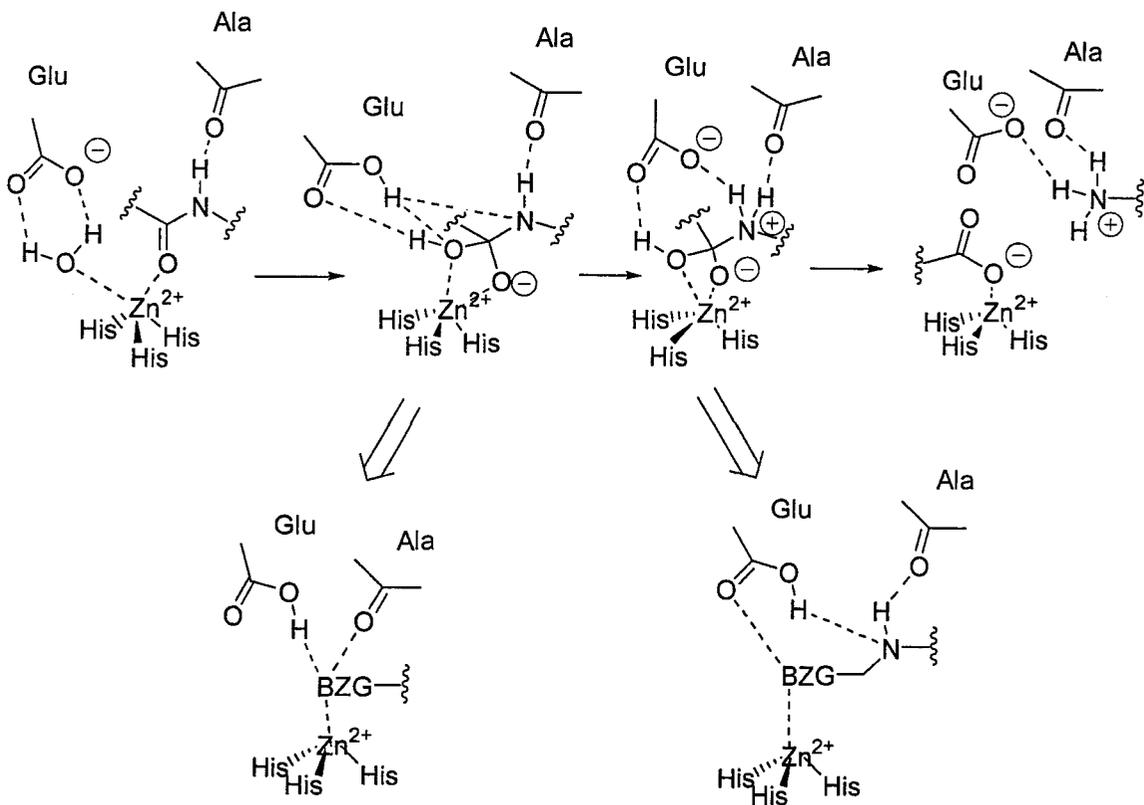


Schéma 14. Principaux états stationnaires du mécanisme d'hydrolyse des MMP

Trois types d'édifices moléculaires sont alors envisageables : certains miment la séquence précédant et suivant la liaison hydrolysée, d'autres ne modéliseront que la séquence précédant la liaison hydrolysée, d'autres encore ne mimeront que la séquence suivant la liaison hydrolysée.

D- GROUPEMENTS CHELATEURS DU ZINC^[1]

La modélisation du ligand du zinc (Zinc Binding Group ou ZBG) utilise un groupement mimant un des états de transition (Transition State ou TS) du mécanisme d'hydrolyse du substrat par l'enzyme. En se référant au mécanisme généralement proposé, deux types d'inhibiteurs peuvent être envisagés : ceux qui miment le premier état de transition, soit la deuxième étape du mécanisme ou ceux qui miment le second état de transition, soit la troisième étape de ce mécanisme.

➤ Le groupe acide hydroxamique

C'est le ZBG qui présente la meilleure affinité pour le site actif des MMP. En mimant le premier état de transition, il complexe l'ion zinc au niveau des oxygènes du carbonyle et de l'hydroxyle, formant ainsi un complexe de géométrie bipyramidale à base triangulaire légèrement déformée. De plus, cet acide est déprotoné au niveau de l'oxygène de l'hydroxyle, ce qui augmente le transfert électronique vers les histidines en passant par l'ion métallique. Enfin, il forme deux liaisons hydrogène supplémentaires avec les deux résidus impliqués dans le mécanisme d'hydrolyse.

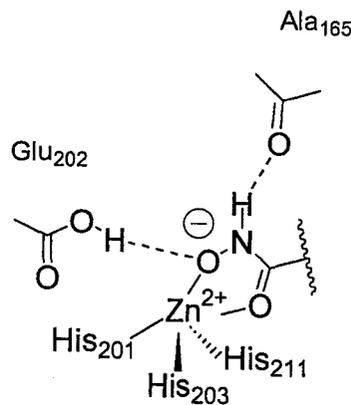


Schéma 15. Mode de liaison de l'acide hydroxamique avec le zinc
(numérotation de la stromélysine)

➤ Le groupe acide carboxylique

Avec une activité 10 à 100 fois plus faible que l'acide hydroxamique correspondant, le dérivé carboxylique peut présenter quatre modes différents de liaison à l'ion zinc :

- Mode 1 : ce processus, le plus couramment rencontré, mime le premier TS en formant un ligand bidentate. Dans ce mode de fixation, les deux atomes d'oxygène de l'ion carboxylate sont liés au zinc à une distance variable, dépendant de la chaîne qui porte l'acide. Généralement, une seule liaison hydrogène est observée avec le résidu glutamate impliqué dans le cycle catalytique de l'enzyme, celui-ci étant naturellement protoné.

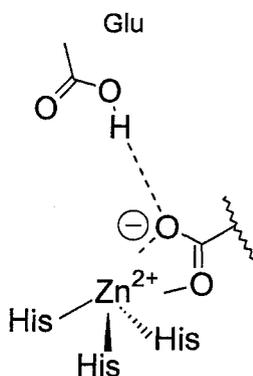


Schéma 16. Mode 1 de fixation de l'acide carboxylique dans le site actif des MMP.

- Mode 2 : ce processus extrême du précédent est observé lorsque la longueur de la chaîne qui porte l'acide ne permet pas au deuxième oxygène de se lier au zinc. Il s'agit encore d'un mime du premier état de transition, mais un ligand monodentate : la perte de la chélation diminue l'activité des inhibiteurs de cette catégorie.

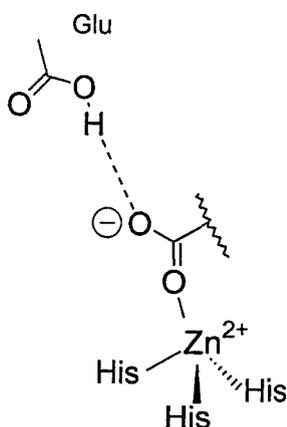


Schéma 17. Mode 2 de fixation de l'acide carboxylique dans le site actif des MMP.

- Mode 3 : ce processus dérive du mode 2 puisque la longueur de la chaîne oblige l'acide à former un ligand monodentate avec l'ion zinc. Mais la chaîne cette fois présente une fonction aminée secondaire en position β de l'acide, autorisant la formation de deux liaisons hydrogène. Il s'agit donc d'un mime du second TS.

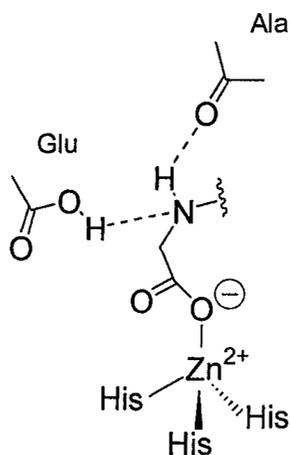


Schéma 18. Mode 3 de fixation de l'acide carboxylique dans le site actif des MMP.

- Mode 4 : ce processus est un cas particulier du précédent ; il intervient avec les inhibiteurs de type gauche ou gauche/droit. Contrairement au précédent, il forme un ligand bidentate avec l'ion zinc mais présente deux liaisons hydrogène grâce à une fonction amine primaire en β de l'acide :

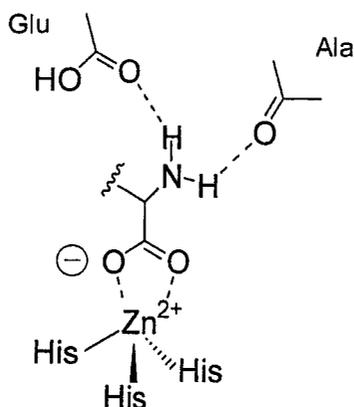


Schéma 19. Mode 4 de fixation de l'acide carboxylique dans le site actif des MMP.

L'un des arguments généralement avancés pour expliquer la perte d'activité des acides carboxyliques par rapport aux acides hydroxamiques est leur différence de pKa. Au pH du site actif, les acides carboxyliques sont déprotonés et la formation de liaisons hydrogène ne peut se faire que si le résidu glutamate ou le ligand est reprotoné, occasionnant un surcoût énergétique (l'ion hydroxamate présente un

hydrogène disponible pour ce type de liaison). Les très bonnes activités des modes 3 et 4 peuvent résulter de la liaison hydrogène supplémentaire apportée par l'amine et absente dans les deux premiers modes.

➤ Le groupe formylhydroxylamine

L'activité de ce groupe a été estimée intermédiaire entre celle de l'acide hydroxamique et celle de l'acide carboxylique. Il a été cependant peu exploité, excepté dans la conception d'inhibiteurs du TACE (Tumor Necrosis Factor- α Converting Enzyme).

➤ Les groupes soufrés

Ils comprennent les thiols, les mercaptocétones et les mercaptoalcools. Leur affinité est généralement intermédiaire entre celles de l'acide carboxylique et de l'acide hydroxamique. Cependant, la stabilité de fixation des groupements soufrés dans le site actif est inférieure à celle des acides carboxyliques, mais la faible énergie de désolvatation et d'ionisation du soufre favorise cette différence. A la différence des acides carboxyliques, les thiols fournissent, au pH du site actif, le proton nécessaire à la liaison hydrogène avec le résidu glutamate. Le mode de fixation de ces groupements est un mime du premier état de transition mono ou bidentate selon le type de groupement.

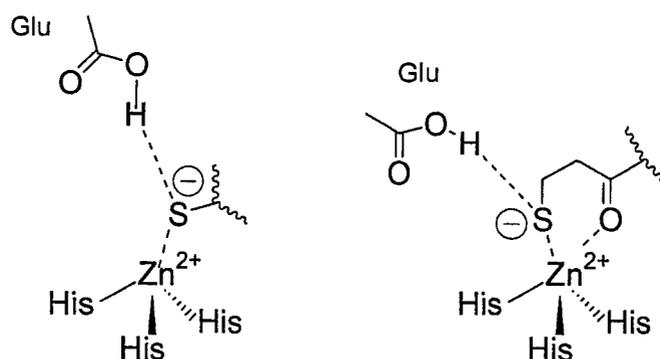


Schéma 20. Mode de chélation des thiols et d'une mercaptocétone.

➤ Les groupes phosphorés

Cette classe de groupement comprend les dérivés des acides phosphorique et phosphinique.

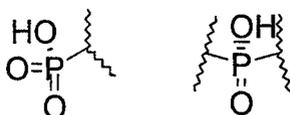


Schéma 21. Les groupements phosphorés.

Ces structures se lient à l'enzyme selon les mêmes modes de fixation que l'acide carboxylique. On les trouve habituellement dans des inhibiteurs de type gauche/droit. L'activité est assez faible.

➤ Le groupe 5,5-pyrimidine -2,4,6-trione

Ce groupe, issu d'une étude de screening, présente une sélectivité envers les gélatinases. La meilleure activité *in-vitro* est de l'ordre de 18nM. Son mode de fixation a été déterminé par RX après fixation à la stromélysine. Il mime le premier TS.

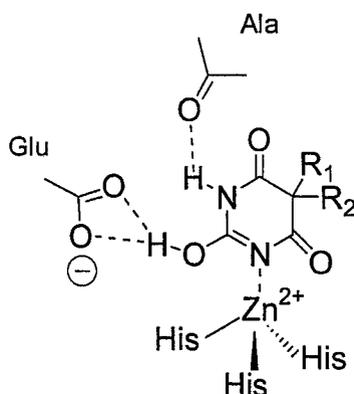


Schéma 22. Mode de fixation des 5,5-pyrimidine -2,4,6-triones.

➤ Le groupe thiadiazole urée

Ce groupe peut faire l'objet des mêmes remarques que la 5,5-pyrimidine-2,4,6-trione. Cette structure est rencontrée sur des inhibiteurs de type gauche et présente une faible inhibition (de l'ordre du μM) de la stromélysine. (Le groupe 6H-1,3,4-thiadiazine a des propriétés voisines)

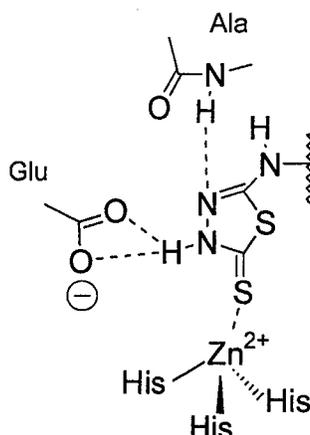


Schéma 23. Mode de fixation des thiadiazole urées.

➤ Le groupe tétracycline

Ce groupe est présent dans le Périostat^[13], seul composé commercialisé à ce jour.

➤ Les groupes 2-acylhétérocyclique, 2-acylaminothétérocyclique et hydrazidique

Ces groupes ont été élaborés récemment ^[3] et leur activité inhibitrice envers MMP-2 et MMP-9 a été évaluée. Les groupes 2-acylhétérocycliques n'ont aucune activité, les seconds groupes ont une activité inférieure à celle des acides carboxyliques ; les hydrazides sont comparables aux acides carboxyliques, excepté le composé représenté ci-après qui présente une activité comprise entre celles des acides carboxyliques et hydroxamiques.

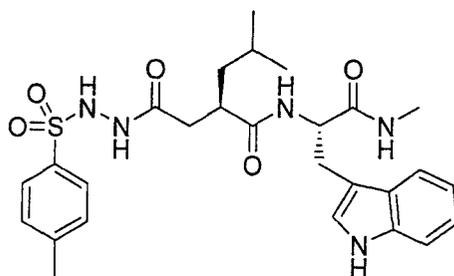


Schéma 24. N-[2-(1H-indol-3-yl)-1-méthylcarbamoyl-éthyl]-4-méthyl-2-(N'-paratolyl-hydrazinocarbonylméthyl)-pentanamide

➤ Les substrats suicides

Dans les motifs connus, un cycle oxazolidinone ou thiirane subit l'attaque de l'ion glutamate : une liaison covalente s'établit entre l'inhibiteur et l'enzyme qui est désactivée.

E- TAXONOMIE DES MMP EN FONCTION DE LA POSITION DES SITES DE RECONNAISSANCE DE L'ENZYME PAR RAPPORT AU GROUPE CHELATEUR DU ZINC^[1]

Sont appelés inhibiteurs combinés gauche/droit les composés utilisant au moins deux poches de reconnaissance de l'enzyme placées de part et d'autre de l'ion zinc. Les composés qui utilisent au moins deux poches situées à droite du site actif sont des inhibiteurs droits tandis que ceux qui utilisent au moins deux poches situées à gauche du site actif sont des inhibiteurs gauches (cf. Schéma 13).

1. Les inhibiteurs combinés gauche/droit

Dans cette catégorie il est possible de distinguer les inhibiteurs qui présentent une chaîne entièrement peptidique ou pseudopeptidique comme le Marimastat

(Schéma 2), et ceux qui ne possèdent cette structure que sur l'une des parties, gauche ou droite, de leur chaîne.

➤ Inhibiteurs à structure entièrement (pseudo-)peptidique

Deux situations peuvent se présenter :

- Le groupe chélateur du zinc est intercalé dans la chaîne : l'acide phosphinique est le groupe le plus fréquent (schéma 25 gauche), le motif α -mercaptocarbone a été récemment utilisé avec succès (schéma 25 droit) :

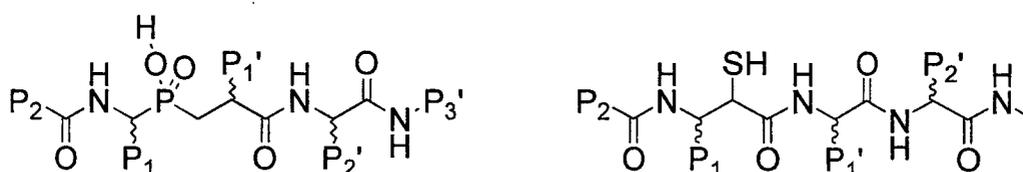


Schéma 25. Modèles d'inhibiteurs phosphiniques et non-phosphiniques.

- Le groupe chélateur du zinc est greffé sur la chaîne : l'acide hydroxamique est l'un des groupes utilisés.

➤ Inhibiteurs à structure partiellement peptidique

Les structures connues présentent systématiquement le motif peptidique à droite du chélateur du zinc qui est de type sulfodiimine ou acide phosphinique.

2. Les inhibiteurs gauches

Ces inhibiteurs utilisent donc les poches situées à gauche du site actif (mais aussi parfois le site S'₁) : ce sont généralement des composés de type pseudo-peptidique, avec un résidu prolyle au niveau du site P₃ et un acide hydroxamique, phosphorique ou carboxylique comme chélateurs du zinc. Ces composés présentent

une affinité inférieure à celle des inhibiteurs droits ; ce phénomène est expliqué par une torsion infligée à l'inhibiteur lors de la chélation avec le site actif de l'enzyme.

3. Les inhibiteurs droits

Cette classe d'inhibiteur est la plus riche, tant par le nombre que par l'activité de ces composés. Il est possible de distinguer

➤ Les inhibiteurs de type succinique à chaîne pseudo-peptidique ^[1]

Ces composés présentent deux carbonyles séparés par deux carbones (une augmentation ou une réduction de cette distance n'a apporté aucune amélioration à l'activité de ces molécules). Ce sont les inhibiteurs dits « de première génération » parce qu'ils correspondent aux premières structures de synthèse. Leurs relations structure-activité sont résumées sur le schéma suivant.

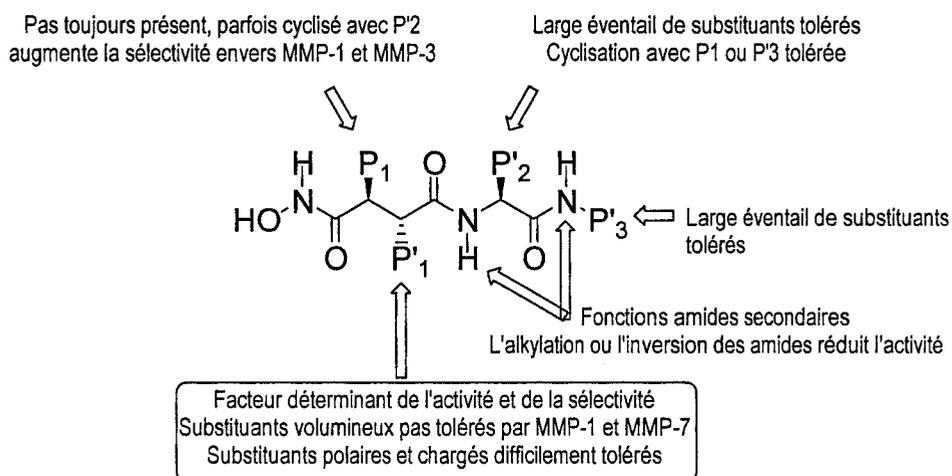


Schéma 26. Relations structure-activité des inhibiteurs droits succiniques.

➤ Les inhibiteurs de type succinique à chaîne non-peptidique

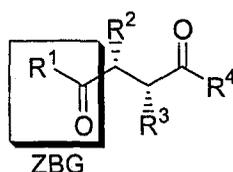
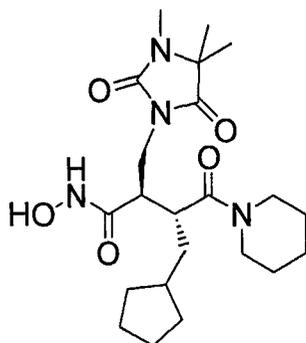


Schéma 27. Modèle des succinates à chaîne non-peptidique

Il est nécessaire de distinguer deux classes de composés selon la structure développée. Dans la première classe, R^4 est relié au squelette succinique par un atome d'azote (fonction amide) tandis que dans la seconde classe, R^4 est lié à un atome de carbone (fonction cétone) :

- Les inhibiteurs présentant une fonction amide (exemple RO 32-32555) se fixent moins bien sur l'enzyme que leurs équivalents présentant un motif peptidique, ce qui est la conséquence de la perte de liaisons hydrogène.



Ki	
MMP-1 :	3 nM
MMP-2 :	154 nM
MMP-3 :	527 nM
MMP-8 :	4 nM
MMP-9 :	59 nM
MMP-13 :	3 nM

Schéma 28. RO 32-32555 ou Trocade^[14].

- Les inhibiteurs présentant une fonction cétone (exemple BAY 129566, Schéma 8) ont un comportement proche des composés de type sulfonique (R^4 se loge dans la poche S'_1). Un substituant aromatique directement lié au carbonyle cétonique améliore l'activité, résultat probable d'un transfert électronique de charge vers un ion calcium structural de l'enzyme. Le groupe acide carboxylique est souvent le chélateur du zinc.

➤ Les squelettes de type phosphinamide

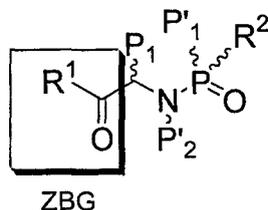
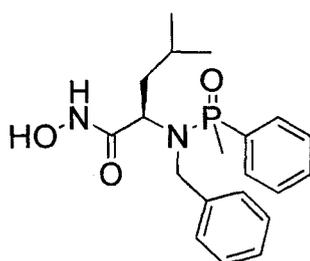


Schéma 29. Modèle des phosphinamides

Le phosphore présente aussi une géométrie tétraédrique et porte un oxygène accepteur des liaisons hydrogène. La configuration R du phosphore est préférée de même une cyclisation entre P₁ et P'₂



IC ₅₀
MMP-1 : 20 nM
MMP-2 : 13 nM
MMP-3 : 25 nM
MMP-7 : 886 nM
MMP-8 : 5 nM
MMP-9 : 21 nM
MMP-13 : 7 nM

Schéma 30. Exemple d'inhibiteur de type phosphinamide^[15].

➤ Les squelettes de type sulfone

Dans ces molécules le chélateur du zinc et la fonction sulfone peuvent être séparés par un à trois atomes de carbone.

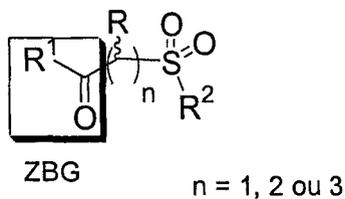


Schéma 31. Modèle des sulfones.

Les plus courants sont les inhibiteurs présentant deux atomes de carbone entre les groupements précités. Ils s'apparentent à des dérivés sulfamides à chaîne courte où l'azote du sulfamide aurait été remplacé par un carbone. Les ZBG les plus couramment rencontrés sont les acides hydroxamiques et les thiols (exemple RO-130,830, Schéma 7)

➤ Les squelettes de type sulfamide

Les inhibiteurs de ce type sont très abondants et les recherches dans cette série ont suivi l'élaboration et les essais cliniques du CGS-27023A (Schéma 9). Beaucoup d'entre eux ne possèdent qu'un carbone entre le ZBG et l'azote du sulfamide, ils sont qualifiés de composés à chaîne courte : nous les traiterons séparément.

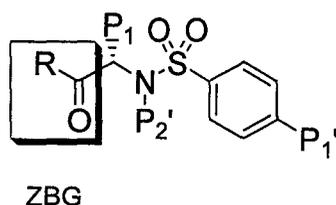


Schéma 32. Modèle des sulfamides à chaîne courte.

Il existe également un moins grand nombre d'inhibiteurs

- qui possèdent un carbone supplémentaire entre le ZBG et l'azote de la fonction sulfamide ; l'activité de ces composés semble être en relation avec l'inclusion de R^2 et P^1 dans un cycle aromatique (sulfamides à chaîne longue)

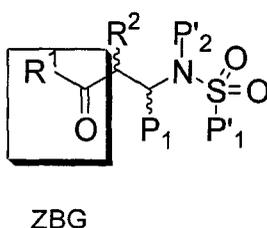


Schéma 33. Modèle des sulfamides à chaîne longue.

- où l'azote et le soufre ont permuté par rapport aux modèles précédents (chaîne courte et chaîne longue) :

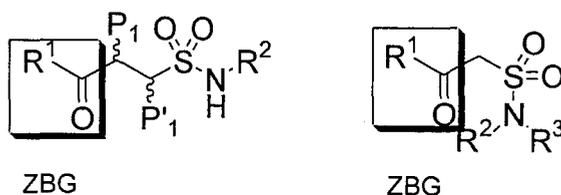


Schéma 34. Modèles des sulfamides inversés.

ces sulfamides dits « inversés » sont des agents sélectifs puisque leur activité est maintenue vis à vis de MMP-2 et/ou MMP-13 mais elle est moindre pour les autres MMP. Selon le cas, ils peuvent se fixer aux enzymes comme les dérivés succiniques ou les sulfamides.

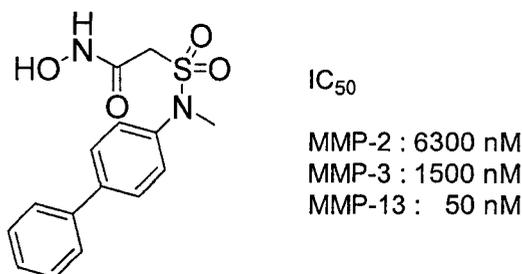


Schéma 35. Exemple de sulfamide inversé^[16].

F- ETUDE DES INHIBITEURS DROITS DE TYPE SULFONAMIDE A CHAÎNE COURTE ^[17-28]

La géométrie tétraédrique du sulfamide oriente le substituant P₁ directement dans la poche lipophile S₁. Le substituant porté par l'azote sera orienté dans la direction des poches S₂ et S₃. Le groupe sulfamide permet aussi de former deux liaisons hydrogène avec un résidu leucyle lié par ailleurs à un ion calcium structural. Cette liaison hydrogène serait à l'origine d'une interaction très stabilisante, permettant d'engendrer un transfert de charge entre l'inhibiteur et l'enzyme. En effet, les meilleurs inhibiteurs de cette famille seront toujours ceux qui présentent une

fonction aromatique directement liée au soufre, les liaisons sulfonique et amide relayant un transfert de charge de ce groupement vers l'ion calcium.

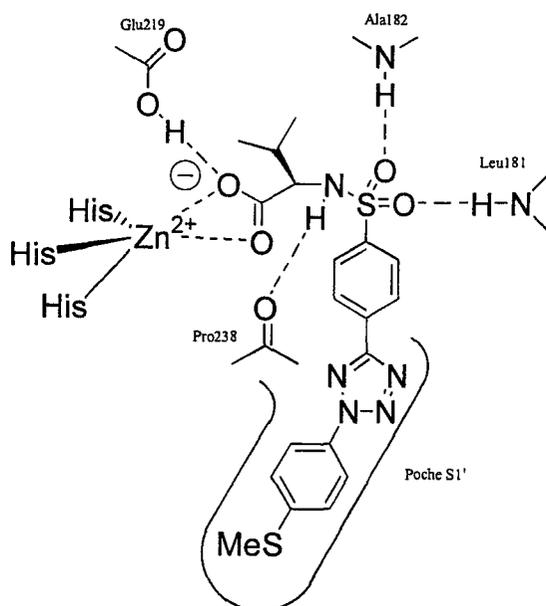


Schéma 36. Mode de fixation d'un sulfamide dans la cavité lipophile S'₁ de MMP-9. [24]

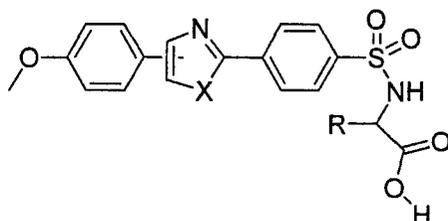
Le remplacement de la fonction sulfamide par un groupement carboxamide tend à réduire le potentiel inhibiteur de la molécule, conséquence de la géométrie du groupement fonctionnel (autour de la liaison centrale), en effet le motif C-N-C(=O)-C adopte exclusivement une conformation trans tandis que la structure C-N(H)-S(O₂)-C se présente sous forme gauche, géométrie propice à une interaction avec S'₁, qui stabilise plus efficacement l'inhibiteur que les interactions avec les sites S'₂ et S'₃. Le volume du substituant porté par le groupe sulfonyle a des implications importantes sur le pouvoir inhibiteur de la molécule et peut être l'objet d'une sélection entre MMP-2 et MMP-9 : en effet les études menées sur la longueur de ce substituant ont montré un impact important sur MMP-9 mais peu d'influence sur MMP-2, ce qui suggère un site S'₁ de type poche limitée en taille par un fond pour MMP-9, de type gorge sans fond pour MMP-2.

L'étude que nous avons réalisée est inspirée des travaux de Tamura *et al.* [23,24] sur les inhibiteurs de gélatinase (MMP-2 et MMP-9) : les dérivés que nous

avons synthétisés sont de même type que la molécule représentée sur le schéma 36 qui présente un noyau tétrazole.

Nous avons donc décidé plusieurs modulations :

- La première concerne l'acide aminé dont la fonction acide complexe l'atome de zinc. Nous avons utilisé trois amino-acides : la valine qui possède un substituant apolaire hydrophobe, l'acide glutamique et la lysine qui présentent une chaîne latérale polaire fonctionnalisée respectivement par une fonction acide et une fonction amine.
- La deuxième concerne la structure du substituant du soufre de la fonction sulfamide : les structures thiazolique, oxazolique et imidazolique remplacent le tétrazole. Nous avons envisagé une disubstitution 2,4 et 2,5 de ces hétérocycles.
- La troisième et dernière modulation concerne directement la nature du ZBG. Lorsque cela était possible les équivalents acide hydroxamique des dérivés d'acide carboxylique ont été préparés.



BIBLIOGRAPHIE

- [1] Design and Therapeutic Application of Matrix Metalloproteinase Inhibitors.
Whittaker, M. ; Floyd, C. ; Brown, P. ; Gearing, A. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2735-2776.
- [2] Conception, Synthèse et Etude Pharmacologique d'Inhibiteurs non Peptidiques des Métalloprotéases Matricielles.
Cornet, J. *Thèse Doctorat*, Lille, **1999**.
- [3] Conception et Synthèse de Nouveaux Ligands des Métalloprotéinases de la Matrice Extracellulaire. Analyse de Paramètres Réactionnels et Structuraux par des Calculs Théoriques.
Augé, F. *Thèse Doctorat*, Reims, **2002**.
- [4] Preparation of N-[4-(N-hydroxyamino)succinyl]amino Acid Amides as Collagenase Inhibitors.
Campion, C ; Davidson, A. ; Dickens, J. ; Crimmin, M. Brevet WO 9005719, **1990** ; *Chem. Abstr.* **1990**, 113, 212677c.
- [5] Preparation of Amino Acids containing Hydroxamic Acid Moieties as Metalloproteinase Inhibitors.
Crimmin, M. ; Beckett, P. ; Davis, M. Brevet WO 9421625, **1994** ; *Chem. Abstr.* **1994**, 122, 188173y.
- [6] Matrix Metalloproteinase Inhibitors : A Structure Activity Study.
Levy, D. ; Lapierre, F. ; Liang, W. ; Ye, W. ; Lange, C. ; Li, X. ; Grobelny, D. ; Casabonne, M. ; Tyrell, D. ; Holme, K ; Nadzan, A. ; Galargy, R. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 199-223.
- [7] Preparation of N-hydroxy-1-arylsulfonylazine-2-carboxamides and Analogs as Metalloproteinase Inhibitors.
Bender, S. ; Melnick, M. Brevet US 5753653, **1998** ; *Chem. Abstr.* **1998**, 129, 27953g.

[8] BMS-275291 Bristol-Myers Squibb.

Poulaki, V. *Curr. Op. Invest. Drugs* **2002**, 3, 500-504.

[9] Synthesis of a Series of Stromelysin-Selective Thiadiazole Urea Matrix Metalloproteinase Inhibitors.

Jacobsen, E. ; Mitchell, M. ; Hendges, S. ; Belonga, K. ; Skaletzky, L. ; Stelzer, L. ; Lindberg, T. ; Fritzen, E. ; Schostarez, H. ; O'Sullivan, T. ; Maggiora, L. ; Stuchly, C. ; Laborde, A. ; Kubicek, M. ; Poorman, R. ; Beck, J. ; Miller, H. ; Petzold, G. ; Scott, P. ; Truesdell, S. ; Wallace, T. ; Wilks, J. ; Fisher, C. ; Goodman, L. ; Kaytes, P. ; Ledbetter, S. ; Powers, E. ; Vogeli, G. ; Mott, J. ; Trepod, C. ; Staples, D. ; Baldwin, E. ; Finzel, B. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1525-1536.

[10] Synthesis of RO 113-0830, a Matrix Metalloproteinase Inhibitor : From Research Scheme to Pilot-plant Production.

Fisher, L. ; Dvorak, C. ; Green, K. ; Janisse, S. ; Prince, A. ; Sarma, K. ; McGrane, P. ; Moore, D. ; Campbell, J. ; Baptista, J. ; Broka, K. ; Hendricks, T. ; Walker, K. ; Yee, C. *ACS Symposium Series* **2002**, 817, 89-100.

[11] Preparation of 4-Biphenyl-4-hydroxybutyric Acids as Matrix Metalloproteinase Inhibitors .

Kluender, H. ; Bjorge, S. ; Zadjura, L. ; Brubaker, W. Brevet US 5939583, **1999** ; *Chem. Abstr.* **1999**, 131, 157647n.

[12] Preparation of Alpha-substituted Arylsulfonamido Hydroxamic Acids as TNF-alpha and Matrix Metalloproteinase Inhibitors.

Parker, D. Brevet WO 9722587, **1997** ; *Chem. Abstr.* **1997**, 127, 121645p.

[13] <http://www.periostat.com>.

[14] Design and Synthesis of the Cartilage Protective Agent CPA, RO 32-3555.

Broadhurst, M. ; Brown, P. ; Lawton, G. ; Ballantyne, N. ; Borkakoli, N. ; Bottomley, K. ; Cooper, M. ; Eatherton, A. ; Kilford, I. ; Malsher, P. ; Nixon, J. ; Lewis, E. ; Sutton, B. ; Johnson, W. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 2299-2302.

[15] Design and Synthesis of Phosphinamide-Based Hydroxamic Acids as Inhibitors of Matrix Metalloproteinases.

Pikul, S. ; McDow Dunham, K. ; Almstead, N. ; De, B. ; Natchus, M. ; Anastasio, M. ; McPhail, S. ; Snider, C. ; Taiwo, Y. ; Chen, L. ; Michelle Dunaway, C. ; Gu, F. ; Mieling, G. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 87-94.

[16] Preparation of Aralkylsulfamoyl-N-hydroxyacetamides as Matrix Metalloprotease Inhibitors.

Dack, K. ; Whitlock, G. Brevet EP 931788, **1999** ; *Chem. Abstr.* **1999**, *131*, 16078j.

[17] Preparation of N-(arylsulfonyl) or N-(heteroarylsulfonyl)aminoacid Derivatives as Matrix Metalloproteinase-12 (MMP-12) Inhibitors.

Hori, Y. ; Watanabe, F. ; Tsuzuki, H. ; Furue, S. ; Tamura, Y. Brevet WO 01/83431, **2001** ; *Chem. Abstr.* **2001**, *135*, 358157.

[18] Preparation of Sulfonamide Derivatives having Oxadiazole Rings as Matrix Metalloprotease Inhibitors.

Watanabe, F. ; Tamura, Y. ; Fujii, Y. Brevet EP 1 172 361, **2000** ; *Chem. Abstr.* **2000**, *133*, 309896.

[19] Preparation of Thiazole or Oxazole Derivatives as Matrix Metalloprotease Inhibitors.

Watanabe, F. ; Tamura, Y. Brevet WO 02/28844, **2002** ; *Chem. Abstr.* **2002**, *136*, 294823.

[20] Preparation of N-thiazolyphenylsulfonylaminoacid and N-oxazolyphenylsulfonylaminoacid Derivatives as Macrophage Metalloelastase Inhibitors.

Furue, S. ; Watanabe, F. ; Tamura, Y. Brevet WO 01/83461, **2001** ; *Chem. Abstr.* **2001**, *135*, 344729.

[21] Development of New Carboxylic Acid-Based MMP Inhibitors Derived from Functionalized Propargylglycines.

Natchus, M. ; Bookland, R. ; Laufersweiler, M. ; Pikul, S. ; Almstead, N. ; De, B. ; Janusz, M. ; Hsieh, L. ; Gu, F. ; Pokross, M. ; Patel, V. ; Garver, S. ; Peng, S. ; Branch, T. ; King, S. ; Baker, T. ; Foltz, D. ; Mieling, G. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1060-1071.

[22] The Development of New Carboxylic Acid-Based MMP Inhibitors derivated from a Cyclohexylglycine Scaffold .

Tullis, J. ; Laufersweiler, M. ; VanRens, J. ; Natchus, M. ; Bookland, R. ; Almstead, N. ; Pikul, S. ; De, B. ; Hsieh, L. ; Janusz, J. ; Branch, T. ; Peng, S. ; Jin, Y. ; Hudlicky, T. ; Oppong, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1975-1979.

[23] Highly Selective and Orally Active Inhibitors of Type IV Collagenase (MMP-9 and MMP-2) : N-Sulfonylamino Acids Derivatives.

Tamura, Y. ; Watanabe, F. ; Nakatani, T. ; Yasui, K. ; Fuji, M. ; Komurasaki, T. ; Tsuzuki, H. ; Maekawa, R. ; Yoshioka, T. ; Kawada, K. ; Sugita, K. ; Ohtani, M. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 640-649.

[24] Homology Modeling of Gelatinase Catalytic Domains and Docking Simulations of Novel Sulfonamide Inhibitors.

Kiyama, R. ; Tamura, Y. ; Watanabe, F. ; Tsuzuki, H. ; Ohtani, M. ; Yodo, M. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1723-1738.

[25] Structure-Activity Relationships and Pharmacokinetics Analysis for a Series of Potent, Systematically Available Biphenylsulfonamide Matrix Metalloproteinase Inhibitors.

O'Brien, P. M. ; Ortwine, D. F. ; Pavlovski, A. G. ; Picard, J. A. ; Sliskovic, D. R. ; Roth, B. D. ; Dyer, R. D. ; Johnson, L. L. ; Chiu Fai Man ; Allak, H. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 156-166.

[26] Protease Inhibitors : Synthesis of Potent Bacterial Collagenase and Matrix Metalloproteinase Inhibitor Incorporating N-4-Nitrobenzylsulfonylglycine Hydroxamate Moieties.

Scozzafava, A. ; Supuran, C. T. ; *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1858-1865.

[27] N-Aryl Sulfonyl Homocysteine Hydroxamate Inhibitors of Matrix Metalloproteinases : Further Probing of the S₁, S₁' , and S₂' Pockets.

Hanessian, S. ; Moitessier, N. ; Gauchet, C. ; Viau, M. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3066-3073.

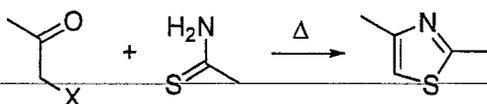
[28] Design and Synthesis of MMP Inhibitors using N-arylsulfonylaziridine Hydroxamic Acids as Constrained Scaffolds.

Hanessian, S. ; Moitessier, N. ; Cantin, L-D. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6885-6900.

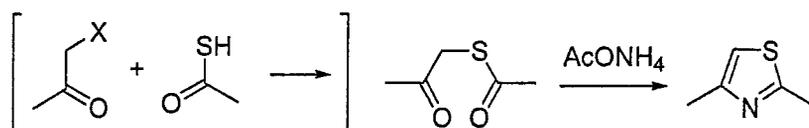
**Chapitre 3 : Synthèse de
4-(phénylthiazolyl)benzènesulfamides**

L'élaboration du cycle thiazolique^[1] procède généralement de l'une des réactions suivantes :

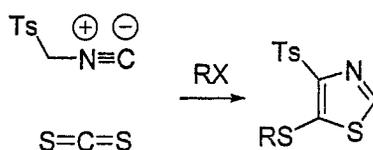
- La condensation d'un thioamide (ou d'un dithiocarbamate) avec une α -halogénocétone constitue la synthèse de Hantzsch :



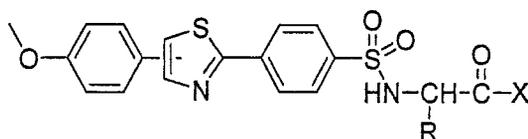
- La cyclisation d'une α -acylthiocétone en présence d'ammoniac est une alternative à la méthode précédente :



- L'utilisation des isonitriles (en particulier le tosylméthylisonitrile ou TOSMIC) permet d'accéder en présence de sulfure de carbone aux 4-tosyl-5-alkylthiothiazoles.



Les schémas de rétrosynthèse que nous devons envisager pour préparer les 4-(phénylthiazolyl)benzènesulfamides doivent prendre en compte les différentes fonctions présentes dans ces dérivés



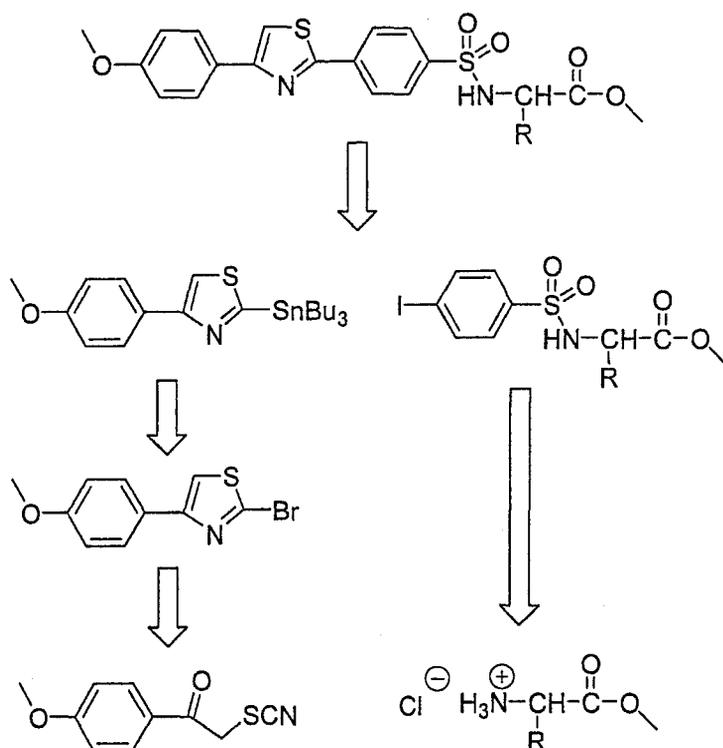
A. PREPARATION DES 2,4-DIARYLTHIAZOLES

Nous avons tout d'abord recherché une méthode de connexion de deux motifs aromatiques : les réactions de couplage catalysées par le palladium(0) sont connues pour leur compatibilité avec de nombreux groupements fonctionnels^[2].

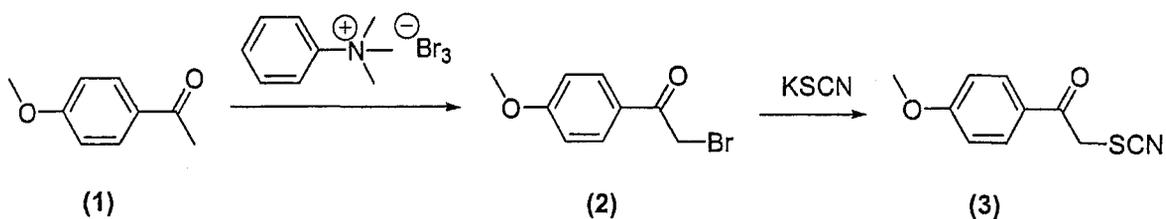
Celles-ci obéissent au schéma classique : formation de l'espèce catalytique, addition oxydante, transmétallation et élimination réductrice. Dans la troisième étape, intervient un réactif organométallique autre que le composé organopalladié ; les éléments les plus fréquemment utilisés sont le zinc (réaction de Negishi), le magnésium (réaction de Corriu-Kumada-Tamao), le cuivre (réaction de Sonogashira), le bore (réaction de Suzuki), et l'étain (réaction de Stille). Nous avons écarté la réaction de Suzuki à cause du manque d'accessibilité des acides boroniques correspondants (dérivé thiazolique peu stable, dérivé benzénique peu abordable en présence d'une fonction sulfamide et d'un dérivé d'acide carboxylique). Nous avons opté pour la réaction de Stille qui se prêtait mieux au couplage désiré, malgré la toxicité connue des dérivés de l'étain ; toutefois les tributylstannanes ont une dangerosité moindre et, en cas de succès, une optimisation est envisageable en présence de quantités catalytiques d'étain.

1 – Synthèse des 2,4-diarylthiazoles par la réaction de Stille

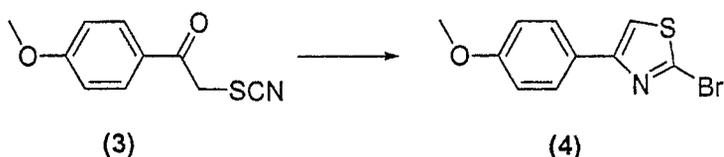
Cette stratégie implique le schéma de rétrosynthèse suivant :



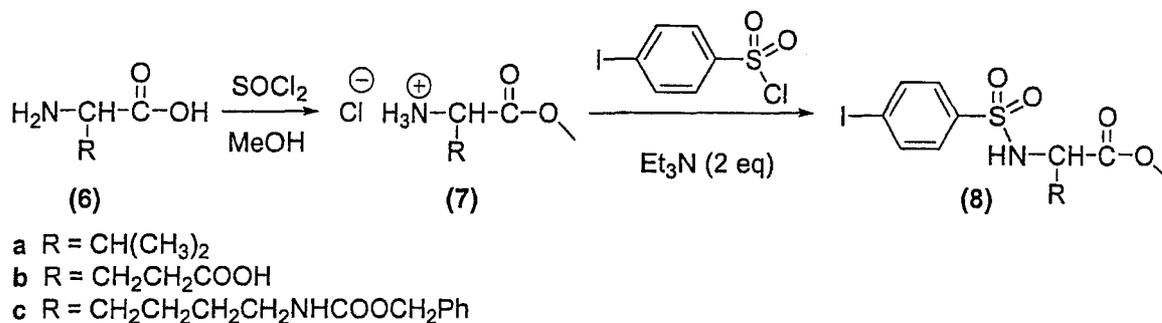
La 4'-méthoxy-2-thiocyanoacétophénone (**3**) est obtenue à partir de la 4'-méthoxyacétophénone (**1**). Cette cétone est α -bromée par le tribromure de triméthylphénylammonium^[3], réactif qui permet d'éviter les réactions secondaires rencontrées lors de l'utilisation du brome en milieu acétique (bromation du noyau benzénique). L'attaque de la bromocétone (**2**) par l'ion thiocyanate^[4] conduit au dérivé recherché (**3**) :



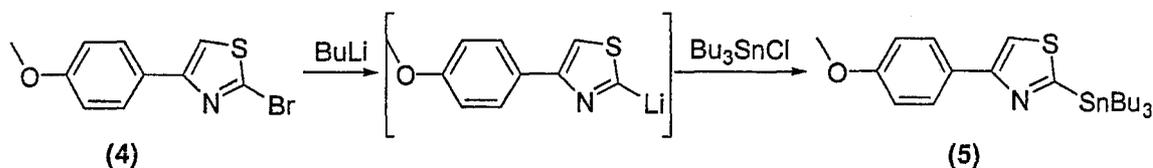
Le composé (**3**) se cyclise en 2-bromo-4-*paraméthoxyphényl*thiazole (**4**) à froid sous un courant gazeux d'acide bromhydrique :



Les *para*iodobenzènesulfonylaminoacétates de méthyle (**8**) résultent de la condensation du chlorure de *para*iodobenzènesulfonyle avec l'ester d'un α -aminoacide^[5,6] (valine, acide glutamique, lysine). L'estérification de l'aminoacide est réalisée dans et par le méthanol en présence de chlorure de thionyle^[7] :



Le couplage de Stille nécessite la formation de l'organostannane correspondant à (**4**). La lithiation du dérivé halogéné à l'aide du *n*-butyllithium est suivie de la réaction avec le chlorure de tributylétain^[8] :



Le couplage avec le dérivé iodé (**8**) est réalisé en présence de chlorure de bis(triphénylphosphane) palladium (ou PdCl₂ TPP₂), aisément accessible à partir de chlorure de palladium ; ce complexe est plus stable que le tétrakis(triphénylphosphane) palladium, il est de plus réputé conduire à de bons résultats pour ce type de réactions.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau 1.

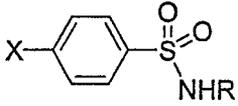
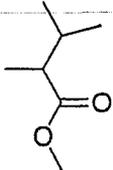
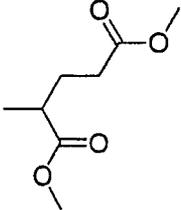
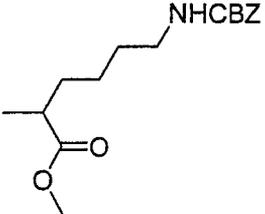
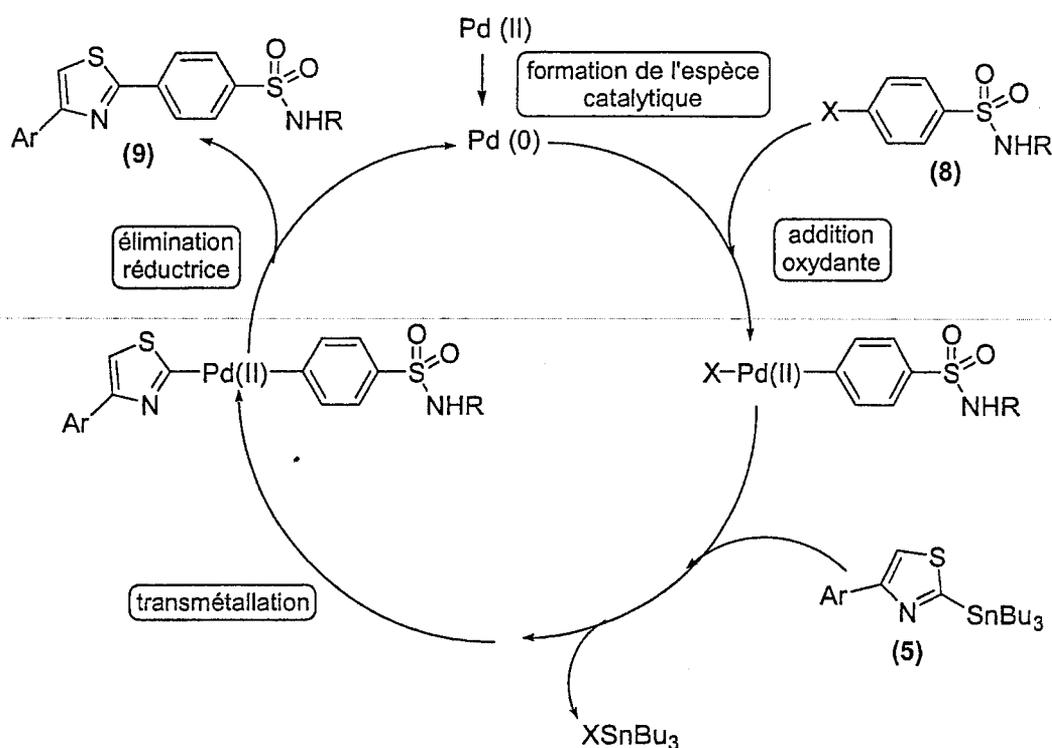
X	 R	Temps de réaction (h)	Rendement en produit brut (%)
I		8	(9a) 50
I		8	(9b) 75
I		8	(9c) 71
Br	H	24	(9d) 20

Tableau 1. Formation des 2,4-diarylthiazoles par réaction de Stille

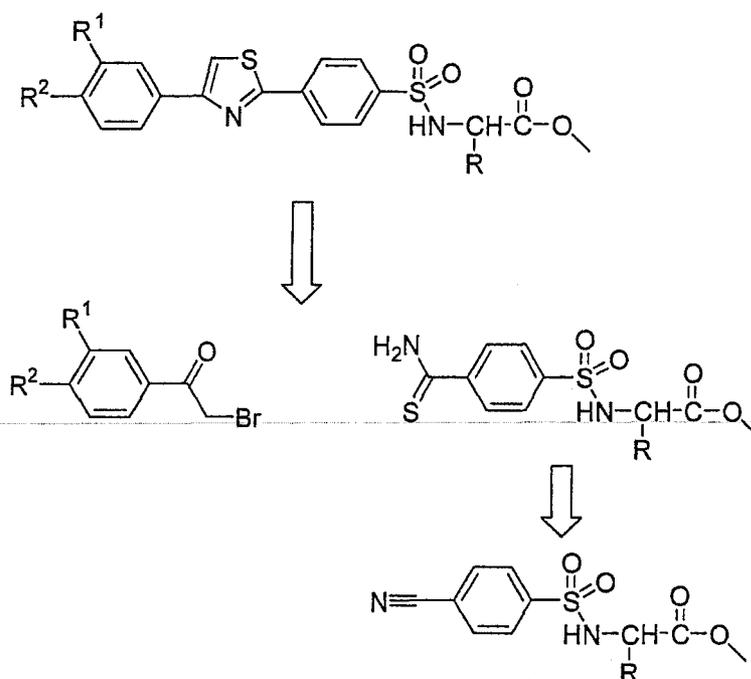
Pour comparaison, nous avons également couplé le *parabromobenzamide* non substitué sur l'azote (**8** R=H, X = Br) : les rendements sont plus faibles malgré un temps de réaction plus long (les couplages ont été conduits à 70°C dans l'acétonitrile ou le diméthylformamide). Ce résultat est à imputer à la nature de l'halogène.

Le cycle catalytique est résumé ci-dessous :



2 – Synthèse des 2,4-diarylthiazoles par la réaction de Hantzsch

Durant la réalisation de ce travail, nous avons pris connaissance du dépôt de brevet de la société Shionogi concernant la préparation et l'évaluation de 2,4-diarylthiazoles analogues des produits que nous avons synthétisés^[9]. La différence par rapport à nos composés se situe au niveau du substituant porté par le groupement phényle localisé sur la position 4 du thiazole. La synthèse décrite dans le brevet s'apparente à la méthode de Hantzsch, elle repose sur le schéma de rétrosynthèse suivant :

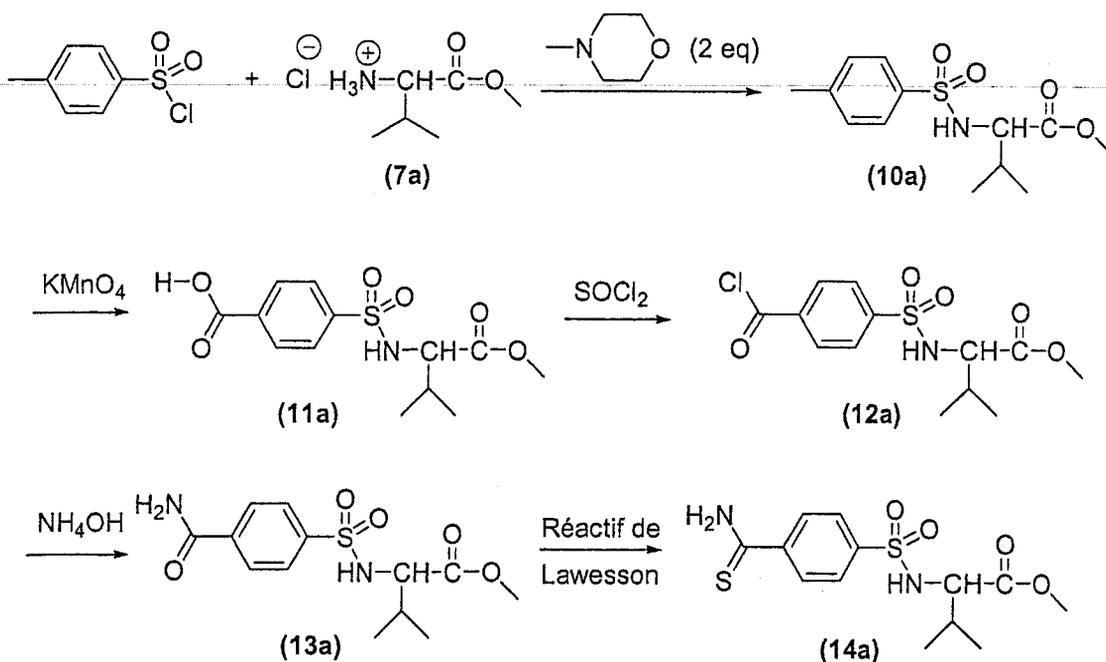


La dernière étape correspond à la condensation d'une α -bromocétone avec un thiobenzamide.

Pour comparer l'efficacité de ces méthodes (Stille et Hantzsch), nous avons synthétisé le thiazole (**9a**) en utilisant la même étape d'hétérocyclisation que celle décrite dans le brevet. Pour accéder au thiobenzamide, nous avons utilisé un autre parcours :

- le chlorure de paratoluènesulfonyl est condensé avec le chlorhydrate de l'aminoester (**7a**) en présence de N-méthylmorpholine, qui libère l'aminoester de son sel et piège le gaz chlorhydrique formé lors de la condensation.
- le méthyle du sulfamide (**10a**) précédemment formé est oxydé en acide carboxylique par le permanganate de potassium^[10] en présence de pyridine pour conduire à (**11a**). Cette réaction n'est malheureusement pas généralisable à tout type d'acide aminé, un grand nombre étant dégradé par le permanganate de potassium.
- l'acide (**11a**) est transformé en son chlorure (**12a**) par action du chlorure de thionyle.

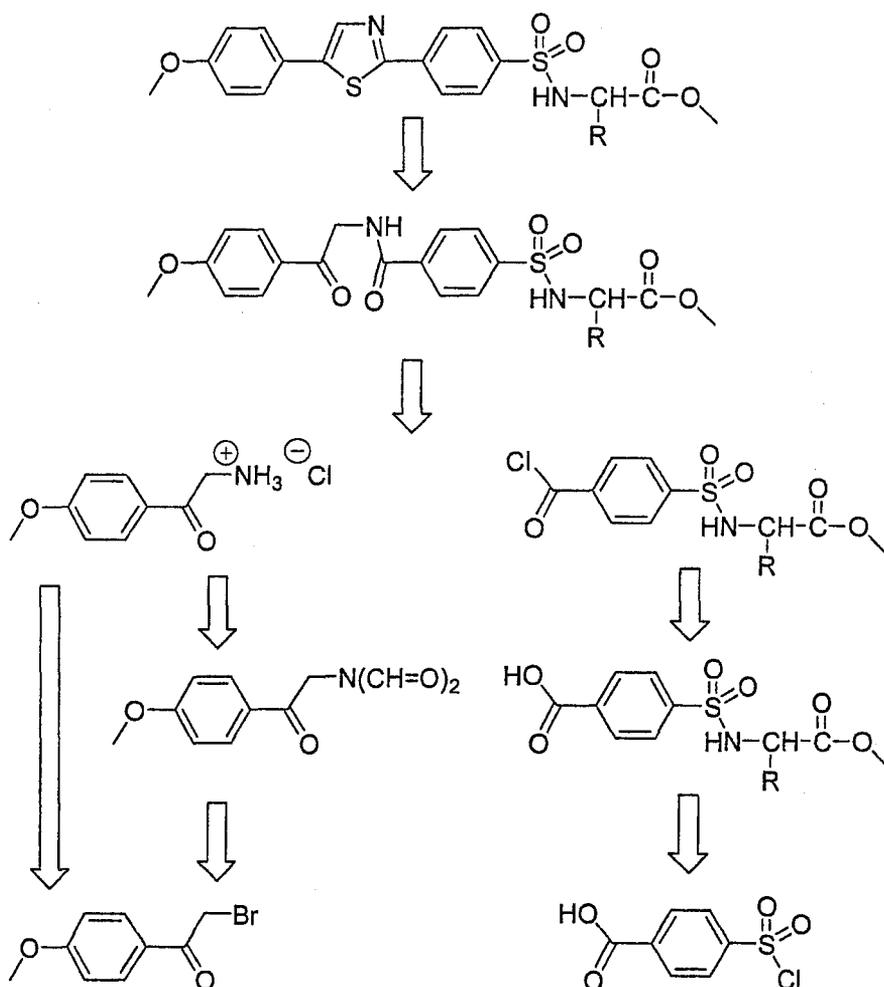
- pour atteindre le benzamide (**13a**), le chlorure d'acide est condensé avec une solution d'ammoniaque^[11].
- enfin, l'amide est converti en thioamide (**14a**) par le réactif de Lawesson^[12].



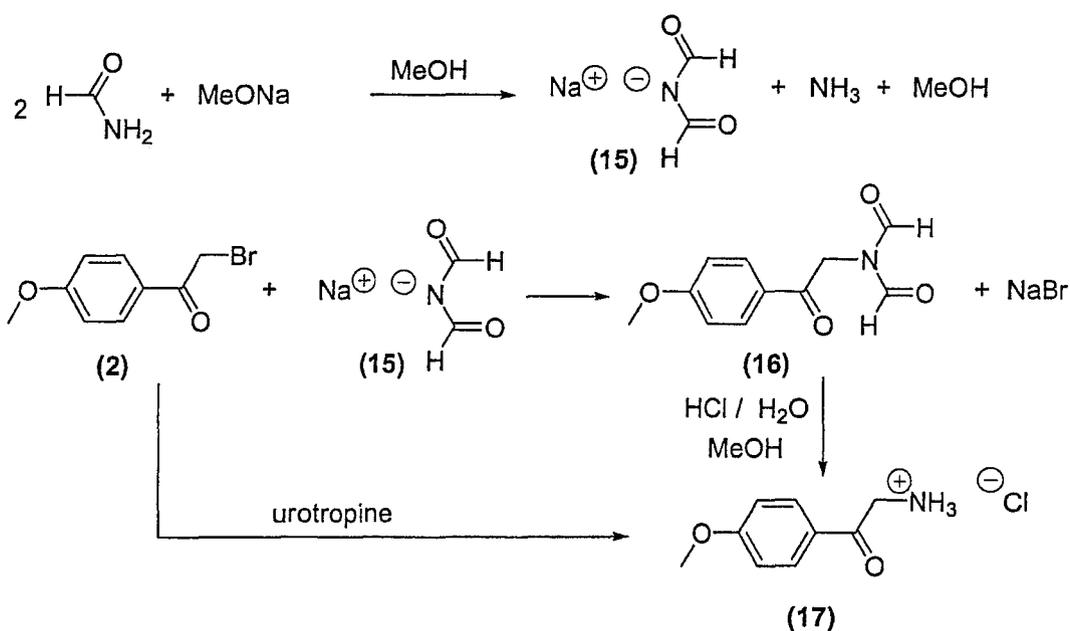
Les bilans des dernières étapes de formation de (**9a**) par les deux méthodes sont sensiblement identiques, la purification affaiblissant les rendements.

B. PREPARATION DES 2,5-DIARYLTHIAZOLES

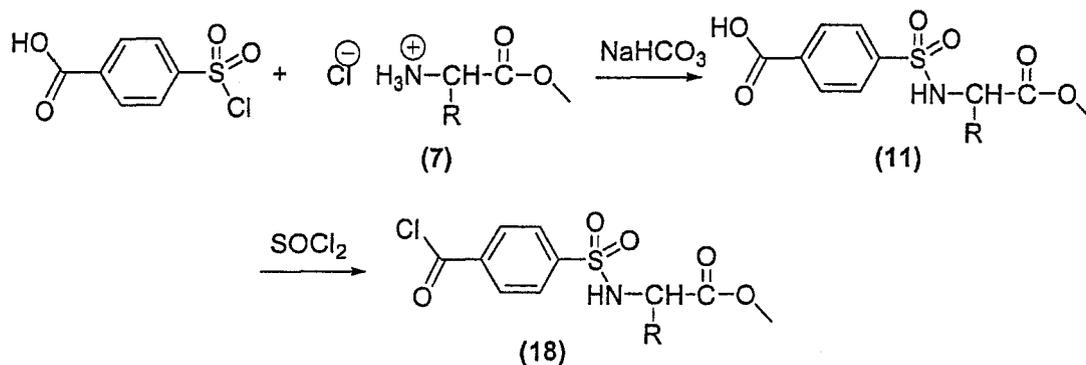
Les tentatives d'utilisation de la réaction de Stille pour accéder aux 2,5-diarylthiazoles se sont soldées par des échecs : la synthèse du 5-*paraméthoxyphénylthiazole* à partir de la *paraméthoxyacétophénone* ne donne que de faibles rendements en produit attendu ; l'atome de carbone en position 2 de ce 5-arylthiazole n'est pas métallé par le butyllithium. Nous nous sommes donc orientés vers une autre méthode de préparation où l'étape d'hétérocyclisation consiste à traiter par le pentasulfure de phosphore un β -cétamide (cette méthode s'apparente à la synthèse de Robinson-Gabriel^[13]) :



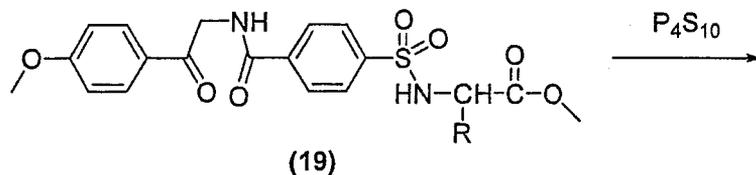
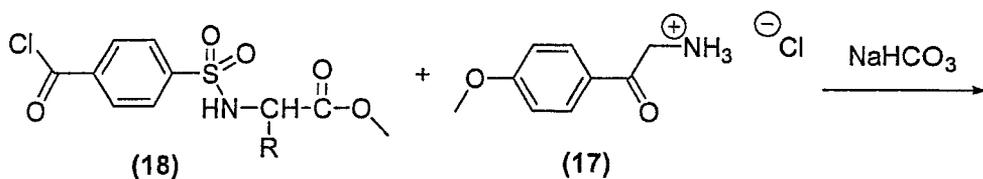
Le chlorhydrate de l'aminocétone (**17**) est préparé à partir de la bromocétone (**2**) et de diformylamidure^[14] de sodium (**15**) (ou d'urotropine^[15]) suivie d'une hydrolyse acido-catalysée. Le réactif (**15**) est obtenu à partir de méthanolate de sodium et de formamide^[16].



Le chlorure d'acide 4-carboxybenzènesulfonique commercial permet d'accéder aux différents acides *parasulfamoylbenzoïques* (11) par condensation avec les sels d'aminoesters (7) en présence d'hydrogénocarbonate de sodium^[17]. Ces acides sont transformés en leur chlorure (18) par le chlorure de thionyle.

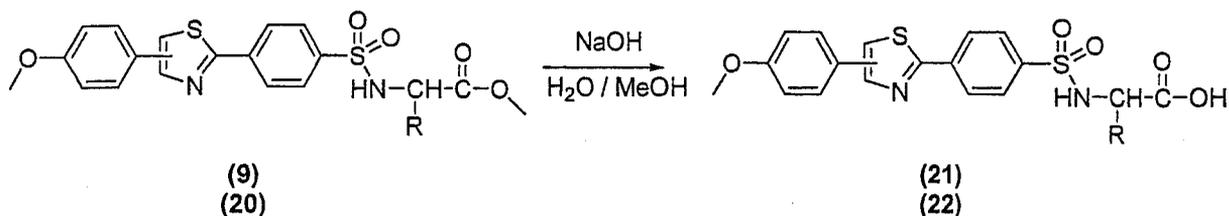


Enfin les différents chlorures de *parasulfamoylbenzoyle* (18) sont condensés avec le chlorhydrate de l'aminocétone (17) pour conduire aux β -cétamides (19) qui se cyclisent en 2,5-diarylthiazoles (20) sous l'action du pentasulfure de phosphore (l'emploi du réactif de Lawesson ne s'est pas avéré concluant).

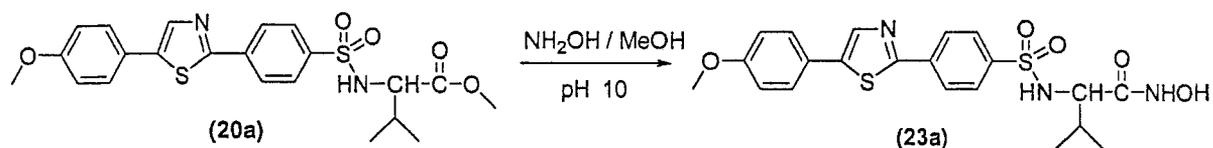


C. PASSAGE DES ESTERS AUX ACIDES CARBOXYLIQUES ET HYDROXAMIQUES CORRESPONDANTS

Les esters (9) et (20) sont saponifiés par la soude dans le méthanol ou le diméthylsulfoxyde^[18].



L'ester (20a) a été transformé en acide hydroxamique par réaction avec l'hydroxylamine en solution dans le méthanol^[19]. Toutefois, pour obtenir préférentiellement l'acide hydroxamique, sans observer de trace d'acide carboxylique, il est nécessaire de travailler à un pH basique^[20].



Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone 13 ont été enregistrés en solution dans le chloroforme-*d* ou le diméthylsulfoxyde-*d*₆ sur un appareil Bruker AC 300. Les points de fusion ont été déterminés sur un banc de cuivre et ne sont pas corrigés.

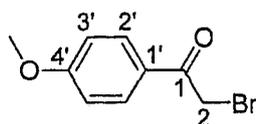
I. Tribromure de triméthylphénylammonium^[3]

19 mL (25,2 g, 0,2 mol) de sulfate de diméthyle sont ajoutés goutte à goutte à une solution de 26 mL (24,8 g, 0,2 mol) de diméthylaniline dans 75 mL de toluène. Le mélange réactionnel est porté à 45 °C sous agitation durant 2 heures puis refroidi. Les cristaux de sulfométhylate de triméthylphénylammonium sont filtrés, lavés avec 20 mL de toluène sec et séchés (48,0 g, rendement : 97,1 %).

On dissout 36,0 g (0,145 mol) de sulfométhylate de triméthylphénylammonium dans un mélange de 36 mL d'eau distillée et de 36 mL d'acide bromhydrique à 48 %, puis on verse goutte à goutte 9 mL de dibrome (28,0 g, 0,349 mol). Le mélange est abandonné sous agitation à température ambiante pendant 6 heures. Le solide orange obtenu est filtré puis recristallisé dans 60 mL d'acide acétique pour donner 37,5 g (0,099 mol) de tribromure de triméthylphénylammonium (rendement : 68 %).

II. 2-Bromo-4'-méthoxyacétophénone (2)^[3]

On ajoute, par petites portions, 10,0 g ($26,6 \cdot 10^{-3}$ mol) de tribromure de triméthylphénylammonium à 4,0 g ($26 \cdot 10^{-3}$ mol) de *paraméthoxyacétophénone* dissous dans 25 mL de tétrahydrofurane anhydre. Le mélange réactionnel est agité durant 20 minutes. Le dérivé bromé précipite par addition d'eau glacée ; il est filtré puis recristallisé dans 10 mL d'éthanol (4,28 g, rendement : 72 %).



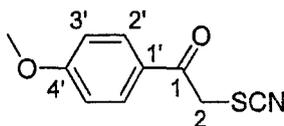
F = 68 °C (litt.^[3] 68,7 °C)

RMN ¹H (CDCl₃) : 3,85 (s, 3H, OCH₃) ; 4,37 (s, 2H, H-2) ; 6,92 (d, 2H, H-3', J = 8,8 Hz) ; 7,93 (d, 2H, H-2').

RMN ¹³C (CDCl₃) : 30,9 (C-2) ; 55,6 (OCH₃) ; 114,1 (C-3') ; 126,9 (C-1') ; 131,4 (C-2') ; 164,1 (C-4') ; 190,0 (C-1).

III. 4'-Méthoxy-2-thiocyanoacétophénone (3)^[21]

On porte à reflux sous agitation pendant deux heures un mélange de 15,0 g (0,065 mol) de 2-bromo-4'-méthoxyacétophénone et de 10,0 g (0,103 mol) de thiocyanate de potassium en solution dans 200 mL d'éthanol. Le solide cristallisé qui apparaît après refroidissement est filtré, lavé avec de l'eau distillée et séché dans un dessiccateur (13,28 g, rendement : 98 %).



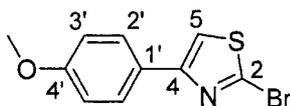
F = 124 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : 3,88 (s, 3H, OCH₃) ; 4,70 (s, 2H, H-2) ; 6,55 (d, 2H, H-3', J = 8,9 Hz) ; 7,90 (d, 2H, H-2').

RMN ¹³C (CDCl₃) : 42,9 (C-2) ; 55,7 (OCH₃) ; 112,3 (SCN) ; 114,3 (C-3') ; 126,9 (C-1') ; 130,1 (C-2') ; 164,8 (C-4') ; 184,2 (C-1).

IV. 2-Bromo-4-*paraméthoxyphényl*thiazole (4) ^[4]

On dissout 7,0 g (33.10^{-3} mol) de 4-méthoxy-2-thiocyanoacétophénone dans 200 mL d'éther éthylique anhydre puis, en refroidissant à l'aide d'un bain d'eau glacée, on fait barboter dans la solution un courant gazeux d'acide bromhydrique jusqu'à saturation complète, ce qui nécessite deux heures environ. Après une période de 2 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est neutralisé par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 10 %. La phase organique est décantée, la phase aqueuse est extraite par 30 mL d'éther. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium et la solution est concentrée sous pression réduite. Le 2-bromo-4-*paraméthoxyphényl*thiazole obtenu est purifié par recristallisation dans l'éthanol (5,48 g, rendement : 62 %).



F = 122 °C (litt. ^[4] : 135 °C)

RMN ¹H (CDCl₃) : 3,82 (s, 3H, OCH₃) ; 6,92 (d, 2H, H-3', J = 8,9 Hz) ; 7,23 (s, 1H, H-5) ; 7,77 (d, 2H, H-2').

RMN ¹³C (CDCl₃) : 55,3 (OCH₃) ; 114,1 (C-3') ; 114,3 (C-5) ; 126,2 (C-1') ; 127,6 (C-2') ; 135,6 (C-2) ; 155,6 (C-4) ; 159,9 (C-4').

V. 4-Bromobenzènesulfamide ^[22]

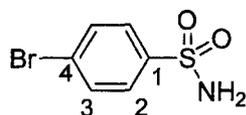
1 - Synthèse en phase solide

On porte trente minutes à 100 °C un mélange de 1,0 g ($3,91.10^{-3}$ mol) de chlorure de 4-bromobenzènesulfonyle et de 4,0 g (41.10^{-3} mol) de carbonate d'ammonium.

Après refroidissement, on ajoute 30 mL d'eau ; le précipité est filtré et recristallisé dans l'éthanol aqueux (0,6 g, rendement : 65 %).

2 -Synthèse en phase aqueuse

On porte à ébullition pendant 30 minutes un mélange de 5,0 g ($19 \cdot 10^{-3}$ mol) de chlorure de 4-bromobenzènesulfonyle et de 50 mL d'ammoniaque concentrée. Après refroidissement, on filtre le solide et on le lave avec 30 mL d'eau distillée. Par recristallisation dans l'éthanol aqueux, on obtient 2,91 g du sulfamide attendu (rendement : 65 %).



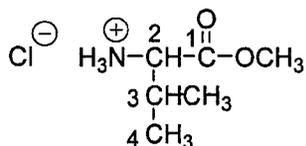
F = 170 °C

RMN ^1H (DMSO- d_6) : 7,48 (s, 2H, NH₂) ; 7,77 (m, 4H, H-2 et H-3).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) : 125,4 (C-4) ; 127,7 (C-2) ; 132,0 (C-3) ; 143,3 (C-1).

VI. Chlorhydrate de l'ester méthylique de la L-valine (7 a) ^[7]

A une suspension de 1,63 g ($14 \cdot 10^{-3}$ mol) de L-valine dans 25 mL de méthanol, sont ajoutés goutte à goutte 5 mL de chlorure de thionyle ($68 \cdot 10^{-3}$ mol) tout en refroidissant à 0 °C à l'aide d'un bain d'eau glacée. Le mélange réactionnel est ensuite porté à reflux pendant deux heures. Après refroidissement, le solvant et l'excès de chlorure de thionyle sont éliminés sous pression réduite. Le solide résiduel est lavé avec de l'éther éthylique anhydre puis séché. On obtient 2,29 g d'ester avec un rendement de 98 %.



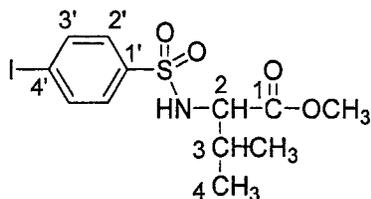
F = 120 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,07 (d, 6H, H-4, J = 6,8 Hz) ; 2,41 (m, 1H, H-3) ; 3,75 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 3,95 (m, 1H, H-2) ; 8,71 (s large, 3H, NH₃⁺).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 18,2 et 18,4 (C-4) ; 29,8 (C-3) ; 52,9 (OCH₃) ; 58,6 (C-2) ; 168,9 (C-1).

VII. 2-(4-Iodobenzènesulfonylamino)-3-méthylbutanoate de méthyle (8 a)

On ajoute sous agitation 3,0 mL de N-méthylmorpholine à un mélange de 1,75 g (5,78.10⁻³ mol) de chlorure de 4-iodobenzènesulfonyle, de 1,17 g (6,98.10⁻³ mol) de chlorhydrate de l'ester méthylique de L-valine et de 30 mL de dichlorométhane fraîchement distillé. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant deux heures, refroidi puis lavé successivement par 3 fois 10 mL d'acide chlorhydrique 1N, 10 mL d'une solution d'hydrogencarbonate à 10 % et 10 mL d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous vide. La recristallisation dans un mélange cyclohexane : dichlorométhane (1:2) du solide brut ainsi obtenu fournit 1,2 g de sulfamide (rendement : 52,3 %).



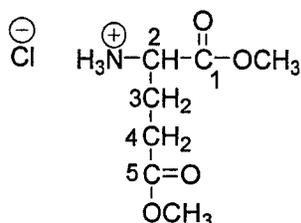
F = 96 °C

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,84 et 0,92 (2 d, 6H, H-4, $J = 6,8$ Hz) ; 2,01 (m, 1H, H-3) ; 3,45 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 3,71 (q, 1H, H-2, $J = 5$ Hz) ; 5,33 (d, 1H, NH, $J = 10,1$ Hz) ; 7,52 (d, 2H, H-3', $J = 8,6$ Hz) ; 7,82 (d, 2H, H-2').

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 17,5 et 19,0 (C-4) ; 31,6 (C-3) ; 52,3 (OCH_3) ; 61,1 (C-2) ; 100,0 (C-4') ; 128,7 (C-2') ; 138,2 (C-3') ; 139,4 (C-1') ; 171,6 (C-1).

VIII. Chlorhydrate du diester méthylique de l'acide L-glutamique (7 b)^[23]

On verse goutte à goutte à 0°C , 6 mL ($82 \cdot 10^{-3}$ mol) de chlorure de thionyle dans une solution de 2,95 g ($20 \cdot 10^{-3}$ mol) d'acide L-glutamique dans 50 mL de méthanol absolu. Le mélange est porté à reflux pendant deux heures puis le solvant et l'excès de chlorure de thionyle sont éliminés sous vide. On obtient un liquide visqueux, qui précipite dans l'éther ; la masse est filtré et séché (3,28 g, rendement : 77,5 %).

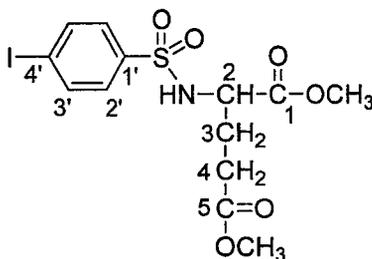


RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) : 2,05 (m, 2H, H-3) ; 2,48 (m, 2H, H-4) ; 3,55 et 3,67 (2s, 6H, 2 CO_2CH_3) ; 3,97 (m, 1H, H-2) ; 8,83 (m, 3H, NH_3^+).

RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) : 24,9 (C-3) ; 28,9 (C-4) ; 51,2 et 51,4 (2 OCH_3) ; 52,7 (C-2) ; 169,0 et 172,0 (C-1 et C-5).

IX. 2-(4-Iodobenzènesulfonylamino)pentanedioate de diméthyle (8 b)

Préparé de la même façon que le composé (8a). On obtient après recristallisation dans un mélange cyclohexane : dichlorométhane (1:2) 4,09 g de sulfamide à partir de 3,96 g ($13 \cdot 10^{-3}$ mol) de chlorure de 4-iodobenzènesulfonyle (rendement : 71 %).



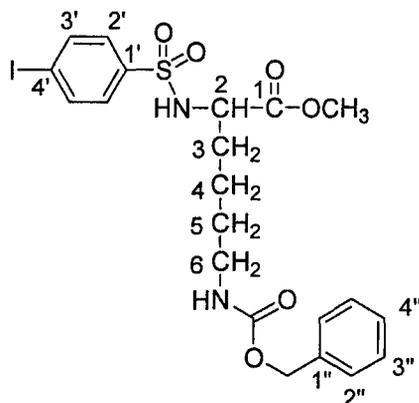
F = 134 °C

RMN ^1H (CDCl_3) : 2,00 (m, 2H, H-3) ; 2,42 (m, 2H, H-4) ; 3,50 et 3,65 (2 s, 6H, 2 CO_2CH_3) ; 3,95 (m, 1H, H-2) ; 5,60 (d, 1H, NH) ; 7,52 (d, 2H, H-3', J = 8,6 Hz) ; 7,82 (d, 2H, H-2').

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 28,0 et 29,4 (C-3 et C-4) ; 52,8 et 52,9 (2 OCH_3) ; 54,9 (C-2) ; 100,3 (C-4') ; 128,5 (C-2') ; 138,3 (C-3') ; 139,2 (C-1') ; 171,5 et 172,9 (C-1 et C-5).

X. 6-Benzyloxycarbonylamino-2-(4-iodobenzènesulfonylamino)hexanoate de méthyle (8 c)

Préparé de la même façon que le composé (8a). On obtient après recristallisation dans un mélange cyclohexane : dichlorométhane (1:2) 1,9 g de sulfamide (rendement : 55 %).



F = 104 °C

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,40 (m, 2H, H-4) ; 1,65 et 1,90 (2 m, 4H, H-3 et H-5) ; 3,20 (m, 2H, H-6) 3,47 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 3,89 (m, 1H, H-2) ; 4,90 (m, 1H, NH) ; 5,08 (s, 2H, OCH_2Ph) ; 5,60 (m, 1H, NH) ; 7,33 (m, 5H, C_6H_5) ; 7,51 (d, 2H, H-3', J = 8,3 Hz) ; 7,81 (d, 2H, H-2').

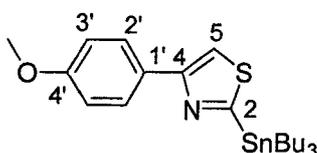
RMN ^{13}C (CDCl_3) : 21,9 (C-4) ; 29,1 et 32,5 (C-3 et C-5) ; 40,4 (C-6) ; 52,5 (OCH_3) ; 55,5 (C-2) ; 66,6 (OCH_2Ph) ; 100,1 (C-4') ; 128,1 ; 128,5 et 128,6 (C-2', C-2'', C-3'' et C-4'') ; 136,5 (C-1'') ; 138,2 (C-3') ; 139,4 (C-1') ; 156,5 (CO uréthane) ; 171,9 (C-1).

XI Dichlorobis(triphénylphosphane)palladium (II) ^[24]

0,28g ($1,06 \cdot 10^{-3}$ mol) de triphénylphosphane sont ajoutés à un mélange de 0,043g ($1,01 \cdot 10^{-3}$ mol) de chlorure de lithium et de 0,09 g ($5,08 \cdot 10^{-4}$ mol) de chlorure de palladium(II) dissous dans 2 mL de méthanol absolu. Le mélange réactionnel est agité sous atmosphère d'azote et chauffé à l'aide d'un bain d'eau chaude jusqu'à ce que la totalité du triphénylphosphane ait réagi pour former un précipité jaune. Le mélange est refroidi ; le solide est filtré, lavé par 2 mL de méthanol absolu et séché . On obtient 1,37 g de sel (rendement : 95 %).

XII. 4-Paraméthoxyphényl-2-tributylstannylthiazole (5)

On introduit dans 20 mL d'éther éthylique anhydre refroidis à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et sous atmosphère d'azote, 5,0 mL (8.10^{-3} mol) d'une solution de n-butyllithium 1,6 M dans l'hexane. Puis on ajoute goutte à goutte une solution de 1,35 g (5.10^{-3} mol) de 2-bromo-4-paraméthoxyphénylthiazole dans 80 mL d'éther anhydre ; après une heure d'agitation dans ces conditions, on ajoute goutte à goutte une solution de 2,6 g ($7,68.10^{-3}$ mol) de chlorure de tributylétain dans 10 mL d'éther anhydre. Le mélange réactionnel est agité à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant une heure puis à température ambiante pendant deux heures. Après addition de 60 mL d'eau distillée, la phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite par 20 mL d'éther. Les phases étherées sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et filtrées. Par concentration de la solution, on obtient un liquide coloré .



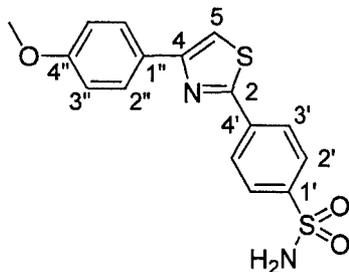
RMN ^1H (CDCl_3) : 0,70-1,90 (m, 27H, $-\text{Sn}(\text{Bu})_3$) ; 3,84 (s, 3H, OCH_3) ; 6,95 (d, 2H, H-3', $J = 8,5$ Hz) ; 7,52 (s, 1H, H-5) ; 7,92 (d, 2H, H-2').

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 11,2 (CH_3 de Bu) ; 13,7 ; 27,2 et 29,0 (CH_2 de Bu) ; 55,2 (OCH_3) ; 113,9 (C-3') ; 114,1 (C-5) ; 127,7 (C-1') ; 127,9 (C-2') ; 158,2 (C-4) ; 159,3 (C-4') ; 173,6 (C-2).

XIII. 4-[4-(4-Méthoxyphényl)thiazol-2-yl]benzènesulfamide (9d)

Au 4-paraméthoxyphényl-2-tributylstannylthiazole ainsi préparé, sont ajoutés successivement 50 mL de diméthylformamide fraîchement distillé, 1,18 g (5.10^{-3} mol) de 4-bromobenzènesulfamide et 0,175 g de dichlorobis(triphénylphosphane) palladium (II). Le mélange réactionnel est porté à $68\text{ }^{\circ}\text{C}$ (température du bain) sous atmosphère d'azote pendant 24 heures. Le résidu obtenu après concentration est

traité par 5 mL de chloroforme. Le solide jaune est filtré et séché sous vide; on obtient 0.36 g de diarylthiazole (rendement : 20 %).



F = 220 °C

RMN ^1H (DMSO- d_6) : 3,81 (s, 3H, OCH₃) ; 7,04 (d, 2H, H-3'', J = 8,3 Hz) ; 7,50 (s, 1H, H-5) ; 7,98 (m, 4H, H-2' et H-2'') ; 8,12 (s, 2H, NH₂) ; 8,20 (d, 2H, H-3', J = 8,8 Hz).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) : 55,1 (OCH₃) ; 113,8 (C-5) ; 114,1 (C-3'') ; 126,4 / 126,5 / 126,6 et 127,5 (C-2', C-2'', C-1'' et C-3') ; 135,7 (C-1') ; 145,1 (C-4') ; 155,5 (C-4) ; 159,3 (C-4'') ; 165,0 (C-2).

XIV. 2-{4-[4-(4-Méthoxyphényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonylamino}-3-méthylbutanoate de méthyle (9 a)

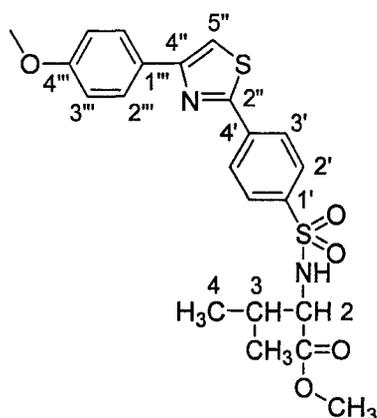
1- Par la réaction de Stille

Au 2-tributylstannyl-4-méthoxyphénylthiazole préparé au départ de 1,35 g ($5 \cdot 10^{-3}$ mol) de 2-bromo-4-*paraméthoxyphényl*thiazole, sont successivement ajoutés 40 mL de diméthylformamide anhydre, 1,35 g ($3,4 \cdot 10^{-3}$ mol) de 2-[[4-iodobenzènesulfonyl]amino]-3-méthylbutanoate de méthyle et 0,175 g de dichlorobis(triphénylphosphane)palladium (II).

Le mélange réactionnel est porté à 68°C (température du bain) sous atmosphère d'azote pendant 8 heures. Le solide obtenu après concentration puis addition de 5 mL de méthanol est filtré (rendement brut : 50 %). La recristallisation dans un mélange 50 : 50 acétone-cyclohexane fournit 0,26 g de 2,4-diarylthiazole.

2- Par la réaction de Hantzsch

On introduit dans 20 mL d'éthanol 2,29 g ($10 \cdot 10^{-3}$ mol) de 2-bromo-4'-méthoxyacétophénone et 2,40 g ($7,3 \cdot 10^{-3}$ mol) de 3-méthyl-2-(4-thiocarbamoylbenzènesulfonylamino)butanoate de méthyle. Le mélange est porté à reflux pendant 3 heures. Le précipité obtenu par refroidissement dans la glace est filtré et lavé avec 10 mL d'éthanol. Le solide est repris dans le chloroforme et la solution est séchée sur sulfate de magnésium. Après concentration, le résidu est recristallisé dans un mélange 50 : 50 acétone-cyclohexane pour conduire à 1,68 g de diarylthiazole (rendement : 50 %.)



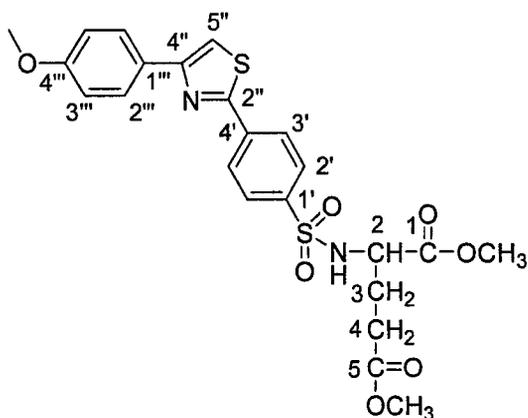
F = 212 °C

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,84 et 0,92 (2 d, 6H, H-4, J = 6,8 Hz) ; 2,01 (m, 1H, H-3) ; 3,45 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 3,71 (m, 1H, H-2) ; 3,85 (s, 3H, OCH_3 éther) ; 5,25 (d, 1H, NH, J = 9,8 Hz) ; 6,99 (d, 2H, H-3''', J = 8,4 Hz) ; 7,42 (s, 1H, H-5'') ; 7,90 (m, 4H, H-2' et H-2'') ; 8,10 (d, 2H, H-3', J = 8,3 Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 17,3 et 18,9 (C-4) ; 31,6 (C-3) ; 52,6 (OCH_3 ester) ; 55,3 (OCH_3 éther) ; 61,1 (C-2) ; 112,3 (C-5'') ; 114,1 (C-3''') ; 126,8 / 127,8 et 128,1 (C-2', C-2'' et C-3') ; 128,5 (C-1''') ; 137,7 (C-1') et 140,3 (C-4') ; 156,8 (C-4'') ; 159,9 (C-4''') ; 165,1 (C-2'') ; 171,6 (C-1).

XV. 2-{4-[4-(4-Méthoxyphényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonylamino}pentanedioate de diméthyle (9 b)

Préparé de la même façon que le composé (9a). Le résidu obtenu (rendement brut : 75 %) après concentration est dissous dans 5 mL de dichlorométhane ; on effectue une flash-chromatographie sur colonne de silice, concentre l'éluat et recristallise le résidu dans un mélange 50 : 50 acétone-cyclohexane pour conduire à 0,9 g de produit.



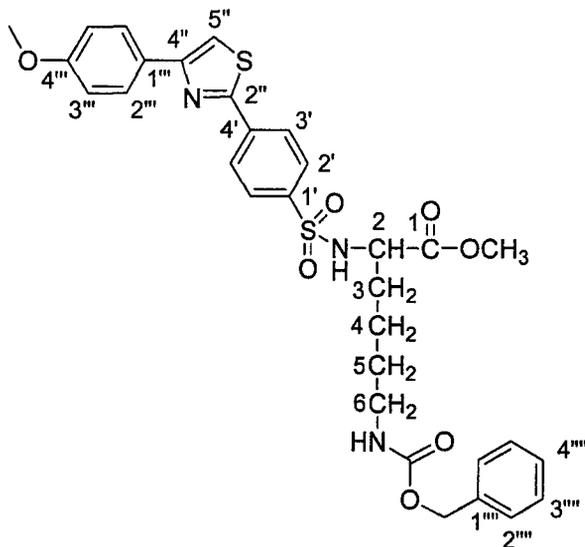
F = 114 °C

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,90 et 2,12 (2 m, 2H, H-3) ; 2,47 (m, 2H, H-4) ; 3,50 et 3,65 (2 s, 6H, 2 CO_2CH_3) ; 3,84 (s, 3H, Ar- OCH_3) ; 4,03 (m, 1H, H-2) ; 5,48 (d, 1H, NH, J = 8,9 Hz) ; 6,96 (d, 2H, H-3''', J = 8,9 Hz) ; 7,41 (s, 1H, H-5'') ; 7,89 (m, 4H, H-2' et H-2''') et 8,13 (d, 2H, H-3', J = 8,6 Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 29,2 et 29,4 (C-3 et C-4) ; 51,9 et 52,8 (2 OCH_3 ester) ; 54,9 (C-2) ; 55,4 (OCH_3 éther) ; 112,4 (C-5'') ; 114,2 (C-3''') ; 126,8 , 127,7 et 128,1 (C-2', C-3' et C-2''') ; 128,6 (C-1''') ; 137,6 (C-1') ; 140,3 (C-4') ; 156,8 (C-4'') ; 159,9 (C-4''') ; 165,1 (C-2'') ; 171,5 et 172,9 (C-1 et C-5).

XVI. 6-Benzyloxycarbonylamino-2-{4-[4-(4-méthoxyphényl)thiazol-2-yl]}benzènesulfonylamino}hexanoate de méthyle (9 c)

Préparé de la même façon que le composé (9a). Le résidu obtenu (rendement brut : 75 %) après concentration est dissous dans 5 mL de dichlorométhane ; l'addition d'éther de pétrole fait précipiter le diarylthiazole que l'on filtre et sèche (1,78 g, rendement : 71,4 %).



F = 112 °C

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,4 – 1,9 (m, 6H, H-4, H-5 et H-6) ; 3,13 (m, 2H, H-3) ; 3,47 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 3,84 (s, 3H, OCH_3 éther) ; 3,92 (m, 1H, H-2) ; 4,91 (m, 1H, NH) ; 5,07 (s, 2H, OCH_2Ph) ; 5,60 (m, 1H, NH) ; 6,95 (d, 2H, H-3''', $J = 8,8$ Hz) ; 7,33 (m, 5H, C_6H_5) ; 7,45 (s, 1H, H-5'') ; 7,95 (m, 4H, H-2' et H-2''') ; 8,12 (d, 2H, H-3', $J = 8,5$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 22,0 (C-4) ; 29,2 et 32,6 (C-3 et C-5) ; 40,4 (C-6) ; 52,6 (OCH_3 ester) ; 55,4 (C-2) ; 55,6 (OCH_3 éther) ; 66,6 (CH_2Ph) ; 112,4 (C-5'') ; 114,2 (C-3''') ; 126,9 , 127,8 , 127,9 , 128,1 et 128,5 (C-2', C-3', C-1''', C-2''', C-2''', C-3'''' et C-4''') ; 136,6 (C-1''') 137,6 (C-1') ; 140,4 (C-4') ; 156,6 (CO uréthane) ; 156,8 (C-4'') ; 160,0 (C-4''') ; 165,2 (C-2'') ; 172,0 (C-1).

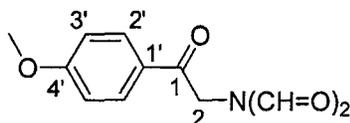
XVII. Diformylamidure de sodium (15) ^[16]

On ajoute progressivement 11,75 g (0,51 mol) de sodium à 150 mL de méthanol anhydre refroidis à 0°C. Lorsque tout le sodium a été consommé, on additionne 45,0 g (1 mol) de formamide puis on agite le mélange réactionnel durant une heure à température ambiante. Le solide obtenu après concentration est lavé à l'éther, filtré et séché ; on obtient 49,0 g de produit (rendement : 98 %).

F = 190 °C

XVIII. 1-(4-Méthoxyphényl)-2-N,N-diformylaminoéthanone (16)

On agite à température ambiante pendant trois heures un mélange de 12 mL d'acétonitrile, 2,98 g ($13 \cdot 10^{-3}$ mol) de 2-bromo-4'-méthoxyacétophénone et 1,71 g ($18 \cdot 10^{-3}$ mol) de diformamidure de sodium, puis on chauffe à 70 °C. On filtre à chaud le bromure de sodium formé, que l'on lave avec 10 mL d'acétonitrile chaud. Après concentration, le résidu précipite par refroidissement dans la glace pour fournir 2,75 g de produit (rendement : 96 %).



F = 64 °C (litt. ^[14] : 97-98 °C)

RMN ¹H (CDCl₃) : 3,84 (s, 3H, OCH₃) ; 5,00 (s, 2H, H-2) ; 6,92 (d, 2H, H-3', J = 8,7 Hz) ; 7,90 (d, 2H, H-2') ; 9,00 (s, 2H, CH=O).

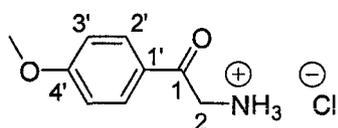
RMN ¹³C (CDCl₃) : 44,4 (C-2) ; 55,5 (OCH₃) ; 114,0 (C-3') ; 127,2 (C-1') ; 130,4 (C-2') ; 163,8 (2 CH=O) ; 164,2 (C-4') ; 188,3 (C-1).

XIX. Chlorure de 2-(4-méthoxyphényl)-2-oxoéthylammonium (17)**1- A partir de la 1-(4-méthoxyphényl)-2-N,N-diformylaminoéthanone (16)**

On agite durant deux jours à température ambiante un mélange de 4,83 g ($21 \cdot 10^{-3}$ mol) de 1-(4-méthoxyphényl)-2-N,N-diformylaminoéthanone, 5,4 mL d'acide chlorhydrique 12M et 60 mL de méthanol. Après concentration, le solide est lavé à l'éther anhydre, filtré et séché pour conduire à 3,89 g de produit (rendement : 92 %).

2- A partir de la 2-bromo-4'-méthoxyacétophénone (2)

On porte à 48°C pendant quatre heures 9,5 g de 2-bromo-4'-méthoxyacétophénone et 6,5 g d'urotropine en solution dans 30 mL de chloroforme. Le précipité est filtré et dispersé dans 100 mL d'éthanol avec 16 mL d'une solution d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange est agité à température ambiante pendant 48 heures puis l'insoluble est écarté. Après concentration, le résidu est filtré, lavé avec de l'éther, puis finalement recristallisé dans l'éthanol. On récupère 4,61g de produit (rendement : 56 %)



F = 202 °C (litt.^[14]: 200 - 201 °C)

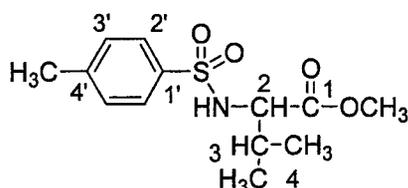
RMN ¹H (DMSO-*d*₆) : 3,84 (s, 3 H, O-CH₃) ; 4,50 (m, 2H, H-2) ; 7,04 (d, 2 H, H-3', J = 8,5 Hz) ; 7,95 (d, 2H, H-2') ; 8,50 (m, 3H, NH₃⁺).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) : 44,2 (C-2) ; 55,7 (OCH₃) ; 114,1 (C-3') ; 126,5 (C-1') ; 130,6 (C-2') ; 164,09 (C-4') ; 190,9 (C-1).

XX. 3-Méthyl-2-(4-méthylbenzènesulfonylamino)butanoate de méthyle (10a)

[25]

On dissout dans 25 mL de dichlorométhane 1,17 g ($7,00 \cdot 10^{-3}$ mol) du chlorhydrate de l'ester méthylique de la L-valine puis on ajoute 1,14 g ($5,98 \cdot 10^{-3}$ mol) de chlorure de *paratoluènesulfonyle* et 3 mL de N-méthylmorpholine. Le mélange est porté à reflux, sous agitation, pendant deux heures. Après refroidissement, la phase organique est décantée, lavée par trois fois 10 mL d'une solution 1M d'acide chlorhydrique, neutralisée par une solution d'hydrogénocarbonate à 10 %, lavée à l'eau et séchée sur sulfate de magnésium. Après concentration, on obtient 1,69 g de sulfamide (rendement : 99 %).



F = 79 °C

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,83 et 0,91 (2 d, 6H, H-4, J = 6,8 Hz) ; 1,97 (m, 1H, H-3) ; 2,37 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C-Ar}$) ; 3,40 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 3,69 (m, 1H, H-2) ; 5,24 (d, 1H, NH, J = 10,0 Hz) ; 7,25 (d, 2H, H-3', J = 8,2 Hz) ; 7,68 (d, 2H, H-2').

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 17,5 et 18,9 (C-4) ; 21,5 ($\text{H}_3\text{C-Ar}$) ; 31,6 (C-3) ; 52,1 (OCH_3) ; 61,1 (C-2) 127,3 et 129,5 (C-2' et C-3') ; 136,7 (C-4') ; 143,6 (C-1') ; 171,8 (C-1).

XXI. Acide 4-(1-méthoxycarbonyl-2-méthylpropylsulfamoyl)benzoïque (11 a)

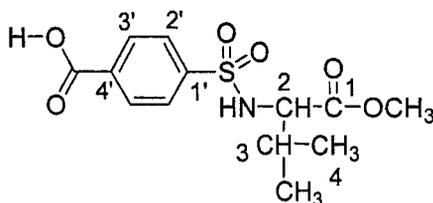
[17]

1- A partir du 3-méthyl-2-(4-méthylbenzènesulfonyle)butanoate de méthyle (10a)

On porte à reflux durant une heure un mélange de 1,8 g ($6,3 \cdot 10^{-3}$ mol) de 3-méthyl-2-(4-méthylbenzènesulfonyle)butanoate de méthyle, 2,0 g ($12,5 \cdot 10^{-3}$ mol) de permanganate de potassium, 10 mL d'eau et de 5 mL de pyridine. Le dioxyde de manganèse formé est éliminé par filtration à chaud et lavé avec 10 mL d'eau chaude. Le solide obtenu après concentration du filtrat est dissous en quasi-totalité dans une solution à 5 % d'hydrogencarbonate de sodium ; l'insoluble est écarté. La solution est acidifiée au moyen d'une solution d'acide chlorhydrique 6M. Le précipité est filtré et séché : on obtient ainsi 0,34 g de produit (rendement : 17 %).

2- A partir du chlorure d'acide 4-carboxybenzènesulfonique

On introduit successivement dans 100 mL d'eau, 0,83 g ($5,00 \cdot 10^{-3}$ mol) du chlorhydrate de l'ester méthylique de la valine, 1,5 g de bicarbonate de sodium puis après dissolution 0,9 g ($4,08 \cdot 10^{-3}$ mol) de chlorure d'acide 4-carboxybenzènesulfonique. Le mélange réactionnel est agité pendant trois heures à température ambiante. Un solide blanc apparaît après ajout de 5 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 12M. Le précipité est filtré puis dissous dans l'éther. La solution est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée. On obtient 0,9 g de produit. (rendement : 63 %)



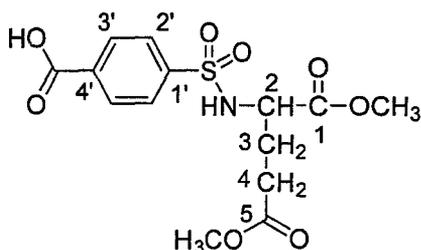
F = 212 °C

RMN ^1H (DMSO- d_6) : 0,77 et 0,79 (2 d, 6H, H-4, J = 6,4 Hz) ; 1,90 (m, 1H, H-3) ; 3,33 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 3,59 (m, 1H, H-2) ; 7,85 (d, 2H, H-3', J = 8 Hz) ; 8,09 (d, 2H, H-2') ; 8,47 (d, 1H, NH, J = 9 Hz) ; 10,29 (m, 1 H, CO₂H).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) : 18,0 et 18,7 (C-4) ; 30,4 (C-3) ; 51,5 (OCH₃ ester) ; 61,4 (C-2) ; 126,7 et 129,8 (C-2' et C-3') ; 134,1 (C-4') ; 144,4 (C-1') ; 166,2 (CO₂H) ; 170, 9 (C-1).

XXII. 2-(4-Carboxybenzènesulfonylamino)pentanedioate de diméthyle (11 b)

Préparé à partir de chlorure d'acide 4-carboxybenzènesulfonique de la même façon que le composé (11a). Le précipité obtenu en milieu acide est filtré et dissous dans 100 mL d'acétate d'éthyle. La solution est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. On obtient 0,66 g de produit (rendement : 49 %).



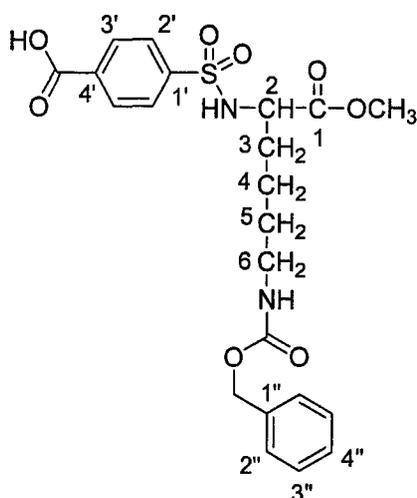
F = 155°C

RMN ^1H (DMSO- d_6) : 1,69 et 1,89 (2m, 2H, H-3) ; 2,26 (m, 2H, H-4) ; 3,38 et 3,50 (2s, 6H, CO₂CH₃) ; 3,89 (m, 1H, H-2) ; 7,83 (d, 2H, H-3', J = 8,3 Hz) ; 8,08 (d, 2H, H-2') ; 8,56 (d, 1H, NH, J = 6 Hz).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) : 26,7 et 26,8 (C-3 et C-4) ; 51,2 et 51,8 (2 OCH₃ ester) ; 54,5 (C-2) ; 126,6 et 129,9 (C-2' et C-3') ; 134,0 (C-4') ; 144,4 (C-1') ; 166,1 (COOH) ; 171,0 et 172,1 (C-1 et C-5).

XXIII. Acide 4-(5-benzyloxycarbonylamino-1-méthoxycarbonyl)pentylsulfamoyl benzoïque (11 c)

Préparé à partir de chlorure d'acide 4-carboxybenzènesulfonique, de la même façon que le composé (11a), dans 100 mL d'un mélange tétrahydrofurane-eau (5 : 1). Le précipité obtenu en milieu acide est filtré et dissous dans 100 mL d'acétate d'éthyle. La solution est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. On obtient 0,93 g de produit (rendement : 48 %).



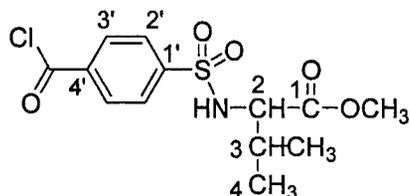
F = 185 °C

RMN ^1H (DMSO- d_6) : 1,00-1,60 (m, 6H, H-3, H-4 et H-5) ; 2,89 (m, 2H, H-6) ; 3,34 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 3,60 (m, 1H, NH) ; 3,77 (m, 1H, H-2) ; 4,98 (s, 2H, OCH_2Ph) ; 7,31 (m, 5H, C_6H_5) ; 7,85 (d, 2H, H-3', J = 7,8 Hz) ; 8,10 (d, 2H, H-2') ; 8,50 (m, 1H, NH).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) : 22,1 (C-4) ; 28,5 et 31,3 (C-3 et C-5) ; 51,6 (OCH_3) ; 55,4 (C-2) ; 65,0 (OCH_2Ph) ; 126,7 et 129,9 (C-2' et C-3') ; 127,6 et 128,3 (C-2'', C-3'' et C-4'') ; 134,0 (C-4') ; 137,2 (C-1'') ; 144,5 (C-1') ; 156,0 (CO uréthane) ; 166,2 (COOH) ; 171,4 (C-1).

XXIV. 2-(4-Chlorocarbonylbenzènesulfonylamino)-3-méthylbutanoate de méthyle (12 a)

On introduit dans 100 mL de dichlorométhane 2,44 g ($9,07 \cdot 10^{-3}$ mol) d'acide 4-(1-méthoxycarbonyl-2-méthylpropylsulfamoyl)benzoïque puis 10 mL de chlorure de thionyle. On porte le mélange réactionnel à reflux pendant deux heures. Après concentration, on isole 2,6 g de chlorure d'acide (rendement : 86 %).



F = 82 °C

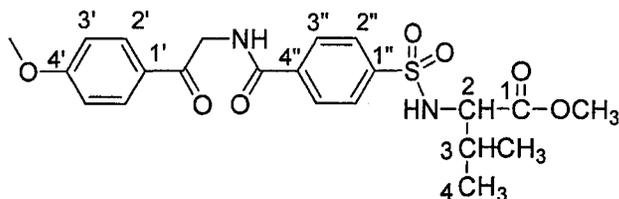
RMN ^1H (CDCl_3) : 0,85 et 0,95 (2 d, 4H, H-4, J = 6,8 Hz) ; 2,05 (m, 1H, H-3) ; 3,47 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 3,82 (m, 1H, H-2) ; 5,56 (d, 1H, NH, J = 9,5 Hz) ; 7,97 (d, 2H, H-3', J = 7,9 Hz) ; 8,21 (d, 2H, H-2').

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 17,4 et 19,0 (C-4) ; 31,6 (C-3) ; 52,5 (OCH_3 ester) ; 61,3 (C-2) ; 127,8 et 131,7 (C-2' et C-3') ; 136,5 (C-4') ; 145,9 (C-1') ; 167,4 (COCl) ; 171,5 (C-1).

XXV. 2-[4-[2-(4-Méthoxyphényl)-2-oxoéthylcarbamoyl]benzènesulfonyl amino]-3-méthylbutanoate de méthyle (19a)

On introduit dans 25 mL de toluène 2,50 g ($12,4 \cdot 10^{-3}$ mol) de chlorure de 2-(4-méthoxyphényl)-2-oxoéthylammonium et 1,75 g ($5,24 \cdot 10^{-3}$ mol) de 2-[(4-chlorocarbonylbenzènesulfonyl)amino]-3-méthylbutanoate de méthyle. On refroidit le mélange dans un bain d'eau glacée puis on ajoute, sous vive agitation, 15 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Le mélange biphasique

est agité pendant une heure puis filtré. Le solide est lavé avec de l'eau distillée puis séché. On obtient 2,17 g du produit (rendement : 90 %).



F = 200 °C

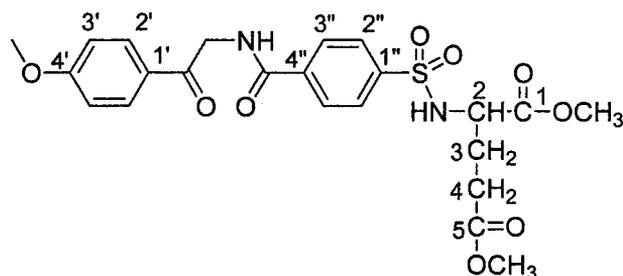
RMN ^1H (DMSO d_6) : 0,78 (m, 6H, H-4) ; 1,90 (m, 1H, H-3) ; 3,34 (s, 3H, CO_2CH_3 ester); 3,60 (m, 1H, H-2) ; 3,83 (s, 3H, OCH_3 éther) ; 4,74 (d, 2H, CH_2N , J = 5,6 Hz) ; 7,06 (d, 2H, H-3', J = 8,5 Hz) ; 7,86 (d, 2H, H-2'', J = 8,3 Hz) ; 8,03 (m, 4H, H-2' et H-3'') ; 9,09 (m, 1H, NH).

RMN ^{13}C (DMSO d_6) : 18,1 et 18,7 (C-4) ; 30,4 (C-3) ; 46,1 (CH_2NH) ; 51,5 (OCH_3 ester); 55,5 (OCH_3 éther) ; 61,5 (C-2) ; 114,0 (C-3') ; 126,8 et 127,9 (C-2'' et C-3'') ; 130,2 (C-2') ; 133,2 (C-1') ; 137,2 (C-4'') ; 145,3 (C-1'') ; 163,4 et 165,5 (NHCOAr et C-4') ; 171,1 (C-1) ; 193,2 (ArCOCH_2).

XXVI. 2-{4-[2-(4-Méthoxyphényl)-2-oxoéthylcarbamoyl]benzènesulfonylamino} pentanedioate de diméthyle (19b)

On introduit dans 100 mL de dichlorométhane 3,24 g ($9,05 \cdot 10^{-3}$ mol) de 2-(4-carboxybenzènesulfonylamino)pentanedioate de diméthyle puis 10 mL de chlorure de thionyle. On porte le mélange réactionnel à reflux pendant deux heures. Après concentration, on dilue dans 100 mL de toluène et ajoute 3,20 g ($16 \cdot 10^{-3}$ mol) de chlorure de 2-(4-méthoxyphényl)-2-oxoéthylammonium. Le mélange est refroidi dans un bain d'eau glacée puis on ajoute, sous vive agitation, 15 mL d'une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium. Le mélange biphasique est agité pendant

une heure puis filtré. Le solide est lavé avec de l'eau distillée puis séché. On obtient 7,96 g de produit (rendement : 88 %).



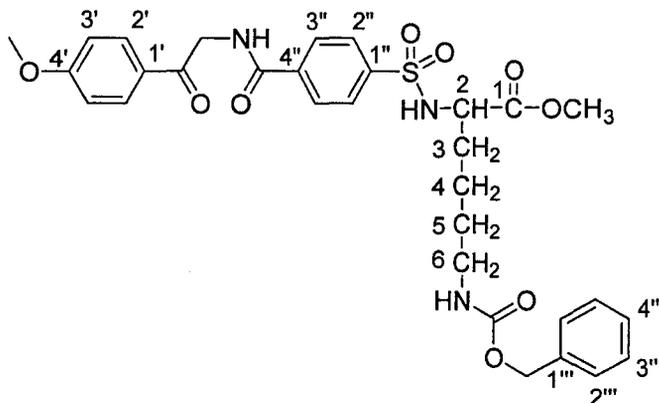
F = 170°C

RMN ^1H (DMSO- d_6) : 1,70 et 1,88 (2m, 2H, H-3) ; 2,29 (m, 2H, H-4) ; 3,39 et 3,51 (2s, 6H, CO_2CH_3) ; 3,73 (m, 1H, H-2) ; 3,84 (s, 3H, OCH_3 éther) ; 4,75 (s, 2H, CH_2N) ; 6,75 (s, 1H, NHCO) ; 7,05 (d, 2H, H-3', J = 8,5 Hz) ; 7,81 (d, 2H, H-2'', J = 8,4 Hz) ; 8,03 (m, 4H, H-2' et H-3'') ; 9,11 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) : 32,5 et 34,5 (C-3 et C-4) ; 56,8 et 57,3 (2 OCH_3 ester) ; 60,2 (OCH_3 éther) ; 119,5 (C-3') ; 131,9 (C-2') ; 133,4 (C-2'' et C-3'') ; 135,7 (C-1' et C-4'') ; 142,6 (C-1'') ; 163,5 et 165,6 (NHCOAr et C-4') ; 171,6 et 172,2 (C-1 et C-5) ; 193,2 (ArCOCH_2).

XXVII. 6-Benzyloxycarbonylamino-2-{4-[2-(4-méthoxyphényl)-2-oxoéthylcarbamoyl] benzènesulfonylamino}hexanoate de méthyle (19c)

Préparé de la même façon que le composé (19b). On obtient 4,87 g du produit attendu (rendement : 86 %).



F = 160°C

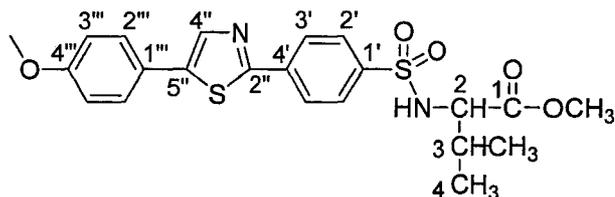
RMN ^1H (DMSO- d_6) : 1,28 et 1,54 (m, 6H, H-4 H-3 et H-5) ; 2,90 (m, 2H, H-6) ; 3,35 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 3,79 (m, 1H, H-2) ; 3,83 (s, 3H, OCH_3 éther) ; 4,74 (m, 2H, CH_2N) ; 4,98 (s, 2H, OCH_2Ph) ; 7,05 (d, 2H, H-3', J = 8,4 Hz) ; 7,32 (m, 5H, C_6H_5) ; 7,85 (d, 2H, H-2'', J = 8,4 Hz) ; 8,04 (m, 4H, H-2' et H-3'') ; 9,06 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) : 22,1 (C-4) ; 28,6 et 31,4 (C-3 et C-5) ; 46,1 (CH_2NH) ; 51,7 (OCH_3 ester) ; 55,5 (C-2 et OCH_3 éther) ; 65,1 (OCH_2Ph) ; 114,0 (C-3') ; 126,5 / 127,7 / 127,9 et 128,3 (C-2'', C-3'', C-2''', C-3''' et C-4''') ; 130,2 (C-2') ; 137,2 et 137,3 (C-1', C-1''' et C-4'') ; 143,2 (C-1'') ; 156,1 (CO uréthane) ; 163,4 et 165,5 (NHCOAr et C-4') ; 171,5 (C-1) ; 193,2 (ArCOCH_2).

XXVIII. 2-{4-[5-(4-Méthoxyphényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonylamino}-3-méthylbutanoate de méthyle (20 a)

On ajoute à 20 mL de pyridine, 1,5 g ($3,24 \cdot 10^{-3}$ mol) de 2-{4-[2-(4-méthoxyphényl)-2-oxoéthyl]carbamoyle]benzènesulfonylamino}-3-méthylbutanoate de méthyle et 3,5 g ($18 \cdot 10^{-3}$ mol) de pentasulfure de phosphore. On agite et chauffe progressivement le mélange réactionnel : la réaction débute vers 100 °C (température du bain d'huile). Le chauffage est maintenu à cette température pendant une heure. On ajoute alors 20 mL d'une solution à 10 % d'hydrogencarbonate de sodium. La solution est concentrée : le résidu est dissous dans du chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de

magnésium, filtrée puis concentrée. Le résidu, trituré dans l'éther, conduit à un solide de couleur jaune vif que l'on filtre puis sèche. On obtient 0,3 g de thiazole (rendement : 20 %).



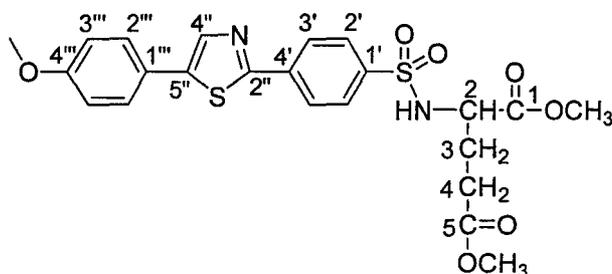
F = 171 °C

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,86 et 0,94 (2 d, 6H, H-4, J = 6,7 Hz) ; 2,03 (m, 1H, H-3) ; 3,44 (s, 3H, OCH_3 ester) ; 3,77 (m, 1H, H-2) ; 3,82 (s, 3H, OCH_3 éther) ; 5,42 (d, 1H, NH, J = 10 Hz) ; 6,93 (d, 2H, H-3''', J = 8,5 Hz) ; 7,50 (d, 2H, H-2''') ; 7,87 (d, 2H, H-2', J = 8,5 Hz) ; 7,94 (s, 1H, H-4'') ; 8,03 (d, 2H, H-3').

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 17,5 et 19,0 (C-4) ; 31,6 (C-3) ; 52,3 (OCH_3 ester) ; 55,4 (OCH_3 éther) ; 61,2 (C-2) ; 114,7 (C-3''') ; 123,4 (C-5'') ; 126,5 , 128,0 et 128,1 (C-2', C-2''' et C-3') ; 137,5 (C-1''') ; 138,8 (C-4'') ; 140,2 (C-4') ; 141,1 (C-1') ; 160,2 (C-4''') ; 163,5 (C-2'') ; 171,7 (C-1).

XXIX. 2-{4-[5-(4-Méthoxyphényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonylamino}pentane dioate de diméthyle (20 b)

Préparé selon le même protocole que celui de (20a). A la fin de la période de chauffage, on concentre la solution et neutralise le résidu avec une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium. Le solide est repris dans l'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu est repris dans le chloroforme et chromatographié (flash) sur colonne de silice. La solution est concentrée et le solide est recristallisé dans un mélange cyclohexane-acétone pour conduire à 0,65 g du produit. (Rendement : 33 %)



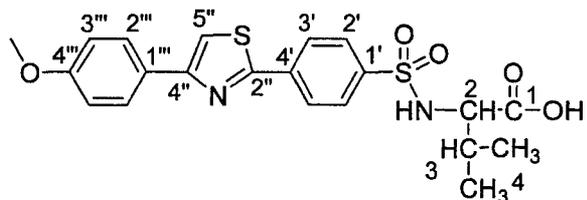
F = 185°C

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,91 et 2,14 (2 m, 2H, H-3) ; 2,43 (m, 2H, H-4) ; 3,49 et 3,64 (2 s, 6H, CO_2CH_3 ester) ; 3,82 (s, 3H, OCH_3 éther) ; 4,01 (m, 1H, H-2) ; 5,70 (m, 1H, NH) ; 6,92 (d, 2H, H-3''', J = 8,5 Hz) ; 7,49 (d, 2H, H-2''') ; 7,87 (d, 2H, H-2', J = 8,5 Hz) ; 7,91 (s, 1H, H-4'') ; 8,02 (d, 2H, H-3').

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 28,1 et 29,4 (C-3 et C-4) ; 51,8 et 52,7 (2 OCH_3 ester) ; 55,0 (C-2) ; 55,4 (OCH_3 éther) ; 114,5 (C-3''') ; 123,7 (C-5'') ; 126,5 / 127,8 et 128,1 (C-2', C-3' et C-2''') ; 137,6 (C-1''') ; 138,7 (C-4'') ; 140,1 (C-4') ; 141,1 (C-1') ; 160,1 (C-4''') ; 163,4 (C-2'') ; 171,6 et 172,9 (C-1 et C-5).

XXX. Acide 2-{4-[4-(4-méthoxyphény)thiazol-2-yl]benzènesulfonylamino}-3-méthyl butanoïque (21a)

On dissout dans 2 mL de méthanol 0,2 g ($4,34 \cdot 10^{-4}$ mol) de 2-[[4-(4-méthoxyphény)thiazol-2-yl]benzènesulfonylamino]-3-méthylbutanoate de méthyle. Puis, on ajoute 5 mL d'une solution de soude 2N. Le mélange est agité durant cinq heures puis on évapore le solvant. Le résidu est ensuite acidifié par une solution d'acide chlorhydrique 1N et extrait au chloroforme. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée pour donner 0,174 g de l'acide attendu (rendement : 90 %).

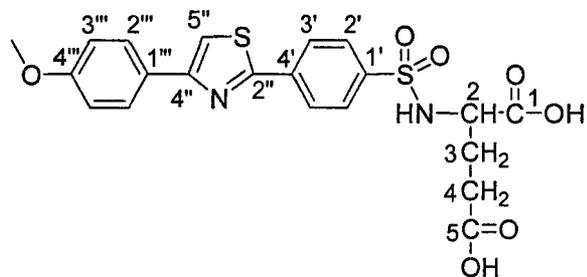


F = 188°C

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,84 et 0,92 (2 d, 6H, H-4, J = 6,8 Hz) ; 2,03 (m, 1H, H-3) ; 3,72 (m, 1H, H-2) ; 3,83 (s, 3H, OCH_3 éther) ; 5,70 (d, 1H, NH, J = 9,8 Hz) ; 6,97 (d, 2H, H-3''', J = 8,8 Hz) ; 7,45 (s, 1H, H-5'') ; 7,88 (m, 4H, H-2' et H-2''') ; 8,16 (d, 2H, H-3', J = 8,3 Hz).

XXXI. Acide 2-{4-[4-(4-méthoxyphényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonylamino}pentanedioïque (21b)

On dissout, dans 2mL de méthanol, 0,3 g ($5,95 \cdot 10^{-4}$ mol) de 2-{4-[4-(4-méthoxyphényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonylamino}pentanedioate de diméthyle. Puis, on ajoute 5 mL d'une solution de soude 2N et le mélange est agité durant cinq heures. La solution est concentrée ; le résidu est acidifié par une solution d'acide chlorhydrique 1N et extrait au chloroforme. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée pour donner 0,25 g de diacide (rendement : 89 %).



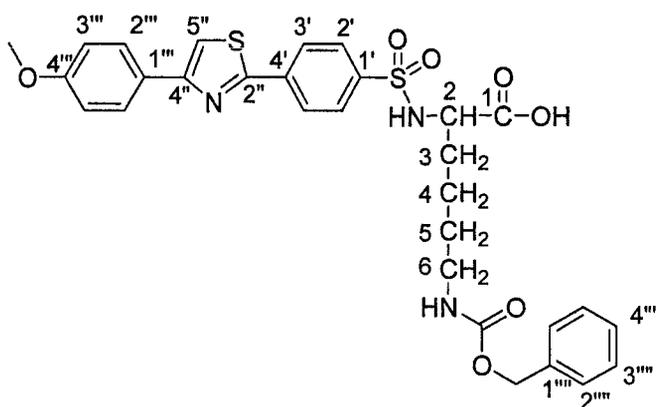
F = 188°C

RMN ^1H (DMSO- d_6) : 1,67 et 1,88 (2 m, 2H, H-3) ; 2,24 (m, 2H, H-4) ; 3,79 (s, 3H, Ar-OCH $_3$) ; 3,85 (m, 1H, H-2) ; 7,02 (d, 2H, H-3''', J = 8,3 Hz) ; 7,89 (d, 2H, H-2', J = 8,10 Hz) ; 7,98 (d, 2H, H-2''', J = 8,3 Hz) ; 8,09 (s, 1H, H-5'') ; 8,17 (d, 2H, H-3') ; 8,33 (d, 1H, NH, J = 8,8 Hz)

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) : 29,2 et 29,4 (C-3 et C-4) ; 54,8 (C-2) ; 55,2 (OCH $_3$ éther) ; 113,9 (C-5'') ; 114,2 (C-3''') ; 126,5, 127,4 et 127,6 (C-2', C-3' et C-2''') ; 136,1 (C-1'') ; 140,3 et 142,1 (C-1' et C-4') ; 155,5 (C-4'') ; 159,4 (C-4''') ; 164,9 (C-2'') ; 172,4 et 173,4 (C-1 et C-5).

XXXII. Acide 6-benzyloxycarbonylamino-2-[[4-(4-méthoxyphényl)thiazol-2-yl]ben-zène sulfonylamino}hexanoïque (21c)

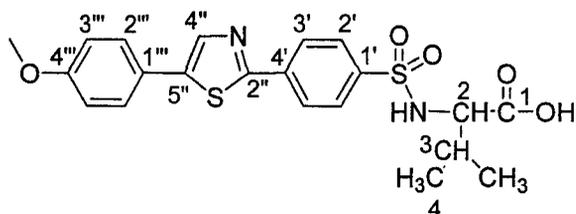
Préparé selon le même protocole que celui de (21a). Le rendement est de 90 %.



RMN ^1H (CDCl $_3$) : 1,31-1,70 (m, 6H, H-4, H-5 et H-6) ; 3,00 (m, 2H, H-3) ; 3,82 (s, 3H, OCH $_3$ éther) ; 3,85 (m, 1H, H-2) ; 5,01 (s, 2H, OCH $_2$ Ph) ; 6,11 (m, 1H, NH) ; 6,93 (d, 2H, H-3''', J = 8,5 Hz) ; 7,25 (m, 5H, C $_6$ H $_5$) ; 7,32 (s, 1H, H-5'') ; 7,86 (m, 4H, H-2' et H-2''') ; 8,05 (d, 2H, H-3', J = 8,0 Hz).

XXXIII. Acide 2-{4-[5-(4-méthoxyphényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonylamino}-3-méthylbutanoïque (22a) ^[17]

Préparé selon le même protocole que celui de (21a). Le rendement est de 80 %.



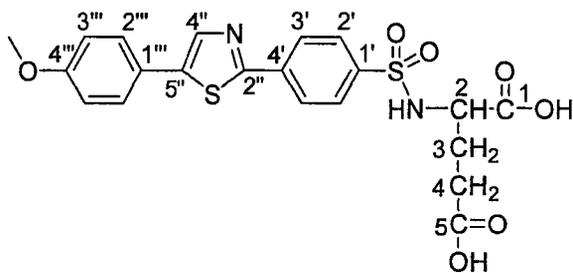
F = 184°C

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,88 et 0,98 (2 d, 6H, H-4, J = 6,8 Hz) ; 1,19 (m, 1H, H-3) ; 3,77 (m, 1H, H-2) ; 3,81 (s, 3H, OCH₃ éther) ; 5,65 (d, 1H, NH) ; 6,89 (d, 2H, H-3''', J = 8,3 Hz) ; 7,43 (d, 2H, H-2''') ; 7,89 (m, 5H, H-2', H-4'' et H-3').

RMN ¹³C (CDCl₃) : 17,3 et 19,1 (C-4) ; 31,3 (C-3) ; 55,4 (OCH₃ éther) ; 61,2 (C-2) ; 114,6 (C-3''') ; 123,0 (C-5'') ; 126,4 , 128,0 et 128,1 (C-2', C-2''' et C-3') ; 136,7 (C-1''') ; 138,1 (C-4'') ; 140,6 et 141,0 (C-1' et C-4') ; 160,2 (C-4''') ; 163,7 (C-2'') ; 173,2 (C-1).

XXXIV. Acide 2-{4-[5-(4-méthoxyphényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonylamino}pentanedioïque (22b)

Préparé selon le même protocole que celui de (21b). Le rendement est de 89 %.



F = 185°C

RMN ^1H (DMSO- d_6) : 1,67 et 1,84 (2m, 2H, H-3) ; 2,21 (m, 2H, H-4) ; 3,78 (m, 4H, OCH₃ éther et H-2) ; 7,05 (d, 2H, H-3''', J = 8,8 Hz) ; 7,65 (d, 2H, H-2''') ; 7,85 (d, 2H, H-2', J = 8,3 Hz) ; 8,08 (d, 2H, H-3') ; 8,24 (s, 1H, H-4'') ; 8,32 (s, 1H, NH, J = 9 Hz).

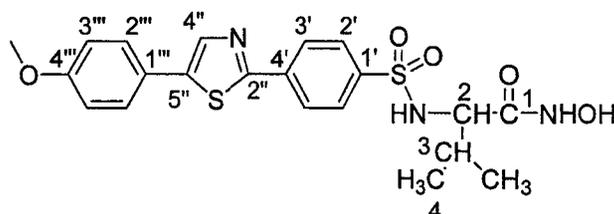
RMN ^{13}C (DMSO- d_6) : 27,2 et 29,4 (C-3 et C-4) ; 54,7 (C-2) ; 55,3 (OCH₃ éther) ; 114,7 (C-3''') ; 122,8 (C-5'') ; 126,2 127,4 et 127,9 (C-2', C-3' et C-2''') ; 136,1 (C-1''') ; 139,1 (C-4'') ; 140,2 et 141,8 (C-1' et C-4') ; 159,7 (C-4''') ; 162,9 (C-2'') ; 172,4 et 173,4 (C-1 et C-5).

XXXV. N-Hydroxy-2-{4-[5-(4-méthoxyphényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonylamino}-3-méthyl butanamide (23a)

On prépare d'abord une solution d'hydroxylamine dans le méthanol : on dissout d'une part 2,8 g (0,04 mol) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 25 mL de méthanol absolu, et d'autre part 3,2 g (0,057 mol) de potasse à 85 % dans 15 mL de méthanol absolu. Chacune de ces solutions est agitée séparément pendant 20 minutes, puis on les rassemble et les agite durant 20 minutes. On filtre rapidement le solide formé pour obtenir 39,5 mL d'une solution méthanolique d'hydroxylamine.

On introduit ensuite 0,3 g ($6,52 \cdot 10^{-4}$ mol) de 2-{4-[5-(4-méthoxyphényl)thiazol-2-yl]benzènesulfonylamino}-3-méthylbutanoate de méthyle dans 20 mL de la solution précédente. Sous azote et sous agitation, on porte le mélange à 50 °C pendant 15 minutes. La température est maintenue constante pendant 15 minutes. Le mélange est ensuite refroidi à 20 °C en 5 minutes et on poursuit l'agitation pendant deux

heures à cette température. Après concentration, le résidu est repris dans un minimum d'eau froide. Le mélange est acidifié par une solution d'acide chlorhydrique 1N. Le solide obtenu est filtré et séché sous vide ; on obtient 0,27g d'acide hydroxamique que l'on conserve sous azote à l'abri de la lumière (rendement : 91 %).



RMN ^1H (DMSO- d_6) : 0,80 (m, 6H, H-4) ; 1,86 (m, 1H, H-3) ; 3,58 (m, 1H, H-2) ; 3,80 (s, 3H, OCH₃) ; 7,04 (d, 2H, H-3''', J = 8,3 Hz) ; 7,67 (d, 2H, H-2''') ; 7,87 (m, 2H, H-2') ; 8,09 (m, 2H, H-3') ; 8,28 (s, 1H, H-4'') ; 8,19 (d, J = 9,5 Hz), 8,43 (d, J = 9,3 Hz) et 10,61 (s) : -SO₂NH-, -CO-NH-, -OH).

XXXVI. 2-(4-Carbamoylbenzènesulfonylamino)-3-méthylbutanoate de méthyle (13a)

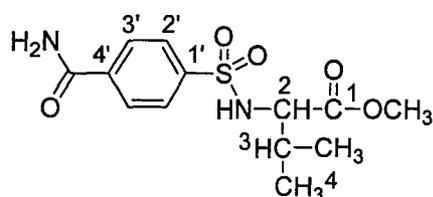
1 – A partir de l'acide 4-(1-méthoxycarbonyl)-2-méthylpropylsulfamoyl benzoïque (11a)

On porte à -20°C un mélange de 3,15 g ($1 \cdot 10^{-3}$ mol) d'acide 4-(1-méthoxycarbonyl)-2-méthylpropylsulfamoylbenzoïque et de 30 mL de chloroforme puis on ajoute 1,15 mL ($1 \cdot 10^{-3}$ mol) de N-méthylmorpholine et 1,4 mL ($10,5 \cdot 10^{-3}$ mol) de chloroformiate d'isobutyle. Après dix minutes d'agitation, on additionne 10 mL ($19,2 \cdot 10^{-3}$ mol) d'une solution d'ammoniaque dans le chloroforme à $1,92 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ et agite le mélange à -20°C pendant 45 minutes. Le milieu réactionnel est traité ensuite avec deux fois 20 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 0,2M puis deux fois 20 mL d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 1 %. On sèche la solution sur

sulfate de magnésium. On obtient après concentration 1,6 g d'amide (rendement : 51 %).

2 – A partir de 2-(4-chlorocarbonylbenzènesulfonylamino)-3-méthylbutanoate de méthyle (12 a)

On dissout dans 20 mL de chloroforme 1,75 g ($5,24 \cdot 10^{-3}$ mol) de 2-(4-chlorocarbonylbenzènesulfonylamino)-3-méthylbutanoate de méthyle puis on verse goutte à goutte en maintenant la température constante une solution d'ammoniaque concentrée. Le mélange est agité et on filtre le solide qui a précipité. On obtient 0,98 g d'amide (rendement : 60 %).



F = 191°C

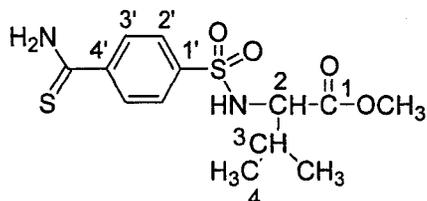
RMN ^1H (DMSO- d_6) : 0,74 (m, 6H, H-4) ; 1,89 (m, 1H, H-3) ; 3,30 (s, 3H, CO $_2$ CH $_3$) ; 3,60 (m, 1H, H-2) ; 7,60 et 8,19 (2s, 2H, CONH $_2$) ; 7,78 (d, 2H, H-3', J= 9 Hz) ; 7,98 (d, 2H, H-2') ; 8,39 (m, 1H, SO $_2$ NH).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) : 18,1 et 18,7 (C-4) ; 30,4 (C-3) ; 52,5 (OCH $_3$) ; 61,4 (C-2) ; 126,4 et 128,4 (C-2' et C-3') ; 137,4 (C-4') ; 143,0 (C-1') ; 167,0 (CO amide) ; 171,1 (C-1).

XXXVII. 3-Méthyl-2-(4-thiocarbamoylbenzènesulfonylamino)butanoate de méthyle (14a) ^[9]

On dissout dans 50 mL de tétrahydrofurane 1,0 g ($3,18 \cdot 10^{-3}$ mol) de 2-(4-carbamoylbenzènesulfonylamino)-3-méthylbutanoate de méthyle et 2,57 g ($6,00 \cdot 10^{-3}$ mol) de réactif de Lawesson. Le mélange est porté pendant deux heures à reflux. La solution est concentrée ; le résidu est dissous dans l'acétate d'éthyle. La phase

organique est lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium. La solution est concentrée ; on récupère ainsi 0,76 g de produit. (rendement : 72 %)



F = 167°C

RMN ^1H (DMSO- d_6) : 0,79 (m, 6H, H-4) ; 1,89 (m, 1H, H-3) ; 3,32 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 3,57 (m, 1H, H-2) ; 7,74 (d, 2H, H-3', J = 8,5 Hz) ; 7,96 (d, 2H, H-2') ; 8,39 (d, 2H, NH, J = 9 Hz) ; 8,70 et 10,10 (2s, 2H, CSNH₂).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) : 18,2 et 18,7 (C-4) ; 30,4 (C-3) ; 51,5 (OCH₃) ; 61,4 (C-2) ; 126,1 et 127,6 (C-2' et C-3') ; 142,6 et 142,7 (C-1' et C-4') ; 171,0 (C-1) ; 198,8 (CS thioamide).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Comprehensive Heterocyclic Chemistry I et II.
Katritzky, A. ; Rees, C. ; Scriven, E. , Pergamon, Elsevier Science, Oxford.
- [2] Palladium in Heterocyclic Chemistry.
Li, J. ; Gribble, G. Pergamon, Elsevier Science, **2000**, Amsterdam.
- [3] Manipulations commentées de Chimie Organique.
Drouin, J. De Boeck **1999**, Paris.
- [4] Studies in Thiazoles. Part IV. Preparation of some 2-Bromothiazoles.
Ralhan, N. ; Sandhu, G. ; Sachdev, H. ; Narang, K. *J. Ind. Chem. Soc.* **1960**, *37*, 773-774.
- [5] Highly Selective and Orally Active Inhibitors of Type IV Collagenase (MMP-9 and MMP-2) : N-Sulfonylamino Acids Derivatives.
Tamura, Y. ; Watanabe, F. ; Nakatani, T. ; Yasui, K. ; Fuji, M. ; Komurasaki, T. ; Tsuzuki, H. ; Maekawa, R. ; Yoshioka, T. ; Kawada, K. ; Sugita, K. ; Ohtani, M. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 640-649.
- [6] Structure-Activity Relationships and Pharmacokinetic Analysis for a Series of Potent, Systematically Available Biphenylsulfonamide Matrix Metalloproteinase Inhibitors.
O'Brien, P. ; Ortwine, D. ; Pavlovski, A. ; Picard, J. ; Sliskovic, D. ; Roth, B. ; Dyer, R.; Johnson, L. ; Fai Man, C. ; Allak, H. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 156-166.
- [7] Synthesis and Evaluation of Anti-Inflammatory Activity of 2-(4-isobutylphenyl)propionyl Derivatives of Amino Acids and Peptides.
Belagali, S. L. ; Himaja, M. *Indian J. Chem.* **1999**, *38B*, 505-507.

[8] Synthesis of Stannylthiazoles and Mixed Stannyl-silylthiazoles and their Use for a Convenient Preparation of Mono- and Bis-halothiazoles.

Dondoni, A. ; Mastellari, A. ; Medici, A. ; Negrini, E. ; Pedrini, P. *Synthesis* **1986**, 757-760.

[9] Preparation of N-thiazolylphenylsulfonylaminoacid and N-oxazolylphenylsulfonylaminoacid Derivatives as Macrophage Metalloelastase Inhibitors.

Furue, S. ; Watanabe, F. ; Tamura, Y. Brevet WO 01/83461, **2001** ; *Chem. Abstr.* **2001**, 135, 344729.

[10] New Intermediates and Dyes. I. tert-Butylphthalic Acid and Anhydride.

Contractor, R. ; Peters, A. *J. Chem. Soc.* **1949**, p 1314.

[11] Mild Hydrolysis or Alcoholysis of Amides. Ti(IV) Catalyzed Conversion of Primary Carboxamides to Carboxylic Acids or Esters.

Fisher, L. ; Caroon, J. ; Stabler, S. ; Lundberg, S. ; Zaidi, S. ; Sorensen, C. ; Sparacino, M. ; Muchowsk, J. *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 142-145.

[12] Studies on Organophosphorus Compounds. XLIII. A Convenient and Fast Carbonyl → Thiocarbonyl Transformation of some Esters, Thioesters and Lactones by Use of 2,4-bis(4-Methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetane 2,4-disulfide (Lawesson's reagent; LR). Reduction of Mono- and Dithioesters by Sodium Tetrahydroborate.

Ghattas, A. ; El-Khrisy, E. ; Lawesson, S. *Sulfur Lett.*, **1982**, 1,69-78 .

[13] Preparation of Heterocyclic Stilbene Compounds. Anil Synthesis.

Siegrist, A. *Helv. Chem. Acta*, **1967**, 50, 906-957.

[14] A Convenient Synthesis of Aminomethyl Ketones (α -Amino Ketones).

Yinglin, Y. ; Hongwen, H. *Synthesis* **1990**, 615-618.

[15] New Anticancer Agents : Synthesis of 1,2-Dihydropyrido[3,4-b]pyrazines (1-deaza-7,8-dihydropteridines)

Temple, C. ; Wheeler, G. ; Elliott, R. ; Rose, J. ; Kussner, C. ; Comber, R. ; Montgomery, J. *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 1045-1050.

[16] Diformamide and Some of its Derivatives.

Allenstein, E. ; Beryl, V. *Chem. Ber.* **1967**, 100, 3551-3563.

[17] Preparation of Thiazole or Oxazole Derivatives as Matrix Metalloprotease Inhi-bitors.

Watanabe, F. ; Tamura, Y. WO 02/28844, **2002** ; *Chem. Abstr.* **2002**, 136, 294823.

[18] Development of New Carboxylic Acid-Based MMP Inhibitors Derived from Functionalized Propargylglycines.

Natchus, M. ; Bookland, R. ; Laufersweiler, M. ; Pikul, S. ; Almstead, N. ; De, B. ; Janusz, M. ; Hsieh, L. ; Gu, F. ; Pokross, M. ; Patel, V. ; Garver, S. ; Peng, S. ; Branch, T. ; King, S. ; Baker, T. ; Foltz, D. ; Mieling, G. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1060-1071.

[19] Heterocycle-based MMP Inhibitors with P2' Substituents.

Pikul, S. ; McDow Dunham, K. ; Almstead, N. ; De, B. ; Natchus, M. ; Taiwo, Y. ; Williams, L. E. ; Hynd, B. ; Hsieh, L. ; Janusz, M. ; Gu, F. ; Mieling, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 1009-1013.

[20] A convenient Method for the Preparation of Hydroxamic Acids

Reddy, A., S. ; Kumar, M. S. ; Reddy, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6285-6288.

[21] Cerium(IV) Ammonium Nitrate Mediated Addition of Thiocyanate and Azide to Styrenes : Expeditious Routes to Phenacyl Thiocyanates and Phenacyl Azides.

Nair, V. ; Nair, L. ; George, T. ; Augustine, A. *Tetrahedron* **2000**, 56, 7607-7611.

[22] Oxidatively Sonochemical Dealkylation of Various N-alkylsulfonamides to Free Sulfonamides and Aldehydes.

Katohgi, M. ; Togo, H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7481-7486.

[23] Synthesis of Chiral Non-racemic 3-(Dioxopiperazin-2-yl)propionic acid Derivatives.

Weigl, M. ; Wunsch, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1173-1183.

[24] Palladium Reagents in Organic Synthesis.

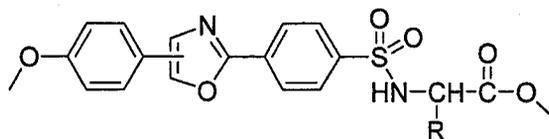
Heck, R. Academic Press, Orlando, **1985**, p 18.

[25] Effect of an Amino acid Residue on N-nucleophilic Reactivity of α -Amino Acid Methyl Esters.

Litvinenko, L. ; Bilobrova, A. ; Popov, A. ; Sharanin, Yu. *Zhur. Org. Khim.* **1973**, *9*, 1833-1836.

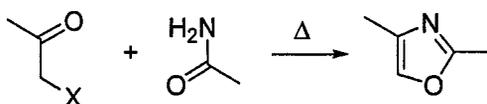
**Chapitre 4 : Synthèse de
4-(phényloxazolyl)benzènesulfamides**

Nous avons entrepris la synthèse des homologues oxygénés des thiazoles précédemment obtenus

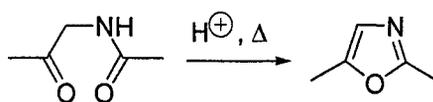


Les synthèses classiques d'oxazoles^[1] utilisent généralement l'un des schémas suivants :

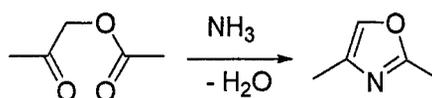
- La condensation d'un amide avec une α -halogénocétone (Blumlein-Levy) est l'équivalent de celle de Hantzsch pour les thiazoles :



- La cyclisation d'une α -acylaminocétone en milieu acide s'apparente à la synthèse de furanes ; elle porte le nom de synthèse de Robinson-Gabriel :



- Il est également possible de cycliser des α -acyloxycétones en présence d'ammoniac :



BIBLIOGRAPHIE

- [1] Comprehensive Heterocyclic Chemistry I et II
Katritzky, A. ; Rees, C. ; Scriven, E. , Pergamon, Elsevier Science, Oxford.
- [2] Palladium-Catalyzed coupling of Oxazol-2-yl- and 2-Oxazolin-2-yltrimethylstannanes with Aromatic Halides. A New Entry to 2-Aryl and 2-Heteroaryl Oxazoles and Oxazolines.
Dondoni, A. ; Fantin, G. ; Fogagnolo, M. ; Medici, A. ; Pedrini, P. *Synthesis* **1987**, 693-696.
- [3] Imidazol Synthesen mit Formamid.
Bredereck, H. ; Theilig, G. *Chem. Ber.* **1953**, 86, 88-89.
- [4] Synthese von Benzoxazol-2-yltrimethylsilan und -stannan.
Jutzi, P. ; Gilge, U. *J. Organomet. Chem.* **1983**, 246, 159-162.
- [5] Palladium-Catalyzed Coupling between Organic Halides and Organotin Compounds Involving C-N Unsaturated Bonds at the Reaction Centers.
Kosugi, M. ; Koshiha, M. ; Atoh, A. ; Sano, H. ; Migita, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 677-679.
- [6] Conception, Synthèse et Etude Pharmacologique d'Inhibiteurs non Peptidiques des Métalloprotéases Matricielles.
Cornet, J. *Thèse Doctorat*, Lille, **1999**.
- [7] Photorearrangements of Phenyloxazoles.
Maeda, M. ; Kojima, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1977**, 239-247.
- [8] Hypervalent Organoiodine. Reactions of Silver Arylsulfonates with Iodosobenzene Dichlorides.
Koser, G. ; Wettach, R. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1476-1478.

[9] Efficient Conversion of Alkyl Aryl Ketones to Aromatic Carboxylic Acids.

Lee, J. ; Choi, J. ; Lee, Y. *Synlett* **2001**, 1563-1564.

[10] Mercury (II) *p*-Toluenesulfonate Mediated Synthesis of Oxazoles Under Microwave Irradiation.

Lee, J. ; Song, I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5891-5894.

[11] Highly Diastereoselective Synthesis of 1,3-Oxazolidines under Thermodynamic Control using Focused Microwave Irradiation under Solvent-free Conditions.

Kuhnert, N. ; Danks, T. *Green Chem.* **2001**, 3, 68-70.

[12] Synthesis of Functionalized Oxazolines and Oxazoles with DAST and Deoxo-Fluor.

Phillips, A.; Uto, Y. ; Wipf, P. ; Reno, M. ; Williams, D. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1165-1168.

[13] Recent Advances in Nucleophilic Fluorination Reactions of Organic Compounds Using Deoxofluor and DAST.

Rajendra, P. ; Shreeve, J. *Synthesis* **2002**, 2542-2560.

[14] Total Synthesis of Vancomycin - Part 2 : Retrosynthetic Analysis, Synthesis of Amino Acid Building Blocks and Strategy Evaluations.

Nicolaou, K. ; Boddy, N. ; Li, H. ; Koumbis, A. ; Hughes, R. ; Natarajan, S. ; Jain, N. ; Ramanjulu M. ; Bräse, S. ; Solomon, M. *Chemistry.* **1999**, 9, 2602-2621.

[15] Total Synthesis of 2'-Deoxymugineic Acid and Nicotianamine.

Matsuura, F. ; Hamada, Y. ; Shioiri, T. *Tetrahedron* **1994**, 50, 9457-9470.

[16] Asymmetric Aminohydroxylation of Substituted Styrenes Using *t*-Butyl Carbamate.

O'Brien, P. ; Osborne, S. ; Parker, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4099-4102.

[17] Synthesis of Novel Chiral Macrolides and Their Antifungal Activity.

Gao, M. ; Gao, J. ; Xu, Z. ; Zingaro, L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5001-5003.

[18] Palladium (II) Complexes of Chiral Tridentate Nitrogen Pybox Ligands.
Nesper, R. ; Pregosin, P. ; Puentener, K. ; Woerle, M. ; Albinati, A. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *507*, 85-102.

[19] Recent Advances in Nucleophilic Fluorination Reactions of Organic Compounds Using Deoxofluor and DAST.

Singh, R. ; Shreeve, J. *Synthesis* **2002**, 2561-2578.

[20] Novel Stereospecific Dehydration of β -Hydroxy- α -amino Acids using Martin's Sulfurane.

Yokokawa, F. ; Shiori, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8679-8682.

[21] 1,4-Disubstituted Imidazoles are Potential Antibacterial Agents functioning as Inhibitors of Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (FabI).

Heerding, D. ; Chan, G. ; DeWolf, W. ; Fosberry, A. ; Janson, C. ; Jaworski, D. ; McManus, E. ; Miller, W. ; Moore, T. ; Payne, D. ; Qiu, X. ; Rittenhouse, S. ; Slater-Radosti, C. ; Smith, W. ; Takata, D. ; Vaidya, K. ; Yuan, C. ; Huffman, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2061-2065.

[22] Rapid Synthesis of Oxazoles under Microwave Conditions.

Brain, C. T. ; Paul, J. M. *Synlett* **1999**, 1642-1644.

[23] Synthesis and Luminescence-Spectral Characteristics of Derivates of 4-(5-Aryl-2-oxazolyl)benzenesulfonic Acids.

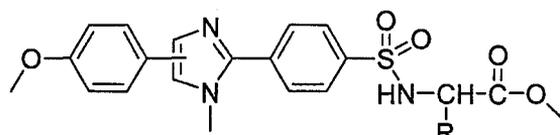
Krasovitskii, B. M. ; Shershukov, V. M. ; Fedyunaeva, I. A. ; Distanova, T. A. ; Shakhnovich, A. L. *J. Org. Chem. USSR* **1988**, 1169-1172.

[24] Preparation of Thiazole or Oxazole Derivatives as Matrix Metalloproteinase Inhibitors.

Watanabe, F. ; Tamura, Y. WO 02/28844, **2002** ; *Chem. Abstr.* **2002**, *136*, 294823.

**Chapitre 5 : Synthèse de
4-(phénylimidazolyl)benzènesulfamides**

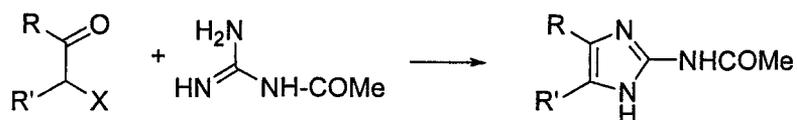
Nous avons tenté enfin la synthèse des 4-(phénylimidazolyl)benzènesulfamides



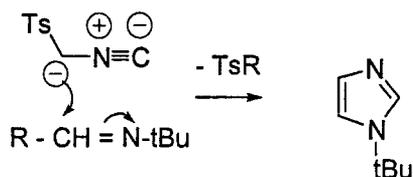
pour compléter les séries précédentes (chapitres 3 et 4).

Il existe théoriquement de nombreuses méthodes d'accès aux imidazoles^[1]. Elles se trouvent restreintes par les fonctions que doivent présenter nos substrats :

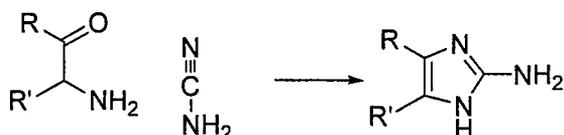
- La condensation d'une guanidine avec une α -halogénocétone (Blumlein-Levy) est à rapprocher des synthèses de type Hantzsch :



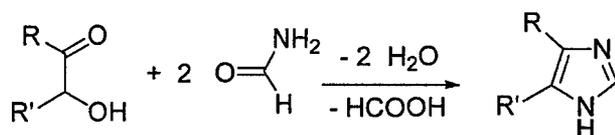
- Les isonitriles ont également été utilisés pour préparer les imidazoles :



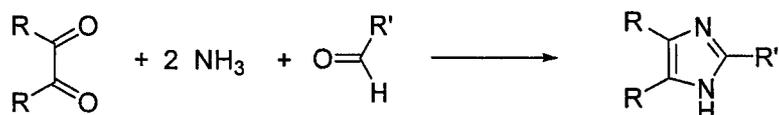
- La synthèse de Marckwald utilise la réaction d'une α -aminocétone avec le cyanamide :



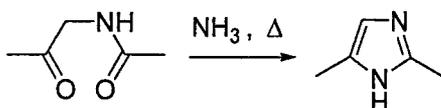
- Les α -hydroxycétones réagissent avec le formamide, les amidines ou la guanidine (synthèse de Bredereck) :



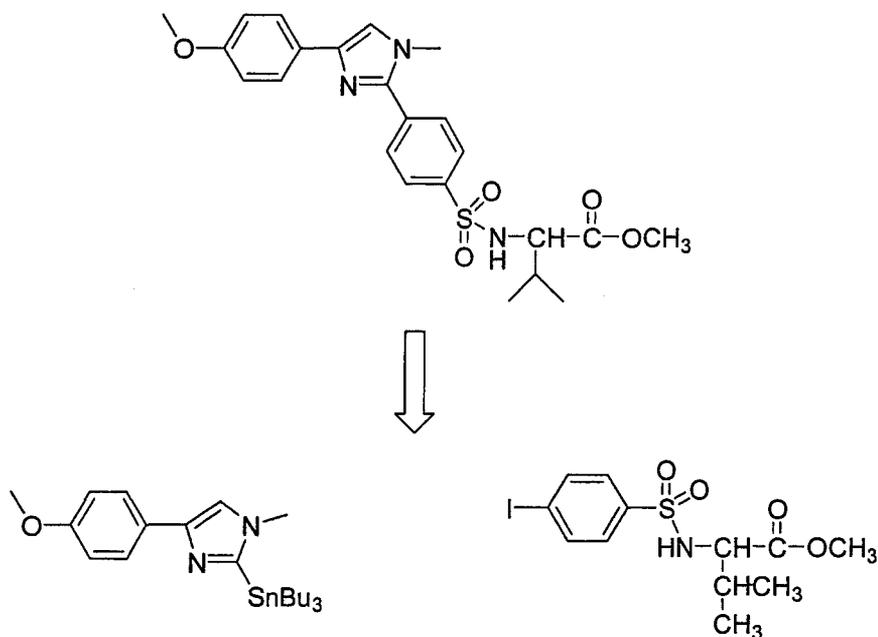
- La cyclocondensation des α -dicétones avec l'ammoniac et un aldéhyde constitue la première synthèse d'imidazole :



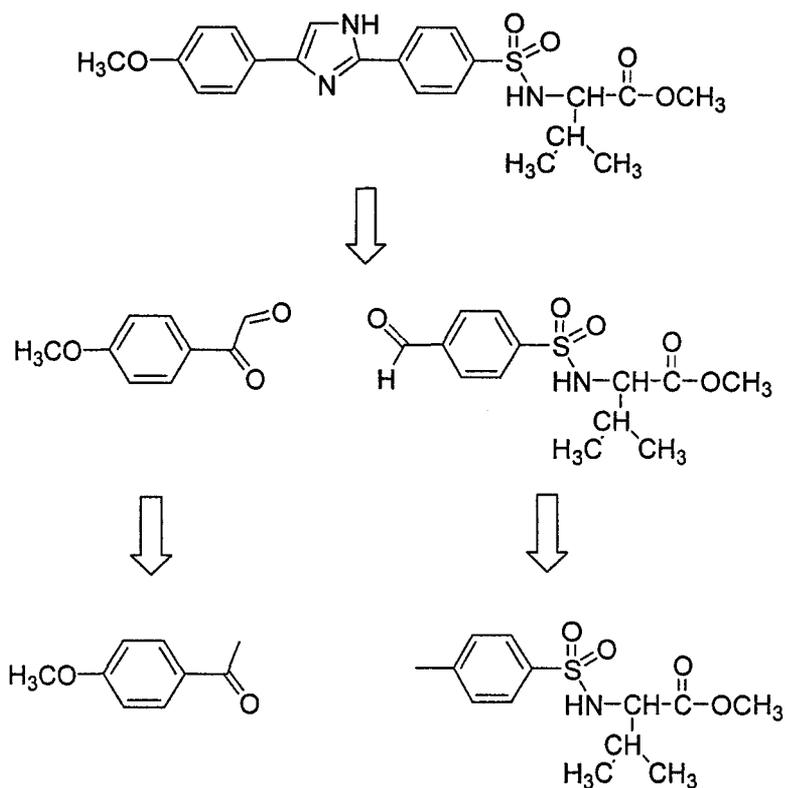
- La cyclisation d'une α -acylaminocétone en présence d'ammoniac peut également conduire aux imidazoles :



Cette dernière méthode ne nous a pas permis d'accéder à nos composés. Nous n'avons pas eu davantage de succès avec la réaction de Stille : le 4-*paraméthoxyphényl*-1-méthyl-2-tributylstannylimidazole se forme (rendement 50 %) mais ne se condense pas avec le 2-(4-iodobenzènesulfonylamino)-3-méthylbutanoate de méthyle.



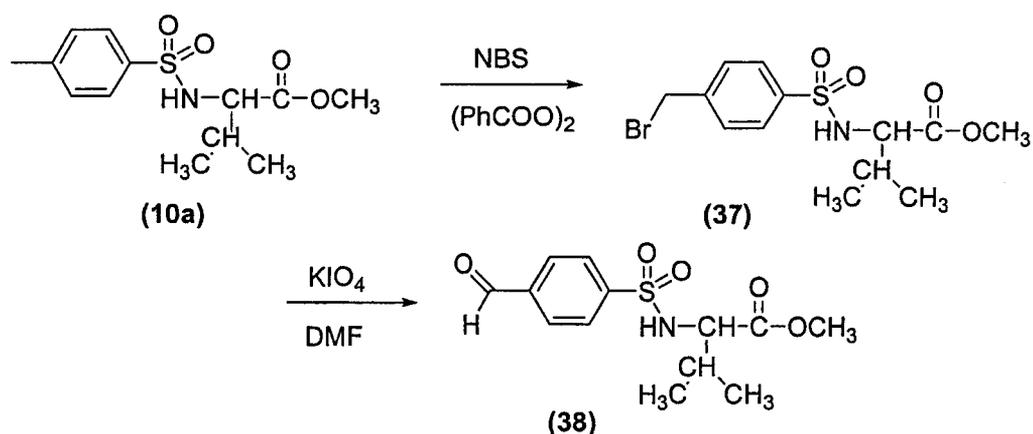
Nous avons tenté de préparer l'hétérocycle en faisant réagir un α -cétoaldéhyde en présence d'ammoniac et d'un aldéhyde convenable. Cette stratégie impose le schéma de rétrosynthèse suivant :



A. SYNTHESE DU 2-(4-FORMYLBENZENESULFONYLAMINO)-3-METHYL BUTANOATE DE METHYLE

Nous avons réalisé cette synthèse en deux étapes :

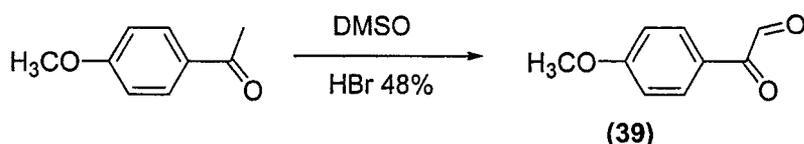
- o La bromation radicalaire du méthyle benzylique du 3-méthyl-2-(4-méthylbenzènesulfonylamino)butanoate de méthyle (**10a**) en dérivé monobromé ; cette transformation nécessite l'action du N-bromosuccinimide en présence de peroxyde de benzoyle^[2].
- o L'oxydation du dérivé halogéné par le periodate de potassium dans le diméthylformamide^[3]



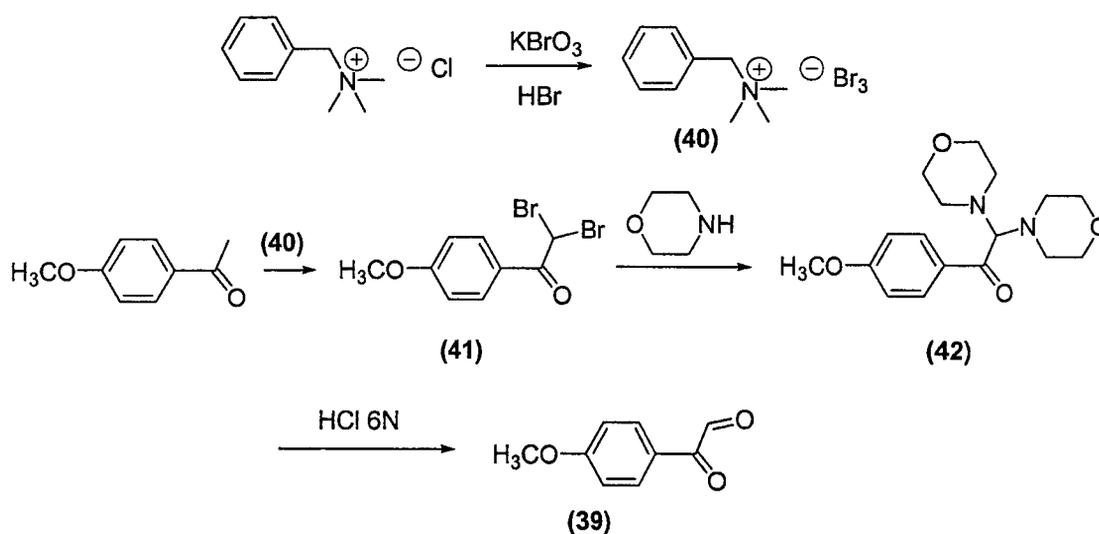
B. SYNTHESE DU 4-METHOXYPHENYLGLYOXAL

Ce composé est aisément accessible par deux voies différentes :

- La 4-méthoxyacétophénone est directement oxydée par un mélange de diméthylsulfoxyde et d'une solution d'acide bromhydrique à 48 %^[4]

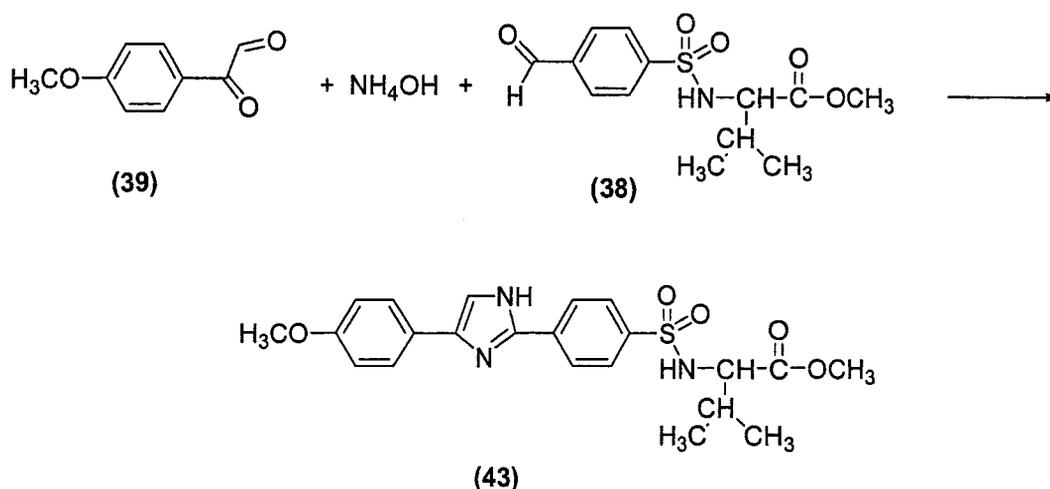


- Une autre solution consiste à réaliser la dibromation du méthyle de la 4-méthoxyacétophénone à l'aide de tribromure de benzyltriméthylammonium^[5] ; la réaction du dérivé dibromé avec la morpholine engendre une gem-diamine qui est hydrolysée en glyoxal^[6] :



C. SYNTHESE DU 2,4-DIARYLIMIDAZOLE

L'aldéhyde (38) et l' α -cétoaldéhyde (39) sont opposés dans le méthanol en présence d'une solution concentrée d'ammoniaque

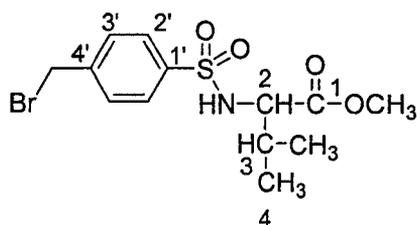


L'imidazole (43) est présent en faibles quantités dans le brut réactionnel (signaux en RMN ^1H). Il est cependant très difficile à isoler malgré de nombreuses étapes de purification (chromatographie, recristallisation).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone 13 ont été enregistrés en solution dans le chloroforme-*d* ou le diméthylsulfoxyde-*d*₆ sur un appareil Bruker AC 300. Les points de fusion ont été déterminés sur un banc de cuivre et ne sont pas corrigés.

I. 2-(4-Bromométhylbenzènesulfonylamino)-3-méthylbutanoate de méthyle (37)

On irradie à l'aide de 2 lampes de 150 W un mélange de 6,98 g ($24 \cdot 10^{-3}$ mol) de 3-méthyl-2-(4-méthylbenzènesulfonylamino)butanoate de méthyle, de 4,49 g ($25,2 \cdot 10^{-3}$ mol) de N-bromosuccinimide, de 0,05 g de peroxyde de benzoyle et de 50 mL de tétrachlorure de carbone. Le mélange réactionnel est porté ainsi à reflux pendant cinq heures à l'aide d'un bain d'huile. Le mélange est abandonné une nuit à température ambiante puis filtré. Le solide isolé est alors lavé soigneusement avec de l'eau (trois fois 40 mL) et dissous dans du dichlorométhane. La solution est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée. On obtient ainsi 4,56 g de dérivé bromé (rendement : 52 %).



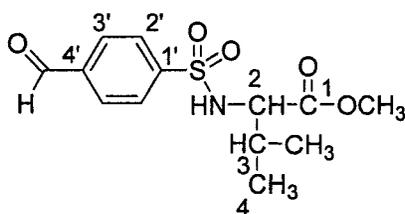
F = 115°C

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,85 et 0,93 (2d, 6H, H-4, J = 6,8 Hz) ; 2,00 (m, 1H, H-3) ; 3,39 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 3,71 (m, 1H, H-2) ; 4,46 (s, 2H, CH₂Br) ; 5,31 (d, 1H, NH, J = 10,2 Hz) ; 7,47 (d, 2H, H-3', J = 8,3 Hz) ; 7,77 (d, 2H, H-2').

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 17,5 et 18,9 (C-4) ; 31,5 (CH_2Br) ; 31,6 (C-3) ; 52,3 (OCH_3) ; 61,2 (C-2) ; 127,9 et 129,6 (C-2' et C-3') ; 139,4 et 142,8 (C-1' et C-4') ; 171,6 (C-1).

II. 2(4-Formylbenzènesulfonylamino)-3-méthylbutanoate de méthyle (38)

On mélange dans 10 mL de diméthylformamide, 1,00 g ($2,74 \cdot 10^{-3}$ mol) de 2-(4-bromométhylbenzènesulfonylamino)-3-méthylbutanoate de méthyle et 0,62 g ($2,74 \cdot 10^{-3}$ mol) de périodate de potassium. Le mélange est porté à reflux pendant 40 minutes. Le milieu réactionnel est refroidi, dilué dans 100 mL d'eau et extrait plusieurs fois avec 10 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium et séchées sur sulfate de magnésium. Après concentration, on récupère 0,82 g d'aldéhyde brut qui sera utilisé en l'état.



RMN ^1H (CDCl_3) : 10,0 (s, 1H, $\text{CH}=\text{O}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 17,5 et 18,1 (C-4) ; 31,4 (C-3) ; 52,0 (OCH_3) ; 61,3 (C-2) ; 127,4 et 129,9 (C-2' et C-3') ; 138,6 (C-4') ; 145,1 (C-1') ; 171,4 (C-1) ; 190,0 ($\text{CH}=\text{O}$).

III. Tribromure de benzyltriméthylammonium (40) ^[5]

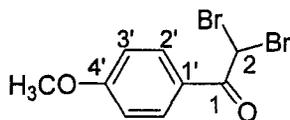
On agite à température ambiante pendant 30 minutes un mélange de 11,1 g ($60 \cdot 10^{-3}$ mol) de chlorure de benzyltriméthylammonium, de 4,90 g ($30 \cdot 10^{-3}$ mol) de bromate de potassium et de 100 mL d'eau. On ajoute ensuite 10 mL d'une solution

d'acide bromhydrique à 47 % : un solide apparaît que l'on dissout dans 200 mL de dichlorométhane. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée pour donner un produit brut qui est recristallisé dans un mélange dichlorométhane-diéthyléther 10 :1. On obtient 14 g de produit (rendement : 59 %).

F = 99°C (litt. ^[5] 100-101°C)

IV. 2,2-Dibromo-4'-méthoxyacétophénone (41) ^[5]

On agite pendant 2 heures un mélange de 2,5 g ($16,66 \cdot 10^{-3}$ mol) de *paraméthoxyacétophénone*, de 14,0 g ($35,9 \cdot 10^{-3}$ mol) de tribromure de benzyltriméthylammonium, de 80 mL de méthanol et de 100 mL de dichlorométhane. On concentre la solution, et reprend le résidu dans 100 mL d'éther. On lave la phase organique avec 100 mL d'eau, décante et sèche la phase organique sur sulfate de magnésium. Après concentration, on récupère un produit brut qui est recristallisé dans l'éthanol. On obtient ainsi 3,0 g de dérivé dibromé (rendement : 60 %).



F = 82°C (litt. ^[5] 93-94 °C)

RMN ¹H (CDCl₃) : 3,87 (s, 3H, OCH₃) ; 6,67 (s, 1H, H-2) ; 6,95 (d, 2H, H-3', J = 9,0 Hz) ; 8,05 (d, 2H, H-2').

RMN ¹³C (CDCl₃) : 40,0 (C-2) ; 55,6 (OCH₃) ; 114,2 (C-3') ; 123,2 (C-1') ; 132,1 (C-2') ; 164,5 (C-4') ; 184,7 (C-1).

V. Paraméthoxyphénylgyoxal monohydraté (39)

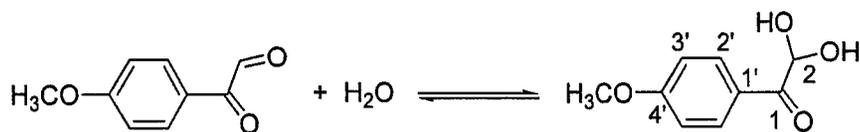
1. A partir de l' α,α -dibromoparaméthoxyacétophénone (41) ^[6]

On fait barboter un courant d'azote pendant 20 minutes dans 15 mL de morpholine anhydre. Puis on y ajoute 2,45 g ($7,95 \cdot 10^{-3}$ mol) de 2,2-dibromo-4'-méthoxyacétophénone. Après avoir agité pendant deux heures à 35 °C, on filtre le sel de morpholine formé et on distille la morpholine en excès sous pression réduite. On obtient ainsi 2 g de 1-(4-méthoxyphényl)-2,2-dimorpholin-4-yl-éthanone après recristallisation dans un minimum d'éther.

Le dérivé précédent est hydrolysé par 3 mL d'une solution concentrée d'acide chlorhydrique en présence de glace. Après dissolution totale du réactif, un solide commence à apparaître progressivement et on extrait la phase aqueuse avec 200 mL d'éther. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. On récupère un solide qui est recristallisé dans un minimum d'eau. On obtient 0,50 g du glyoxal (rendement : 39 %).

2. A partir de la paraméthoxyacétophénone ^[4]

On dissout dans 6 mL de diméthylsulfoxyde, 2 g ($13,3 \cdot 10^{-3}$ mol) de paraméthoxyacétophénone et on ajoute 1,2 mL d'une solution d'acide bromhydrique à 48 %. On chauffe le mélange à 95° C (température du bain) puis, on dissout le résidu dans un minimum d'eau et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther diéthylique. On décante, sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, concentre la solution. Le résidu est recristallisé dans l'eau pour donner 0,28 g d'un solide blanc (rendement : 11,5%).



RMN ¹H (DMSO-*d*₆) : 3,83 (s, 3H, OCH₃) ; 5,63 (t, 1H, H-2, J = 7,3 Hz) ; 6,63 (2d, 2H, OH, J = 7,3 Hz) ; 7,02 (d, 2H, H-3', J = 9 Hz) ; 8,04 (d, 2H, H-2'). (On observe la

présence d'un signal de faible intensité vers 9,54 ppm, qui correspond à l'hydrogène de la fonction aldéhyde de la forme non-hydratée).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) : 55,5 (OCH $_3$) ; 88,9 (C-2) ; 113,7 (C-3') ; 126,3 (C-1') ; 131,7 (C-2') ; 163,5 (C-4') ; 194,6 (C-1).

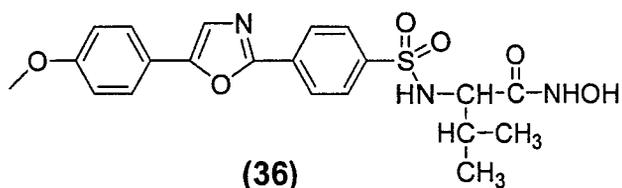
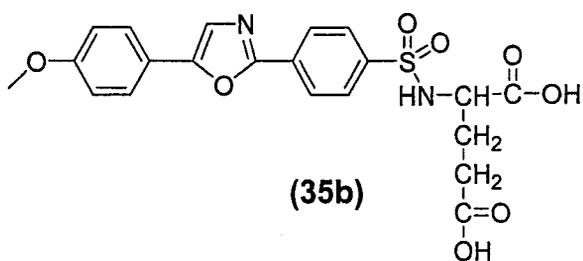
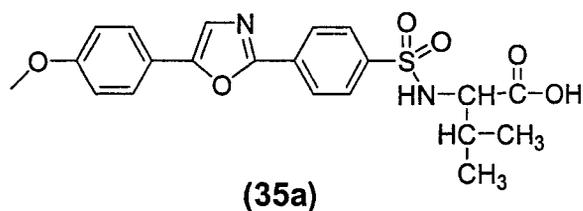
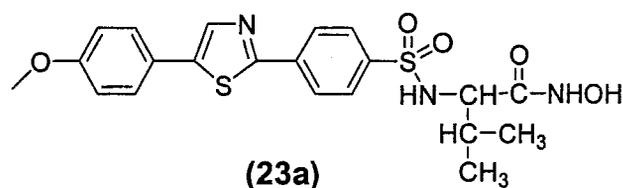
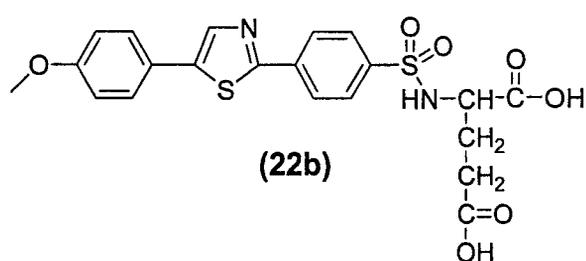
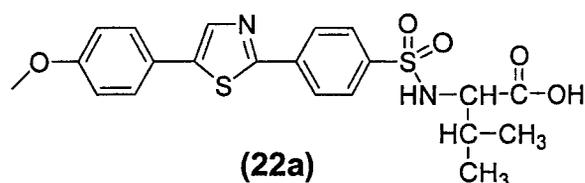
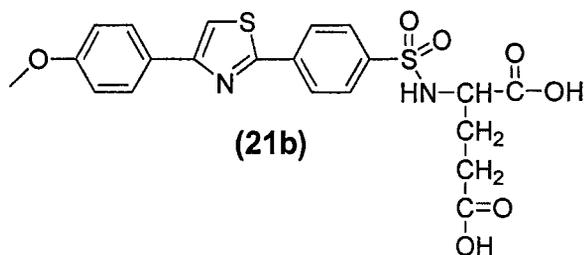
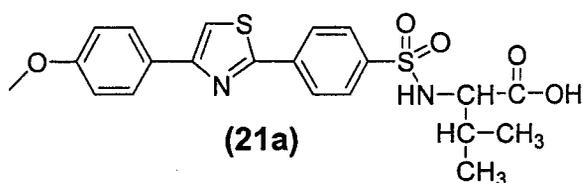
BIBLIOGRAPHIE

- [1] Comprehensive Heterocyclic Chemistry I et II
Katritzky, A. ; Rees, C. ; Scriven, E. , Pergamon, Elsevier Science, Oxford.
- [2] Synthesis and Serotonergic Activity of 5-(Oxadiazolyl)tryptamines : Potent Agonists for 5-HT_{1D} Receptors.
Street, L. ; Baker, R. ; Castro, J. ; Chambers, M. ; Guiblin, A. ; Hobbs, S. ; Matassa, V. ; Reeve, A. ; Beer, M. ; Middlemiss, D. ; Noble, A. ; Stanton, J. ; Scholey, K. ; Hargraves, R. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1529-1538.
- [3] NaIO₄-DMF : A Novel Reagent for the Oxidation of Organic Halides to Carbonyl Compounds.
Das, S. ; Panigrahi, A. ; Maikap, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1375-1377.
- [4] Heterodienophilic Intramolecular Diels-Alder Reactions of 1,2,4 Triazines : Synthesis of Novel Polycyclic Condensed Pyrazines and Lumazines.
Taylor, E. ; Pont, J. ; Warner, J. *Tetrahedron* **1987**, 43, 5159-68.
- [5] Synthesis of Dibromoacetyl Derivates by Use of Benzyltriméthylammonium Tribromide.
Kajigaeshi, S. ; Kakinami, T. ; Tokiyama, H. ; Hirakawa, T. ; Okamoto, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 2667-2668.
- [6] Action de la Morpholine sur les Composés Gem-Dihalogénés. Préparation de Composés Carbonylés.
Kerfanto, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1965**, 3544-3549.

Chapitre 6 :
Résultats Pharmacologiques

Ces tests ont été réalisés à l'institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol, par le Docteur Nicole Pommery et Amélie Lemoine.

Les molécules testées sont les suivantes :

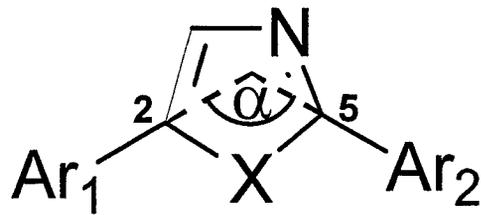


L'effet inhibiteur de ces différents ligands sur l'activité de MMP-2 et MMP-9 a été mesuré par zymographie. Les résultats de ces tests sont répertoriés dans le tableau suivant :

Composé	CI ₅₀ (1.10 ⁻⁵ M)	
	MMP-2	MMP-9
(21a)	-	-
(21b)	-	-
(22a)	0,01-0,1	0,1-1
(23a)	0,01-0,1	0,1-1
(22b)	0,005	0,005
(35a)	0,1	0,1
(35b)	1	1
(36)	0,1	0,1

Ces résultats appellent les commentaires suivants :

- La fonction acide carboxylique ou hydroxamique ne joue pas un rôle prépondérant dans l'activité de ces composés, contrairement à ce qui est généralement observé. Ce résultat est toutefois satisfaisant : en effet la fonction hydroxamate, tout en étant l'un des meilleurs chélateurs du zinc de ce type d'enzymes, est mal tolérée par l'organisme.
- Le noyau thiazole procure une activité supérieure à celle de l'oxazole, et la disubstitution 2,5 est préférable à la disubstitution 2,4. L'étude géométrique de ces composés montre que



- l'angle α entre les deux axes des noyaux aromatiques varie peu d'une structure à l'autre (environ 0.3 %)
- la différence majeure provient de l'éloignement entre les carbones 2 et 5 (écart de 11 %), maximal dans le thiazole 2,5-disubstitué à cause de la plus grande longueur de la liaison C-S par rapport à celle des liaisons C-O et C-N .

D'autre part, ces différences traduisent la différence d'aptitude des hétéroatomes N, S, et O à donner des liaisons hydrogène.

- Enfin l'acidité de la fonction acide du groupement α -aminoacide est plus élevée dans l'acide glutamique que dans la valine, mais surtout l'acide glutamique présente une deuxième fonction acide qui peut également participer à la complexation du métal de l'enzyme.

Mode opératoire :

L'effet inhibiteur de ces molécules sur l'activité des métalloprotéases MMP-2 et MMP-9 a pu être déterminé grâce à la technique de zymographie. On utilise des solutions contenant les MMP-2 et -9 (Sigma) dans un tampon de dilution et ces enzymes subissent une électrophorèse sur gel de polyacrylamide additionné de gélatine à 0,12 % (dépôt = 10ng de MMP).

Puis, après migration des MMPs en fonction de leur poids moléculaire, le gel est incubé pendant une nuit à 37°C en présence de molécules à tester à des concentrations variant de 10^{-5} à 10^{-8} M.

Ce test semi-quantitatif est à compléter par l'étude du pouvoir inhibiteur d'invasion qui consiste à suivre et à quantifier la migration, plus ou moins importante, des cellules cancéreuses à travers une matrice extracellulaire reconstituée.

Conclusion

Ce travail nous a permis d'accéder à plusieurs acides carboxyliques et hydroxamiques dérivés des 2-thiazolylbenzènesulfamides et 2-oxazolylbenzènesulfamides. Pour atteindre cet objectif, nous avons du tester de multiples stratégies de synthèse :

- les thiazoles sont accessibles par un couplage de Stille ou une synthèse de type Hantzsch (dérivés 2,4); les dérivés 2,5 résultent de l'action du pentasulfure de phosphore sur des β -cétamides .
- les oxazoles sont obtenus par cyclisation de β -hydroxyamides suivie d'une oxydation (dérivés 2,4) ou par annélation de Robinson-Gabriel (dérivés 2,5).
- les imidazoles 2,4-disubstitués sont obtenus avec de trop faibles rendements.

Le pouvoir inhibiteur de ces dérivés a été évalué vis à vis des métalloprotéases MMP-2 et MMP-9. L'un de nos composés présente une activité supérieure aux autres. Ces résultats devraient nous permettre d'optimiser nos modèles pour concevoir une molécule apte à un profil thérapeutique.

