



(12) **DEMANDE DE BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT APPLICATION**

(13) **A1**

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2005/05/13

(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2005/12/08

(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2006/11/08

(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2005/001207

(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2005/115979

(30) Priorité/Priority: 2004/05/14 (FR0405278)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 207/333* (2006.01),
A61K 31/4015 (2006.01), *C07D 207/32* (2006.01),
C07D 207/335 (2006.01)

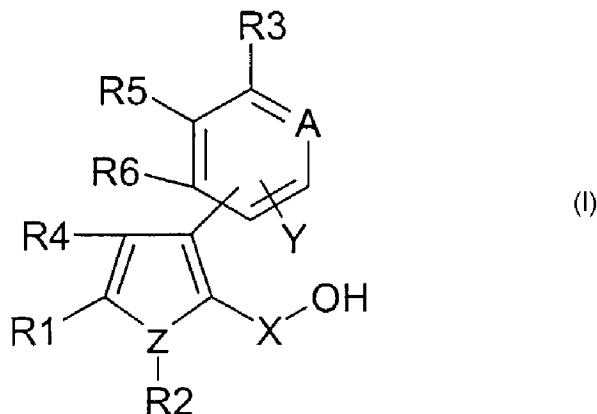
(71) Demandeurs/Applicants:
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (CNRS), FR;
UNIVERSITE DE RENNES 1, FR

(72) Inventeurs/Inventors:
ARLOT, YANNICK, FR;
MARTIN, BENEDICTE, FR;
DELCROS, JEAN-GUY, FR;
ALCARAZ, GILLES, FR;
PAULUS, OLIVIER, FR

(74) Agent: OGILVY RENAULT LLP/S.E.N.C.R.L., S.R.L.

(54) Titre : DERIVES ARYLPYRROLIQUES, ARYLFULRANIQUES ET ARYLTHIOPHENIQUES A ACTION
ANTITUBULINE, PROCEDE DE PREPARATION ET UTILISATION EN TANT QU'ANTIMITOTIQUE

(54) Title: ANTI-TUBULIN ACTING ARYLPYRROL, ARYLFULRAN AND ARYLTHIOPENE DERIVATIVES, METHOD FOR
THE PREPARATION AND USE THEREOF AS AN ANTIMITOTIC



(57) **Abrégé/Abstract:**

La présente invention concerne un composé représenté par la formule générale (I) suivante dans laquelle : Z représente N, O ou S, et A représente un groupe CH, un atome d'azote ou un groupe NL^+ dans lequel L représente un groupe alkyle en C_1 - C_{12} linéaire ou ramifié. Elle concerne en outre son procédé de préparation et son utilisation en tant qu'antimitotique.



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
8 décembre 2005 (08.12.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/115979 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 207/333, 207/335, 207/32, A61K 31/4015(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/001207

(22) Date de dépôt international : 13 mai 2005 (13.05.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0405278 14 mai 2004 (14.05.2004) FR(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) :
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) [FR/FR]; 3, rue Michel Ange, F-75016 Paris (FR). **UNIVERSITE DE RENNES 1** [FR/FR]; 2, rue du Thabor, F-35000 Rennes (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **ARLOT, Yannick** [FR/FR]; 28, rue de la Marquerais, F-35235 Thorigné-Fouillard (FR). **MARTIN, Bénédicte** [FR/FR]; 21, Mail François Mitterrand, F-35000 Rennes (FR). **DELCROS, Jean-Guy** [FR/FR]; 1, rue Yves Mayeuc, F-35000 Rennes (FR). **ALCARAZ, Gilles** [FR/FR]; 1, rue Robelin, F-35000 Rennes (FR). **PAULUS, Olivier** [FR/FR]; Résidence Rochebrune, 2, impasse Camille Hébert, F-91220 Breteigny S/Orge (FR).(74) Mandataires : **MARTIN, Jean-Jaques** etc.; Cabinet Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17 (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement

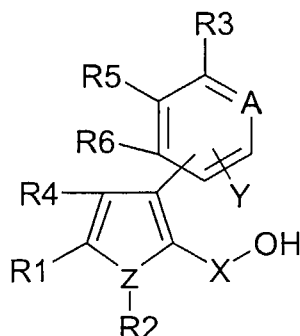
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont requises

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: ANTI-TUBULIN ACTING ARYLPYRROL, ARYLFULRAN AND ARYLTHIOPENE DERIVATIVES, METHOD FOR THE PREPARATION AND USE THEREOF AS AN ANTIMITOTIC

(54) Titre : DERIVES ARYLPYRROLIQUES, ARYLFULRANIQUES ET ARYLTHIOPHENIQUES A ACTION ANTITUBULINE, PROCEDE DE PREPARATION ET UTILISATION EN TANT QU'ANTIMITOTIQUE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to a compound represented by general formula (I) wherein Z represents N, O or S, and A represents a CH group, a nitrogen atom or an NL⁺ group wherein L represents a straight-chained or branched C₁-C₁₂ alkyl group. The invention also relates to a method for the preparation thereof and the use thereof as an antimitotic.(57) Abrégé : La présente invention concerne un composé représenté par la formule générale (I) suivante dans laquelle : Z représente N, O ou S, et A représente un groupe CH, un atome d'azote ou un groupe NL⁺ dans lequel L représente un groupe alkyle en C₁-C₁₂ linéaire ou ramifié. Elle concerne en outre son procédé de préparation et son utilisation en tant qu'antimitotique.

Titre : DERIVES ARYLPYRROLIQUES, ARYLFULRANIQUES ET ARYLTHIOPHENIQUES A ACTION ANTITUBULINE, PROCEDE DE PREPARATION ET UTILISATION EN TANT QU'ANTIMITOTIQUE

La présente invention concerne de nouveaux dérivés arylpyrroliques arylfuraniques et arylthiophénique ayant une action antitubuline, avantageusement antimitotique.

5

Il existe dans les compartiments cellulaires, une série de fibres qui contribuent à la forme et la texture de la cellule : il s'agit du cytosquelette dont la composition majoritaire est assurée par la présence de micro filaments d'actine, de microtubules et de filaments intermédiaires le tout associé à des complexes de protéines.

10 Le réseau de microtubules joue un rôle essentiel dans la morphologie, l'endocytose, l'exocytose et le cycle cellulaire. La dynamique des microtubules en relation avec le guanosine tri phosphate (GTP) est indispensable pour la formation du fuseau mitotique, les microtubules sont par voie de conséquence des éléments clés de la ségrégation des chromosomes pendant la méiose et également la mitose ; ils participent
15 ainsi au maintien de la stabilité génétique.

D'un point de vue organisation, les microtubules sont des structures cylindriques qui résultent de l'assemblage longitudinal hélicoïdal de 13 proto filaments lesquels se forment par l'association de molécules de tubuline à partir d'un ou plusieurs centres de nucléation présents dans la cellule (microtubule organising
20 center = MTOC). Ces centres organisateurs sont les centrioles situés dans le cytoplasme. La majorité des microtubules sont le siège d'un cycle rapide de polymérisation dépolymérisation selon un modèle d'instabilité dynamique. La tubuline constituant les microtubules est une protéine globulaire hétérodimérique constituée de deux chaînes polypeptidiques de tubuline α et tubuline β . Ces
25 hétérodimères sont alignés en alternance $\alpha\beta$ pour former des protofilaments. Les hétérodimères sont polarisés et par voie de conséquence les protofilaments et les

microtubules ont une polarité intrinsèque. Certains réseaux de microtubules ont des propriétés très différentes en ce qui concerne leur stabilité, leur géométrie ainsi que leur résistance vis à vis de certaines drogues antimitotiques. Les fuseaux de division sont également des structures labiles capables de s'assembler et se désassembler
5 rapidement. Une grande hétérogénéité des microfilaments est concentrée dans la partie C terminale des différentes iso formes de la tubuline elle même impliquée dans l'association avec des MAPs (Microtubule associated proteins).

Les MAPs ont un rôle médiateur entre les composants de la cellule et les microtubules. Elles influent sur la structure dynamique des microtubules et co purifient
10 avec la tubuline. On distingue deux types de MAPs ; les MAPs structurales (i.e . MAP2, la protéine tau, Stable Tubule Only Polypeptide : STOP) et les MAPs motrices à activité enzymatique dont les kinésines et la dynéine. Une double fonctionnalité peut être assurée par une même famille de MAPs.

Pendant la division cellulaire, les microtubules formant le fuseau mitotique,
15 fonctionnent dans le dessein de ségréguer les chromosomes dupliqués afin de les orienter dans le plan de clivage. La dynamique du fuseau mitotique permet donc l'accrochage des centromères sur les microtubules du fuseau et après séparation des chromatides sœurs, la migration des chromosomes à chaque pôle du fuseau mitotique. Cette étape est un des évènements responsable de la transmission de l'information
20 génétique d'une cellule mère à la cellule fille. Les aberrations chromosomiques sont l'une des caractéristiques principales des cellules cancéreuses, marquant ainsi l'importance du maintien d'une information génétique parfaitement stable. Certaines de ces anomalies de formation ou destruction du fuseau pourraient avoir un rôle dans la transformation cellulaire, par la perte d'un gène régulateur négatif de la croissance,
25 celle d'un gène responsable de l'intégrité du génome ou par l'amplification, la surexpression ou l'activation par mutation d'un oncogène.

Une tumeur se développe au sein d'un organe lorsque certaines de ses cellules ont perdu leur faculté d'inhibition de contact et se divisent indéfiniment. Une des stratégies utilisée dans le traitement des cancers consistera à bloquer la division

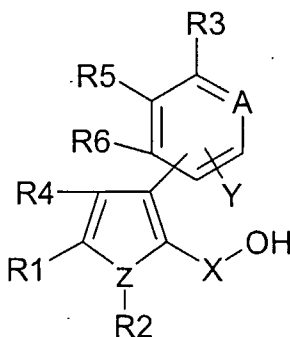
cellulaire en ciblant la machinerie nécessaire à la ségrégation des chromosomes lors de la mitose.

De par sa diversité fonctionnelle, la tubuline et les microtubules sont des cibles de choix pour le traitement des cancers ou autres maladies liées à des modifications de structure ou d'organisation de cette molécule telles que les maladies auto immunes, les maladies hyper-prolifératives et les maladies neurodégénératives. D'autre part, des agents anti-mitotiques agissant sur la tubuline (Tubulin binding agents) ou les protéines associées induisent des dommages vasculaires et inhibent les mitoses dans les tumeurs.

Des molécules telles que le Taxol, la vinblastine et la colchicine sont des composés anti-mitotiques utilisés en thérapie anti-cancéreuse. La colchicine diminue la polymérisation des microtubules. Le taxol stabilise les microtubules par interaction sur deux sites spécifiques sur la tubuline β . Il est un composant antimitotique préférentiel par son action stabilisante des microtubules.

Les inventeurs ont découvert de façon surprenante que de nouveaux composés baptisés paulusines faisant partie de la famille des composés arylpyrroliques, -furaniques ou bien -thiophéniques sont capables d'agir sur la mise en place du fuseau mitotique et de contrôler son intégrité fonctionnelle. Les paulusines sont des composés originaux synthétisés pour répondre aux problèmes d'instabilité génétique liés aux anomalies de formation du fuseau.

La présente invention concerne donc des composés de formule générale I suivante.



dans laquelle :

Z représente N, O ou S

R1, R3, R4, R5 et R6 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome de fluor, un groupe alkyle en C₁-C₁₂ linéaire ou ramifié, cycloalkyle en C₃-C₁₂, alcényle en C₂-C₁₂ linéaire ou ramifié, CH₂-B ou CH₂-CH₂-B

5 dans lesquels B représente un groupe phényle substitué ou non par un ou plusieurs groupes choisis parmi un groupe alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, alkoxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, NH₂, NO₂, CN, COOH, CO₂(alkyle) en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, CONH₂, CONH(alkyle) en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, CON(alkyle)₂ en C₁-C₆ linéaire ou ramifié Cl, Br, I, OH, COCF₃, OSO₂CF₃; naphtyle; anthracényle; 9H-fluorényle substitué ou non en position 9 par un ou deux groupe alkyle en C₁-C₁₂ linéaire ou ramifié; anisyle ou pyridinyle,

R2 représente H, un groupe alkyle en C₁-C₁₂ linéaire ou ramifié, phényle, benzyle, CO₂alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, CO₂benzyle, CO₂alcényle en C₂-C₆ linéaire ou ramifié, tosyle, mésyle, 9-fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc), NH₂ ou NH(alkyle) en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, N(alkyle)₂ en C₁-C₆ linéaire ou ramifié ou NH tertibutyloxycarbonyl ou NHCO₂CH₂ phényle ou R2 est absent quand Z représente O.

X représente un groupe alkyle en C₁-C₁₂ linéaire ou ramifié, hydroxyalkyle en C₁-C₁₂ linéaire ou ramifié, ou aminoalkyle en C₁-C₁₂ linéaire ou ramifié.

20 A représente un groupe CH, un atome d'azote ou un groupe NL⁺ dans lequel L représente un groupe alkyle en C₁-C₁₂ linéaire ou ramifié.

Y représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₁₂, linéaire ou ramifié, cycloalkyle en C₃-C₁₂, OH, CN, N₃, alcoxy en C₁-C₁₂ linéaire ou ramifié, hydroxyalkyle en C₁-C₁₂ linéaire ou ramifié, aminoalkyle en C₁-C₁₂ linéaire ou ramifié, N₂⁺, NZ1-NHZ2, NH-NZ1Z2 ou NZ1Z2 dans lesquels

Z1 et Z2 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène; un groupe alkyle en C₁-C₁₂ linéaire ou ramifié; cycloalkyle en C₃-C₁₂; phényle substitué ou non par un ou plusieurs groupes choisis parmi un groupe alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, alkoxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, NH₂, CN, COOH, CO₂(alkyle) en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, CONH₂, CONH(alkyle) en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, CON(alkyle)₂

en C₁-C₆ linéaire ou ramifié Cl, Br, I, OH, COCF₃ ou OSO₂CF₃; benzyle; anisyle; pyridinyle; C(O)-W; C(S)-W ou C(NH)-W, dans lesquels

W représente un groupe alkyle en C₁-C₁₂ linéaire ou ramifié, cycloalkyle en C₃-C₁₂, alcoxy en C₁-C₁₂ linéaire ou ramifié, alkylthio en C₁-C₁₂ linéaire ou ramifié ou NQQ1,

5 dans lesquels

Q et Q1 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₁₂ linéaire ou ramifié, cycloalkyle en C₃-C₁₂, ou CH(M)CO₂M1 dans lesquels

10 M et M1 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₁₂ linéaire ou ramifié, cycloalkyle en C₃-C₁₂, alcényle en C₂-C₁₂ linéaire ou ramifié, phényle, benzyle, CH₂-B ou CH₂-CH₂-B dans lesquels B est tel que défini ci-dessus.

15 Dans un mode de réalisation de la présente invention, le composé selon la présente invention est tel que Z représente N.

Avantageusement, A représente le groupe CH.

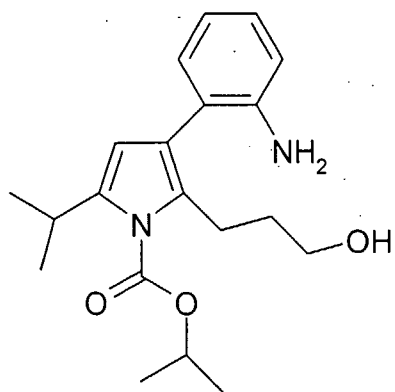
De façon avantageuse, Y représente un groupe NH₂ ou un atome d'hydrogène.

Avantageusement, X représente un groupe alkyle en C₁-C₁₂ linéaire ou ramifié, avantageusement un groupe propyle.

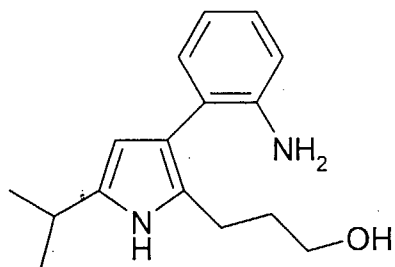
20

Dans un mode de réalisation particulier de l'invention les composés selon la présente invention sont choisis dans le groupe constitué par

6

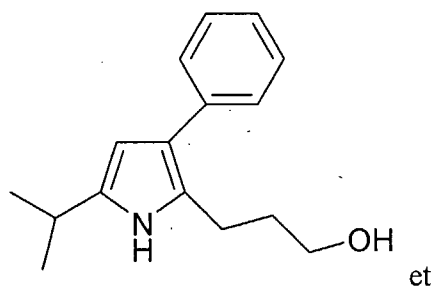


17



19

5

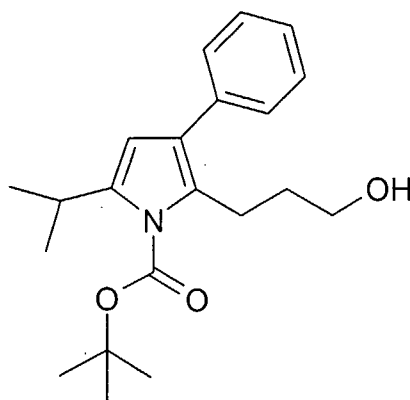


18

et

10

7

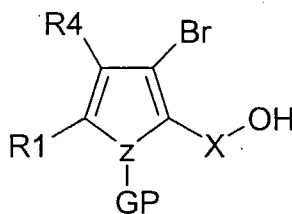


15

5

La présente invention concerne également un procédé de préparation des composés comprenant les étapes de :

a) synthèse d'un motif pyrrolylalkylcarbinole, furanylalkylcarbinole ou thiophénylalkylcarbinole de formule générale II suivante



10

II

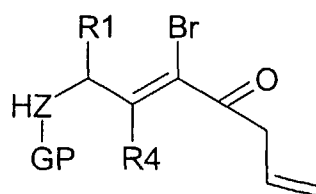
dans laquelle Z, X, R₁ et R₄ sont tels que définis ci-dessus dans la formule générale I et GP représente un groupe protecteur de l'azote lorsque Z représente N, ou est absent lorsque Z représente O ou S,

15

b) fonctionnalisation du motif pyrrolylalkylcarbinol furanylalkylcarbinole ou thiophénylalkylcarbinole en introduisant un motif arylique ou hétéroarylique en position 3 du cycle pyrrole, furane ou thiophène.

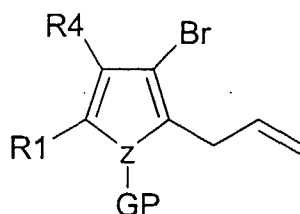
20

Avantageusement, dans le cas où X représente (CH₂)₃, l'étape a) consiste en la cyclodéshydratation d'aminocétones β-γ insaturées de formule III suivante :



III

dans laquelle Z, R1, R4 et GP sont tels que définis ci-dessus dans la formule générale II afin d'obtenir le produit de formule IV suivante



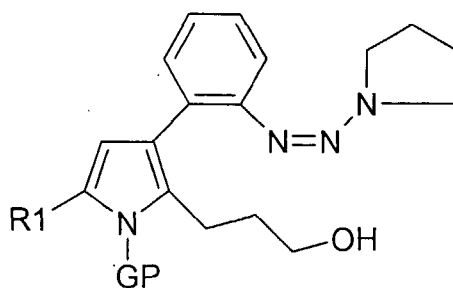
IV

dans laquelle Z, R1, R4 et GP sont tels que définis ci-dessus dans la formule générale II, suivi de l'introduction de la fonction alcool par hydroboration/oxydation du produit de formule IV afin d'obtenir le produit de formule II.

10

De façon avantageuse, dans le cas où R2, R3, R4, R5 et R6 représentent un atome d'hydrogène, Y représente un groupe NH₂, A représente un groupe CH, X représente (CH₂)₃ et Z représente N, l'étape b) consiste en :

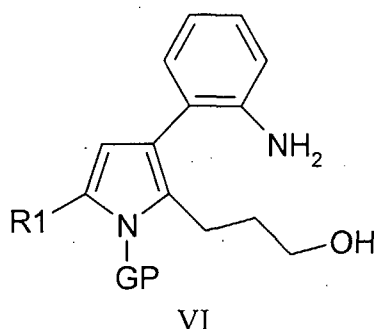
- un couplage mixte pallado-catalysée de type Suzuki-Miyaura du composé de
- 15 formule II, dans lequel R4 représente un atome d'hydrogène, X représente (CH₂)₃, Z représente N et GP représente un groupe protecteur de l'azote, et l'acide 2-triazène boronique de façon à obtenir un composé de formule V suivante :



V

dans laquelle GP représente un groupe protecteur de l'azote et R1 est tel que défini ci-dessus dans la formule générale I,

- une déprotection de la fonction triazène afin d'obtenir le groupe de formule VI suivant



dans laquelle GP représente un groupe protecteur de l'azote et R1 est tel que défini ci-dessus dans la formule générale I

- une déprotection spécifique du groupement protecteur GP afin d'obtenir le composé de formule I dans laquelle R2, R3, R4, R5 et R6 représentent un atome d'hydrogène, Y représente un groupe NH₂, A représente un groupe CH, X représente (CH₂)₃, Z représente N et R1 est tel que défini ci-dessus dans la formule générale I.

La méthodologie de synthèse utilisée est connue de l'homme du métier et a été adaptée à partir d'un procédé décrit par Paulus et al (*Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2565-2572).

La synthèse de paulusines à motif pyrrole va être plus particulièrement décrite.

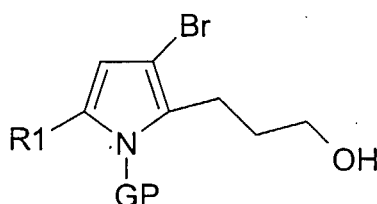
Bien entendu, de nombreuses variations synthétiques sont possibles permettant d'élaborer un grand nombre de composés hétérocycliques apparentés.

La voie de synthèse se décompose donc en deux temps forts :

-le 1^{er} consiste en la synthèse d'un motif pyrrolylalkylcarbinol fonctionnalisable sous la forme d'un 3-bromopyrrole N-protégé possédant une chaîne latérale alcool qui est portée par le carbone en position α de l'azote du cycle.

Le motif pyrrolalkylcarbinol à la formule générale suivante VII

10



VII

5 dans laquelle

GP représente un groupe protecteur de l'atome d'azote et

R1 est tel que défini dans la formule générale I.

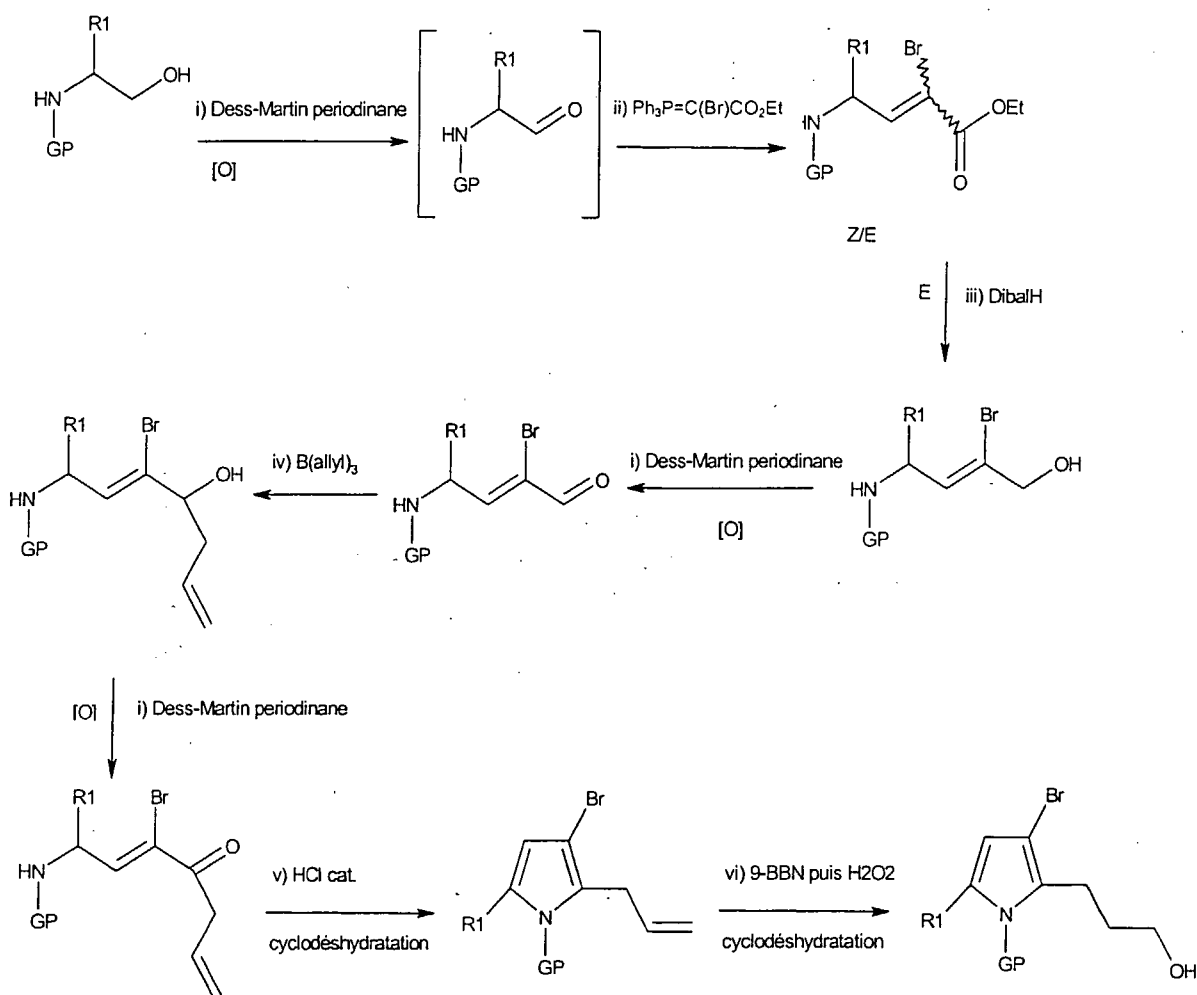
Le noyau pyrrole polyfonctionnalisé est obtenu par cyclodéshydratation d'aminocétones β - γ insaturées (étape v) avec des rendements de 60 à 90%. Ces aminocétones β - γ

10 insaturées sont le plus souvent obtenues en plusieurs étapes (i-iv,i) à partir de β -aminoalcools N-protégés commerciaux. De cette manière, on obtient tout d'abord un 3-bromopyrrole N-protégé possédant une chaîne latérale insaturée.

La fonction alcool est ensuite introduite dans ce cas *via* une séquence classique d'hydroboration/oxydation (étape vi) en milieu basique.

15

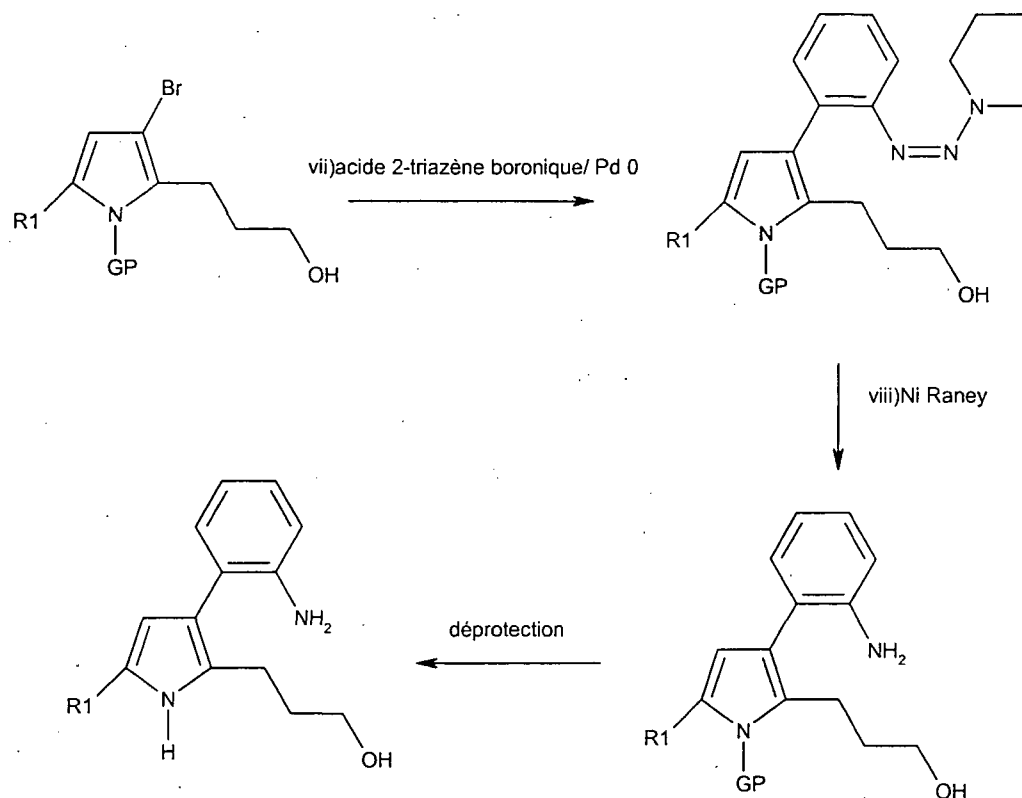
Procédé i-vi



- 5 -le 2^{ème} temps fort consiste à fonctionnaliser le motif pyrrolylalkylcarbinol en introduisant le motif aryle ou hétéroaryle en position 3 du cycle pyrrole. Dans l'exemple ci-après, un motif aniline est introduit par réaction de couplage mixte pallado-catalysée de type Suzuki-Miyaura. L'aniline est introduite sous une forme protégée originale, celle d'un phényltriazène, à partir de l'acide 2-triazène boronique
- 10 (étape vii) réactif également original. Une étape de déprotection de la fonction triazène permet *in fine* de régénérer la fonction amine du noyau aniline (étape viii). Puis, une étape de déprotection spécifique du groupement protecteur (GP) utilisé peut alors être

mise en œuvre si nécessaire pour obtenir l'anilinopyrrolylalcool N-déprotégé correspondant.

Procédé vii-viii



5

Bien entendu, cette voie de synthèse ne se restreint pas à la seule introduction d'un motif anilino.

- 10 La présente invention concerne également une composition pharmaceutique comprenant un composé selon la présente invention et un excipient pharmaceutiquement acceptable, un composé pour son utilisation en tant que médicament, avantageusement antimittotique, de façon avantageuse antitumoral.
- 15 Ce médicament peut également être destiné au traitement des maladies auto-immunes, des maladies hyper prolifératives et des maladies neurodégénératives.

La présente invention concerne également un composé selon la présente invention pour son utilisation en tant que médicament destiné au traitement ou à la prévention du cancer.

5

La présente invention concerne donc des compositions pharmaceutiques comprenant à titre de principe actif un des composés définis ci-dessus et un excipient approprié. Ces compositions peuvent être formulées pour l'administration aux mammifères, y compris l'homme. La posologie varie selon le traitement et selon l'affection en cause. Ces

10 compositions sont réalisées de façon à pouvoir être administrées par la voie digestive ou parentérale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, l'ingrédient actif peut être administré sous formes unitaires d'administration,

15 en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux ou aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou

20 intraoculaire et les formes d'administration rectale.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou

25 encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'éllixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, un antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

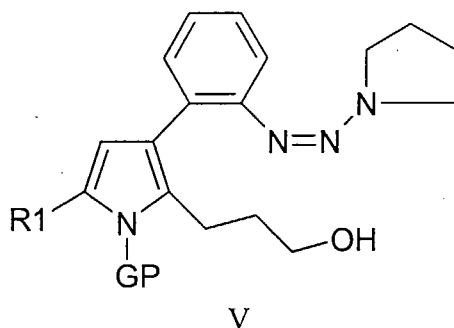
Les poudres ou granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, de même qu'avec des correcteurs de goût ou des édulcorants.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des linats fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

10 Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents mouillants pharmacologiquement compatibles.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules,
15 éventuellement avec un ou plusieurs supports additifs.

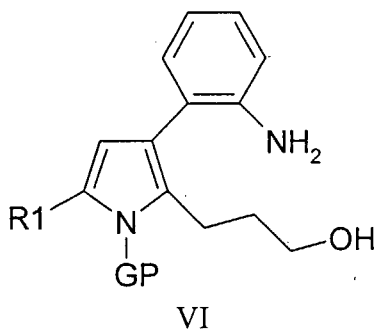
La présente invention concerne en outre des composés de formule générale V suivante :



dans lequel GP représente un groupe protecteur de l'azote et R1 représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor, un groupe alkyle en C₁-C₁₂ linéaire ou ramifié, cycloalkyle en C₃-C₁₂, alcényle en C₂-C₁₂ linéaire ou ramifié, CH₂-B ou CH₂-CH₂-B

dans lesquels B représente un groupe phényle substitué ou non par un ou plusieurs groupes choisis parmi un groupe alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, alkoxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, NH₂, NO₂, CN, COOH, CO₂(alkyle) en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, CONH₂, CONH(alkyle) en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, CON(alkyle)₂ en C₁-C₆ linéaire ou ramifié Cl, Br, I, OH, COCF₃, OSO₂CF₃; naphtyle; anthracényle; 9H-fluorényle substitué ou non en position 9 par un ou deux groupe alkyle en C₁-C₁₂ linéaire ou ramifié; anisyle ou pyridinyle.

Elle concerne en outre un composé de formule générale VI suivante :



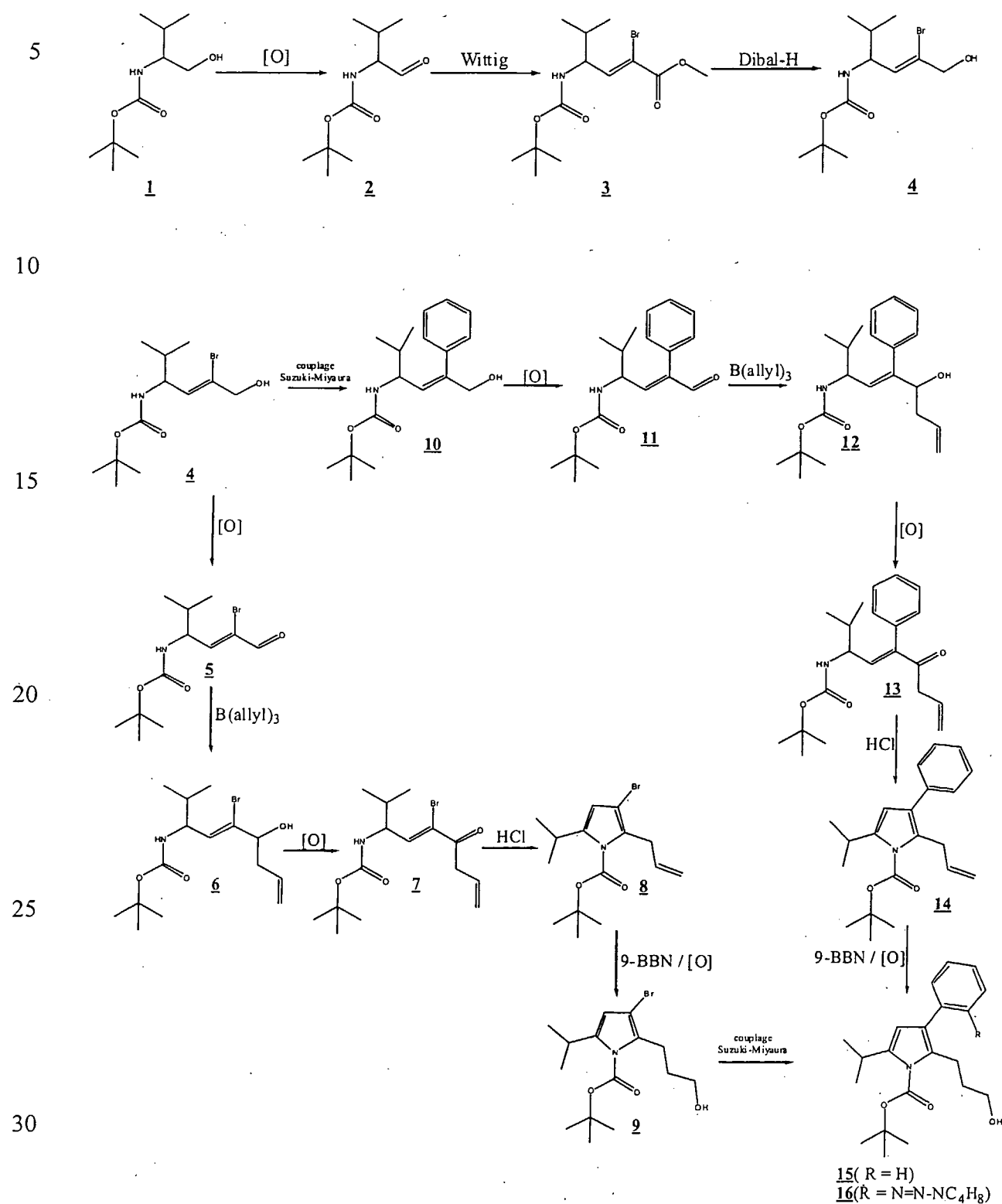
dans lequel GP représente un groupe protecteur de l'azote et R1 représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor, un groupe alkyle en C₁-C₁₂ linéaire ou ramifié, cycloalkyle en C₃-C₁₂, alcényle en C₂-C₁₂ linéaire ou ramifié, CH₂-B ou CH₂-CH₂-B

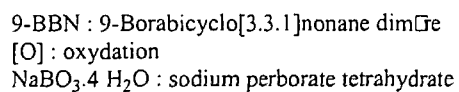
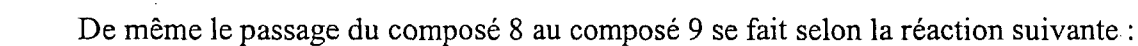
dans lesquels B représente un groupe phényle substitué ou non par un ou plusieurs groupes choisis parmi un groupe alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, alkoxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, NH₂, NO₂, CN, COOH, CO₂(alkyle) en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, CONH₂, CONH(alkyle) en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, CON(alkyle)₂ en C₁-C₆ linéaire ou ramifié Cl, Br, I, OH, COCF₃, OSO₂CF₃; naphtyle; anthracényle; 9H-fluorényle substitué ou non en position 9 par un ou deux groupe alkyle en C₁-C₁₂ linéaire ou ramifié; anisyle ou pyridinyle.

Les exemples suivants sont donnés à titre indicatif non limitatif

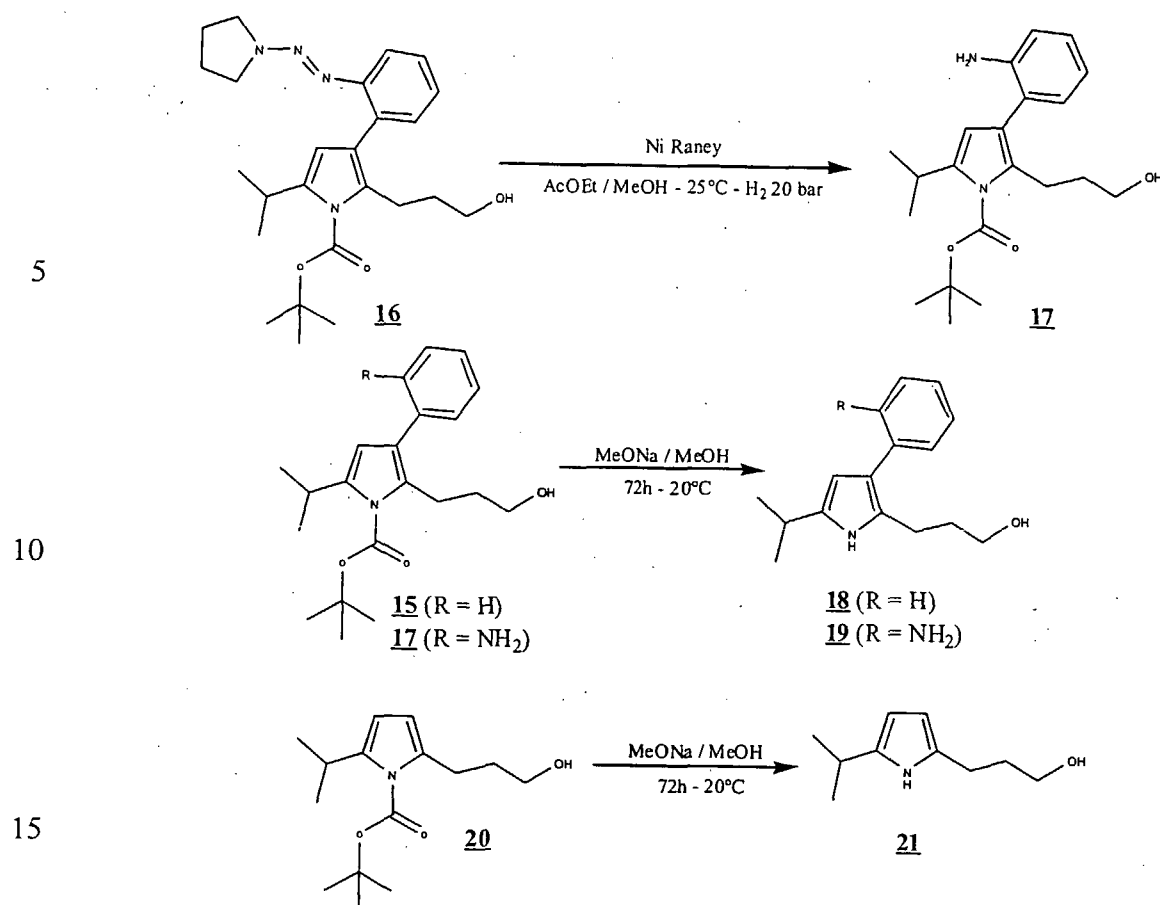
I. Exemple 1 : préparation des composés 17, 18, 19

Le schéma générale de synthèse est le suivant :



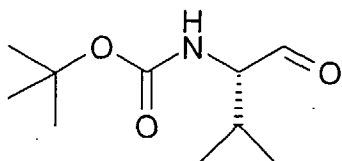


18



Pour les composés 1 et 2, le procédé utilisé est celui décrit dans l'article de Paulus et al. (*Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2565-2572).

(S)-N-(tert-Butoxycarbonyl)valinal 2



il s'agit d'une huile jaune pâle

R_f = 0,45 (AcOEt/Hept 1/1)

RMN (200 MHz, CDCl₃) ¹H : δ0,87 et 0,96 d, 6 H, ³J = 7.0 Hz, CH₃)1,38 (s, 9 H, (CH₃)₃)2,20 (m, 1 H, CH(CH₃)₂)

5 4,15 (m, 1 H, CH)

5,12 (d large, 1 H, NH)

9,55 (s, 1H, CHO)

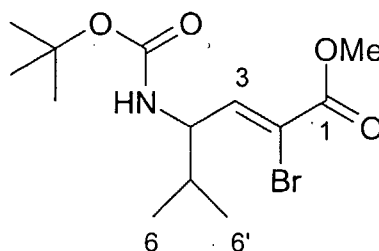
RMN (50 MHz, CDCl₃) ¹³C :δ17,9 et 19,4 (CH₃)10 28,6 [(CH₃)₃]29,4 [CH(CH₃)₂]

65,0 (CH)

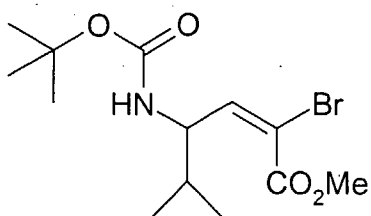
80,2 [C(CH₃)₃]

156,2 (NCO)

15 200,8 (CHO)

(2Z)-2-bromo-4-[N-(tert-butoxycarbonyl)amino]-5-méthylhexénoate de méthyle (Z-3) et son isomère (E-3)**Z3**

20



E3

5 A une solution, refroidie à $-20,0^{\circ}\text{C}$, de (méthoxycarbonylméthylène)triphenylphosphorane ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Me}$, 7,90 g, 23,5 mmol) dans le dichlorométhane (60 ml), sont successivement ajoutés avec un intervalle de 20 minutes; de la N-Bromosuccinimide (4,60 g, 25,9 mmol) et du carbonate de potassium anhydre (8,10 g, 58,8 mmol). Le mélange, jaune-brun, est laissé sous agitation 20' et du N-(Boc)Valinal 2 (4,74 g, 23,5 mmol) fraîchement préparé, dissous dans le CH_2Cl_2 (20 ml) est instillé. L'addition terminée, le mélange est abandonné 30 min à $-20,0^{\circ}\text{C}$ et 1 h à la température ambiante. Un contrôle CCM indique la disparition totale de l'aldéhyde. Le mélange est filtré sur fritté recouvert de célite, et le fritté est rincé à l'éther. Après évaporation sous vide du filtrat, l'huile jaune obtenue est

10 chromatographiée sur gel de silice (gradient d'élution Heptane/AcOEt 90/10 $\rightarrow$ 75/25). 2,10 g (27%, $R_f = 0,46$ (AcOEt/Hept 1/3)) d'isomère E pur, 0,63 g du mélange (7%, Z+E) et 3,2 g (41%, $R_f = 0,35$ (AcOEt/Hept 1/3)) d'isomère Z pur sont obtenus.

Rendement = 75 %

Le composé Z-3 est une huile incolore

20 **RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3)** : δ 1.00 (d, 6 H, $^3J = 6.8$ Hz, H_6 et H_6'), 1.48 (s, 9 H, $(\text{CH}_3)_3$), 1.97 (m, 1 H, H_5), 3.88 (s, 3 H, OMe), 4.42 (s large, 1 H, H_4), 4.69 (s large, 1 H, NH), 7.17 (d, 1 H, $^3J = 6.8$ Hz, H_3)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ 17.2 et 17.8 (C_6 et C_6'), 27.3 [$(\text{CH}_3)_3$], 31.1 (C_5), 52.4 (OCH₃), 56.2 (C_4), 78.8 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 115.4 (C_2), 144.2 (C_3), 154.3 (NC=O), 161.8 (C_1)

25

Le composé E-3 est une huile incolore

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ 0.78 (d, $^3J = 6.8$ Hz, H_6 et H_6'), 1.26 (s, 9 H, $(\text{CH}_3)_3$), 1.72 (m, 1 H, H_5), 3.67 (s, 3 H, OMe), 4.53 (m, 2 H, NH + H_4), 6.32 (d, 1 H, $^3J = 7.0$ Hz, H_3)

5

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ 18.5 et 19.4 (C_6 et C_6'), 28.7 [$(\text{CH}_3)_3$], 32.9 (C_5), 53.5 (OMe), 56.1 (C_4), 80.0 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 113.0 (C_2), 148.2 (C_3), 156.7 ($\text{NC}=\text{O}$), 163.4 (C_1)

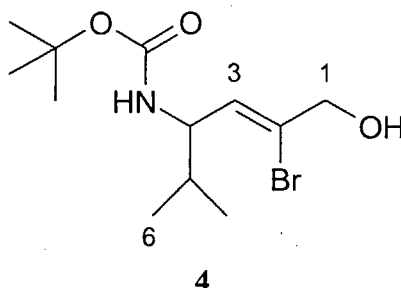
Analyse élémentaire (mélange E+Z): calc % C 46,44 % H 6,60 % N 4,17

10

mes % C 46,66 % H 6,81 % N 4,05

(2Z)-2-bromo-4-[N-(tert-butoxycarbonyl)amino]-5-méthylhex-2-èn-1-ol 4

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{BrNO}_3$ M = 308 g.mol $^{-1}$



15

A une solution d'ester **Z-3** (2,60 g, 7,7 mmol), dans le dichlorométhane (50 ml), refroidie à -78°C , sont instillés sur un intervalle de 15 minutes 990 μL (1,0 éq) de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}$ fraîchement distillé, puis sur 1 heure, 23,4 ml (3,0 éq) de DIBAL (solution 1M/toluène). Le mélange réactionnel est maintenu 3 h à -78°C puis est neutralisé à -50°C par addition lente de 5 ml d'acide acétique. A 0°C , 30 ml d'une solution aqueuse saturée en NH_4Cl sont additionnés. Le gel formé est cassé par ajout d'une solution aqueuse saturée en acide citrique en prenant soin de ne pas descendre à un $\text{pH} < 3-4$. La phase aqueuse est extraite à l'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées à la saumure et séchées sur MgSO_4 . Après filtration et évaporation du solvant, l'huile jaune

25

obtenue est purifiée sur gel de silice (AcOEt/Hept 1/2), pour conduire à une huile incolore qui, après trituration au pentane et séchage prolongé à la pompe à palettes, cristallise sous la forme d'un solide blanc (1,73 g, 5,6 mmol).

5 Rendement (Rdt) = 72 %

Rf = 0,45 (AcOEt / Hept 1/1)

Pf = 74-76°C

10 **RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃)** : δ 0.96 (d, 6 H, ³J = 6.8 Hz, H₆ et H_{6'}), 1.46 (s, 9 H, (CH₃)₃), 1.90 (s large, 1 H, H₅), 2.00 (s large, 1 H, OH), 4.27 (d, 2 H, ³J = 1.2 Hz, H₁), 4.30 (m, 1 H, H₄), 4.58 (s large, 1 H, NH), 5.98 (d, 1 H, ³J = 8.6 Hz, H₃)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ 18.6 et 19.1 (C₆ et C_{6'}), 28.8 [(CH₃)₃], 32.9 (C₅), 57.3 (C₄), 68.2 (C₁), 79.9 [C(CH₃)₃], 128.5 (C₂), 128.9 (C₃), 156.5 (NC=O)

15

HRMS (IE): m/z calculé pour C₉H₁₅⁷⁹BrNO₃ ([M-C₃H₇]⁺) : 264,0235

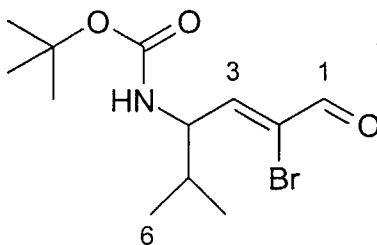
Mesuré : 264,0242

Analyse élémentaire : calc % C 46,76 % H 7,19 % N 4,54

mes % C 46,93 % H 7,35 % N 4,39

20

(2Z)-2-bromo-4-[N-(tert-butoxycarbonyl)amino]-5-méthylhex-2-éнал 5



25

5

Le Dess-Martin Périodinane (630 mg, 1,3 éq) est ajouté en une fois à une solution d'alcool allylique **4** (347 mg, 1,1 mmol) dans le CH₂Cl₂ (15 ml). Le mélange réactionnel est agité 1 h à la température ambiante avant dilution par de l'éther et neutralisation par une solution aqueuse saturée en Na₂S₂O₃ (15 ml) et une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (15 ml). La phase aqueuse est extraite à l'éther puis les phases organiques réunies sont lavées à la saumure et séchées sur MgSO₄. Après filtration et évaporation du solvant, l'huile résiduelle obtenue est purifiée par filtration sur un tube d'alun recouvert de 2-3 cm de silice (éluant : Et₂O) pour conduire à l'énal **5** (324 mg, 1,06 mmol, propre en RMN ¹H) sous la forme d'une huile incolore.

10

Rdt = 95 %

Rf = 0,55 (AcOEt/Hept 1/1)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : 0.96 et 0.98(d, 6 H, ³J = 6.8 Hz, H₆ et H_{6'}), 1.37

15 (s, 9 H, (CH₃)₃), 1.99 (s large, 1 H, H₅), 4.46 (m, 1H, H₄), 4.95 (s large, 1 H, NH), 6.99 (d, 1 H, ³J = 7.3 Hz, H₃), 9.17 (s, 1H, H₁)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ

18.3 et 19.0 (C6 et C6'), 28.4 [(CH₃)₃], 32.1 (C5), 57.2 (C4), 80.2 [C(CH₃)₃],

20 128.5 (C2), 153.8 (C3), 155.3 (NC=O), 186.1 (CHO)

HRMS (IE): m/z calculé pour C₈H₁₂⁷⁹BrNO₃ ([M-C₄H₈]⁺) : 249,0000

Mesuré : 248,9997

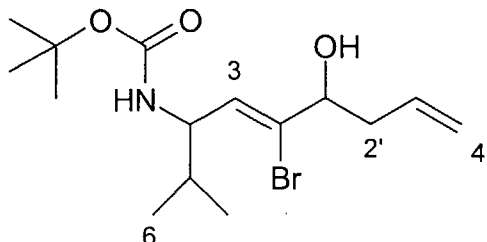
m/z calculé pour C₉H₁₃⁷⁹BrNO₃ ([M-C₃H₇]⁺) : 262,0078

25

Mesuré : 262,0078

Analyse élémentaire : calc % C 47,07 % H 6,58 % N 4,57

mes % C 47,12 % H 6,65 % N 4,46

5-méthyl-4(N-tert-Butoxycarbonyl)amino-2-bromo-1-allyl-(2Z)-hexène-1-ol 6

5

6

Le triallylborane (460 μ l; 2.42 mmol) est lentement ajouté à une solution d'énal **5** (370 mg; 1,21 mmol) dans du tétrahydrofurane (THF) (10 ml) refroidie à -70°C . Après 1 h d'agitation, le mélange est laissé remonter en température et est neutralisé à 0°C avec une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (10 ml). Après séparation des phases et extraction à l'AcOEt, les phases organiques réunies sont lavées à la saumure, séchées sur MgSO_4 et filtrées. L'huile résiduelle obtenue après évaporation du solvant, est purifiée sur gel de silice (AcOEt/Hept 1/2) pour conduire à l'alcool **6** (385 mg; 1,11 mmol) qui est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

15

Rdt = 92 %

Rf = 0,51 (AcOEt/ Hept 1/1)

Mélange de deux diastéréoisomères D1 et D2 en proportion 50/50 d'après la RMN ^1H

20

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.92 (m, 6 H, $^3\text{J} = 6.8$ Hz, H_6), 1.44 (s, 9 H, $(\text{CH}_3)_3$), 1.85 (s large, 1H, H_5), 2.38-2.53 (m, 3 H, $\text{H}_2 + \text{OH}$), 4.16 et 4.19 (t, 1 H, $^3\text{J} = 6.1$ Hz, H_1), 4.30 (s large, 1 H, H_4), 4.59 (s large, 1 H, NH), 5.11 (d, 1 H, $^3\text{J} = 9.1$ Hz, $\text{H}_{4' \text{ cis}}$), 5.15 (d, 1 H, $^3\text{J} = 15.3$ Hz, $\text{H}_{4' \text{ trans}}$), 5.72 (m, 1 H, $\text{H}_{3'}$), 5.87 et 5.91 (d, 1 H, $^3\text{J} = 8.7$ Hz, H_3)

25

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ 18.4 et 18.7 (C6 et C6'), 28.4 $[(\text{CH}_3)_3]$, 32.5 (C5), 40.0

(C2'), 56.8 (C4), 75.5 (C1), 79.8 [C(CH₃)₃], 118.6 (C4'), 129.0 et 129.7 (C3'), 131.5 et 131.9 (C2), 133.2 et 133.3, (C3), 155.3 (NC=O)

HRMS (IE): m/z calculé pour C₁₂H₁₉NO₃⁷⁹Br ([M-C₃H₇]⁺) : 304,0548

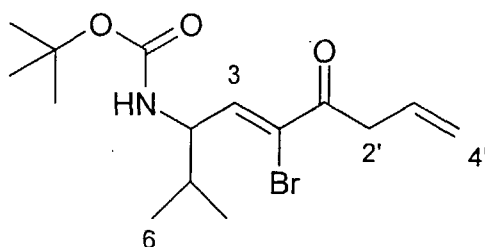
5

Mesuré : 304,0541

Analyse élémentaire : calc % C 51,73 % H 7,52 % N 4,02

mes % C 51,92 % H 7,63 % N 4,05

10 (2Z)-5-méthyl-4(N-tert-Butoxycarbonyl)amino-2-bromo-1-allylhexèn-1-one 7



7

15

Le périodine de Dess-Martin (640 mg; 1,51 mmol) est ajouté à une solution d'alcool 6 (350 mg; 1,00 mmol) dans le dichlorométhane (10 ml) et le mélange est abandonné jusqu'à disparition complète de l'alcool en CCM (1h). Le mélange est alors dilué avec de l'éther et évaporé sous vide. Le brut est ensuite repris avec un mélange AcOEt/Hept (3 ml; 1/3 v/v) puis filtré sur gel de silice (4-5 cm dans un tube d'alun; éluant AcOEt/Hept 1/3) pour conduire après collecte des fractions et évaporation du solvant à l'énone 7 (325 mg; 0,94 mmol) sous la forme d'une huile incolore.

20

Rdt = 94 %

25

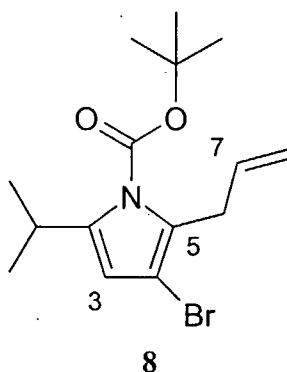
Rf = 0,64 (AcOEt/ Hept 1/1)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ 1.01 (d, 6 H, $^3J = 6.8$ Hz, H6), 1.47 (s, 9 H, $(\text{CH}_3)_3$), 1.99 (s large, 1H, H5), 3.62 (dm, 2 H, $^3J = 6.6$ Hz, H_2), 4.44 (s large, 1 H, H4), 4.78 (s large, 1 H, NH), 5.19 (dm, 1 H, $^3J = 16.9$ Hz, $\text{H}_{4'\text{trans}}$), 5.27 (dm, 1 H, $^3J = 10.3$ Hz, $\text{H}_{4'\text{cis}}$), 5.98 (ddt, 1 H, $^3J = 17.1$ Hz, $^3J = 10.4$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, H_3), 7.02 (d, 1 H, $^3J = 8.3$ Hz, H_3)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ 18.6 (C6), 119.6 (C4'), 19.3 (C6'), 126.4 (C2), 28.8 $[(\text{CH}_3)_3]$, 130.8 (C3') 32.5 (C5), 144.2 (C3), 44.1 (C2'), 155.7 (NC=O), 58.1 (C4), 192.7 (CHO), 80.4 $[\text{C}(\text{CH}_3)_3]$

10 **HRMS (IE):** m/z calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3^{79}\text{Br}$ ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$) : 302,0392
Mesuré : 302,0380

1-(tert-Butoxycarbonyl)-2-isopropyl-4-bromo-5-allylpyrrole 8



Une solution d'énone 7 (310 mg; 0,90 mmol) dans le dichlorométhane (10 ml) est acidifiée par de l'HCl (450 μl , solution 2 M dans Et_2O) et le mélange est agité à la température ambiante. L'avancement de la réaction est suivi en CCM et après
20 disparition du produit de départ le mélange réactionnel est neutralisé avec une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 (10 ml). Après séparation des phases et extraction de la phase aqueuse à l'AcOEt, les phases organiques sont réunies, lavées à la saumure, séchées sur MgSO_4 puis filtrées. L'huile obtenue après évaporation du solvant est

purifiée sur gel de silice (AcOEt/Hept 1/6) pour conduire au pyrrole **8** (195 mg; 0,59 mmol) sous la forme d'une huile incolore.

Rdt = 66 %

5 Rf = 0,73 (AcOEt/ Hept 1/3)

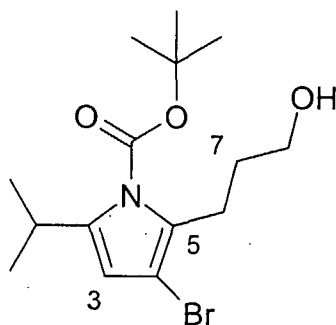
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.19 (d, 6 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃), 1.59 (s, 9 H, (CH₃)₃), 3.42 (app quint, 1H, ³J = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 3.61 (dm, 2 H, ³J = 5.6 Hz, H₆), 4.92 (dm, 1H, ³J = 17.3 Hz, H_{8trans}), 5.03 (dm, 1H, ³J = 10.3 Hz, H_{8cis}), 5.89 (ddt, 1H, ³J = 17.3, 10.3 et 5.6 Hz, H₇), 5.98 (d, 1 H, ⁴J = 0.9 Hz, H₃)

10 RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 23.1 (CH₃), 27.1 [CH(CH₃)₂], 28.1 [(CH₃)₃], 31.2 (C₆), 84.5 [C(CH₃)₃], 101.1 (C₄), 109.7 (C₃), 115.4 (C₈), 129.2 (C₅), 135.4 (C₇), 142.8 (C₂), 149.5 (NC=O)

15 HRMS (IE): m/z calculé pour C₁₅H₂₂N⁷⁹BrO₂ ([M]⁺) : 327,0834

Mesuré : 327,0837

N-(tert-Butoxycarbonyl)-2-isopropyl-4-bromo-5-(3-hydroxypropyl)pyrrole 9



20

9

Sous atmosphère d'argon, une solution de 9-BBN (216 mg; 1,77 mmol) dans le THF (3

25 ml), refroidie à -20°C est lentement ajoutée à une solution de pyrrole **8** (195 mg; 0,59

mmol) dans le THF (2 ml). Le mélange est abandonné 30 minutes à -20°C et 20 h sous agitation à la température ambiante. 1 ml d'EtOH (16,9 mmol), 420 μl de soude 5N (2,1 mmol) et 720 μL d'eau oxygénée à 35% (en masse dans l'eau / 1 ml = 9,33 mmol / 6,71 mmol) sont alors successivement ajoutés. Le mélange se porte instantanément au reflux.

- 5 Après 30 minutes, 10 ml de saumure sont ajoutés. Le mélange est extrait à l'AcOEt. Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 puis concentrées sous vide. L'huile jaune obtenue est purifiée sur gel de silice (AcOEt/Hept 1/3) pour conduire à l'alcool **9** (98 mg; 0,28 mmol) sous la forme d'une huile incolore.

- 10 Rdt = 48 %

Rf = 0,21 (AcOEt/ Hept 1/3)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ 1.21 (d, 6 H, $^3\text{J} = 6.8$ Hz, CH^3), 1.64 (s, 9 H, $(\text{CH}_3)_3$), 1.84 (quint, 3 H, $^3\text{J} = 7.3$ Hz, $\text{H}_7 + \text{OH}$), 2.96 (t, 2 H, $^3\text{J} = 7.1$ Hz, H_6),

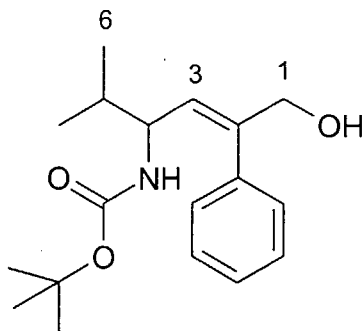
- 15 3.41 (app quint, 1H, $^3\text{J} = 6.8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.66 (t, 2 H, $^3\text{J} = 6.3$ Hz, H_8), 5.98 (d, 1 H, $^4\text{J} = 1.0$ Hz, H_3)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) : δ 23.4 (CH_3), 85.1 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 23.7 (C_6), 101.0 (C_4), 27.6 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 110.1 (C_3), 28.3 [$(\text{CH}_3)_3$], 132.0 (C_5), 32.8 (C_7), 142.8 (C_2), 62.3

- 20 (C_8), 150.1 ($\text{NC}=\text{O}$)

HRMS (IE): m/z calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{24}^{79}\text{BrNO}_3$ ($[\text{M}]^{+*}$) : 345,0939

Mesuré : 345,0923

(2E),5-méthyl-4-(N-tert-butoxycarbonyl)amino-2-phényl-2-hexène-1-ol 10

5

10

Un mélange dioxane/H₂O (dégazé) (10 ml, 4/1 V/V) contenant l'alcool bromé 4 (770 mg ; 2,5 mmol), l'acide phénylboronique (335 mg ; 1,1 éq), du carbonate de potassium (690 mg ; 2,0 éq.) et du Pd(Ph₃)₄ (90 mg ; 0,03 éq.) est porté au reflux pendant 8 h sous argon. De retour à la température ambiante le mélange est filtré sur tube d'alun rempli d'un lit de quelques centimètres de célite. Au filtrat est ajoutée une solution aqueuse saturée en NaCl (10 ml). Après séparation des phases et extraction de la phase aqueuse à l'AcOEt, les phases organiques sont lavées avec de la saumure et séchées sur MgSO₄ avant d'être concentrées sous vide. L'huile obtenue est purifiée sur gel de silice (AcOEt/Hept 1/2) pour conduire à l'alcool 10 (690 mg ; 2,3 mmol) sous la forme d'une mousse jaune pâle.

Rdt = 90 %

20 Rf = 0,38 (AcOEt/Hept 1/1)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 0.83 (d, 6 H, ³J = 6.8 Hz, H₆), 1.44 (s large, 9 H, (CH₃)₃), 1.70 (m, 1 H, H₅), 2.23 (m, 1 H, OH), 4.00 (m, 1 H, H₄), 4.27 (dd, 2 H, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, H₁), 4.55 (d large, 1 H, ³J = 7.7 Hz, NH), 6.62 (dt, 1 H, ³J = 9.7 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, H₃), 7.25-7.43 (m, 5 H, Har)

Note : 2 rotamères sont détectés à la température ambiante en ^{13}C

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ 18.3 (C6), 18.5 (C6'), 28.3 $[(\text{CH}_3)_3]$, 33.2, 33.4 (C5), 54.0, 55.0 (C4), 66.9 (C1), 78.8, 79.3 $[\text{C}(\text{CH}_3)_3]$, 125.3 (C3), 127.2 (CHar),

5 128.2 (CHar), 128.4 (CHar), 138.0 ($^{\text{IV}}\text{Car}$), 142.7 (C2), 155.1, 155.9 ($\text{NC}=\text{O}$)

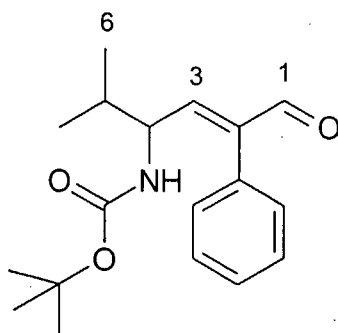
HRMS (IE): m/z calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$): 262,1443

Mesuré : 262,1457

m/z calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$): 249,1365

10 Mesuré : 249,1383

5-méthyl-4-(N-tert-butoxycarbonyl)amino-2-phényl-(2E)-hexén-1-al 11



15

11

A une solution d'alcool allylique **10** (690 mg ; 2,26 mmol) dans le CH_2Cl_2 (30 ml) est ajouté le périodine de Dess-Martin (1.44 g ; 1,5 éq). Après 30 minutes d'agitation à la température ambiante, de l'éther (50 ml) et une solution saturée en NaHCO_3 (30 ml) contenant $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3,0 g) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité jusqu'à dissolution du précipité. Après séparation des phases, et extraction à l'éther, les phases organiques sont lavées à la saumure, séchées sur MgSO_4 , et filtrées. L'huile résiduelle obtenue après évaporation du solvant est purifiée par passage sur un tube d'alun

20

recouvert de 3-5 cm de silicé (AcOEt/Hept 1/2). L'énal **11** (615 mg, 2,03 mmol, propre en RMN ^1H) est obtenu sous la forme d'une mousse incolore.

Rdt = 90 %

5 Rf = 0,56 (AcOEt / Hept 1/1)

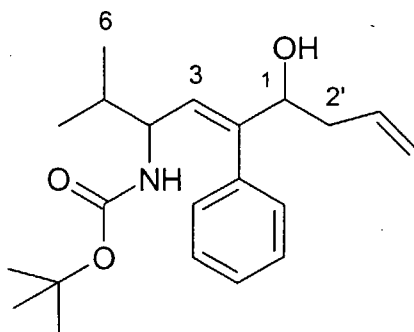
10 **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** : δ 0.84 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.8$ Hz, H_6), 0.87 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.8$ Hz, H_6'), 1.43 (s, 9 H, $(\text{CH}_3)_3$), 1.79 (sept, 1 H, $^3\text{J} = 6.8$ Hz, H_5), 4.32 (app. q, 1 H, $^3\text{J} = 8.1$ Hz, H_4), 4.63 (d, 1 H, $^3\text{J} = 8.8$ Hz, NH), 6.50 (d, 1 H, $^3\text{J} = 9.1$ Hz, H_3), 7.26-7.45 (m, 5 H, Har), 9.64 (s, 1 H, CHO)

15 **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** : δ 18.2 (C_6), 18.8 (C_6'), 28.3 [$(\text{CH}_3)_3$], 32.7 (C_5), 54.6 (C_4), 79.5 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 128.1 (CHar), 128.3 (CHar), 129.3 (CHar), 132.1 (IVCar), 144.2 (C_2), 153.5 (C_3), 155.0 (NCO), 193.7 (CHO)

HRMS (IE): m/z calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$): 260,1287

Mesuré : 260,1277

(2E)-1-allvl-2-phényl-4-[N-(tert-butoxycarbonyl)amino]-5-méthylhex-2-èn-1-ol 12



12

25 Mode opératoire identique à la préparation du composé **6**.

L'énal **11** (330 mg ; 1,09 mmol) conduit, après purification sur gel de silice (AcOEt/Hept 1/2) à l'alcool allylique **12** (312 mg ; 0,90 mmol) sous la forme d'une huile incolore.

5 Rdt = 83 %

Rf = 0,53 (AcOEt / Hept 1/1)

Note : Le mélange est composé de 2 alcools diastéréoisomères en proportion 50/50 d'après la RMN ¹H.

10

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.75 et 0.82 (d, 6 H, ³J = 7.0 Hz, H₆), 1.37 et 1.41 (s large, 9 H, (CH₃)₃), 1.65 (m, 1 H, H₅), 1.83 (s large, 1 H, OH), 2.13 et 2.30 (m, 2 H, H₂), 3.82 (m large, H₄), 4.31 et 4.39 (t(m), 1 H, ³J = 5.8 Hz, H₁), 4.42 (s large, 1 H, NH), 5.06-5.14 (m, 2 H, H₄), 5.57 et 5.59 (dd, 1 H, ³J = 9.4, ⁴J = 1.1 Hz, H₃), 5.78 (m, 1 H, H₃), 7.19 (t large, 2 H, ³J = 4.2 Hz, Har), 7.29-7.37 (m, 3 H, Har)

15

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 18.4, 18.5 et 18.8 (C6 et C6'), 28.4 ([C(CH₃)₃]), 33.1 et 33.9 (C5), 40.0 (C2'), 54.1 et 55.3 (C4), 74.2 et 75.1 (C1), 78.8 et 79.3 [C(CH₃)₃], 118.1 et 118.4 (C4'), 127.2 et 127.3 (CHar), 128.2 et 128.3 (CHar), 129.0 et 129.1 (CHar), 134.3 et 134.5 (C3), 137.6 et 137.8 (IVCar), 144.9 et 145.0 (C2), 155.0 (NC=O)

20

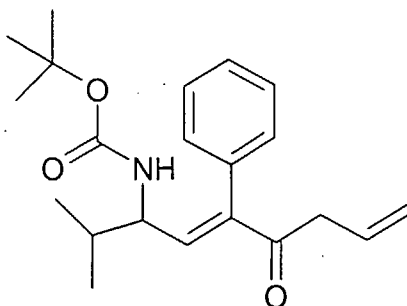
HRMS (IE): m/z calculé pour C₁₈H₂₄NO₃ ([M-C₃H₇]⁺): 302,1756

Mesuré : 302,1752

25

Analyse élémentaire : calc % C 73,01 % H 9,04 % N 4,05

mes % C 72,55 % H 9,27 % N 3,66

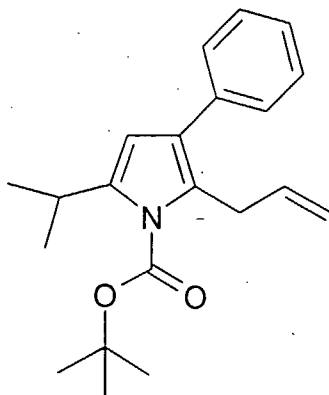
(1-isopropyl-4-oxo-3-phenyl-hepta-2,6-dienyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester 13.**13**

Le composé **13** est préparé de la même manière que le composé **5**. Il est obtenu avec un rendement de 68,8% après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (AcOEt / heptane : 1 / 2 en volume – Rf 0,66).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 0.73 et 0.76 (d, ³J_{HH}=6.90 Hz, 6H, CH₃ iPr), 1.37 (s a, 9H, tBu), 1.64 (hept, ³J_{HH}=6.90 Hz, 1H, CH iPr), 3.22 (d large, 2H, CO-CH₂-CH=CH₂), 3.92 (m, 1H, N-CH), 4.73 (s large, 1H, NH), 4.96 (d large, 1H, CH₂-CH=CH_aH_b), 5.02 (d large, 1H, CH₂-CH=CH_aH_b), 5.87 (ddt, 1H, CH₂-CH=CH_aH_b), 6.64 (d, ³J_{HH}=9.64 Hz, 1H, NH-CHiPr-CH), 7.10-7.40 (m, 5H, Ph)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.47 MHz) : δ 18.24 et 18.85 (2C, CH₃ iPr), 28.32 (3C, CH₃, tBu), 32.83 (1C, CH iPr), 44.66 (1C, CH₂-CH=CH₂), 54.59 (1C, NH-CH), 78.97 (1C, C^{IV}, tBu), 118.25 (1C, CH=CH₂), 127.76 (1C, p-CH Ph), 128.32 y 129.57 (1C, o-CH et m-CH Ph), 131.12 (1C, CH=C^{IV}), 135.27 (1C, C^{IV} Ph), 141.14 (1C, CH=CH₂), 142.34 (1C, CH=C^{IV}), 154.90 (1C, NH-C=O), 198.82 (1C, CH₂-C=O).

HRMS (IE) : m/z C₂₁H₂₉NO₃ ([M-C₄H₈]⁺) théo 287,15214, mesuré 287,1532 (3 ppm)

2-Allyl-5-isopropyl-3-phenyl-pyrrole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester 14.

5

14

Le composé **14** est préparé de la même manière que le composé **8**. Il est isolé avec un rendement de 82,5% après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (AcOEt / heptane 1 / 8 en volume – R_f 0,66).

10

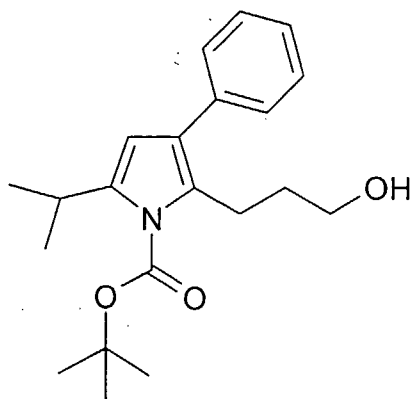
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 1.33 (d, ³J_{HH}=6.8 Hz, 6H, CH₃), 1.67 (s, 9H, tBu), 3.55 (hept, ³J_{HH}=6.8 Hz, 1H, CH iPr), 3.72 (dm, 2H, ³J_{HH}=5.27 Hz, CH₂-CH=CH₂), 4.99 (dm, ³J_{HH}=17.33 Hz (trans), 1H, CH₂-CH=CH_aH_b), 5.13 (dm, ³J_{HH}=10.18 Hz (cis), 1H, CH₂-CH=CH_bH_a), 6.09 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂), 6.17 (s, 1H, CH pyrrole), 7.30 (m, 1H, p-CH, Ph), 7.43 (m, 4H, o-CH + m-CH, Ph).

15

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.47 MHz) : δ 23.21 (2C, CH₃ iPr), 27.01 (1C, CH iPr), 27.93 (3C, CH₃, tBu), 30.61 (1C, CH₂-CH=CH₂), 83.79 (1C, C^{IV}, tBu), 108.29 (1C, CH pyrrole), 115.13 (1C, CH₂-CH=CH₂), 125.39 (1C, C^{IV}), 126.26 (1C, p-CH, Ph), 127.59 (1C, C^{IV}), 128.29 et 128.58 (2C + 2C, m-CH + o-CH, Ph), 137.55 (1C, CH₂-CH=CH₂), 136.30 (1C, C^{IV}), 142.30 (1C, C^{IV}), 150.47 (1C, C=O).

20

2-(3-hydroxy-propyl)-5-isopropyl-3-phenyl-pyrrole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester 15.



15

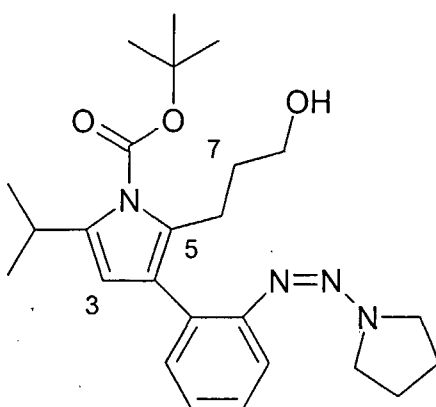
Le composé **15** est obtenu de la même manière que le composé **9**. Il est isolé avec un rendement de 68,8% après purification par chromatographie sur gel de silice (AcOEt / heptane 1 / 3 en volume – R_f 0,15).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 1.28 (d, ³J_{HH}=6.8 Hz, 6H, CH₃), 1.67 (s, 9H, tBu), 1.82 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-OH), 3.03 (t, ³J_{HH}=7.62 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-OH), 3.47 (sept., ³J_{HH}=6.8 Hz, 1H, CH iPr), 3.53 (t, ³J_{HH}=6.22 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-OH), 6.07 (s, 1H, CH pyrrole), 7.28 (m, 1H, p-CH, Ph), 7.40 (m, 4H, o-CH + m-CH, Ph).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.47 MHz) : δ 22.57 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-OH), 23.24 (2C, CH₃ iPr), 27.10 (1C, CH iPr), 27.93 (3C, CH₃, tBu), 33.47 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-OH), 62.09 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-OH), 84.05 (1C, C^{IV}, tBu), 108.63 (1C, CH pirol), 124.93 (1C, C^{IV}), 126.31 (1C, p-CH, Ph), 128.43 et 128.72 (2C + 2C, m-CH + o-CH, Ph), 130.37 (1C, C^{IV}), 136.39 (1C, C^{IV}), 141.94 (1C, C^{IV}), 150.70 (1C, C=O).

HRMS (IE) : m/z calculé pour $C_{21}H_{29}NO_3$ ($[M+.]$) : théo : 343,21474 mesuré : 343,2155 (2 ppm).

1-(tert-Butoxycarbonyl)-2-isopropyl-4-[(2-pyrrolydin-1-ylazo)phényl]-5-(3-hydroxypropyl)pyrrole 16



16

Sous atmosphère d'argon, un mélange dioxane/eau (2,5 ml, 4/1 v/v) contenant le pyrrole **9** (89 mg; 0,26 mmol), l'acide (2-triazényl)phénylboronique (120 mg; 0,51 mmol), du carbonate de potassium (107 mg; 0,51 mmol) et du $Pd(Ph_3)_4$ (30 mg; 0,1 éq) est porté à 80°C pendant une nuit. De retour à la température ambiante, le mélange est évaporé sous vide, repris à l'éther et chromatographié sur gel de silice (AcOEt / Hept 1/3) pour conduire après évaporation des fractions au produit de couplage **16** (44 mg; 0,099 mmol) sous la forme d'une huile jaune.

Rdt = 39 %

Rf = 0,17 (AcOEt/Hept 1/3)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ * 1.20 (d, 6 H, $^3J = 6.8$ Hz, CH_3), 1.64 (s, 9 H, $(CH_3)_3$), 1.69 (m, 2 H, H_7), 1.97 (m, 4 H, H_h et H_h'), 2.32 (t large, 1H, $^3J = 6.3$ Hz,

OH), 2.96 (t, 2 H, $^3J = 6.5$ Hz, H₆), 3.32 (m, 2 H, H₈), 3.46 (app quint, 1H, $^3J = 6.8$ Hz, CH(CH₃)), 3.50-3.90 (massif, 4H, Hg et Hg'), 5.93 (d, 1 H, $^4J = 0.9$ Hz, H₃), 7.15 (td, 1H, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, He ou Hd), 7.23-7.29 (m, 2H, Hf et Hd ou He), 7.40 (d, 1H, $^3J = 7.9$ Hz, Hc)

5

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl₃) : δ * 23.4 (CH₃), 23.8 (Ch et Ch'), 24.1 (C6), 27.1 [CH(CH₃)₂], 28.0 [(CH₃)₃], 32.6 (C7), 47.6 (signal large Cg et Cg'), 61.9 (C8), 83.4 [C(CH₃)₃], 111.2 (C3), 117.5 (Cc), 123.6, 130.7, 130.8 (Ca, C4 et C5), 125.1, 127.7, 131.3 (Ce, Cd et Cf), 141.2 (C2), 149.6 (Cb ou NC=O), 150.8 (NC=O ou Cb)

10

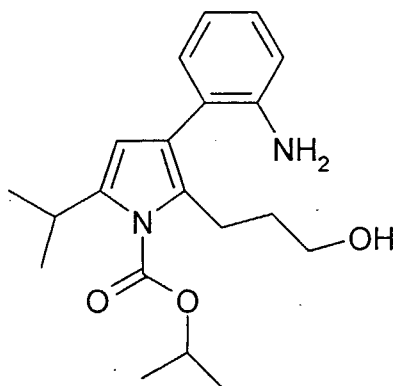
* Les attributions sont confirmées par corrélation $^1H \leftrightarrow ^{13}C$

HRMS (FAB⁺): m/z calculé pour C₂₅H₃₇N₄O₃ ([M+H]⁺) : 441,2866

Mesuré : 441,2863

15

3-(2-Amino-phenyl)-2-(3-hydroxy-propyl)-5-isopropyl-pyrrole-1-carboxylic acid tert-butyl ester 17.



17

20

Dans un réacteur d'autoclave, le composé **16** (0.340g – 0,772 mmol) est mis en présence d'une masse équivalente de nickel de Raney (préalablement et successivement lavé avec

de l'eau dégazée jusqu'à pH neutre, avec de l'éthanol absolu puis avec du méthanol) dans un mélange méthanol / acétate d'éthyle. Le mélange est porté à 25°C sous 20 bar de dihydrogène durant une nuit. La suspension est ensuite filtrée sur cellite. La cellite est rincée à l'éther. Le filtrat obtenu est ensuite évaporé. Le résidu obtenu est purifié par

5 chromatographie sur colonne de gel de silice (AcOEt / heptane 1 / 2 en volume – Rf 0,1). Le composé **17** est isolé avec un rendement de 80,2% (0,222g) sous la forme d'une huile légèrement rouge.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 1.22 (d, ³J_{HH}=5.49 Hz, 6H, CH₃ iPr), 1.65 (s, 9H, CH₃ tBu), 1.68 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-OH), 2.83 (t, ³J_{HH}=7.11 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-OH), 3.43 (t, ³J_{HH}=6.11 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-OH), 3.48 (m, 1H, CH iPr), 5.96 (s, 1H, CH pyrrole), 6.73-6.80 (m, 2H, CH arom.), 7.05-7.13 (m, 2H, CH arom.).

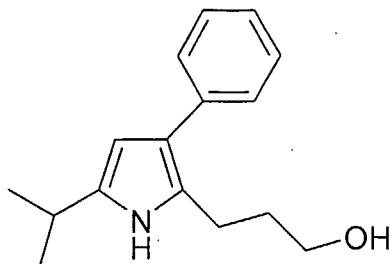
10

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.47 MHz) : δ 22.60 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-OH), 23.22 (1C, CH₃ iPr), 27.12 (1C, CH iPr), 27.92 (3C, CH₃, tBu), 32.88 (1C, CH₂ CH₂-CH₂-OH), 61.47 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-OH), 84.05 (1C, C^{IV} tBu), 108.43 (1C, CH arom. pyrrole), 115.23 (1C, CH arom.), 118.46 (1C, CH arom.), 121.31 (1C, C^{IV} arom. pyrrole), 121.80 (1C, C^{IV} arom. Ph), 128.29 (1C, CH arom.), 131.09 (1C, CH arom.), 131.45 (1C, CH₂-C^{IV} arom. pyrrole), 142.50 (1C, iPr-C^{IV} arom. pyrrole), 144.49 (1C, N-C^{IV} arom. Ph),

15

20 150.61 (1C, CO Boc).

HRMS (IE) : m/z calculé pour C₂₁H₃₀N₂O₃ ([M+.]⁺) : théo : 358,22564 mesuré : 358,2218 (10 ppm).

3-(5-Isopropyl-3-phenyl-1H-pyrrol-2-yl)-propan-1-ol 18.**18**

5

Dans un ballon de 100 mL contenant **15** (0,197g, 0,57 mmol) sont ajoutés 3,7 mL (8,7 mmol) d'une solution anhydre de méthanolate de sodium 2,33 M dans le méthanol. La solution est laissée sous agitation à la température ambiante durant 72h. Le solvant est ensuite évaporé à l'évaporateur rotatif. Au résidu obtenu sont ajoutés 5 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. La solution ainsi obtenue est extraite à l'éther. Après séparation des phases, la phase organique est lavée à la saumure puis séchée sur MgSO₄. Après séparation des sels de magnésium par filtration, l'éther est évaporé. Le résidu obtenu est purifié par bchromatographie sur colonne de gel de silice (AcOEt / heptane 1 / 2 en volume – R_f 0,1). Le composé **18** est isolé avec un rendement de 86,4% (0,121g) sous la forme d'une huile marron.

15

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 1.33 (d, ³J_{HH}=6.86 Hz, 6H, CH₃ iPr), 1.91 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-OH), 2.14 (s a, 1H, OH), 2.91 (t, ³J_{HH}=7.3 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-OH), 2.95 (sept., ³J_{HH}=6.86 Hz, 1H, CH iPr), 3.71 (t, ³J_{HH}=6.0 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-OH), 6.06 (m, 1H, CH pyrrole), 7.22 (m, 1H, p-CH, Ph), 7.42 (m, 4H, o-CH + m-CH, Ph), 8.38 (s, 1H, NH).

20

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.47 MHz) : δ 22.61 (2C, CH₃ iPr), 22.99 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-OH), 27.01 (1C, CH iPr), 32.43 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-OH), 62.25 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-OH), 103.50 (1C, CH pirol), 120.67 (1C, C^{IV}), 125, 04 (1C, p-CH, Ph), 126.13 (1C,

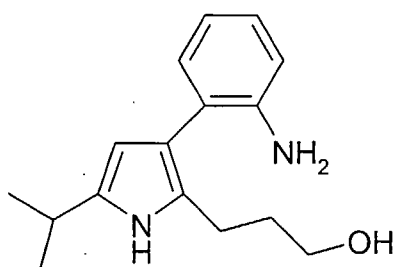
25

C^{IV}), 127.72 y 128.36 (2C + 2C, m- $\underline{CH}$ + o- $\underline{CH}$, Ph), 137.46 (1C, C^{IV}), 137.48 (1C, C^{IV}).

HRMS (IE) : m/z calculé pour $C_{16}H_{21}NO$ ($[M+]$) : théo : 243,16231 mesuré : 243,1607

5 (6 ppm).

3-[3-(2-Amino-phenyl)-5-isopropyl-1H-pyrrol-2-yl]-propan-1-ol 19.



19

10 Le composé **19** est préparé à partir de **17** de la même manière que le composé **18**. Il est obtenu avec un rendement de 51,7% après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (AcOEt / heptane 1 / 1 en volume – Rf 0,21).

15 **RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz)** : δ 1.29 (d, $^3J_{HH}=6.85$ Hz, 6H, $\underline{CH}_3$ iPr), 1.77 (m, 2H, $\underline{CH}_2\text{-}\underline{CH}_2\text{-}\underline{CH}_2\text{-OH}$), 2.66 (t, $^3J_{HH}=7.08$ Hz, 2H, $\underline{CH}_2\text{-}\underline{CH}_2\text{-}\underline{CH}_2\text{-OH}$), 2.92 (hept, $^3J_{HH}=6.87$ Hz, 1H, $\underline{CH}$ iPr), 3.59 (t, $^3J_{HH}=5.93$ Hz, 2H, $\underline{CH}_2\text{-}\underline{CH}_2\text{-}\underline{CH}_2\text{-OH}$), 5.89 (m, 1H, $\underline{CH}$ pyrrole), 6.76-6.82 (m, 2H, $\underline{CH}$ arom.), 7.08-7.28 (m, 2H, $\underline{CH}$ arom.), 8.27 (s, 1H, $\underline{NH}$ pyrrole).

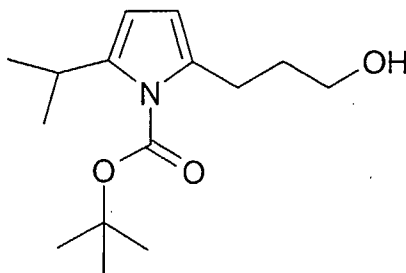
20

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75.47 MHz) : δ 22.36 (1C, $\underline{CH}_2\text{-}\underline{CH}_2\text{-}\underline{CH}_2\text{-OH}$), 22.59 (2C, $\underline{CH}_3$ iPr), 27.04 (1C, $\underline{CH}$ iPr), 32.24 (1C, $\underline{CH}_2$ $\underline{CH}_2\text{-}\underline{CH}_2\text{-OH}$), 61.69 (1C, $\underline{CH}_2\text{-}\underline{CH}_2\text{-}\underline{CH}_2\text{-OH}$), 108.96 (1C, $\underline{CH}$ arom. pyrrole), 115.19 (1C, $\underline{CH}$ arom.), 117.08 (1C, $\underline{C}^{IV}\text{-}\underline{C}^{IV}$ pyrrole), 118.44 (1C, $\underline{CH}$ arom. pyrrole), 123.48 (1C, $\underline{C}^{IV}$ arom. Ph), 127.03 (1C, $\underline{CH}_2\text{-}\underline{C}^{IV}$ arom.), 127.40 (1C, $\underline{CH}$ arom.), 131.21 (1C, $\underline{CH}$ arom. pyrrole), 137.64 (1C, iPr- $\underline{C}^{IV}$ arom. pyrrole), 144.51 (1C, $\underline{NC}^{IV}$ arom. Ph)

25

HRMS (IE) : m/z calculé pour $C_{16}H_{22}N_2O$ ($[M+.]$) : théo 258,17321 mesuré : 258,1727 (1 ppm).

5 **2-(3-Hydroxy-propyl)-5-isopropyl-pyrrole-1-carboxylic acid tert-butyl ester 20**



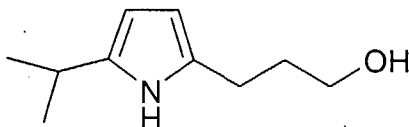
10

20

Le composé **20** est un sous produit obtenu en faible quantité lors de la synthèse de **16** à partir de **9**. Il est isolé du mélange réactionnel après l'étape d'hydrogénation permettant le passage de **16** en **17** par purification par chromatographie sur colonne de gel de silice
15 (AcOEt / heptane 1 / 3 en volume – Rf 0,17).

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 1.21 (d, $^3J_{HH}=6.74$ Hz, 6H, $\underline{CH}_3$ iPr), 1.62 (s, 9H, $\underline{CH}_3$ tBu), 1.89(m, 2H + 1H, $\underline{CH}_2\text{-}\underline{CH}_2\text{-}\underline{CH}_2\text{-OH}$), 2.87 (t, $^3J_{HH}=7.45$ Hz, 2H, $\underline{CH}_2$), 3.42 (hept, $^3J_{HH}=6.78$ Hz, 1H, $\underline{CH}$ iPr), 3.69 (t., $^3J_{HH}=6.31$ Hz, 2H, $\underline{CH}_2$), 5.89 (m, 2H, $\underline{CH}$ pyrrole).
20

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75.47 MHz) : δ 23.25 (2C, $\underline{CH}_3$ iPr) , 25.66 (1C, $\underline{CH}_2\text{-}\underline{CH}_2\text{-}\underline{CH}_2\text{-OH}$), 27.18 (1C, $\underline{CH}$ iPr), 27.95 (3C, $\underline{CH}_3$ tBu), 32.31 (1C, $\underline{CH}_2\text{-}\underline{CH}_2\text{-}\underline{CH}_2\text{-OH}$), 62.34 (1C, $\underline{CH}_2\text{-}\underline{CH}_2\text{-}\underline{CH}_2\text{-OH}$), 83.70 (1C, $\underline{C}^{IV}$ tBu), 106.55 (1C, $\underline{CH}$ pyrrole), 109.20 (1C, $\underline{CH}$ pyrrole), 135.17 (1C, $\underline{CH}_2\text{-}\underline{C}^{IV}$ pyrrole), 142.61 (1C, iPr- $\underline{C}^{IV}$ pyrrole), 150.61 (1C, $\underline{CO}$ Boc).
25

3-(5-Isopropyl-1H-pyrrol-2-yl)-propan-1-ol 21.**21**

Le composé **21** est préparé à partir de **20** de la même manière que le composé **18**. Le composé **21** a été isolé avec un rendement de 97,8% après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (AcOEt / heptane 1 / 1 en volume – Rf 0,37).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 1.29 (d, ³J_{HH}=6.86 Hz, 6H, CH₃ iPr), 1.90(m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-OH), 2.07 (s, 1H, OH), 2.71 (t, ³J_{HH}=7.35 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-OH), 2.91 (hept, ³J_{HH}=6.87 Hz, 1H, CH iPr), 3.73 (t, ³J_{HH}=6.12 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-OH), 5.83 (m, 2H, CH pyrrole), 8.10 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75.47 MHz) : δ 23.69 (2C, CH₃ iPr) , 24.29 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-OH), 27.06 (1C, CH iPr), 32.34 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-OH), 62.40 (1C, CH₂-CH₂-CH₂-OH), 102.60 (1C, CH pyrrole), 104.54 (1C, CH pyrrole), 130.21 (1C, CH₂-C^{IV} pyrrole), 137.86 (1C, iPr-C^{IV} pyrrole).

HRMS (IE) : m/z calculé pour C₁₀H₁₇NO ([M+.]) : théo 167,13101 mesuré : 167,1320 (5 ppm).

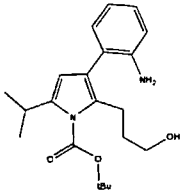
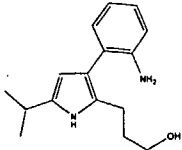
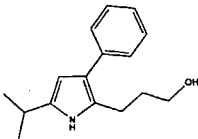
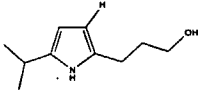
II. Analyses biologiques

But : Etant donné le rôle de la tubuline dans la formation du fuseau mitotique, nous avons analysé par différentes méthodes, l'effet des composés selon la présente invention, sur le cycle cellulaire de cellules murines : la lignée tumorale murine de

mélanome, la lignée B16 F1 et la lignée mel a (mélanocytes) et la lignée L1210 de leucémie de souris.

1- Effet des composés 17, 18, 19 et 21 sur la croissance cellulaire

5 Nous avons dans un premier temps évalué l'effet des composés 17, 18, 19 sur la croissance des trois lignées cellulaires par un test "MTT". Le principe du test MTT consiste à mesurer l'activité de la succinate déshydrogénase mitochondriale des cellules vivantes. Cette enzyme transforme le MTT (ou Bromure de 3(4.5-diméthylthiazol-2-yl)-
10 2.5-diphényltétrazolium), de couleur jaune, en cristaux de formazan violets et insolubles. Après dissolution des cristaux dans du diméthylsulfoxyde (DMSO), l'absorbance est mesurée à 540 nm par spectrophotométrie. Les densités optiques obtenues sont directement proportionnelles au nombre de cellules vivantes. L'effet cytotoxique d'un échantillon est évalué par le pourcentage de cellules vivantes en
15 présence de cet échantillon, par rapport aux cellules traitées avec le solvant seul. Cette méthode permet de mesurer la proportion de cellules vivantes dans une population cellulaire donnée. Par comparaison avec des cellules non traitées, nous avons ainsi déterminé la concentration de chaque composé qui induit une inhibition de la croissance cellulaire de 50%. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 1. Les CI_{50} vont
20 de 50 à 100 μ M.

Tableau 1. Comparaison de l'effet des composés sur la croissance des cellules B16 F1, des mélanocytes mel a et leucémies de souris L1210.			
Composés	CI₅₀* (μM) ± sd		
	B16 F1	Mel a	L1210
17 	88,7 ± 7,6	69,7 ± 0,9	53,7 ± 0,7
19 	106,7 ± 1,8	116,1 ± 3,2	17,7 ± 4,5
18 	171,0 ± 10,8	n.d.	33,2 ± 1,3
21 	>400	n.d.	>400

* La CI₅₀ est la concentration qui inhibe 50% de la croissance cellulaire. Les valeurs données représentent la moyenne ± écart-type de 3 expériences différentes réalisées en triplicat.

Le caractère antiprolifératif des composés varie en fonction de la lignée cellulaire étudiée et du composé analysé. On observe une meilleure IC₅₀ en présence des composés 19 sur les cellules L1210 (leucémie de souris).

Le composé **21** n'est pas fonctionnalisé en position 3 du noyau pyrrole. Il sert de référence et démontre que la position 3 du noyau pyrrole est une position stratégique pour obtenir une activité biologique.

2- Effet des composés sur le déroulement du cycle cellulaire

Afin d'approcher le mécanisme d'action de ces composés, nous avons ensuite étudié
5 leur effet sur le déroulement du cycle cellulaire chez les cellules mélanomes de souris
(B16) et leucémie de souris (L1210). Pour cela, nous avons comparé la distribution des
cellules traitées ou non dans chaque phase du cycle. Les cellules sont traitées pendant
24 heures avec des concentrations se situant autour de la CI_{50} de chaque composé. Elles
sont alors fixées et perméabilisées avec de l'éthanol. Après incubation avec de l'iodure
10 de propidium qui marque l'ADN cellulaire, le contenu en ADN des cellules est ensuite
analysé par cytométrie en flux.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 2.

Tableau 2. Effet des composés sur le déroulement du cycle cellulaire. Analyse par cytométrie en flux après marquage à l'iodure de propidium.

	% de cellules B16 ^a			% de cellules L1210		
	En phase G1	En phase S	En phase G2/M	En phase G1	En phase S	En phase G2/M
Contrôle	47,8 ± 6,2	43,7 ± 2,9	8,5 ± 4,3	29,4	60,7	10,0
Composé 17						
40µM	-	-	-	54,9	21,9	23,2
50µM	58,0	16,6	25,4	39,2	17,2	43,6
70µM	40,8	37	22,3	-	-	-
100µM	43,3	40,3	16,5	-	-	-
Composé 19						
50µM	78,7	14,1	5,2	49,5	26,5	24
75µM	56,1	2,8	31,9	39,8	21,4	38,8
Composé 18						
40µM	-	-	-	32,7	54,7	12,6
55µM	-	-	-	30,9	47,2	21,9
75µM	65,0	11,3	12,1	-	-	-
125µM	50,0	5,2	32,0	-	-	-
150µM	42,1	21,8	36,0	-	-	-

^a Pour les composé 19 et 18, sauf à 150µM, les valeurs indiquées représentent la moyenne ± sd de 2 expériences au moins. Pour le composé 17, la valeur indiquée est celle d'une seule expérience.

Pour des concentrations situées au-dessous de la CI_{50} , nous observons une accumulation des cellules en phase G1 (gap 1), ainsi qu'une diminution de la quantité de cellules en phase S (synthèse d'ADN). Les cellules traitées avec des concentrations de l'ordre de la CI_{50} , ou avec des concentrations supérieures, présentent quant à elles une plus forte proportion de cellules en phase G2/M (gap 2/mitose) (de l'ordre de 3 fois plus pour le composé 2). La proportion de cellules en phase G1 semble par contre être « normalisée » c'est-à-dire que le taux de cellules en G1 n'est pas modifié. Pour les concentrations les plus élevées, la quantité de cellules en phase S paraît également se rapprocher des valeurs des cellules contrôle.

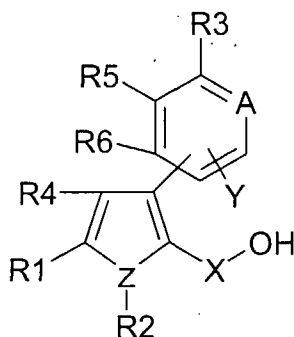
La méthode de marquage à l'iodure de propidium ne permet pas de distinguer les cellules qui répliquent leur ADN activement. Nous ne pouvons donc pas affirmer que les cellules observées en phase S dans les cellules traitées (c'est-à-dire ayant une quantité d'ADN de $4n$) sont bien des cellules qui répliquent activement leur ADN ou si elles sont simplement bloquées en phase S.

Pour tenter d'élucider ce problème, nous avons incubé des cellules traitées ou non avec du Bromo desoxy Uridine pendant une courte durée (pulse). Le BrdU s'incorpore dans l'ADN en répllication des cellules. Après fixation, les cellules sont perméabilisées puis incubées en présence d'un anticorps anti-BrdU marqué avec un fluorochrome. Les cellules sont également marquées avec de l'iodure de propidium, puis analysées par cytométrie en flux.

Les profils obtenus (tableau 2) montrent que les cellules traitées avec des concentrations égales ou supérieures à la CI_{50} n'incorporent pas du tout de BrdU. Ces cellules ne répliquent donc plus leur ADN.

REVENDICATIONS

1. Composé représenté par la formule générale I suivante



I

dans laquelle :

Z représente N, O ou S

R1, R3, R4, R5 et R6 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome de fluor, un groupe alkyle en C₁-C₁₂ linéaire ou ramifié, cycloalkyle en C₃-C₁₂, alcényle en C₂-C₁₂ linéaire ou ramifié, CH₂-B ou CH₂-CH₂-B dans lesquels B représente un groupe phényle substitué ou non par un ou plusieurs groupes choisis parmi un groupe alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, alkoxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, NH₂, NO₂, CN, COOH, CO₂(alkyle) en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, CONH₂, CONH(alkyle) en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, CON(alkyle)₂ en C₁-C₆ linéaire ou ramifié Cl, Br, I, OH, COCF₃, OSO₂CF₃; naphthyle; anthracényle; 9H-fluorényle substitué ou non en position 9 par un ou deux groupe alkyle en C₁-C₁₂ linéaire ou ramifié; anisyle ou pyridinyle,

R2 représente H, un groupe alkyle en C₁-C₁₂ linéaire ou ramifié, phényle, benzyle, CO₂alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, CO₂benzyle, CO₂alcényle en C₂-C₆ linéaire ou ramifié, tosyle, mésyle, Fmoc, NH₂ ou NH(alkyle) en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, N(alkyle)₂ en C₁-C₆ linéaire ou ramifié ou NH tertibutyloxycarbonyl ou NHCO₂CH₂ phényle ou R2 est absent quand Z représente O.

X représente un groupe alkyle en C₁-C₁₂ linéaire ou ramifié, hydroxyalkyle en C₁-C₁₂ linéaire ou ramifié, ou aminoalkyle en C₁-C₁₂ linéaire ou ramifié.

A représente un groupe CH, un atome d'azote ou un groupe NL^+ dans lequel L représente un groupe alkyle en C_1-C_{12} linéaire ou ramifié.

Y représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_{12} , linéaire ou ramifié, cycloalkyle en C_3-C_{12} , OH, CN, N_3 , alcoxy en C_1-C_{12} linéaire ou ramifié, hydroxyalkyle en C_1-C_{12} linéaire ou ramifié, aminoalkyle en C_1-C_{12} linéaire ou ramifié, N_2^+ , $NZ1-NHZ2$, $NH-NZ1Z2$ ou $NZ1Z2$ dans lesquels

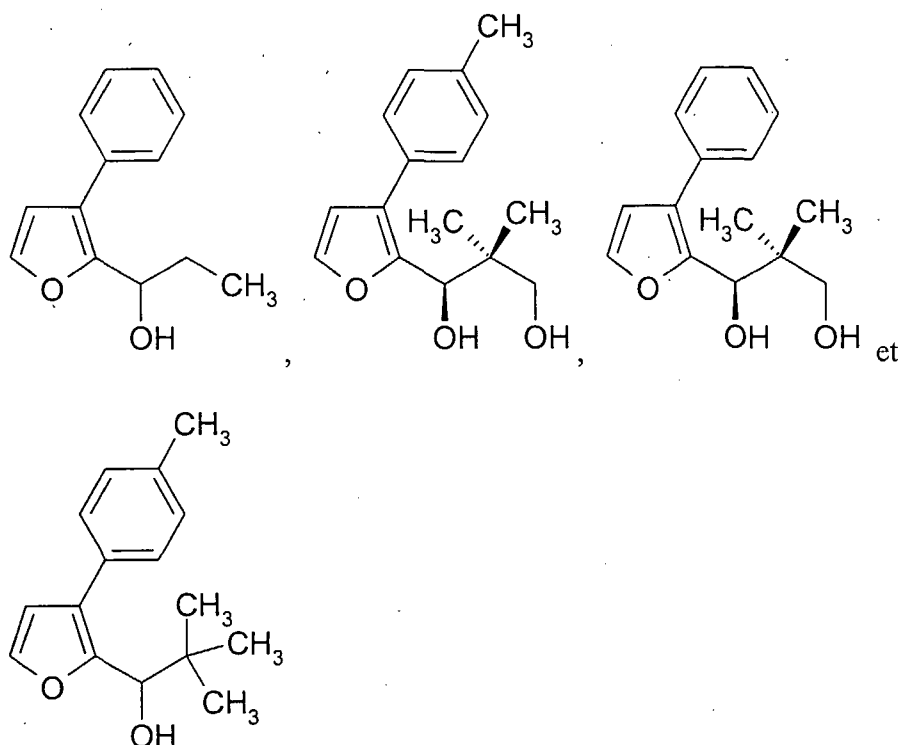
Z1 et Z2 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_{12} linéaire ou ramifié ; cycloalkyle en C_3-C_{12} ; phényle substitué ou non par un ou plusieurs groupes choisis parmi un groupe alkyle en C_1-C_6 linéaire ou ramifié, alcoxy en C_1-C_6 linéaire ou ramifié, NH_2 , CN, COOH, CO_2 (alkyle) en C_1-C_6 linéaire ou ramifié, $CONH_2$, $CONH$ (alkyle) en C_1-C_6 linéaire ou ramifié, CON (alkyle) $_2$ en C_1-C_6 linéaire ou ramifié Cl, Br, I, OH, $COCF_3$ ou OSO_2CF_3 ; benzyle ; anisyle ; pyridinyle ; $C(O)-W$; $C(S)-W$ ou $C(NH)-W$, dans lesquels

W représente un groupe alkyle en C_1-C_{12} linéaire ou ramifié, cycloalkyle en C_3-C_{12} , alcoxy en C_1-C_{12} linéaire ou ramifié, alkylthio en C_1-C_{12} linéaire ou ramifié ou $NQQ1$, dans lesquels

Q et Q1 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_{12} linéaire ou ramifié, cycloalkyle en C_3-C_{12} , ou $CH(M)CO_2M1$ dans lesquels

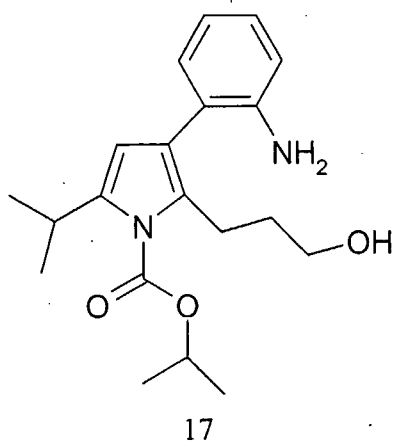
M et M1 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_{12} linéaire ou ramifié, cycloalkyle en C_3-C_{12} , alcényle en C_2-C_{12} linéaire ou ramifié, phényle, benzyle, CH_2-B ou CH_2-CH_2-B dans lesquels B est tel que défini ci-dessus,

à l'exception des composés de formules suivantes :

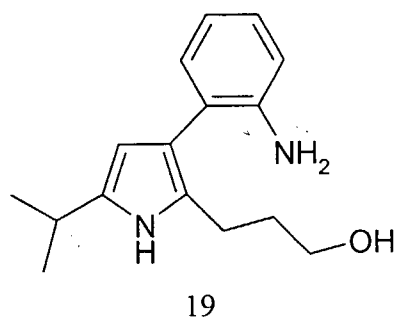


- 5 2. Composé selon la revendication 1 dans lequel Z représente N.
3. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes dans lequel A représente le groupe CH.
- 10 4. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes dans lequel Y représente un groupe NH_2 ou un atome d'hydrogène.
5. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes dans lequel X
- 15 représente un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ linéaire ou ramifié, avantageusement, un groupe propyle.
6. Composé selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe constitué par

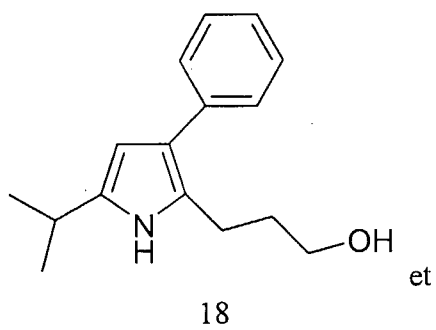
51



17



19



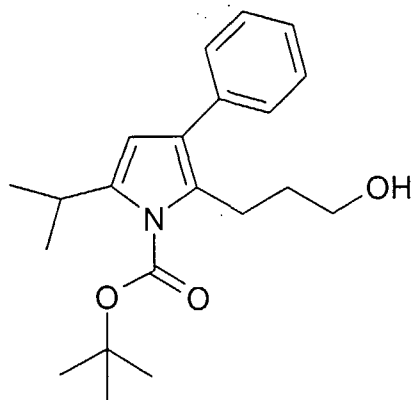
18

et

5

10

52

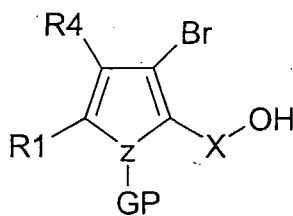


15

5

7. Procédé de préparation des composés selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant les étapes de :

a) synthèse d'un motif pyrrolylalkylcarbinole, furanylalkylcarbinole ou thiophénylalkylcarbinole de formule générale II suivante



II

10

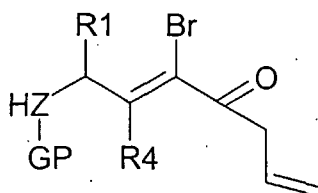
dans laquelle Z, X, R₁ et R₄ sont tels que définis dans la revendication 1, et GP représente un groupe protecteur de l'azote dans le cas où Z représente N, ou est absent lorsque Z représente O ou S,

15

b) fonctionnalisation du motif pyrrolylalkylcarbonyl furanylalkylcarbinole ou thiophénylalkylcarbinole en introduisant un motif arylique ou hétéroarylique en position 3 du cycle pyrrole, furane ou thiophène.

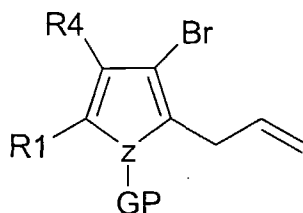
20

8. Procédé selon la revendication 7 dans le cas où X représente (CH₂)₃ caractérisé en ce que l'étape a) consiste en la cyclodéshydratation d'aminocétones β-γ insaturées de formule III suivante :



III

dans laquelle Z, R1, R4 et GP sont tels que définis dans la revendication 7 afin d'obtenir le produit de formule IV suivante



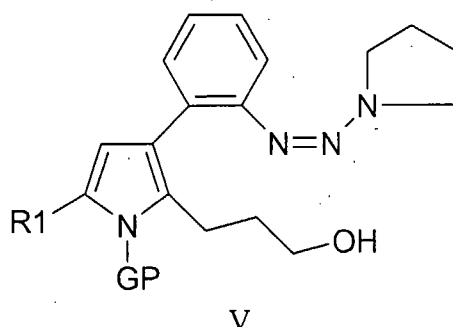
IV

dans laquelle Z, R1, R4 et GP sont tels que définis dans la revendication 7, suivi de l'introduction de la fonction alcool par hydroboration/oxydation du produit de formule IV afin d'obtenir le produit de formule II tel que défini dans la revendication 7.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 ou 8 dans le cas où R2, R3, R4, R5 et R6 représentent un atome d'hydrogène, Y représente un groupe NH₂, A représente un groupe CH, X représente (CH₂)₃ et Z représente N, caractérisé en ce que l'étape b) consiste en :

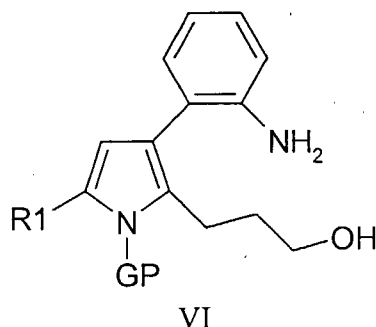
- un couplage mixte pallado-catalysée de type Suzuki-Miyaura du composé de formule II dans lequel R4 représente un atome d'hydrogène, X représente (CH₂)₃, Z représente N et GP représente un groupe protecteur de l'azote et l'acide 2-triazène boronique de façon à obtenir un composé de formule V suivante :

54



dans laquelle GP représente un groupe protecteur de l'azote et R1 est tel que défini dans la revendication 1,

- 5 - une déprotection de la fonction triazène afin d'obtenir le groupe de formule VI suivant



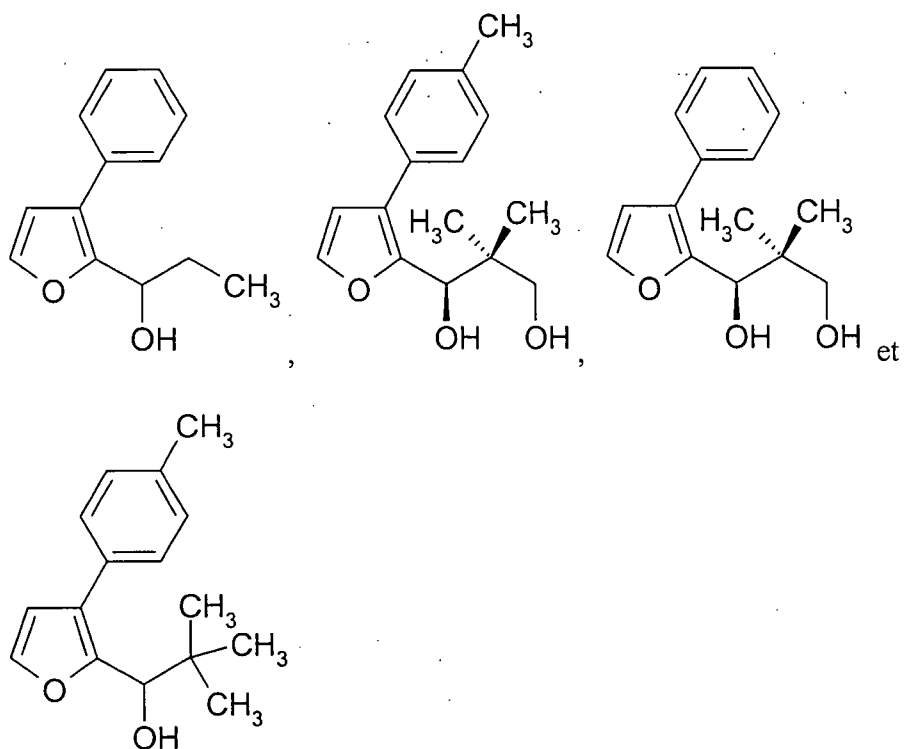
dans laquelle GP représente un groupe protecteur de l'azote et R1 est tel que défini dans la revendication 1

- 10 - une déprotection spécifique du groupement protecteur GP afin d'obtenir le composé de formule I dans laquelle R2, R3, R4, R5 et R6 représentent un atome d'hydrogène, Y représente un groupe NH₂, A représente un groupe CH, X représente (CH₂)₃, Z représente N et R1 est tel que défini dans la revendication 1.

15

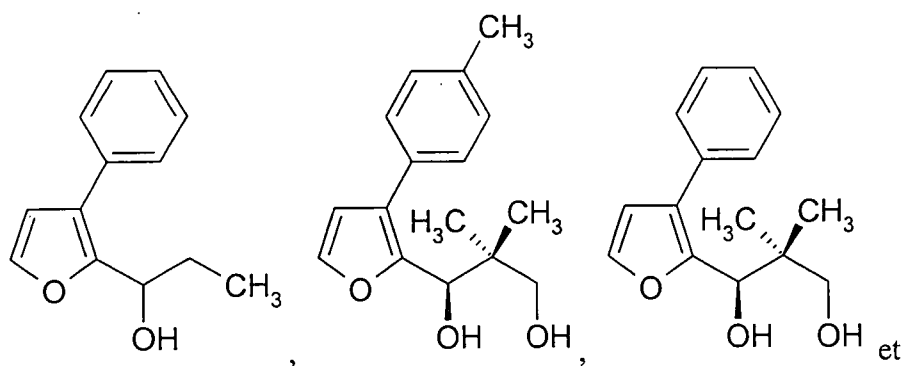
10. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 ou un composé choisi parmi

55

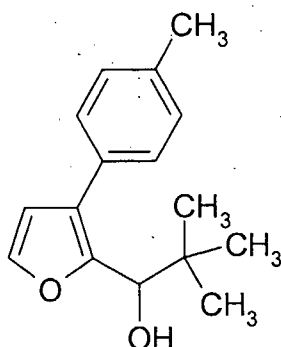


5 et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

11. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 ou choisi parmi



10



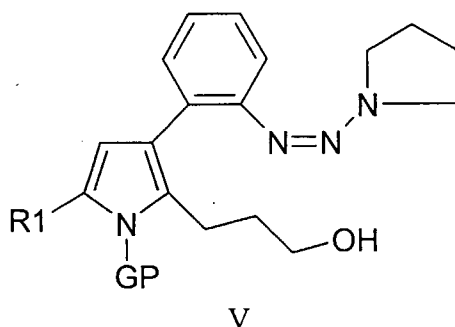
pour son utilisation en tant que médicament.

5 12. Composé selon la revendication 11 pour son utilisation en tant que médicament antimitotique, avantageusement antitumoral.

13. Composé selon la revendication 12 pour son utilisation en tant que médicament destiné au traitement ou à la prévention du cancer.

10

14. Composé de formule générale V



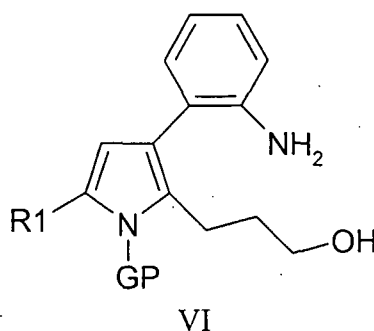
15

dans lequel GP représente un groupe protecteur de l'azote et R1 représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor, un groupe alkyle en C₁-C₁₂ linéaire ou ramifié, cycloalkyle en C₃-C₁₂, alcényle en C₂-C₁₂ linéaire ou ramifié, CH₂-B ou CH₂-CH₂-B

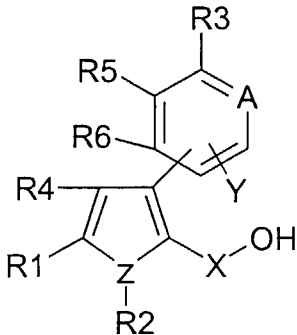
20 dans lesquels B représente un groupe phényle substitué ou non par un ou plusieurs groupes choisis parmi un groupe alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, alkoxy en C₁-C₆

linéaire ou ramifié, NH_2 , NO_2 , CN , COOH , $\text{CO}_2(\text{alkyle})$ en $\text{C}_1\text{-C}_6$ linéaire ou ramifié, CONH_2 , $\text{CONH}(\text{alkyle})$ en $\text{C}_1\text{-C}_6$ linéaire ou ramifié, $\text{CON}(\text{alkyle})_2$ en $\text{C}_1\text{-C}_6$ linéaire ou ramifié Cl , Br , I , OH , COCF_3 , OSO_2CF_3 ; naphtyle; anthracényle; 9H-fluorényle substitué ou non en position 9 par un ou deux groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ linéaire ou ramifié; anisyle ou pyridinyle.

15. Composé de formule générale VI



10 dans lequel GP représente un groupe protecteur de l'azote et R1 représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor, un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ linéaire ou ramifié, cycloalkyle en $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, alcényle en $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ linéaire ou ramifié, $\text{CH}_2\text{-B}$ ou $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-B}$ dans lesquels B représente un groupe phényle substitué ou non par un ou plusieurs groupes choisis parmi un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_6$ linéaire ou ramifié, alkoxy en $\text{C}_1\text{-C}_6$ linéaire ou ramifié, NH_2 , NO_2 , CN , COOH , $\text{CO}_2(\text{alkyle})$ en $\text{C}_1\text{-C}_6$ linéaire ou ramifié, CONH_2 , $\text{CONH}(\text{alkyle})$ en $\text{C}_1\text{-C}_6$ linéaire ou ramifié, $\text{CON}(\text{alkyle})_2$ en $\text{C}_1\text{-C}_6$ linéaire ou ramifié Cl , Br , I , OH , COCF_3 , OSO_2CF_3 ; naphtyle; anthracényle; 9H-fluorényle substitué ou non en position 9 par un ou deux groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ linéaire ou ramifié; anisyle ou pyridinyle.



(I)