

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

**Conception et synthèse d'inhibiteurs doubles des
enzymes de conversion de l'endothéline et de
l'angiotensine.**

**Synthèse stéréosélective d'acides pipécoliques
polysubstitués**

par :

RIBER Ludivine

Département de chimie
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de
l'obtention du grade en Maîtrise ès Sciences (M.Sc.) de chimie

Juillet 2008

© RIBER Ludivine, 2008



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

Conception et synthèse d'inhibiteurs doubles des enzymes de conversion de
l'endothéline et de l'angiotensine.

Synthèse stéréosélective d'acides pipécoliques polysubstitués

présenté par
RIBER Ludivine

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Prof. André Charrette
Président rapporteur

Prof. Stephen Hanessian
Directeur de recherche

Prof. Shawn Collins
Membre du jury

Résumé

Première partie

L'endothéline (ET), l'angiotensine (AT) ainsi que l'enzyme nommée néprilysine (EPN) sont trois métalloprotéases à zinc jouant un rôle primordiale dans l'équilibre vasomoteur (vasoconstriction / vasodilatation). La vasoconstriction, à l'origine de troubles cardiovasculaires comme l'hypertension, peut être réduite en agissant sur les enzymes de conversion de l'ET et AT, respectivement ECE et ECA. De nombreux inhibiteurs simples, doubles voire triples des enzymes ECE, ECA et EPN existent déjà mais jusqu'à présent aucun inhibiteur double de l'ECE et de l'ACE n'a été proposé. Ainsi, ce projet consistait à synthétiser des analogues d'un produit cible nommé SANTEN dont les activités envers ces trois enzymes sont connues. Diverses variations du SANTEN ont été proposées pour maximiser l'inhibition des enzymes ECA et ECE tout en réduisant ou maintenant l'activité sur la néprilysine.

En partant de l'isosérine, les doubles inhibiteurs proposés sont obtenus en quatre étapes clefs : une amination réductrice pour installer une nouvelle chaîne latérale, la formation d'une urée avec un acide aminé et la déprotection de la fonction alcool et des deux fonctions acides. Bien qu'ayant obtenu 13 nouveaux composés avec une chaîne latérale différente du SANTEN, aucune amélioration majeure de l'inhibition double ECE/ECA n'a pu être observée. Par ailleurs, malgré la synthèse de plus de 30 inhibiteurs sur ce projet proposant diverses modifications au niveau du groupe chélateur du zinc ou de l'acide aminé, les résultats obtenus sont peu encourageants et aucune relation structure/activité n'a pu être déterminée à ce jour.

Deuxième partie

L'acide pipécolique est un motif récurrent autant dans les produits naturels que dans les produits synthétiques. Nous proposons une nouvelle méthode de formation d'acides pipécoliques substitués en position 4 et 5. Ces nouveaux substrats sont obtenus à partir d'une réaction de Suzuki-Miyaura sur le 4,6-dioxopipécolate de *tert*-butyle avec des rendements excellents (82%-93%) pour les aryles mais avec des rendements moyens pour les hétéroaryles (40%-86%) voire médiocres pour les autres chaînes (20%-48%). Le 4,6-dioxopipécolate de *tert*-butyle est synthétisé en deux étapes à partir de l'acide aspartique protégé Boc-Asp-OtBu. Suite à une hydrogénation, le centre asymétrique avec une relation *cis* est créé avec une excellente diastéréosélectivité de plus de 99%. La position 5 est alors substituée avec une relation *trans* par énolisation avec des rendements bons d'environ 80%. Les diastéréosélectivités sont également supérieures à 99%. Les 6-oxopipécolates de *tert*-butyle sont réduits en présence d'hydrures de bore ou d'aluminium et sont alors déprotégés. Une série de nouveaux intermédiaires synthétiques a ainsi pu être établie. Ces nouveaux motifs peuvent être alors employés pour former des structures plus complexes comme par exemple la quinine ou des 2-benzazépines.

Mots clés première partie:

ECE, ECA, EPN, inhibiteurs double ECE/ACE

Mots clés deuxième partie:

Pipéridine, acide pipécolique, pipéridinone, Suzuki-Miyaura

Abstract

First part

Endotheline (ET), angiotensine (AT) and the enzyme called neprilysin (NEP) are three zinc metalloproteases playing an important role in the vasomotor equilibrium (vasoconstriction / vasodilation). Vasoconstriction, responsible for cardiovascular diseases such as hypertension can be reduced by acting on the converting enzymes of ET and AT respectively ECE and ACE. A number of simple, double or triple inhibitors of the enzymes ECE, ACE and NEP are available on the market but no dual ECE/ACE inhibitors have been described yet. Hence, our goal was to explore the synthesis of dual ECE/ACE inhibitors starting from the lead compound SANTEN, well known for its activities towards those three enzymes. Several variations have been made in order to maintain or reduce the activity on the NEP and to improve the activity for the ECE and ACE.

Starting from isoserine, the proposed dual inhibitors were afforded in four key steps : a reductive amination to install a new side chain, a urea formation with an amino acid and deprotections of the alcohol and acid functionalities. Whereas 13 new compounds have been synthesized with a new lateral chain compared to SANTEN, none of them showed significant improvements. Despite the fact that more than 30 analogues were synthesized on this project, no dual inhibition have been observed and no structure / activity relationships could be deduced.

Second part

The pipercolic acid core is frequently encountered in natural products and heterocyclic synthetic compounds. In this part, we describe a new way to synthesize 4,5-substituted pipercolic acids starting from a protected 4,6-dioxopipercolic acid available in two steps from protected aspartic acid Boc-Asp-OtBu. Suzuki-Miyaura couplings were performed on the triflate obtained from the protected 4,6-dioxopipercolic acid. The yields were excellent for aryls (82%-93%), moderate for heteroaryls (40%-86%) but poor for other groups (20%-48%). Hydrogenation led to the *cis* diastereoisomer with 99% de. Position 5 was substituted by enolisation with good yield (80%) and excellent de (99%). The *trans* 4,5-substituted piperidinones were reduced with aluminium or boron hydrides and deprotected to afford a new set of pipercolic acids. These new building blocks may be used as precursor for various piperidine-containing natural products and related compounds.

Key words:

First part: ECE, ACE, EPN

Second part: Pipercolic acid, piperidinone, Suzuki-Miyaura

Table des matières

Résumé	III
Abstract	V
Table des matières	VII
Liste des figures.....	IX
Liste des schémas	XI
Liste des tableaux	XIII
Liste des annexes.....	XIV
Liste des abréviations	XV
Remerciements	XIX
PARTIE 1 :.....	1
CHAPITRE 1 : Introduction aux endothélines, à l'angiotensine et à la néprilysine.....	2
1.1. Introduction	2
1.2. Les métalloprotéases.	3
1.3. Présentation de l'endothéline et de son enzyme de conversion	4
1.3.1. Découverte.....	4
1.3.2. Localisation, structure et biosynthèse des endothélines (ET).	5
1.3.3. Les récepteurs des endothélines (ET).....	7
1.3.3.1. Récepteurs couplés à la protéine G et la contraction de la cellule musculaire lisse vasculaire (CMLV).	7
1.3.3.2. Les récepteurs de l'endothéline : ET-A et ET-B	11
1.3.4. Les enzymes de conversion de l'endothéline (ECE).....	13
1.4. L'angiotensine	14
1.4.1. Localisation structure et biosynthèse de l'angiotensine II	14
1.4.2. Les récepteurs de l'angiotensine II (AT).....	15
1.5. La néprilysine (EPN).....	16
1.6. Pathologies associées aux endothélines et à l'angiotensine	17
CHAPITRE II : Les inhibiteurs des enzymes de conversion de l'endothéline et de l'angiotensine	19
2.1. Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline et de l'angiotensine	19
2.2. Les inhibiteurs des ECE et ECA connus	21
2.2.1. Les inhibiteurs simples.....	21
2.2.1.1. Les inhibiteurs de l'ECA	21
2.2.1.2. Les inhibiteurs de l'ECE	23
2.2.2. Les inhibiteurs doubles.....	24
2.2.2.1. Les inhibiteurs de l'ECA et de l'EPN	24
2.2.2.2. Les inhibiteurs de l'ECE et de l'EPN.....	25
2.2.3. Les inhibiteurs triples	28
CHAPITRE III : Conception d'inhibiteurs double des enzymes de conversion de l'endothéline et de l'angiotensine (ECE et ECA)	31
3.1. Choix de la chaîne latérale.	32
3.2. Synthèse des inhibiteurs double de l'ECE et de l'ECA.	34
3.2.1. Analyse rétrosynthétique	34
3.2.2. Synthèse du précurseur principal : la (S)-isosérine.	35
3.2.3. Protection de la (S)-isosérine.....	36
3.2.4. Synthèse des aldéhydes.	37

3.2.5. Synthèse des différents analogues.....	39
3.2.6. Résultats biologiques et discussion.....	42
3.3.....	47
Conclusion.....	47
PARTIE II :	48
CHAPITRE I : L'acide pipécolique et la pipéridine : au cœur de molécules naturelles et de substances à l'activité biologique remarquable.....	49
1.1. Les dérivés de l'acide pipécoliques et de la pipéridine dans la nature.....	49
1.1.1. L'acide pipécolique	49
1.1.2. La pipéridine.....	50
1.2. Intérêts de l'acide pipécoliques et de la pipéridine en chimie médicinale.....	51
1.2.1. L'acide pipécolique	51
1.2.2. La pipéridine.....	52
CHAPITRE II : Synthèse diastéréosélective d'acides pipécoliques polysubstitués. ..	54
2.1. Approches connues pour la formation d'acides pipécoliques substitués.....	54
2.1.1. Addition de Michael sur la pipéridine.....	54
2.1.2. Addition de Michael avec un azaénolate chiral.....	57
2.1.3. Autres approches synthétiques des pipéridines substituées en position 4.....	58
2.2. Génération d'une série d'acides pipécoliques substitués en position 4, 5 et 6.....	59
2.2.1. Analyse rétrosynthétique.....	59
2.2.2. Formation du 4,6-dioxopipécolate de tert-butyle 91 et du triflate 90 correspondant.....	60
2.2.3. Formation de 6-oxopipécolate de tert-butyle substitués	62
2.2.3.1. Le couplage de Suzuki-Miyaura.....	62
2.2.3.2. Résultats obtenus lors de la réaction de Suzuki-Miyaura suivie pas une hydrogénation.....	63
2.2.3.3. Enolisation.....	68
2.2.3.4. Décarbonylation	69
2.2.3.5. Déprotection des acides pipécoliques.....	70
2.3. Rationalisation des stéréochimies observées.....	71
2.3.1. La tension allylique A ^{1,3}	71
2.3.2. Lors de l'hydrogénation.....	72
2.3.3. Lors de l'énolisation.....	74
2.4. Conclusion.....	77
PARTIE 3 :	78
Partie expérimentale	78
1. Notes générales.....	79
1.1. Généralités.....	79
1.2. Purification des solvants.....	79
1.3. Chromatographie	79
1.4. Instrumentation.....	80
1.5. Nomenclature	81
2. Partie expérimentale de la partie 1	81
3. Partie expérimentale de la partie 2.....	123

Liste des figures

Figure 1 : Différences entre aminopeptidase et carboxypeptidase.....	4
Figure 2: La place des métalloprotéases à zinc, ECE, ECA et EPN parmi les enzymes	4
Figure 3 : Biosynthèse de l'endothéline ET-1	5
Figure 4 : Les différentes isoformes de l'endothéline et de la sarafotoxines. Les cercles en noir représentent les acides aminés qui diffèrent de l'endothéline-1.....	6
Figure 5 : Structure d'un récepteur couplé à une protéine G.	8
Figure 6 : Processus d'activation et d'inactivation de la protéine G.....	9
Figure 7 : Transduction : activation des seconds messagers conduisant à la vasoconstriction.....	10
Figure 8 : Transduction : activation des seconds messagers conduisant à la relaxation.	11
Figure 9 : Biosynthèse de l'endothéline et réponse vasoconstrictrice.....	12
Figure 10 : Modèle moléculaire de l'ECE-1.	13
Figure 11 : Biosynthèse de l'angiotensine II et sa dégradation.....	15
Figure 12 : Les métallopeptidases à zinc et leur influence sur le tonus vasculaire.....	17
Figure 13 : Antagonistes des récepteurs de l'endothéline ou de l'angiotensine.	20
Figure 14 : Doubles antagonistes des récepteurs ET-A et AT-1 élaborés par le groupe de Macor.....	21
Figure 15 : Exemples d'inhibiteurs de l'ECA	23
Figure 16 : Exemples d'inhibiteurs sélectifs naturels ou synthétiques de l'ECE.....	24
Figure 17 : Exemples d'inhibiteurs doubles ECA/EPN.....	25
Figure 18: Mode de liaison probable entre le Phosphoramidon (a) et l'EPN.....	26
Figure 19 : Composé leader pour l'optimisation de la double inhibition ECE/ECA: SANTEN SA6817	31
Figure 20 : L'acide pipécolique dans divers composés naturels.	49
Figure 21 : Structure de la rapamycine 45	50
Figure 22 : Alcaloïdes simples contenant la pipéridine.	50
Figure 23 : Alcaloïdes polycycliques contenant la pipéridine.	51

Figure 24 : Structure de l'himbacine 54	51
Figure 25 : Les dérivés de l'acide pipécolique dans différents inhibiteurs.	52
Figure 26 : Structure d'inhibiteurs contenant le motif pipéridine.	53
Figure 27 : Analyse rétrosynthétique pour la formation d'acides pipécoliques polysubstitués.	60
Figure 28 : Cycle catalytique pour le couplage croisé entre un halogénure organique et un organoborane.	63
Figure 29 : Tension allylique A ^{1,3}	71
Figure 30 : Tensions allyliques A ^{1,3} et A ^{1,2} dans le cas des pipéridines N-Boc.	72
Figure 31 : Structure par diffraction X du composé 102	74
Figure 32 : Nomenclature employée pour les protons de P	75

Liste des schémas

Schéma 1 : Analyse rétrosynthétique des inhibiteurs cibles	35
Schéma 2 : Synthèse de la (<i>S</i>)-isosérine à partir du (<i>S</i>)-acide malique.	35
Schéma 3 : Etapes de protection de la (<i>S</i>)-isosérine.....	37
Schéma 4 : Synthèse du 2-(2-méthoxyphényl)acétaldéhyde 25	37
Schéma 5 : Synthèse du 2-(2,6-diméthoxyphényl)acétaldéhyde 26	38
Schéma 6 : Synthèse du <i>meta</i> -phénylbenzaldéhyde 27	38
Schéma 7 : Synthèse du <i>para</i> -benzyle de benzaldéhyde 28	39
Schéma 8 : Synthèse globale d'une urée 14 à partir de la (<i>S</i>)-isosérine protégée 17 ..	40
Schéma 9 : Cas particulier de la chaîne hydroxyéthyle.....	41
Schéma 10 : Attaque de divers cuprates de Gilman sur la lactame α,β insaturée 66 ..	55
Schéma 11 : Rationalisation de la chimie observée lors de l'addition d'un cuprate sur 66 selon Wermuth <i>et al.</i>	56
Schéma 12 : Attaque de divers nitroalcanes sur la lactame α,β insaturée 66 ..	56
Schéma 13 : Sélectivités observées lors de l'addition d'un cuprate sur l'éther de silyle 74.....	57
Schéma 14 : Génération de divers 2-oxopipécolates d'éthyle <i>cis</i> -substitué en position 4.....	58
Schéma 15 : Installation de la fonction acide en position 2 selon Le Bourdonnec <i>et</i> <i>al.</i>	58
Schéma 16 : Synthèse de l'acide 4-phénylpipécolique 85 à partir de la 4- phénylpyridine 84 ou de la 4-phénylpipéridine 86	59
Schéma 17 : Formation du 4, 6-dioxopipécolate de benzyle 95 ..	61
Schéma 18 : Formation du 4,6-dioxopipécolate de <i>tert</i> -butyle 91 selon Murray.....	61
Schéma 19 : Formation du triflate 90	62
Schéma 20 : Formation de 6-oxopipécolate de <i>tert</i> -butyle substitués par réaction de Suzuki-Miyaura suivie d'une hydrogénation catalytique.....	63
Schéma 21 : Autres couplages avec le triflate d'énol 97 ..	67
Schéma 22 : Condensation d'amines sur 91	67
Schéma 23 : Installation de la chaîne allylique en position 5.	69
Schéma 24 : Installation de la chaîne benzylique en position 5.....	69

Schéma 25 : Réduction de la lactame.....	70
Schéma 26 : Décarbonylation des substrats uniquement substitués en position 4.....	70
Schéma 27 : Déprotection finale des acides pipécoliques substitués en position 4. ...	71
Schéma 28 : Rationalisation de la stéréochimie observée lors de l'hydrogénation. ...	73
Schéma 29 : Rationalisation de la stéréochimie obtenue lors de l'énolisation.	75

Liste des tableaux

Tableau 1 : Exemples d'inhibiteurs doubles ECE/EPN plus sélectifs envers l'EPN. Sont indiquées en vert les valeurs démontrant une forte inhibition envers le substrat, en jaune pour une inhibition moyenne et en rose une faible inhibition du substrat.	27
Tableau 2 : Exemples d'inhibiteurs doubles ECE/EPN plus sélectifs envers l'ECE ou non. Sont indiquées en vert les valeurs démontrant une forte inhibition envers le substrat, en jaune pour une inhibition moyenne et en rose une faible inhibition du substrat.	28
Tableau 3 : Exemples d'inhibiteurs triples ECE/ECA/EPN. Sont indiquées en vert les valeurs démontrant une forte inhibition envers le substrat, en jaune pour une inhibition moyenne et en rose une faible inhibition du substrat.	29
Tableau 4 : Chaînes latérales choisies par comparaison avec les produits de Santen et de GlaxoSmithKline.	33
Tableau 5 : Chaînes latérales choisies par comparaison avec des inhibiteurs ECE et/ou ECA et/ou EPN connus.	34
Tableau 6: Variation de l'acide α -hydroxy carboxylique, groupe chélatant (travaux du Dr Guesné et du Dr Marin).....	43
Tableau 7 : Modification de l'acide aminé de droite (travaux du Dr Guesné).....	44
Tableau 8 : Variations de la chaîne latérale sur l'atome d'azote.....	45
Tableau 9 : Résultats obtenus dans le cas des aryles.....	64
Tableau 10 : Résultats obtenus dans le cas des hétéroaryles.....	66
Tableau 11 : Résultats obtenus dans le cas des substrats contenant un carbone sp^2 ...	66
Tableau 12 : Résultats obtenus dans les autres cas.	68
Tableau 13 : constantes de couplage 3J théoriques et observés au niveau des stéréocentres créés.	76

Liste des annexes

ANNEXE A.....	161
ANNEXE B.....	162
ANNEXE C.....	163
ANNEXE D.....	164
ANNEXE E.....	165
ANNEXE F.....	166
ANNEXE G.....	167
ANNEXE H.....	168
ANNEXE I.....	169
ANNEXE J.....	170
ANNEXE K.....	171
ANNEXE L.....	172
ANNEXE M.....	173
ANNEXE N.....	174
ANNEXE O.....	180

Liste des abréviations

[a] _D	Pouvoir rotatoire spécifique
Å	Angström
δ	Déplacement chimique en ppm
°C	Degré Celsius
μL	Microlitre
μM	Micromole
Ac	Acétyle
AcOEt	Acétate d'éthyle
AGA	alpha-glucosidase acide
anh.	Anhydre
APCI	Ionisation chimique à pression atmosphérique
APN ou PNA	Peptide natriurétique atrial
aq.	Aqueuse
Ar	Aryle
AT	Angiotensine
Atm.	Atmosphère
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle
bs	Singulet large
c	Concentration en g/ 100 mL
cAMP	Adénosine monophosphate cyclique
CBz	Benzyloxycarbonyl
CBzCl	Chloroformate de benzyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazole
cGMP	Guanosine monophosphate cyclique
CMLV	Cellule musculaire lisse vasculaire
Coll.	Collaborateurs
conc.	Concentré
COSY	Correlated spectroscopy
Cy	Cyclohexyle
Cys	Cystéine
d	Doublet
DAG	Diacylglycérol
DAPCy ou Trans Pd(OAc) ₂ [(Cy) ₂ NH] ₂	Dicyclohexyle diacétate de palladium
DCM	Dichlorométhane
dd	Doublet de doublets

DEBPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DIPEA	N,N-Diisopropyléthylamine
DMAP	4-(Diméthylamino)pyridine
DMSO	Sulfoxyde de diméthyl
dt	Doublet de triplets
ECA ou ACE	Enzyme de conversion de l'angiotensine
ECE	Enzyme de conversion de l'endothéline
ed %	% Excès diastéréoisomère
EDC	1-(3-Diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide.HCl
EDCF	Endothélium-derived contracting factor
EDRF	Endothélium-derived relaxing factor
EI	Electron impact
EPN	Néprilysine ou endopeptidase neutre
eq.	Equivalent(s)
ER	Réticulum endoplasmique
ET	Endothéline
FAB	Fast atom bombardement
g	Gramme(s)
GCase	Guanylylcyclase
GDP	Guanosine diphosphate
GTP	Guanosine triphosphate
h	Heure(s)
HMQC	Heteronuclear multiple-quantum coherence
HPLC	High performance liquid chromatography
Hz	Hertz
IC ₅₀	Concentration pour une inhibition de 50%
IP ₃	Inositol-1, 4, 5-triphosphate
IR	Spectroscopie infrarouge
<i>J</i>	Constante de couplage
Ki	Constante d'inhibition
LiHMDS	Hexaméthylsilazide de lithium
m	Multiplet
MAP-kinases	Mitogen activated proteinkinases
MHz	Mégahertz
min	Minute(s)
mL	Millilitre
MLCK	Myosine light chain kinase
mmol	Millimole(s)
MPZ	Métallopeptidase à zinc
MS	Spéctrométrie de masse

Nal	Naphthylalanine
nm	Nanomètre
nM	Nanomole
NO	Oxyde nitrique
PDM	Périodinane de Dess-Martin
pf	Point de fusion
Ph	Phényl
PIP ₂	Phosphatidylinositol
PKC	Protéine kinase C
PLA ₂	Phospholipase A ₂
PLC	Phospholipase C
PLD	Phospholipase A ₂
ppm	Partie par million
q	quadruplet
rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
s	Singulet
sat.	Solution aqueuse saturée
sec	Seconde(s)
SM	Spectrométrie de masse
SMHR	Spectrométrie de masse haute résolution
t	Triplet
TA	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutyl ammonium
TBS ou TBDMS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilane
TFA	Acide trifluoroacétique

« A Greg et à Mamy »

Remerciements

Je tiens à remercier sincèrement mon directeur de recherche, le professeur Stephen Hanessian. Je fus ravie de rejoindre son groupe et j'ai grandement apprécié sa confiance en moi. Il m'a donné l'opportunité de travailler sur deux projets radicalement opposés ce qui m'a donné la chance d'approfondir mes connaissances dans divers domaines de la chimie. Je lui suis très reconnaissante de m'avoir assistée dans l'obtention de mon diplôme d'ingénieur de CPE Lyon. Je le remercie de son appui lors de ma recherche d'emploi. Enfin, je tiens à lui exprimer ma profonde gratitude pour ses conseils, ses connaissances et sa motivation.

Je tiens à remercier Servier, France pour la détermination des activités de nos molécules et en particulier le Dr. Guillaume de Nanteuil pour sa collaboration sur le projet des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'endothéline et de l'angiotensine (ECE et ECA) ainsi que pour son soutien financier.

J'aimerais également remercier les membres du groupe de recherche du professeur Hanessian pour leur gentillesse et leurs conseils. Je souhaite en particulier remercier le Dr. Sébastien Guesné pour sa patience, son aide et ses conseils ainsi que Benoit Deschênes-Simard et le Dr. Janek Szychowski pour leurs nombreuses suggestions. Merci à Nicolas Levaray et Olivier Leogane qui ont pris le temps de me fournir bons nombres de conseils pour la rédaction de ce mémoire ainsi que pour sa relecture.

Je remercie mesdames Carol St-Vincent Major et Éline Fournelle pour leur gentillesse et leur aide. Merci au Prof. André Beauchamp qui m'a permis de rejoindre l'Université de Montréal en m'aidant dans les diverses démarches administratives. J'aimerais enfin remercier le personnel de l'université pour leurs services: Dalbir S. Sekhon, Dre Alexandra Furtos et Karine Venne pour la spectrométrie de masse et le Dr Michel Simard pour la diffraction aux rayons X ainsi que les différents membres du personnel de la bibliothèque et de l'administration.

Je souhaite enfin remercier chaleureusement mon mari Greg et Mamy qui ont su me soutenir à chaque étape de ma maîtrise. Leur calme, patience, amour et leurs encouragements m'ont été d'un grand réconfort.

PARTIE 1 :

Conception et synthèse d'inhibiteurs doubles des enzymes de conversion de l'endothéline et de l'angiotensine.

CHAPITRE 1 : Introduction aux endothélines, à l'angiotensine et à la néprilysine.

1.1. Introduction

Les enzymes sont impliquées dans tous les stades du métabolisme. Elles permettent notamment la transformation de protéines inactives en d'autres protéines agissant sur des récepteurs de l'organisme. Elles dégradent également d'autres protéines actives et permettent par exemple la régulation du tonus musculaire ou de la pression artérielle. Un dérèglement de l'activité enzymatique peut donc conduire à l'augmentation ou à la diminution de protéines actives et ainsi générer diverses maladies. On peut citer par exemple le retard mental dû à la mutation de phénylalanine hydroxylase ou encore la maladie de Pompe responsable de défaillances cardiorespiratoires et d'affaiblissement musculaire due au déficit d'une enzyme appelée alpha-glucosidase acide (AGA).¹ En inhibant spécifiquement certaines enzymes, on peut donc modifier la concentration de ces protéines actives qui sont responsables de troubles physiologiques. C'est pourquoi, l'industrie pharmaceutique s'intéresse de plus en plus à la synthèse d'inhibiteurs enzymatiques.

Depuis la découverte en 1988 par Yanagisawa et coll.² d'un peptide vasoconstricteur très puissant nommé endothéline (ET), de nombreux groupes de recherche ont mis en évidence son rôle majeur dans la régulation du tonus vasculaire et son implication dans diverses pathologies. Il existe également un autre peptide influençant le tonus vasculaire : l'angiotensine (AT-2) ainsi qu'une enzyme nommée néprilysine (EPN). En bloquant la formation de ces protéines, c'est-à-dire en inhibant les enzymes responsables de la formation de l'endothéline (ECE) et de l'angiotensine (ECA), on pourrait en limiter les effets néfastes sur l'organisme humain.

Ainsi, de nouveaux inhibiteurs doubles de l'enzyme de conversion de l'endothéline (ECE) et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) seront synthétisés mais ils ne devront pas inhiber l'EPN. Ces inhibiteurs permettront le traitement plusieurs problèmes cardiovasculaires comme l'hypertension. Dans un premier temps, la formation et le rôle de l'ECA et de l'ECE seront expliqués puis

l'influence de la néprilysine sera décrite. Les divers inhibiteurs existants de ces trois métalloprotéases à zinc seront étudiés afin d'établir un nouveau profil de molécules actives. Enfin, des molécules visant comme des inhibiteurs doubles de l'ECA et de l'ECE synthétisés lors de ce projet seront présentés.

1.2. Les métalloprotéases.

Les enzymes étant très nombreuses, elles ont été classées par l'International Union of Biochemistry and Molecular Biology selon leur mécanisme d'action³ :

- la catalyse de réactions d'oxydoréduction par les oxydoréductases, d'hydrolyse par les hydrolases ou d'isomérisation par les isomérases,
- le transfert de groupes fonctionnels par les transférases,
- le clivage, autre que ceux déjà cités, par les lyases,
- la formation de liens covalents : par les ligases.

Parmi les hydrolases, on compte les protéases ou peptidases qui hydrolysent des liaisons peptidiques. Elles sont divisées en sous catégorie :

- les protéases à sérines,
- les protéases à cystéine,
- les protéases à acide aspartique,
- les protéases à acide glutamique,
- et les métalloprotéases.

Ces dernières sont pour la plupart composées de zinc ce qui leur vaut le nom de métallopeptidases à zinc (MPZ). Ces métalloprotéases sont divisées en deux sous-groupes (Figure 1):

- métallocarboxypeptidases qui libèrent un acide carboxylique
- les métalloendopeptidases qui libèrent un acide aminé terminal.

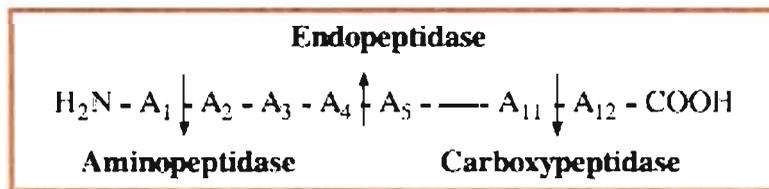


Figure 1 : Différences entre aminopeptidase et carboxypeptidase ⁴.

Les enzymes de conversion de l'endothéline et de l'angiotensine, ECE et ECA, et la néprilysine EPN sont toutes les trois des métalloendopeptidases à zinc (Figure 2).

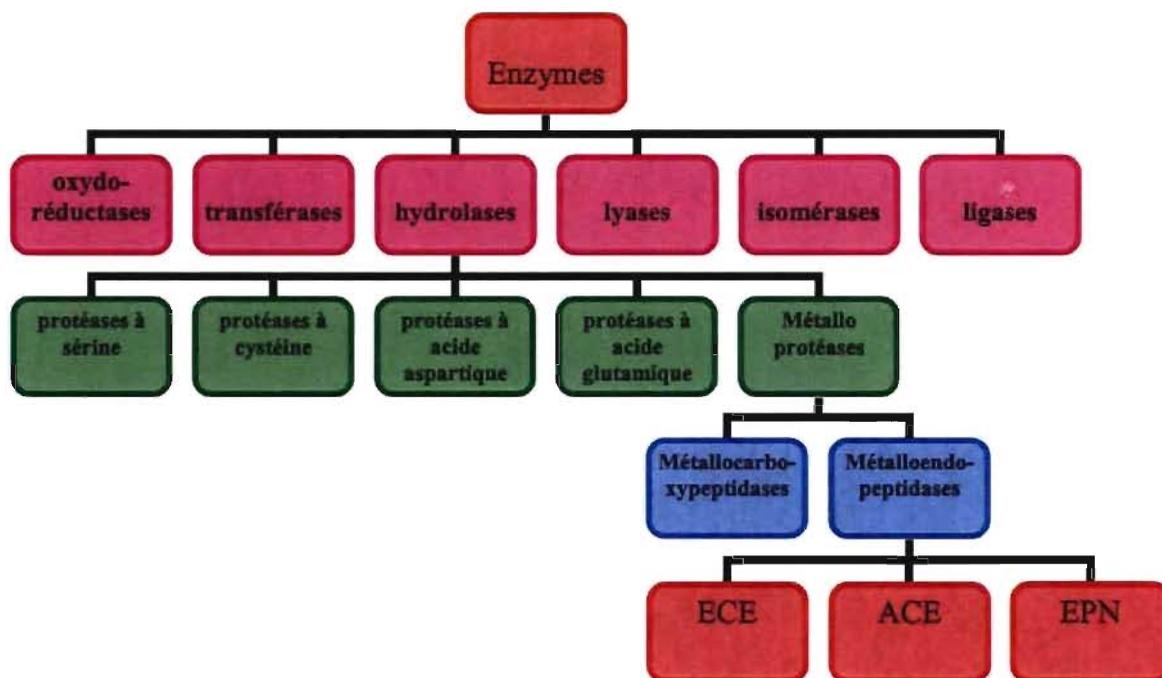


Figure 2: La place des métalloprotéases à zinc, ECE, ECA et EPN parmi les enzymes

1.3. Présentation de l'endothéline et de son enzyme de conversion

1.3.1. Découverte

Depuis plus de 20 ans, de nombreuses découvertes ont vu le jour concernant l'endothélium. L'une d'entre elles concerne la synthèse, par l'endothélium, de substances vasodilatatrices dites EDRF (endothélium-derived relaxing factor) et vasoconstrictrices, EDCF (endothélium-derived contracting factor) régulant le tonus musculaire lisse⁵. En 1985, lorsqu'un milieu de culture de cellules endothéliales aortiques de bovins furent mises en présence d'artères coronariennes de porc, Hickey

et coll. furent surpris de découvrir une vasoconstriction des muscles vasculaires lisses de longue durée.⁶

L'EDCF responsable de cette vasoconstriction fut isolée trois ans plus tard par Yanagisawa et coll. et fut alors nommé endothéline-1 (ET-1).²

1.3.2. Localisation, structure et biosynthèse des endothélines (ET).

L'endothéline est un peptide de 21 acides aminés issu de la big-endothéline (ou proendothéline) *via* le clivage peptidique inusuel Tryptophane²¹-Valine²² par l'ECE (Figure 3). La big-endothéline est quant à elle issue d'un peptide de 212 acides aminés : la préproendothéline clivée par des endopeptidases (du type convertase à furine) au niveau de la liaison Lysine⁵²-Arginine⁵³ et Arginine⁹⁰-Arginine⁹¹.^{7, 8} La particularité du clivage de la proendothéline en endothéline permettrait d'établir un inhibiteur spécifique à l'ECE.

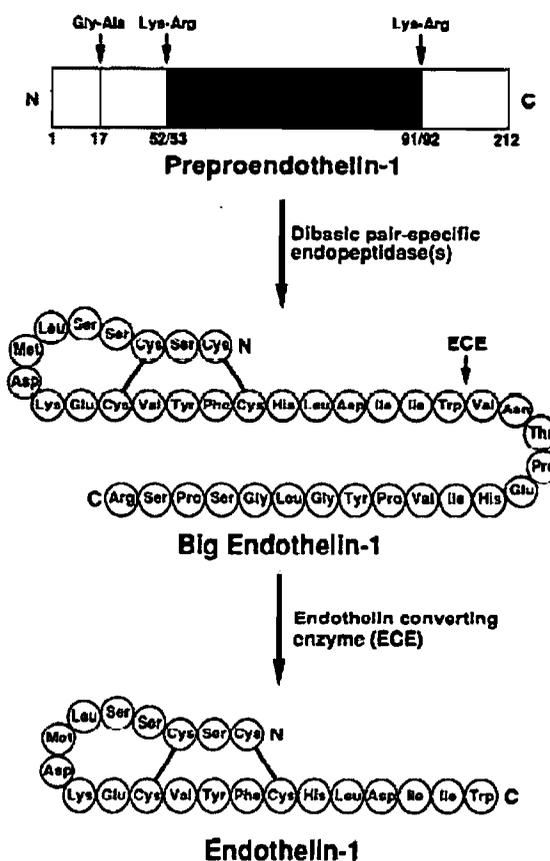


Figure 3 : Biosynthèse de l'endothéline ET-1⁹

L'ET existe sous trois isoformes (ET-1, ET-2 et ET-3) codés par trois gènes distincts mais dont la séquence peptidiques ne diffèrent que par quelques acides aminés : 2 entre l'ET-2 et l'ET-1 et 6 entre l'ET-3 et l'ET-1. Ces trois isoformes présentent quatre cystéines liées par des ponts disulfures deux à deux aux mêmes positions (Cys¹-Cys¹⁵ et Cys³-Cys¹¹).

Il s'avère que ces endothélines présentent une forte ressemblance autant en structure qu'en activité avec les sarafotoxines issues du venin d'aspic (Figure 4).¹⁰ Ces dernières ont donc pu aider à la compréhension des endothélines.

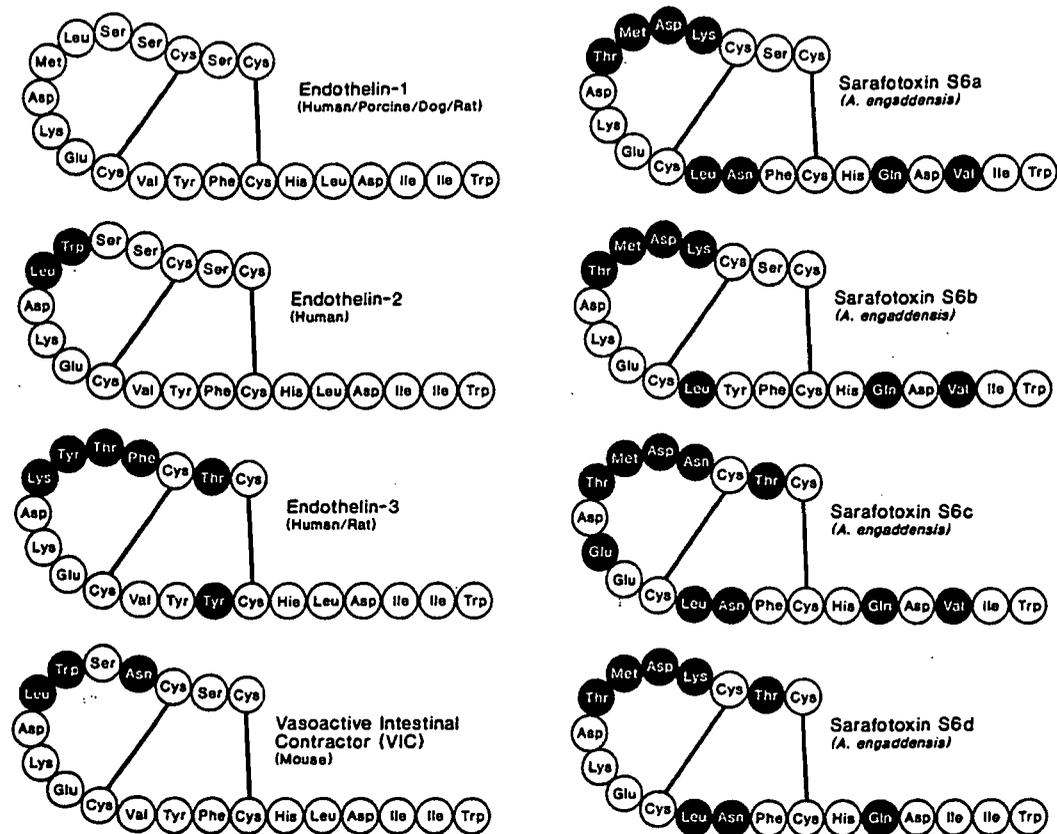


Figure 4 : Les différentes isoformes de l'endothéline et de la sarafotoxines. Les cercles en noir représentent les acides aminés qui diffèrent de l'endothéline-1.¹⁰

Les ET-1 sont principalement élaborées dans les cellules endothéliales, au niveau du cœur, des reins et du système nerveux central. La synthèse des ET-2 est plutôt localisée au niveau des reins, intestins, myocarde ou encore du placenta mais aussi dans les cellules endothéliales. Alors que les ET-3 sont généralement générées

au niveau du cerveau, des reins, des poumons et du système gastro-intestinal seulement. Les trois isoformes sont vasoconstrictrices mais l'ET-1 est le plus puissant et le plus répandu.¹¹

1.3.3. Les récepteurs des endothélines (ET).

Les endothélines possèdent deux récepteurs distincts ET-A et ET-B identifiés et clonés par Hosoda et coll. en 1991¹² qui sont des récepteurs couplés aux protéines G. Afin de mieux comprendre les mécanismes d'action de l'endothéline, nous définirons ce que représente ce type de récepteur ensuite, nous expliquerons les particularités des deux récepteurs de l'endothéline.

1.3.3.1. Récepteurs couplés à la protéine G et la contraction de la cellule musculaire lisse vasculaire (CMLV).

Les récepteurs couplés à la protéine G ont pour rôle de transférer les stimuli extracellulaires en signaux intracellulaires, on parle alors de transduction du signal. Ils sont constitués de sept hélices transmembranaires séparées par trois boucles extracellulaires, trois boucles cytoplasmiques, d'une partie C-terminale cytoplasmique et d'une longue chaîne N-terminale extracellulaire (Figure 5). L'une des trois boucles extracellulaires constitue le lieu d'interaction entre récepteurs (signal-binding site) et peptides comme l'endothéline. Une des boucles cytoplasmiques des récepteurs ET-A et ET-B, située entre la cinquième et la sixième hélice interagit avec une protéine G donnée. Cette dernière tire son nom de la liaison avec le nucléotide guanine.¹³

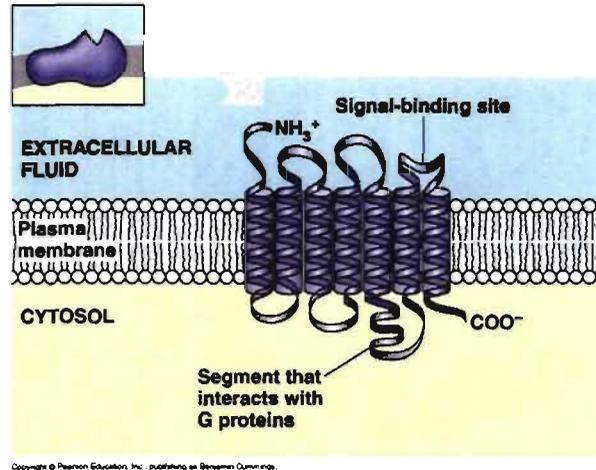
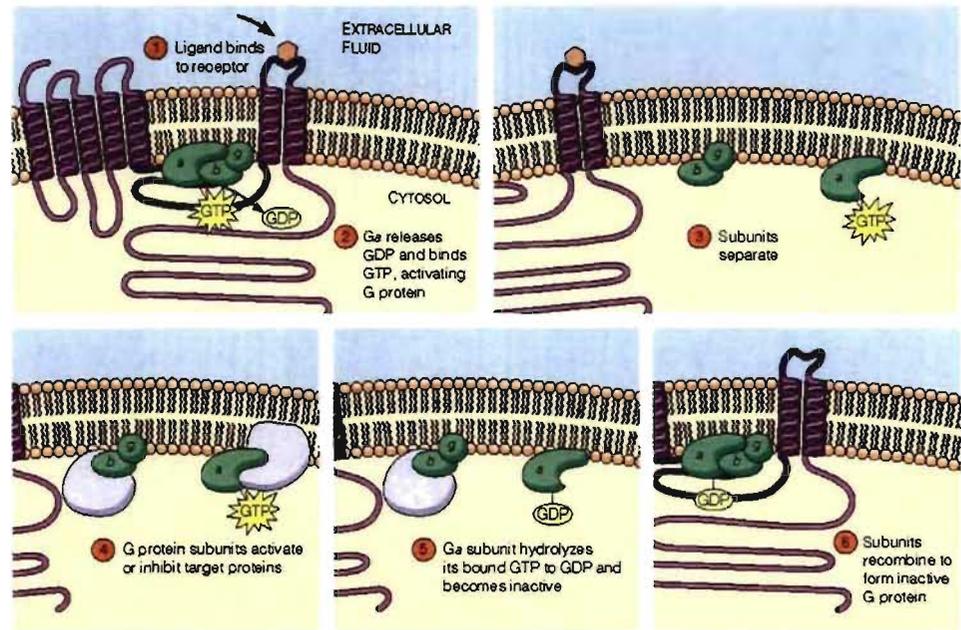


Figure 5 : Structure d'un récepteur couplé à une protéine G. ¹³

La protéine G est constituée de trois sous-unités α , β et γ : elle est dite hétérotrimérique (Figure 6). Ces trois sous-unités restent liées jusqu'à l'activation du récepteur sur le site extracellulaire (signal-binding site). Lors de l'activation, le récepteur change de conformation et permet sa liaison avec le complexe hétérotrimérique. La sous-unité G_{α} échange son GDP (guanosine diphosphate) contre sa version phosphorylée : le GTP (guanosine triphosphate). La G_{α} ainsi activée se détache des deux autres sous-unités et module l'activité d'une enzyme. La G_{α} -GTP est ensuite hydrolysée en G_{α} -GDP par la GTPase ce qui permet la reformation du complexe hétérotrimérique. Il en découle l'inactivation de la protéine G. L'ET-1 active en particulier le récepteur de la protéine G_p et ainsi active la phospholipase C (d'où G_p).



Copyright © 2005 Pearson Education, Inc. publishing as Benjamin Cummings

Figure 6 : Processus d'activation et d'inactivation de la protéine G. ¹³

La phospholipase C (PL-C) génère de l'inositol-1,4,5-triphosphate (IP₃) et du diacylglycérol (DAG) à partir de phosphatidylinositol (PIP₂) (Figure 7). L'IP₃ et le DAG sont appelés messagers secondaires. L'IP₃ se fixe à son récepteur spécifique lié à des canaux calciques. Il permet alors la libération de calcium stocké dans le réticulum endoplasmique granulé (REG). D'un côté, le DAG, resté attaché à la membrane, active la protéine kinase C (PKC) en présence des ions calciums libérés ce qui produit une vasoconstriction. D'un autre côté, les ions calciums se lient à la calmoduline formant un complexe calcium-calmoduline. Ce complexe active entre autres la kinase de la chaîne légère de la myosine (MLCK), une enzyme qui phosphoryle la myosine. La forme phosphorylée de cette dernière se lie aux filaments d'actine qui résulte en la contraction musculaire. ¹³

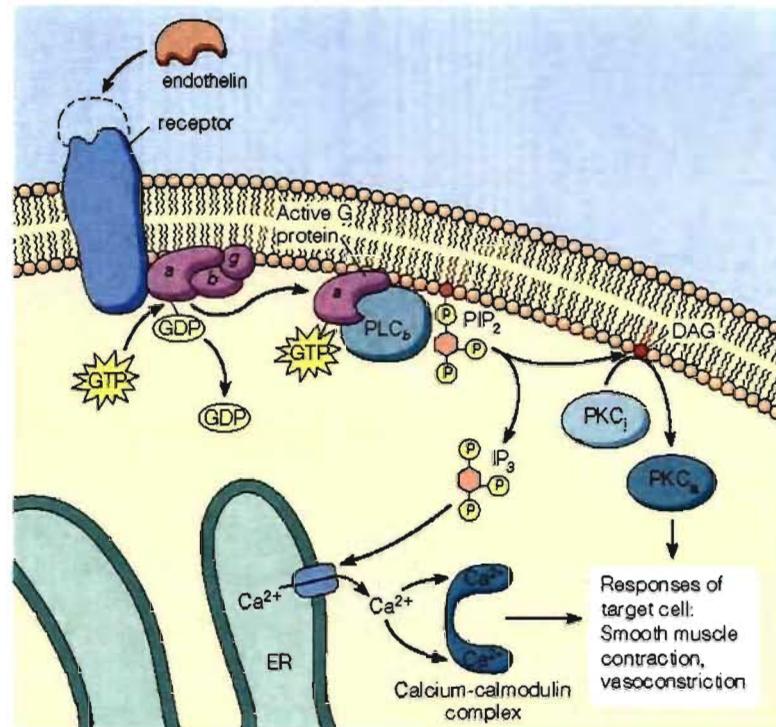
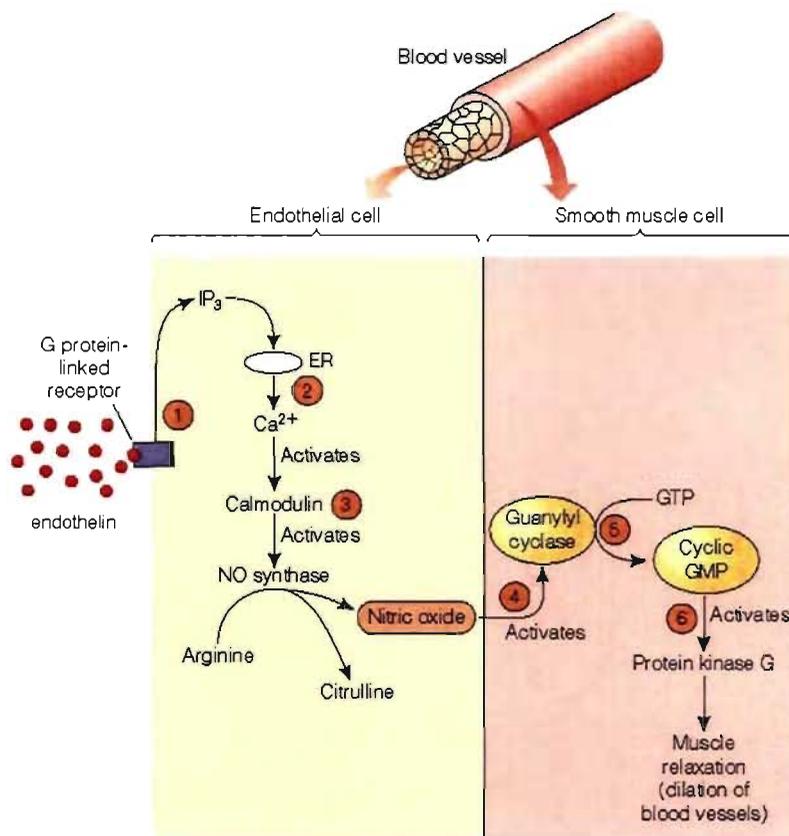


Figure 7 : Transduction : activation des seconds messagers conduisant à la vasoconstriction.¹³

La relaxation de la cellule musculaire lisse vasculaire est induite par le monoxyde d'azote (Figure 8). Ce dernier est produit par la NO synthase stimulée par le complexe calcium-calmoduline. Le gaz généré diffuse facilement dans les cellules musculaires lisses et active la guanylyl cyclase qui produit alors du « GMP » cyclique (cGMP). Elle active à son tour la protéine kinase G et enfin relaxe le muscle.



Copyright © 2005 Pearson Education, Inc. publishing as Benjamin Cummings

Figure 8 : Transduction : activation des seconds messagers conduisant à la relaxation.¹³

1.3.3.2. Les récepteurs de l'endothéline : ET-A et ET-B

Les deux récepteurs de l'endothéline ET-A et les ET-B présentent 59% d'homologie dans leur séquence peptidique. Les différences s'observent au niveau des boucles extracellulaires et des domaines terminaux : région N-terminale extracellulaire et C-terminale intracellulaire. Ces deux récepteurs ont des localisations différentes et ne possèdent pas la même sélectivité pour les trois isoformes de l'endothéline. Il existe un troisième récepteur de l'ET dit ET-C spécifique à l'ET-3. N'étant connu que pour d'autres espèces mammaliennes et non chez l'homme, ce récepteur ne sera pas abordé plus en détails.

Le premier type de récepteur dit ET-A se trouve uniquement dans le muscle lisse vasculaire. Son affinité est plus grande pour ET-1 que pour ET-2. L'ET-A

reconnait la chaîne N-terminale de l'endothéline. L'ET-1 et l'ET-2 possèdent une chaîne N-terminale quasiment identique contrairement à l'ET-3. Le récepteur ET-A reconnaissant les endothélines par cette partie, on comprend que l'ET-A n'est que peu activée par l'ET-3. L'équipe de Moreland ont suggéré que les ET-A sont responsables du relai des signaux de la vasoconstriction¹.

Le deuxième type de récepteur dit ET-B, se trouve uniquement à la surface de l'endothélium, dans les fibroblastes et dans les cellules musculaires lisses. Ce récepteur ne reconnaissant que la partie C-terminales des endothélines, l'ET-B n'est donc pas sélectif de ces peptides. Contrairement aux ET-A, les ET-B relaieraient les signaux de vasodilatation par libération de NO².

Les ET-A déclenchent la production d'AMP cyclique suite à l'activation par l'ET-1 alors que les ET-B en inhibent leur production.¹⁴

L'ensemble de la biosynthèse de l'endothéline et de son mode d'action peut être résumé par la Figure 9¹¹.

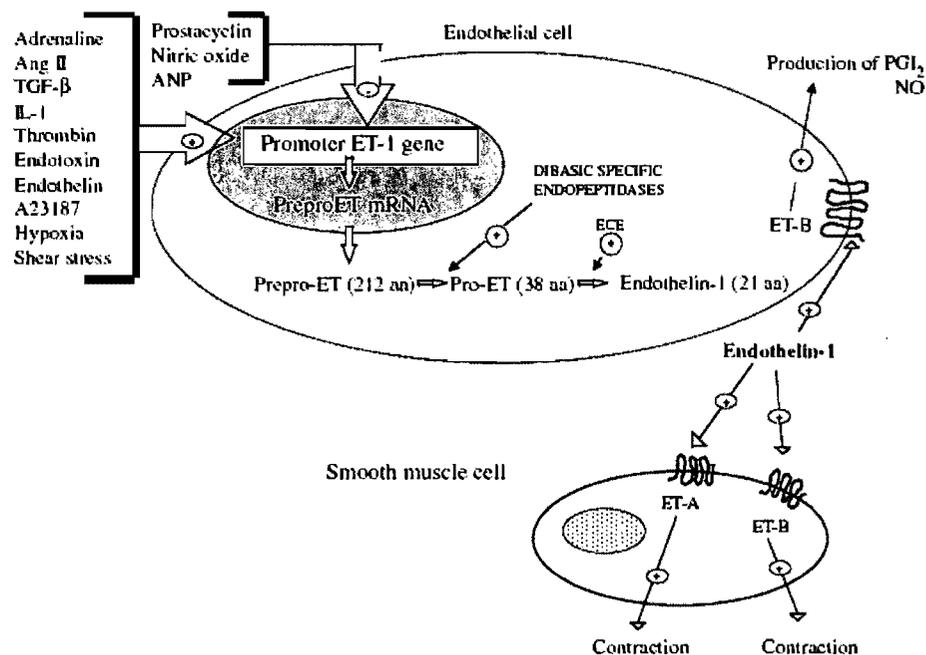


Figure 9 : Biosynthèse de l'endothéline et réponse vasoconstrictrice.¹¹

1.3.4. Les enzymes de conversion de l'endothéline (ECE).

Les ECE sont des dimères reliés par un pont disulfure. Elle se caractérise par une chaîne N-terminale cytoplasmique courte, un domaine transmembranaire hydrophobe et d'un large domaine extracellulaire hydrophile catalytique (lié au zinc). Les ECE présentent de forte homologie avec l'EPN. Les diverses isoformes de l'ECE se distinguent par une partie cytoplasmique différente alors que leur domaine extracellulaire sont quasiment identiques (95% d'homologie).

Les ECE existent sous trois isoformes :

- ECE-1 (Figure 10), déclinées en ECE-1a à ECE-1d,
- ECE-2a et ECE-2b,
- ECE-3.

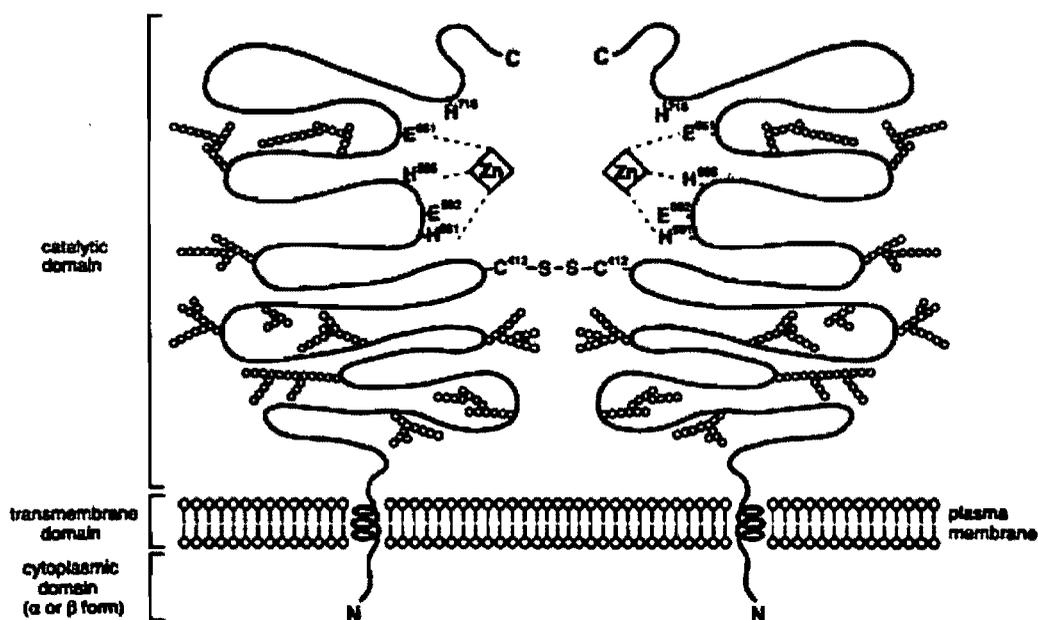


Figure 10 : Modèle moléculaire de l'ECE-1⁷.

L'ECE-1a est la plus répandue dans le corps humain et de différent des autres isoformes ECE-1, codé par le même gène, que par la séquence N-terminale⁷. Les isoformes ECE-1 et ECE-2 (59% d'homologie) sont plus sélectives pour le clivage de big-endothéline-1 que pour celui de big-endothélines 2 et 3. Seul l'ECE-3 est le plus approprié pour l'hydrolyse de big-endothéline-3. Les sous-types de l'ECE-1 ont des

localisations différentes mais, sont majoritairement présentes dans les cellules endothéliales. Les isoformes de l'ECE-2 sont localisées au niveau du système nerveux central et des neurones. L'activité des ECE-2 est optimale à un pH plutôt acide (pH=5,5) contrairement aux ECE-1 (neutre). L'ECE-3 est encore moins répandue et présente une activité optimale pour un pH proche de celui de l'ECE-1 (pH= 6,6). Il n'existe pas encore de structure cristallographique de l'ECE. Cependant, l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et la néprilysine (EPN) présente une forte homologie avec l'enzyme de conversion de l'endothéline (ECE). Ainsi l'étude des interactions entre leurs inhibiteurs et leur site actif permet de concevoir le site actif de l'ECE.

1.4. L'angiotensine

1.4.1. Localisation structure et biosynthèse de l'angiotensine II

L'angiotensinogène subit l'action de la rénine pour produire l'angiotensine I qui est à son tour hydrolysée par une métalloprotéase nommée enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) pour donner l'angiotensine II (Figure 11). Cette dernière se fixe à des récepteurs (AT-1 et AT-2) couplés aux protéines G. Tout comme les endothélines, elle active la phospholipase C et conduit finalement à une vasoconstriction des cellules musculaires lisses. L'angiotensine II est alors inactivée par l'action successive d'angiotensinases.¹⁵

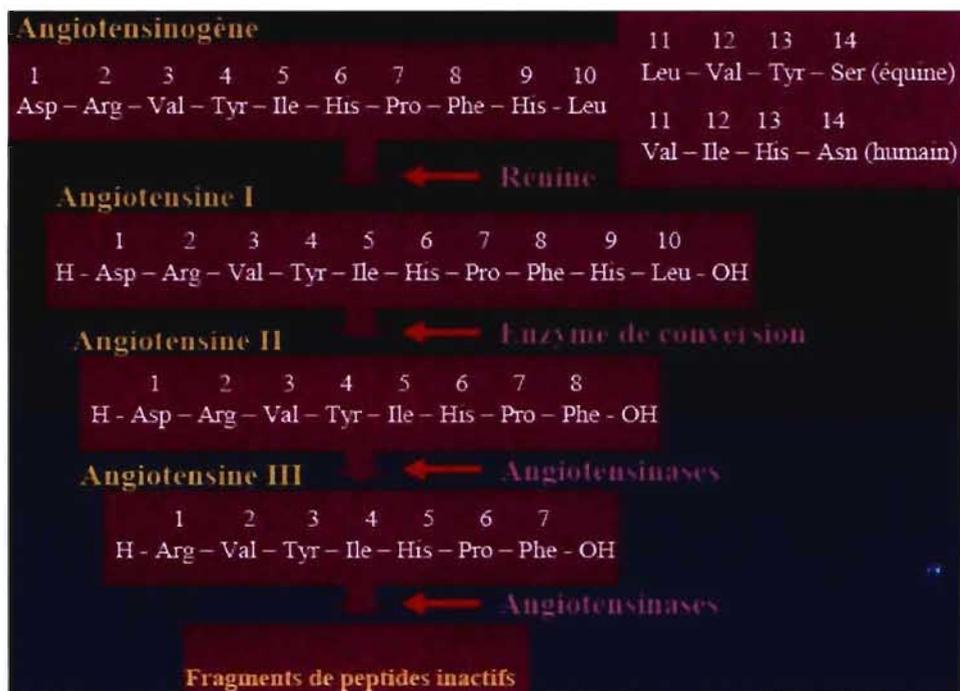


Figure 11 : Biosynthèse de l'angiotensine II et sa dégradation¹⁵

L'ECA dégrade également la bradykinine, un puissant vasodilatateur générant du monoxyde d'azote. Cette enzyme est donc doublement responsable de la vasoconstriction observée au niveau des cellules vasculaires lisses. Il existe deux isoformes de l'ECA présentant une forte homologie entre elles. L'ECA est responsable de phénomènes vasoconstricteurs à la fois par synthèse de l'angiotensine II mais aussi par dégradation de la bradykinine, vasodilatateur, en s'associant à l'EPN.

1.4.2. Les récepteurs de l'angiotensine II (AT).

L'angiotensine II possède deux types de récepteurs couplés aux protéines G : AT-1 et AT-2. Ces deux récepteurs génèrent des effets différents puisqu'ils passent par des voies de signalisation différentes. Le premier récepteur dit AT-1 implique une vasoconstriction, une prolifération cellulaire ou même une réponse inflammatoire. AT-2, le deuxième récepteur de l'angiotensine II, aurait des effets contraires à ceux induits par l'AT-1 à savoir antihypertrophie, vasodilatation et contrôle de la pression sanguine¹⁶. L'AT-1 est couplé aux phospholipases C, D et A2 tout comme l'ECE-1. L'activation des phospholipases C aboutit à une vasoconstriction par une voie de

signalisation identique à celle générée par le récepteur de l'endothéline ET-A. Les phospholipases D génèrent quant à elles de l'acide phosphatidique par hydrolyse de la phosphatidylcholine puis du DAG par phosphorylation mais sans production d'IP3. Le DAG active la protéine kinase C (PKC). Cette dernière influe sur divers complexes (ceux de c-Jun et de c-Fos et complexe AP-1,) et finalement sur les MAP-kinases (Mitogen Activated Proteinkinases). Ces kinases seront à l'origine d'une réponse hypertrophiante par augmentation de facteurs de croissance protéiniques. Le récepteur AT-1 active également la phospholipase A2. Elle est responsable de la production d'acide arachidonique, de prostacycline, de prostaglandines, vasodilatateurs mais aussi d'autres protéines vasoconstrictrices telles que la thromboxane A2 ou les leucotriènes. La phospholipase A2 active la NADPH qui produit alors des anions superoxydes activant à leur tour le facteur nucléaire NF- κ - β responsable de la réponse inflammatoire.¹⁷

1.5. La néprilysine (EPN)

La néprilysine ou aussi nommée endopeptidase neutre (EPN) a été découverte en 1974 par Kerr et Kenny¹⁸. Elle hydrolyse la chaîne β de l'insuline à pH neutre d'où son appellation. Elle se retrouve notamment au niveau des reins ou du cerveau mais aussi de manière moindre au niveau du placenta, des poumons, de la moelle osseuse. L'endopeptidase neutre est également une métalloprotéase à zinc de 749 acides aminés constituée d'une petite partie N-terminale cytoplasmique (27 acides aminés), d'une partie transmembranaire hélicoïdale et d'une longue partie C-terminale extracellulaire de 699 acides aminés contenant le domaine catalytique. L'EPN présente de fortes similitudes avec la thermolysine, c'est grâce à cette dernière que les connaissances de l'EPN ont pu être approfondies. Les ligands du zinc sont deux histidines, H583 et H587, ainsi qu'un acide glutamique, E646.¹⁹ Son rôle est de dégrader le peptide natriurétique atrial (PNA), un autre peptide vasodilatateur et natriurétique (élimination urinaire du sodium), la bradykinine (vasorelaxant) et la big-endothéline mais de façon plus atténuée par rapport à l'ECE.²⁰ L'EPN est donc responsable de l'équilibre fragile vasomoteur. Par ailleurs, l'EPN présente 37% de similitude avec l'ECE-1 au niveau de l'agencement peptidique. Mais, contrairement à

l'ECE qui est un homodimère covalent relié par un pont disulfure entre deux cystéines, l'EPN est un homodimère non-covalent.

Les trois métalloprotéases à zinc ECE, ECA et EPN sont donc similaires et interconnectées. Il en résulte un équilibre fragile entre vasoconstriction et vasorelaxation soit l'hémodynamisme (Figure 12). Par ailleurs, un inhibiteur d'une de ces métalloprotéases pourra être aussi inhibiteur des deux autres.

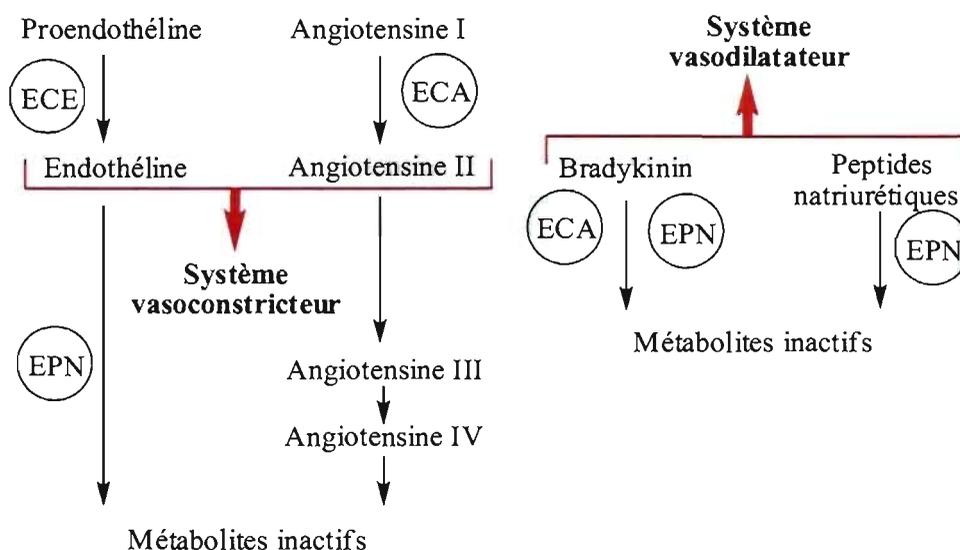


Figure 12 : Les métallopeptidases à zinc et leur influence sur le tonus vasculaire ⁴

1.6. Pathologies associées aux endothélines et à l'angiotensine

De part leurs effets vasoconstricteurs, l'endothéline et l'angiotensine peuvent être impliquées notamment dans les maladies cardiovasculaires. Dans le cas de l'hypertension artérielle, cela peut être dû à une surproduction ou à une mauvaise dégradation de ces peptides, mais aussi production moindre d'agent vasodilatateur comme la bradykinine ou NO. L'endothéline semblerait être responsable d'athérosclérose (dépôts lipidiques générant une obturation des vaisseaux sanguins), d'insuffisance cardiaque ou rénale ou encore d'hypertension pulmonaire. Une forte concentration d'ET-1 est souvent observée chez les sujets atteints d'hémangio-endothéliome malin (maladie du cuir chevelu).²¹ Ce fort accroissement est également perceptible après des infarctus du myocarde.

Les endothélines sont considérées comme des peptides mitogènes c'est-à-dire responsable de la prolifération cellulaire, elles peuvent donc être à l'origine de l'épaississement vasculaire.

Les endothélines n'ont pas qu'une influence sur le système cardiovasculaire mais influent aussi sur le cerveau, le foie, le rein ou les glandes surrénales en stimulant la production de rénine (rein), de prolactine (adénohypophyse) ou de glutamate (cervelet).

L'angiotensine II de par sa forte ressemblance avec l'endothéline peut être impliquée dans les mêmes pathologies.

CHAPITRE II : Les inhibiteurs des enzymes de conversion de l'endothéline et de l'angiotensine

Pour réduire les problèmes cardiovasculaires et surtout l'hypertension, nous devons limiter la concentration de l'angiotensine II et de l'endothéline. Deux possibilités sont offertes : soit réduire les effets de ces vasoconstricteurs en bloquant leurs récepteurs, on parle alors d'agonisme ou d'antagonisme soit, nous pouvons en contrôler la production en inhibant les enzymes responsables de la synthèse de ces composés. D'autre part, la néprilysine, les ECA et les ECE sont relativement similaires et peuvent donc subir une double voir une triple inhibition. Toutefois, il semblerait que l'inhibition de l'EPN pourrait conduire à d'autres troubles. En effet, l'EPN serait responsable de la dégradation du β -amyloïde qui s'agrègeant en plaque conduirait à la maladie d'Alzheimer. Elle joue également un rôle majeur dans le maintien de l'équilibre vasomoteur (vasoconstriction/vasodilatation).²² C'est pourquoi notre but sera d'obtenir une inhibition de l'ECA et de l'ECE en tentant de réduire ou d'éviter toute inhibition de l'EPN.

N'ayant aucune donnée cristallographique pour l'ECE, les inhibiteurs sont conçus selon les données connues pour l'EPN et l'ECA. De plus, connaissant la nature de ces enzymes, à savoir des métallopeptidases à zinc, les inhibiteurs devront contenir un groupe chélatant du zinc catalytique tels que les acides carboxylique, un groupe phosphoré, un acide hydroxamique ou encore un thiol.

Pour plus de commodités, le terme endothéline réfère à l'ET-1 et l'angiotensine à l'AT-II. Ainsi, par le terme « inhibiteur de l'ECE », on comprendra « inhibiteur de l'ECE-1 ».

2.1. Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline et de l'angiotensine

Le nombre d'antagonistes des récepteurs de l'endothéline (sélectifs ou non de ET-A et ET-B) ou de l'angiotensine est conséquent. On peut citer le Losartane, l'Irbésartan, le Valsartan, le Candésartan et le Telmisartan pour les AT²³ ou encore le

Bosentan, le Clazosentan, l'Ambrisentan et aussi l'Atrasentan pour les ET (Figure 13).²⁴

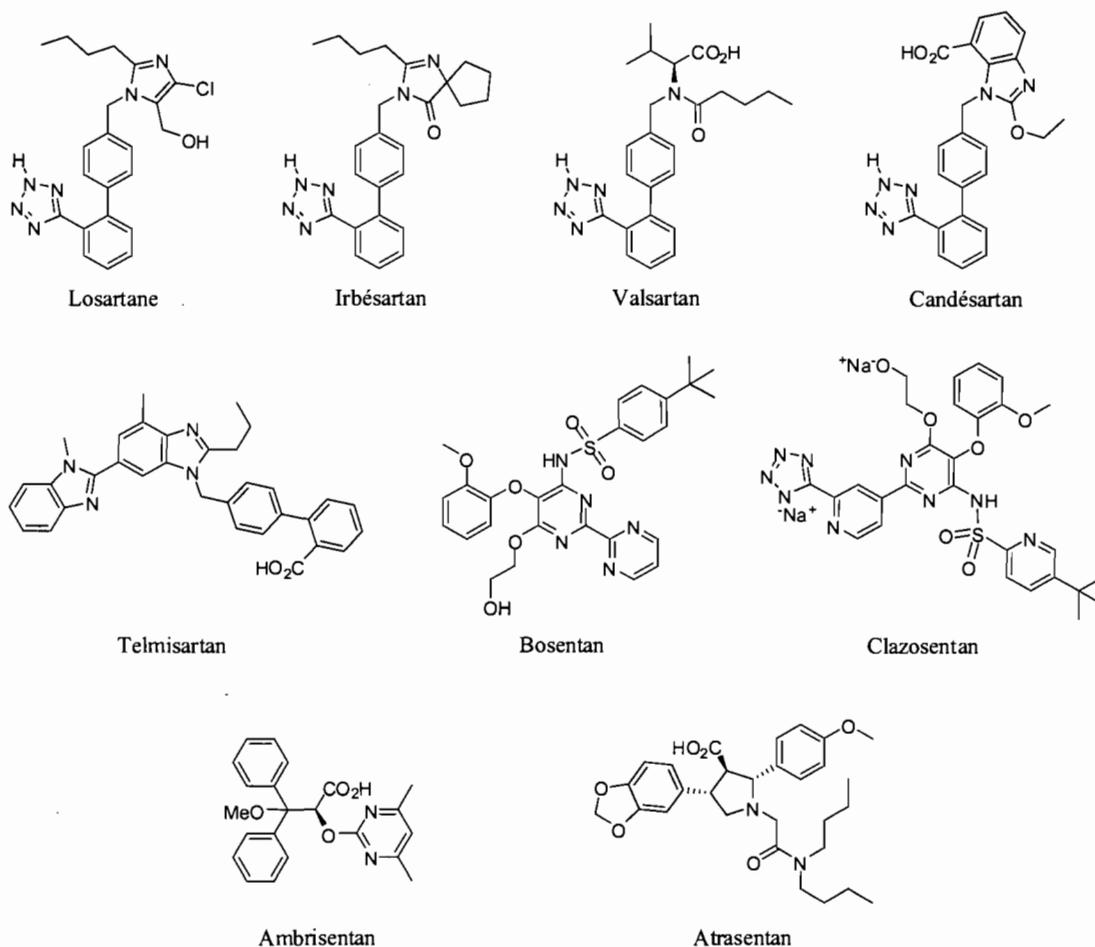


Figure 13 : Antagonistes des récepteurs de l'endothéline ou de l'angiotensine.

Cependant, peu d'antagonistes doubles de ces récepteurs ont été développés notamment pour le traitement de l'hypertension. Il semblerait que l'antagonisme simultané des récepteurs ET-A et AT-1 auraient des effets thérapeutiques supérieurs aux antagonistes uniques de l'un ou l'autre de ces récepteurs.²⁵ Ainsi, des groupes comme celui de Walsh et coll. chez Merck en 1995²⁶ ou encore celui de Macor plus récemment (2002) on mit au point de tels antagonistes. Ceux de Walsh ayant une faible activité orale, nous évoqueront seulement ceux de Macor dont les activités sont encourageantes (Figure 14). Nous rappelons que K_i représente la constante d'inhibition soit la constante de dissociation du complexe substrat-molécule.²⁷

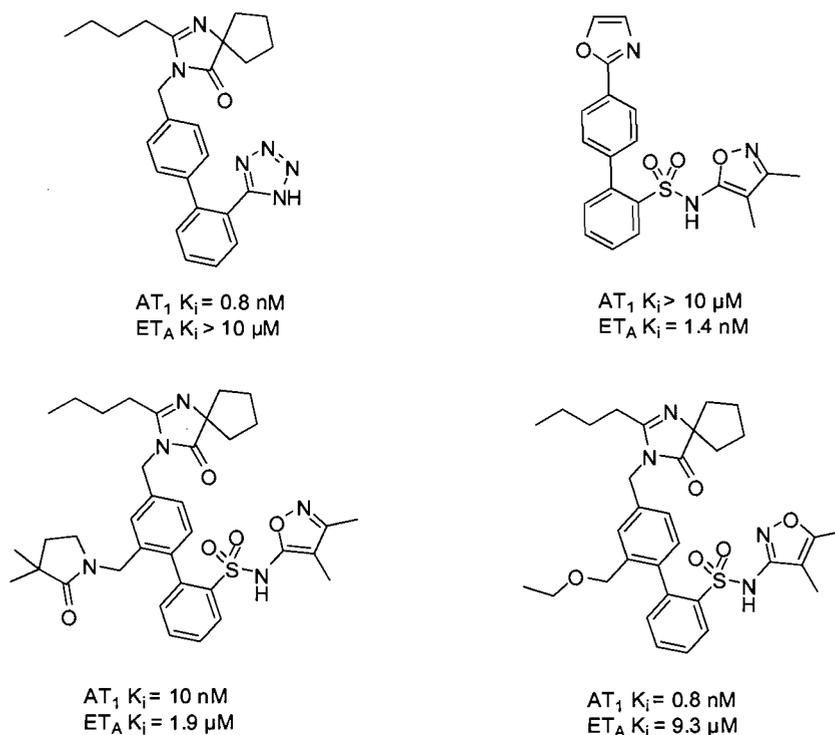


Figure 14 : Doubles antagonistes des récepteurs ET-A et AT-1 élaborés par le groupe de Macor²⁷

2.2. Les inhibiteurs des ECE et ECA connus

Nous rappellerons qu'un composé est d'autant plus actif que sa concentration pour une inhibition de 50% (IC_{50}) est faible.

2.2.1. Les inhibiteurs simples

2.2.1.1. Les inhibiteurs de l'ECA

La synthèse d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) a commencé il y a plus de trente ans même si la structure du site actif de l'enzyme n'a été découverte que récemment²⁸. Parmi les nombreux inhibiteurs conçus on peut remarquer le Périndopril²⁹ de Servier, le Captopril, le Zofénopril, l'Enalapril et le Lisinopril présentant tous trois un motif pyrrolidine, un acide carboxylique et une fonction amide (Figure 15).³⁰ L' IC_{50} de ces inhibiteurs est de l'ordre du nanomolaire et sont donc très actifs : le Lisinopril possède une IC_{50} de 5,5 nM et de 1 nM pour le Captopril.

Cependant le Captopril possède de nombreux effets indésirables (toux, perte du goût, éruption cutanée...) dus au groupe sulfhydryle et l'effet thérapeutique de ces substrats sont de courte durée (moins de 24 heures) et nécessite ainsi une exposition répétée au traitement. L'ECA est responsable de la dégradation de la bradykinine, un agent relaxant, ainsi, de l'inhibition de l'ECA survient une accumulation de bradykinine d'où proviendraient ces effets indésirables. Il faudrait donc inhiber la production d'angiotensine II sans toutefois empêcher la dégradation de la bradykinine.

L'ECA possède deux sites catalytiques, le domaine-C serait responsable de la dégradation de l'AT-II alors que les domaines C et N seraient tous les deux responsables de l'hydrolyse de la bradykinine. Pour éviter les effets indésirables, la solution serait de concevoir des molécules spécifiques à l'un ou l'autre des domaines. De tels substrats ont vu le jour, le RXPA407 présente une affinité majeure pour le domaine N (2 nM pour le domaine N contre 2500 pour le C) alors que le RXPA380 possède une plus haute affinité pour le domaine C (10 000 nM pour le domaine N contre 3 pour le C).

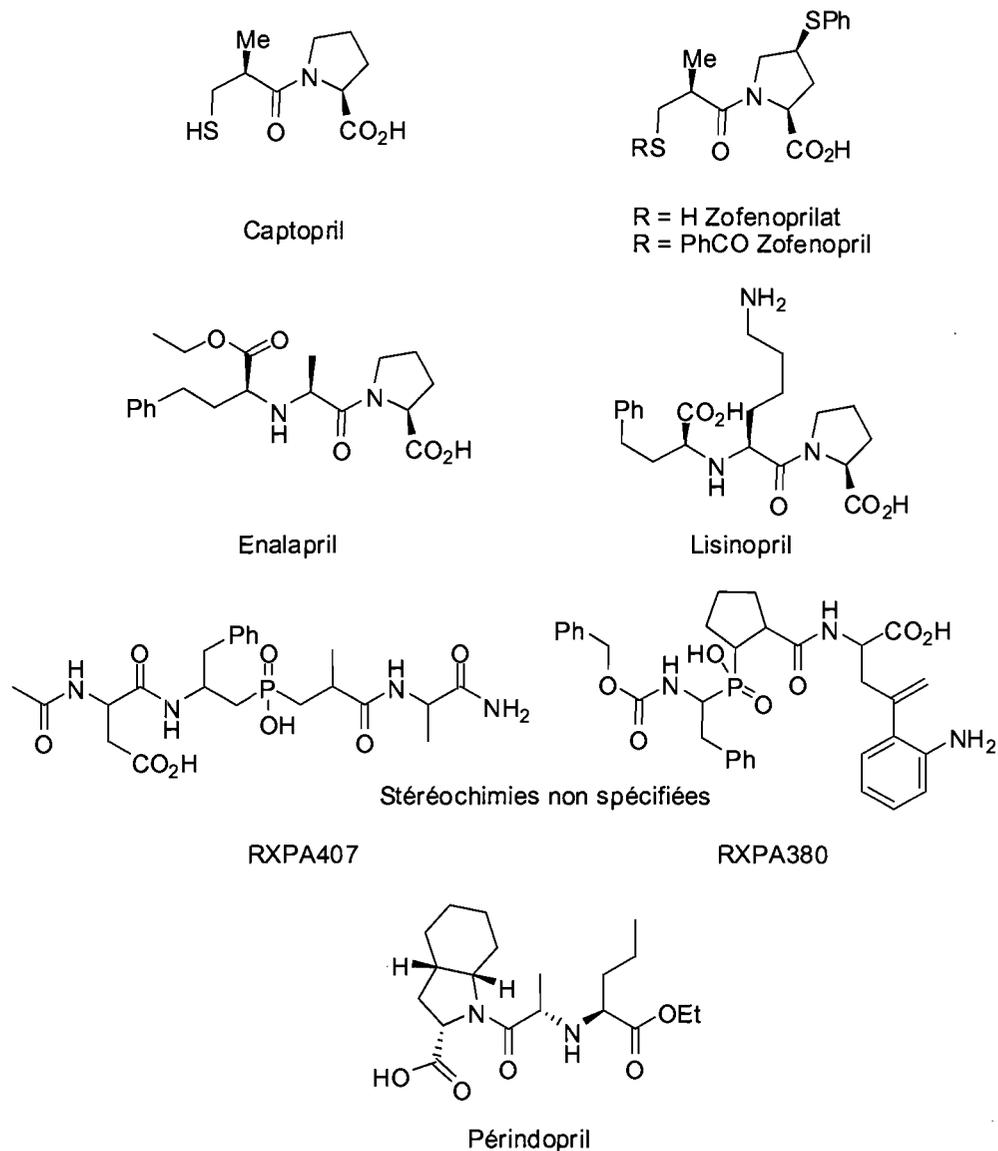


Figure 15 : Exemples d'inhibiteurs de l'ECA ³⁰

2.2.1.2. Les inhibiteurs de l'ECE

De nombreux composés naturels ou non ont été identifiés comme inhibiteurs d'ECE (Figure 16). Parmi les produits naturels, on retrouve des dérivés de l'antraquinone (FR 901532 par Fujisawa), de pyridines (WS 75624B par Fujisawa et B90063 par Sankyo). Parmi les produits synthétiques, on retrouve des dérivés d'urées sulfonamides (SM-19712 par Sumitomo), de pipéridines (PD069185 par Pfizer) ou d'acides aminés (CGS 35066 de Novartis).³¹

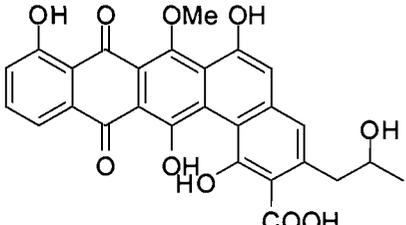
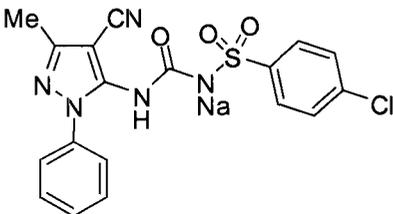
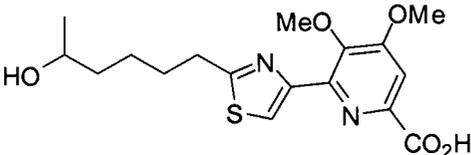
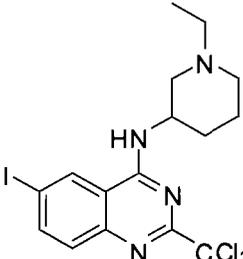
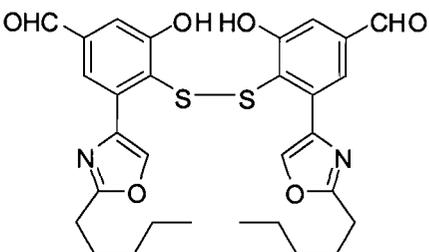
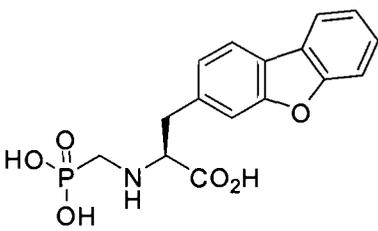
Produits Naturels	Produits Synthétiques
<p data-bbox="493 331 781 365">FR 901532 (Fujisawa)</p> 	<p data-bbox="959 331 1263 365">SM-19712 (Sumitomo)</p> 
<p data-bbox="483 636 797 669">WS 75624B (Fujisawa)</p> 	<p data-bbox="987 636 1235 669">PD 069185 (Pfizer)</p> 
<p data-bbox="521 968 748 1001">B90063 (Sankyo)</p> 	<p data-bbox="964 968 1256 1001">CGS 35066 (Novartis)</p> 

Figure 16 : Exemples d'inhibiteurs sélectifs naturels ou synthétiques de l'ECE.³¹

2.2.2. Les inhibiteurs doubles

2.2.2.1. Les inhibiteurs de l'ECA et de l'EPN

Les inhibiteurs doubles ECA/EPN sont particulièrement intéressants pour les maladies cardio-rénales. Parmi eux, l'on retrouve l'Omapatrilat, le Fasidotrilat et le Sampatrilat (Figure 17). Le premier possède un K_i d'environ 8 nmol/l pour l'EPN et de 5 nmol/l pour l'ECA, respectivement 8 et 1,2 pour le Sampatrilat et de 5,1 et 9,8 pour le Fasidotrilat³⁰.

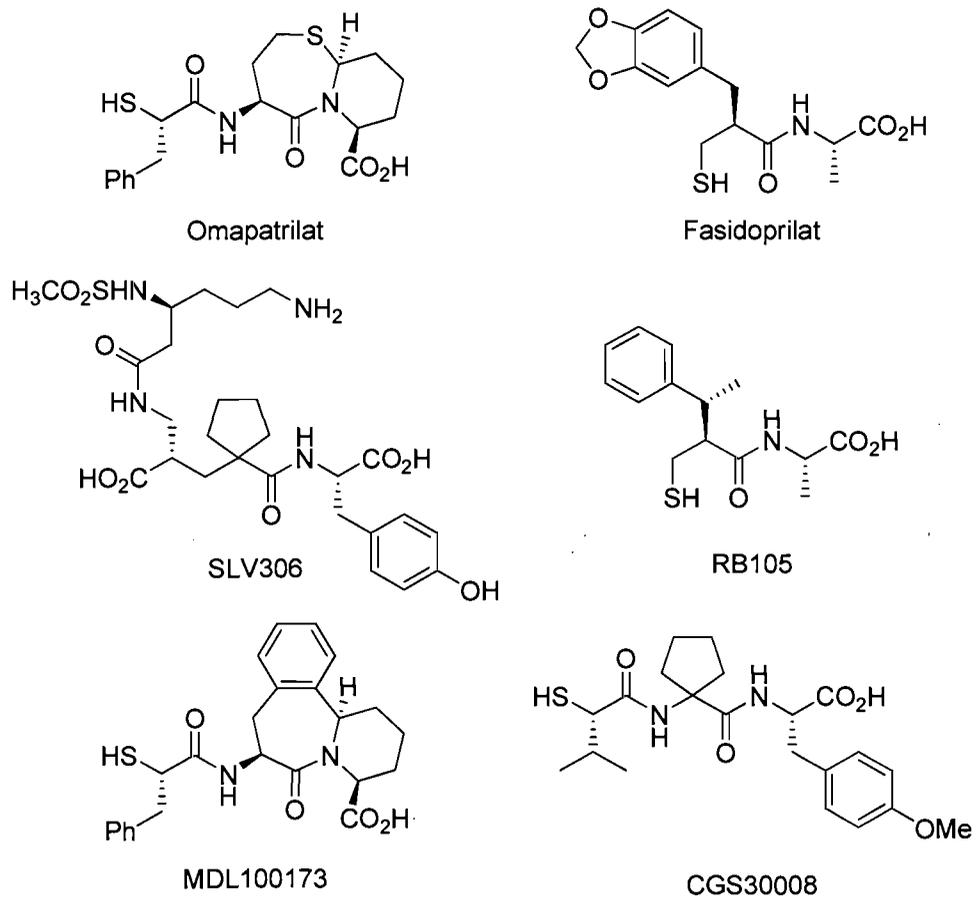


Figure 17 : Exemples d'inhibiteurs doubles ECA/EPN. ³⁰

2.2.2.2. Les inhibiteurs de l'ECE et de l'EPN

Un des inhibiteurs double ECE/EPN le plus connu est le Phosphoramidon. En fait, il est beaucoup plus sélectif envers la néprilysine. Cela peut s'expliquer par ses chaînes latérales qui s'insèrent facilement dans les poches S1' et S2' de l'EPN⁸ et par des interactions de types liaisons hydrogène, concédant ainsi un meilleur encrege de la molécule sur l'enzyme et par conséquent une meilleure inhibition (Figure 18).

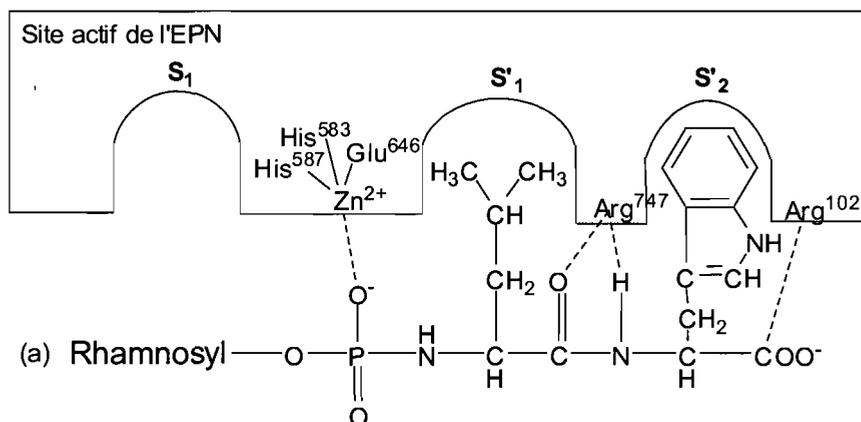


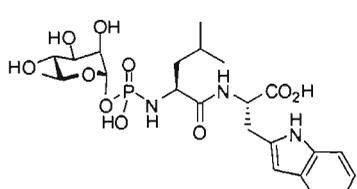
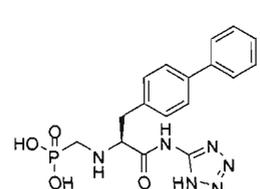
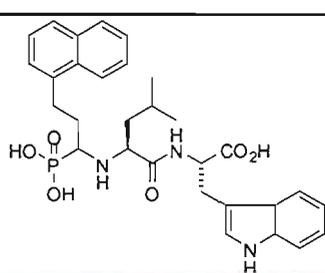
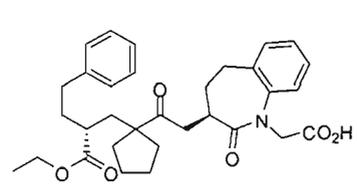
Figure 18: Mode de liaison probable entre le Phosphoramidon (a) et l'EPN⁸

Récemment, Bur, Dale et Oefner ont proposé un modèle en trois dimensions de l'ECE en s'appuyant sur les données déjà connues de l'EPN.³² En effet, ces deux métalloprotéases à zinc sont similaires autant par leur longueur que par leur séquence peptidique (40% d'homologie). Une des différences majeures entre le modèle de l'EPN et de l'ECE se situe au niveau de la poche S'₂ où s'insère la partie indole du Phosphoramidon. En effet, la poche S'₂ de l'EPN entoure non seulement parfaitement la chaîne latérale du tryptophane du Phosphoramidon mais aussi le nombre de liaisons hydrogène directes ou *via* une molécule d'eau lui assure un encrage maximal. Par contre, la poche de l'ECE est beaucoup plus ouverte, ainsi, la partie indole n'est plus parfaitement englobée et les interactions sont amoindries. Ceci pourrait expliquer le fait que le Phosphoramidon soit plus sélectif envers l'EPN qu'envers l'ECE. Cependant, même si les connaissances sur l'ECE sont déjà importantes, il n'existe néanmoins aucunes certitudes quant à son arrangement spatial. Il faudrait pour cela réussir à obtenir des données cristallographiques d'un inhibiteur de l'enzyme complexée à son substrat.

Par ailleurs, le Phosphoramidon n'a jamais pu être utilisé comme agent thérapeutique du fait de sa disponibilité orale faible (due à l'hydrogène labile de l'amine phosphonate). Rapidement, l'acide phosphonique a été remplacé par un acide aminophosphonique améliorant cette biodisponibilité par l'insertion d'un groupe méthylène entre l'azote et le phosphore comme pour CGS26303 ou le composé de

Banyu (Tableau 1) mais aussi en réduisant la gêne stérique au niveau du phosphore pour renforcer le lien avec le site actif.³¹

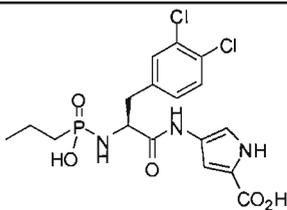
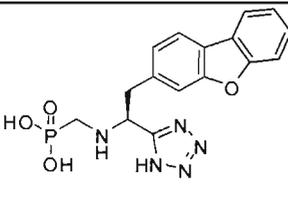
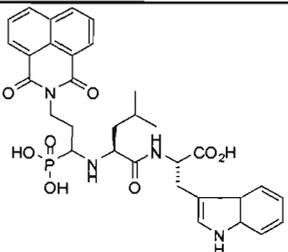
Tableau 1 : Exemples d'inhibiteurs doubles ECE/EPN plus sélectifs envers l'EPN. Sont indiquées en vert les valeurs démontrant une forte inhibition envers le substrat, en jaune pour une inhibition moyenne et en rose une faible inhibition du substrat.³¹

		EPN > ECE	
		Phosphoramidon	CGS26303 Novartis
			
IC50 ECE (nM)		1000-4000	410
IC50 EPN (nM)		4 à 30	0.9
		EPN > ECE	
		Banyu	SLV-306 Solvay
			
IC50 ECE (nM)		3400	prodrogue donnant des résultats similaires au Phosphoramidon
IC50 EPN (nM)		24	

L'activité de CGS26303 pour l'EPN et l'ECE a pu être inversée en liant seulement les deux phényles par un oxygène soit un benzofurane donnant ainsi le

composé CGS34043. Des composés tels que SLV-306 ou celui de Zambon³¹ présentent des activités similaires au Phosphoramidon pour l'EPN mais, celui de Zambon est aussi sélectif de l'ECE et représente ainsi un assez bon inhibiteur double (Tableau 2).

Tableau 2 : Exemples d'inhibiteurs doubles ECE/EPN plus sélectifs envers l'ECE ou non. Sont indiquées en vert les valeurs démontrant une forte inhibition envers le substrat, en jaune pour une inhibition moyenne et en rose une faible inhibition du substrat.³¹

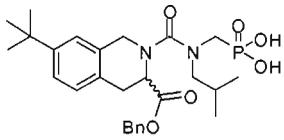
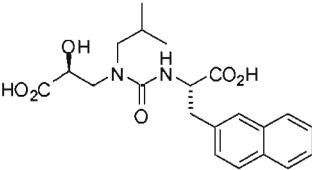
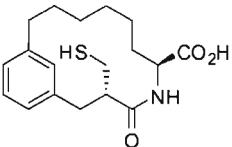
	ECE ≈ EPN	ECE > EPN	
	Zambon	CGS34043 Novartis	GlaxoSmithKline
			
IC50 ECE (nM)	3	6	52
IC50 EPN (nM)	6	110	1000

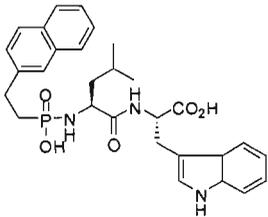
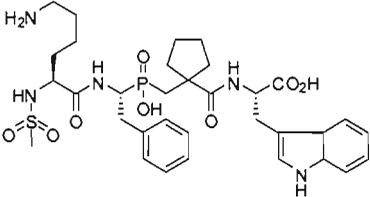
Enfin, on constate que la présence d'un groupe volumineux sur la partie gauche de l'inhibiteur semble lui conférer une forte sélectivité pour l'ECE et semble réduire fortement son inhibition pour l'EPN comme dans le cas du composé de GlaxoSmithKline.

2.2.3. Les inhibiteurs triples

De part leurs fortes similitudes, les trois vasopeptidases ECE, ECA et EPN peuvent être inhibées simultanément. Parmi les exemples proposés (Tableau 3), seul le composé de Schering, SCH 54470, présente une forte sélectivité et activité envers les trois métalloprotéases. Même si CGS26582 inhibent les trois enzymes, son activité envers ECE et ECA et moindre par rapport à celle envers l'EPN.³³

Tableau 3 : Exemples d'inhibiteurs triples ECE/ECA/EPN. Sont indiquées en vert les valeurs démontrant une forte inhibition envers le substrat, en jaune pour une inhibition moyenne et en rose une faible inhibition du substrat.³¹

	EPN > ECE, ECA		
	Wakamoto	SA-6817 Santen	CGS 26582 Novartis
			
IC50 ECE (nM)	6000	910	620
IC50 ECA (nM)	500	52	175
IC50 EPN (nM)	300	4	4

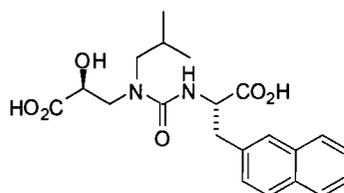
	EPN > ECE, ECA	ECA > ECE, EPN
	Takeda	SCH54470 Schering
		
IC50 ECE (nM)	500	70
IC50 ECA (nM)	380	2.5
IC50 EPN (nM)	20	90

En général, les molécules ci-dessous inhibent préférentiellement l'EPN au dépend des deux autres vasopeptidases. On retiendra le produit de SANTEN, SA-6817, qui sera notre candidat pour l'élaboration de nouveaux inhibiteurs doubles de l'ECA et de l'ECE.³¹ Ce dernier présente une plus grande activité pour l'ECA que CGS26582 mais est beaucoup moins actif auprès de l'ECE alors que l'inhibition pour l'EPN reste identique. On remarque que le composé de Takeda et le Phosphoramidon diffèrent au niveau de la chaîne latérale gauche alors que la partie centrale avec l'isobutyle et la partie tryptophane restent inchangées. Le composé de Takeda est beaucoup plus sélectif envers l'ECE que le Phosphoramidon. Il se peut que la partie gauche du composé de Takeda s'insère mieux dans une poche de l'ECE et présente une meilleure affinité pour l'enzyme.

CHAPITRE III : Conception d'inhibiteurs double des enzymes de conversion de l'endothéline et de l'angiotensine (ECE et ECA)

De prime abord, un des obstacles du projet consiste en l'absence de données cristallographiques de l'ECE. Par conséquent, il peut sembler difficile de concevoir une molécule s'insérant parfaitement dans le site actif de l'enzyme de conversion de l'endothéline (ECE). Cependant, de par les similitudes de l'ECA et de l'ECE avec une autre métallopeptidase, l'EPN, on peut déjà identifier des substrats possibles pour une meilleure inhibition. Ainsi, un composé actif devrait posséder un groupe chélateur du zinc, mais aussi des chaînes latérales pouvant s'insérer dans les poches du substrat (S1, S1' et S2'). Récemment, Bur et coll. ont même pu établir un modèle en trois dimensions de l'ECE grâce aux données connues sur l'EPN.³²

La base de nos travaux sera fondée sur le produit SANTEN (Figure 19). Par rapports à des composés tels que le Phosphoramidon, le groupe acide phosphonique a disparu au profit d'un acide carboxylique α -hydroxylé qui possède les mêmes propriétés chélatantes avec le zinc catalytique de l'enzyme. Le centre asymétrique situé entre l'azote et l'amide a été déplacé au niveau de l'acide carboxylique α -hydroxylé et la variation de la chaîne latérale s'effectue alors sur l'amine secondaire. Le SANTEN présente déjà une inhibition intéressante de l'ECA. Cependant, son activité reste faible pour l'ECE et encore trop élevée pour l'EPN.



**Santen SA
6817**

IC₅₀ (nM)
ECA: 50
ECE: >1000
EPN: 4

Objectifs:

Conserver ECA
Augmenter ECE
Diminuer EPN

Figure 19 : Composé leader pour l'optimisation de la double inhibition ECE/ECA: SANTEN SA6817

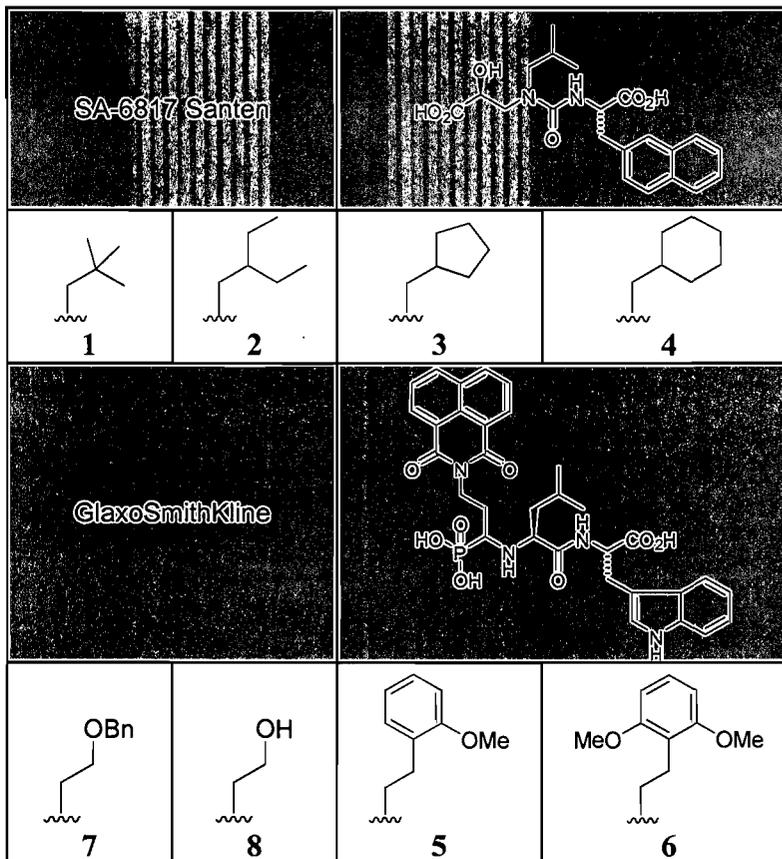
La partie urée sera conservée tout comme la présence d'un acide carboxylique, groupe chélateur du zinc, qui servira d'ancrage avec le récepteur des métalloprotéases à zinc. Connaissant l'activité de certains composés ainsi que leur configuration (relation structure-activité), on peut estimer quels sont les groupes susceptibles d'augmenter l'affinité de la molécule pour son substrat. Le choix des chaînes latérales de l'urée s'appuiera sur ce principe, c'est pourquoi nous nous pencherons sur des hétérocycles volumineux tels que l'anthraquinone, benzofurane ou encore sur des cycles aromatiques ou des chaînes alkyles encombrées qui peuvent s'insérer dans la poche S'_1 . D'autres analogues seront synthétisés en conservant la chaîne latérale isobutyle mais la partie droite sera constituée d'un acide aminé différent de la naphtylalanine. Par la suite, la comparaison des activités de ces molécules permettra d'établir un nouveau profil de molécules en choisissant la meilleure chaîne latérale.

3.1. Choix de la chaîne latérale.

La première approche peut être de varier le type de chaîne alkyle sur l'azote. Le SANTEN présente un isobutyle, on peut donc augmenter l'encombrement en le transformant en *tert*-butyle **1** ou en 2-éthylbutyle **2** (Tableau 4). La structure peut être également rigidifiée en cyclisant la chaîne latérale donnant ainsi un cyclopentyle **3** ou encore un cyclohexyle **4**. En comparant leurs activités biologiques on pourra comprendre si une chaîne latérale encombrée riche en donneur de liaisons hydrogène est préférable.

Dans l'inhibiteur de GlaxoSmithKline évoqué plus haut, il se pourrait que la chaîne naphthyle imide joue un rôle important dans l'activité envers l'ECE peut-être à cause du caractère accepteur de liaison hydrogène de l'oxygène de l'imide. Afin de mimer cette structure tout en réduisant l'encombrement, une chaîne phénéthyle possédant un ou deux groupes méthoxy ont été choisis comme pour **5** et **6**. Une autre idée serait de simplement vérifier qu'une chaîne alkyle possédant un hétéroatome comme pour **7** et **8** peut avoir une influence sur les activités envers l'ECE, l'ECA et l'EPN (Tableau 4).

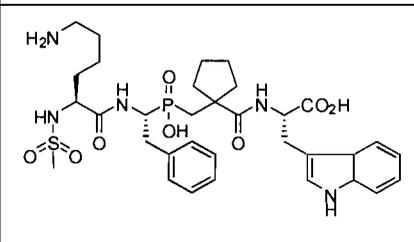
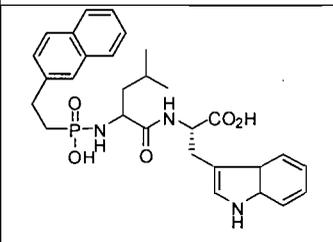
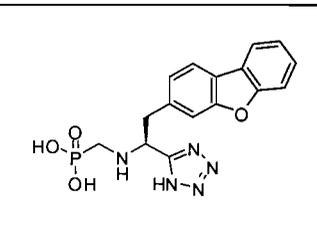
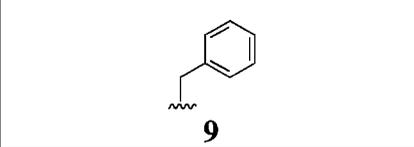
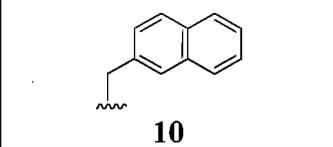
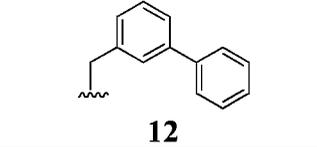
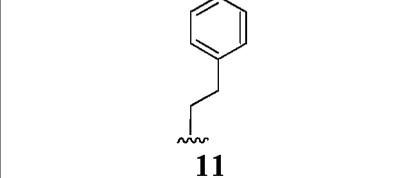
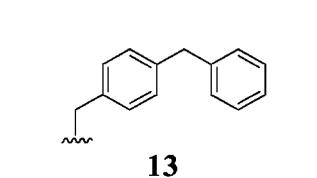
Tableau 4 : Chaînes latérales choisies par comparaison avec les produits de Santen et de GlaxoSmithKline.



D'autres molécules actives telles que celles de Schering, de Takeda ou CGS34043 possèdent une chaîne latérale aromatique. Dans un premier temps, on peut utiliser les mêmes chaînes latérales à savoir un benzyle **9** ou un naphthyle **10**. Par comparaison avec le benzyle **9** et le cyclohexyle **4**, on pourrait définir si les poches communes de l'ECA et de l'ECE sont plutôt longues et étroites et demandent des groupes encombrés et plans.

Par la suite, on peut étendre la taille du cycle ou la longueur de la chaîne soit un phénéthyle **11**. L'oxygène du benzofurane de CGS34043 peut être supprimé donnant **12**, pour voir si l'oxygène est important pour l'activité, car il pourrait être un bon accepteur de liaisons hydrogène pour la poche S2. Enfin, un benzylbenzyle **13** peut être synthétisé pour être comparé à **12** et voir si les deux phényles doivent avoir plus de degré de liberté (Tableau 5).

Tableau 5 : Chaînes latérales choisies par comparaison avec des inhibiteurs ECE et/ou ECA et/ou EPN connus.

SCH54470 Schering	Takeda	CGS34043 Novartis
		
 9	 10	 12
 11		 13

3.2. Synthèse des inhibiteurs double de l'ECE et de l'ECA.

3.2.1. Analyse rétrosynthétique

Les inhibiteurs cibles sont constitués d'une urée, d'un acide α -hydroxylé, d'une chaîne latérale R^1 et d'un acide aminé (contenant le groupe R^2) (Schéma 1). Les urées, **14**, peuvent être formées par couplage entre la fonction amine **15** et celle d'un acide aminé naturel acyclique. C'est en changeant l'aldéhyde employé lors de l'amination réductrice de l'amine primaire issue de la (*S*)-isosérine protégée **16** que l'on pourra changer la chaîne latérale de nos cibles. La (*S*)-isosérine **17** peut être synthétisée à partir du (*S*)-acide malique **18** par un réarrangement de Curtius.³⁴

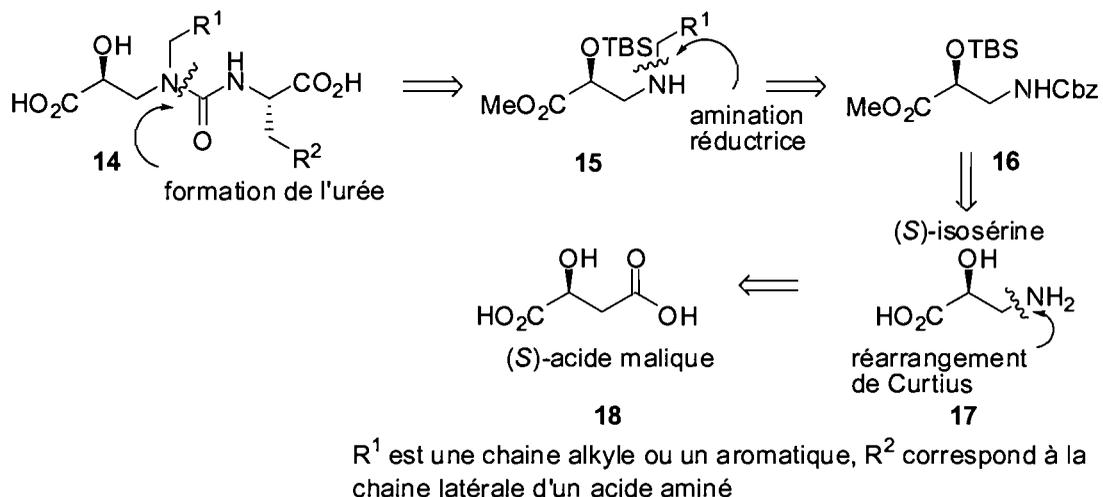
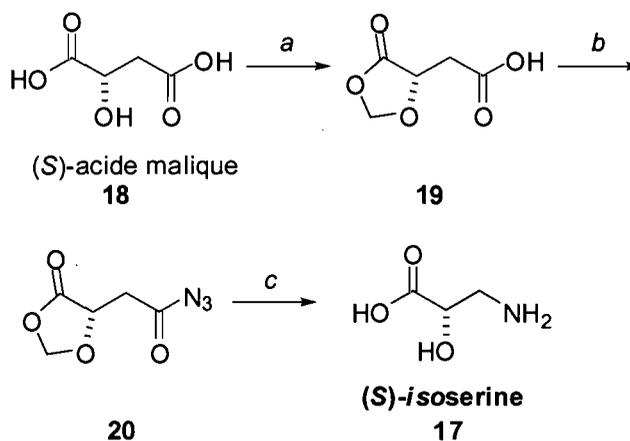


Schéma 1 : Analyse rétrosynthétique des inhibiteurs cibles

3.2.2. Synthèse du précurseur principal : la (*S*)-isoserine.

La (*S*)-isoserine **17** est le précurseur commun aux urées cibles. Elle s'obtient à partir du (*S*)-acide malique **18** (Schéma 2). La première étape consiste à former l'hémiacétal **19** entre l'alcool et un des acides carboxyliques par l'emploi de paraformaldéhyde en milieu acide avec un rendement un peu faible de 35%. L'hémiacétal formé est celui thermodynamique, à savoir celui formant un cycle à cinq plutôt qu'à six. On forme donc l'hémiacétal au niveau de l'acide α -hydroxylé.



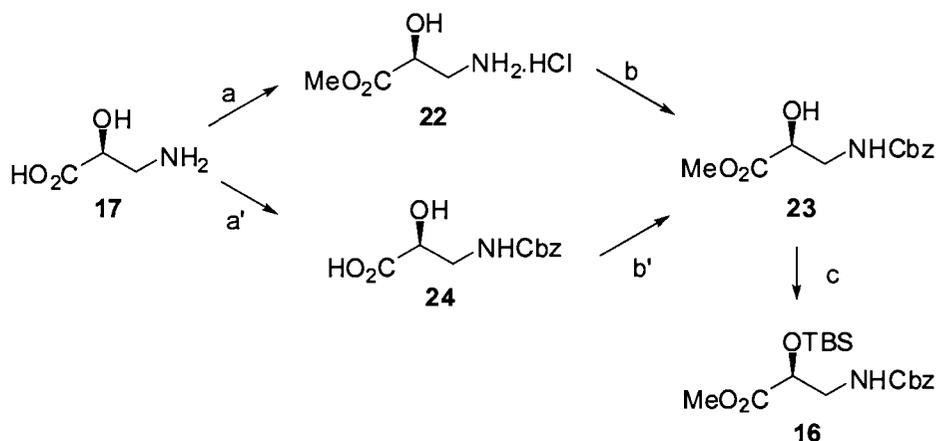
- a) paraformaldéhyde, chloroforme, PTSA, reflux, 16 h, 35%.
 b) SOCl_2 , reflux, 30 min puis NaN_3 , acétone, H_2O , -20°C .
 c) 30 min à 60°C et 30 min à 120°C , 43% sur deux étapes

Schéma 2 : Synthèse de la (*S*)-isoserine à partir du (*S*)-acide malique.

L'acide carboxylique restant peut être transformé en chlorure d'acide par l'intermédiaire du chlorure de thionyle puis en azidure **20** donnant ainsi un isocyanate subissant un réarrangement de Curtius par simple chauffage avec un rendement moyen de 43% sur deux étapes.

3.2.3. Protection de la (*S*)-isosérine.

Deux voies de synthèse ont été proposées pour la préparation de la (*S*)-isosérine protégée **17**. La première voie propose la protection de l'acide carboxylique par un ester méthylique **22** (Schéma 3). Il a été remarqué que l'ester méthylique de la (*S*)-isosérine en présence de l'amine libre était instable, c'est pourquoi l'utilisation du chlorure de thionyle donnant le sel hydrochlorique de l'amine a été employé. L'ester obtenu quantitativement est mis en présence du chloroformate de benzyle en milieu basique afin de protéger l'amine en carbamate **23** avec un bon rendement de 77%. La dernière étape consiste à protéger l'alcool par un silane, le *tert*-butyldiméthylsilane, un groupe protecteur courant facile à introduire et à cliver sélectivement. La protection de l'alcool s'est avérée indispensable car lors de la réaction de couplage (formation de l'urée) un produit secondaire se forme et ce dernier est inséparable de notre intermédiaire. La deuxième possibilité de synthèse est de commencer par la protection de l'amine en carbamate **24** en milieu aqueux et basique avec un rendement acceptable de 63% puis d'effectuer l'estérification avec cette fois-ci avec du triméthylsilane de diazométhane de façon quantitative pour donner l'alcool libre **23**. Cette deuxième voie bien que présentant des rendements plus faibles par rapport à la première est plus courte car elle nécessite moins de traitements et de purifications et est également plus facile à suivre (changement de coloration avec le dérivé du diazométhane).



a) SOCl_2 , MeOH, de 0°C à TA, 24 h, quantitatif

b) CbzCl, Et_3N , MeOH, de 0°C à TA, 16 h, 77%

OU

a') CbzCl, 1M NaOH, H_2O , de 0°C à 16 h, 63%

b') TMSCHN_2 , MeOH, 0°C , 20 min, quantitatif

c) TBSCl, Imidazole, DMAP, DCM, TA, 16 h, 90%

Schéma 3 : Etapes de protection de la (S)-isoserine

3.2.4. Synthèse des aldéhydes.

Pour les cibles de 1 à 4 et de 7 à 11, les aldéhydes nécessaires sont commerciaux. Ainsi seuls le 2-(2-méthoxyphényl)acétaldéhyde **25**, le 2-(2,6-diméthoxyphényl)acétaldéhyde **26**, le *meta*-phénylbenzaldéhyde **27** le *para*-benzylbenzaldéhyde **28** nécessaires à l'obtention respective de **5**, **6**, **12** et **13** devront être synthétisés.

Le 2-(2-méthoxyphényl)acétaldéhyde **25** est facilement accessible à partir du 2-(2-méthoxyphényl)éthanol **29** commercial selon une oxydation avec le périodinate de Dess-Martin (PDM) avec un excellent rendement de 95% (Schéma 4).

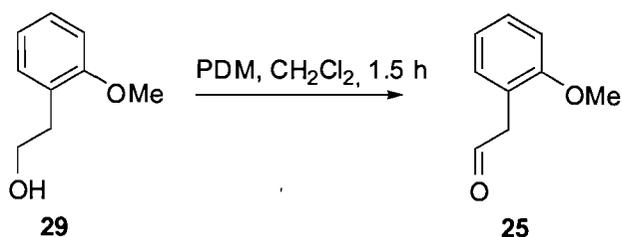


Schéma 4 : Synthèse du 2-(2-méthoxyphényl)acétaldéhyde **25**.

Le 2-(2,6-diméthoxyphényl)acétaldéhyde **26** est synthétisé avec un rendement faible de 27% selon la procédure de Gulácsi *et al* (Schéma 5).³⁵ L'emploi de butyl lithium permet de former le lithien en position ortho par rapport aux groupes méthoxy du 1,3-diméthoxybenzène **30**. L'acétal obtenu après l'ajout de l'acétal diéthylique du bromoacétaldéhyde est alors hydrolysé pour conduire à l'aldéhyde désiré.

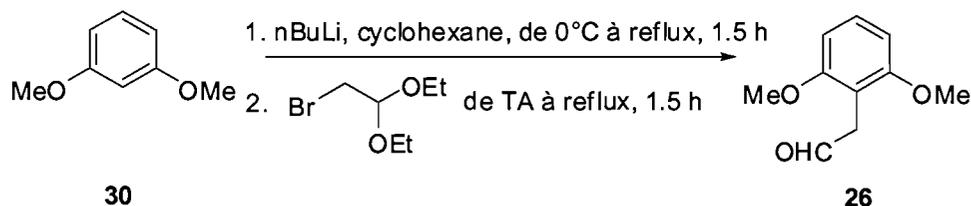
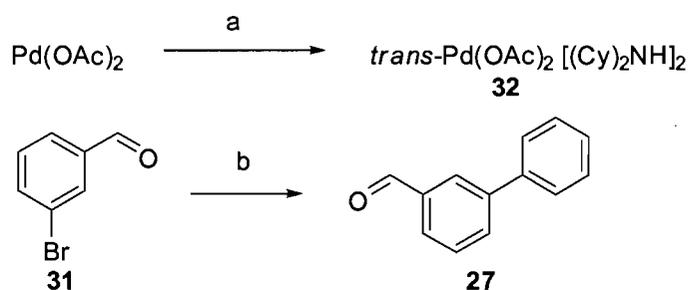


Schéma 5 : Synthèse du 2-(2,6-diméthoxyphényl)acétaldéhyde **26**.

L'aldéhyde **27** peut s'obtenir en une seule étape en faisant réagir l'acide phénylboronique sur le *meta*-bromure de benzaldéhyde **31** selon une réaction de Suzuki-Miyaura avec un rendement moyen de 48%. Le catalyseur DAPCy **32** employé est d'abord synthétisé avec un rendement moyen de 53% en mélangeant du diacétate de palladium et de la dicyclohexylamine à température ambiante pendant trois heures dans le dioxane (Schéma 6).³⁶

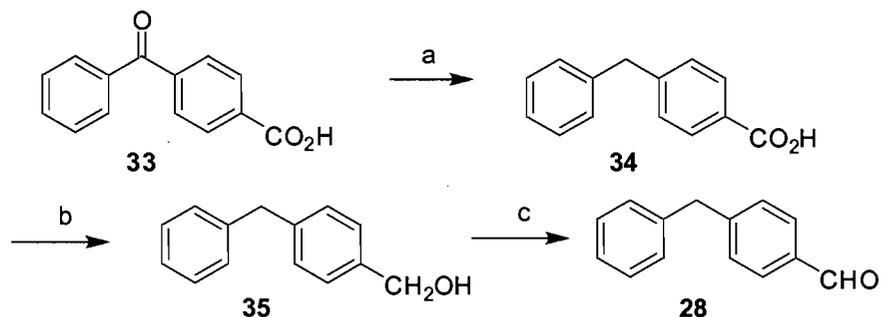


a) dicyclohexylamine, dioxane, TA, 3 h, 53%

b) PhB(OH)₂, *trans*-Pd(OAc)₂ [(Cy)₂NH]₂, K₃PO₄, EtOH, TA, 6 h, 48%

Schéma 6 : Synthèse du *meta*-phénylbenzaldéhyde **27**.

L'aldéhyde **28** peut être obtenu à partir de l'acide benzoyle 4-benzoïque **33** par une réaction de Wolff-Kishner donnant **34** avec un rendement de 77% (Schéma 7). Une réduction donnant l'alcool **35** suivie d'une oxydation de Swern donne le produit désiré avec un rendement de 72% sur deux étapes.

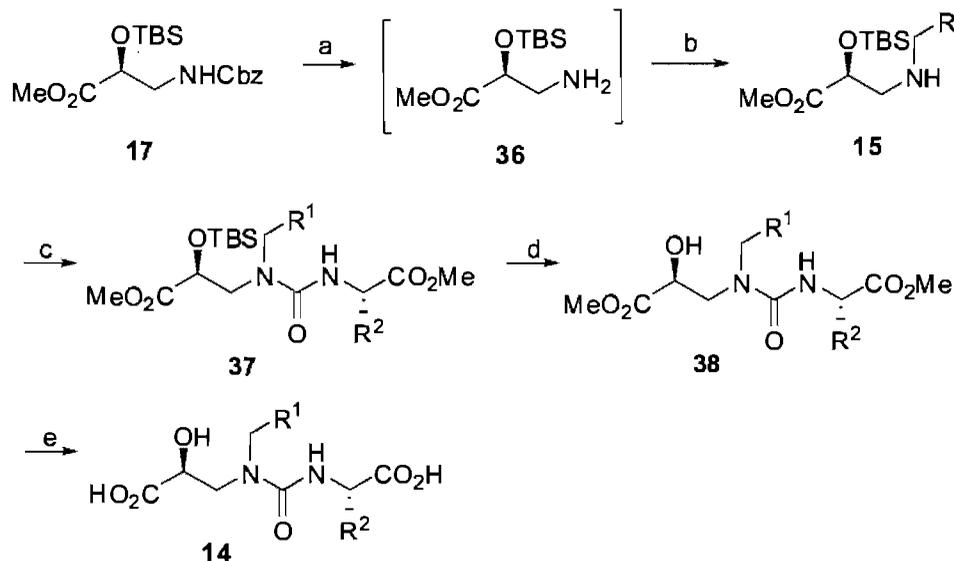


- a) NaOH, triéthylène glycol, hydrazine, 7 h at 110°C puis reflux pendant 8 h, 77%
 b) LiAlH₄, THF, reflux, 16 h, 90%
 c) Chlorure d'oxalyle, DMSO, Et₃N, DCM, -78°C, 30 min, 87%

Schéma 7 : Synthèse du *para*-benzyle de benzaldéhyde **28**.

3.2.5. Synthèse des différents analogues.

La synthèse de nos urées cibles se fait en 5 étapes à partir de la (*S*)-isosérine protégée **17** (Schéma 8). Suite à l'hydrogénation quantitative du carbamate (Cbz), l'amine libre **36** produite est instable et donc doit être rapidement utilisée pour l'amination réductrice. Les rendements varient entre 50 et 85% selon l'aldéhyde employé. Les rendements les plus faibles sont en général observés dans le cas des aldéhydes aromatiques qui favorisent une réaction parasite de double amination réductrice. En effet, lors de l'ajout de l'aldéhyde sur l'amine **36** en milieu anhydre (MgSO₄), une imine est formée qui est alors réduite par du triacétoxyborohydrure de sodium donnant l'intermédiaire **15**. Pour obtenir une seconde alkylation, on passerait alors par un iminium peu stable dans le cas des chaînes alkyles mais au contraire stabilisés par des groupes aromatiques. Cette théorie n'a pu toutefois être confirmée. Ainsi, la proportion de l'aldéhyde par rapport à l'amine doit être rigoureusement de un pour un et la pureté de l'aldéhyde doit être connue exactement.



- a) H₂, Pd/C, MeOH, TA, 3 h, quantitatif
 b) MgSO₄, DCM, RCHO, NaBH(OAc)₃, 3 h, TA, de 50 à 85%
 c) (S)-H₂N(CHR²)CO₂H, CDI, Imidazole, THF, TA puis à reflux, 2 h, de 75 à 89%
 d) TBAF, AcOH (1:1), THF, TA, 20 min, de 80 à 90%
 e) LiOH 1M, MeOH, 0°C à TA, 1 h, de 36 à 64%

Schéma 8 : Synthèse globale d'une urée **14** à partir de la (*S*)-isoserine protégée **17**.

Ensuite, l'urée **37** peut être formée avec une autre amine primaire provenant d'un acide aminé naturel acyclique. L'amine secondaire de **15** est activée sous forme d'isocyanate grâce à l'emploi d'imidazole et carbodiimidazole (CDI). Les rendements varient de 75 à 89%. L'alcool devra rester protégé lors de l'étape de couplage pour éviter la formation de sous-produits. Enfin, les deux dernières étapes sont des déprotection de l'alcool (traitement par des ions fluorures) et de l'acide (saponification). Lors de la déprotection de l'alcool, il a été constaté que la présence de fluorure du *tert*-butyle ammonium (TBAF) seul conduisait à la formation d'une molécule cyclique non désirée. Ainsi, l'utilisation de l'acide acétique est primordiale car il permet de tamponner le milieu. Les rendements sont bons pour la déprotection de l'alcool donnant **38** puisqu'ils sont au-delà de 80% alors que l'étape finale présente une large plage de rendements variant de 36 à 64% car certains composés sont instables ou demandent une purification délicate.

Dans le cas de **8**, de légères modifications à la méthode générale pour les déprotections ont dû être apportées. En effet, l'hydrogénolyse de **39** dans le but d'obtenir l'alcool primaire **40**, conduit également à la perte du TBS donnant **41** (Schéma 9). Même si cette double déprotection conduit au substrat voulu **41** la conversion n'est pas totale. Des conditions d'hydrogénolyse différentes ont été employées mais les conclusions ont été les mêmes. Ainsi, le solvant ou le catalyseur n'ont eu aucune influence puisque l'emploi d'acétate d'éthyle au lieu du méthanol ou l'utilisation d'hydroxyde de palladium ne changent pas les observations. Il en est de même pour l'emploi de générateur de dihydrogène comme le formate d'ammonium en présence d'hydroxyde de palladium ou en utilisant un acide de Lewis comme l'oxyde d'argent.

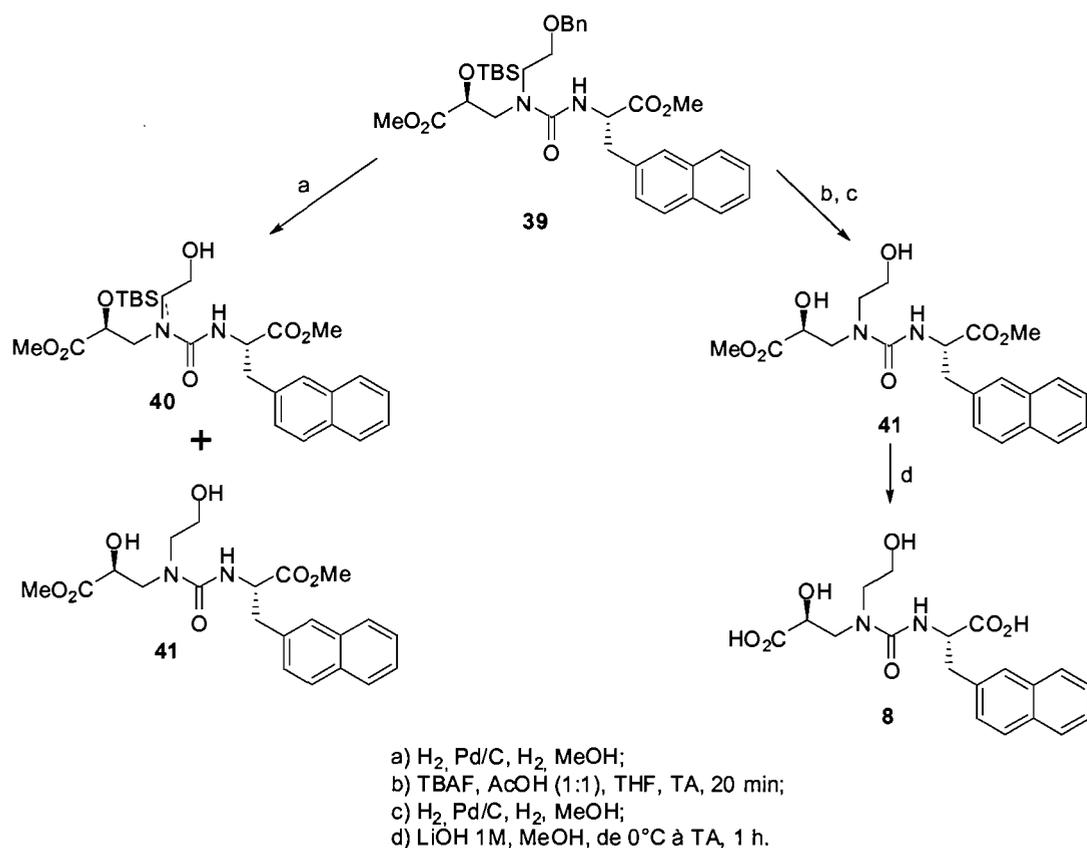


Schéma 9 : Cas particulier de la chaîne hydroxyéthyle.

Une solution aisée est de simplement inverser les deux étapes de déprotection et ainsi l'alcool secondaire est d'abord isolé après l'emploi de TBAF. Une hydrogénolyse est alors effectuée pour donner **41** avec un rendement moyen de 44% sur deux étapes.

3.2.6. Résultats biologiques et discussion.

Les résultats biologiques (essais *in vitro*) ont été obtenus par la compagnie Servier. Ces résultats représentent le pourcentage d'inhibition des molécules synthétisées envers différentes enzymes : l'ECE, l'ECA et l'EPN. Afin, de mieux discerner les modèles se dégageant de ces résultats, les travaux réalisés par le Dr. Sébastien Guesné (notés SG) et le Dr. Julien Marin (notés JM) seront également pris en compte avec mes résultats personnels (notés LR).

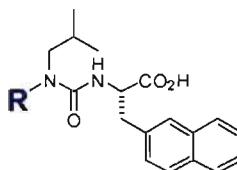
Dans les prochains tableaux, lorsque l'inhibition de l'ACE et de l'ECE est améliorée par rapport au produit SANTEN, un code de couleur vert sera utilisé. Lorsque le résultat est comparable au SANTEN, un code orange sera employé et enfin du rouge lorsque l'inhibition va à l'encontre de nos demandes. Dans le cas de l'EPN ce code sera inversé, ainsi une couleur verte indiquera une faible inhibition de l'EPN alors qu'un couleur rouge montrera une inhibition importante que l'on souhaite éviter.

En considérant le produit SANTEN comme structure de départ, trois variations sont possibles afin d'obtenir une meilleur inhibition de l'ECE et l'ECA tout en conservant ou diminuant l'activité pour l'EPN. On peut soit modifier la partie gauche en changeant le groupe chélatant, soit changer l'acide aminé de droite. Ces changements ont été effectués par le Dr Sébastien Guesné. Mon travail consistait à réaliser un autre changement possible : celui de la chaîne latérale. L'ensemble des résultats est publié dans *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2008** (18), 1058 (Annexe N).

D'abord, le groupe chélateur du zinc peut être modifié (Tableau 6). En choisissant un groupe acide phosphonique (comme dans le CGS34043 ou le composé de GlaxoSmithKline) au lieu de l' α -hydroxyacide une amélioration est observée pour l'inhibition de l'ECA seulement pour l'entrée 2. Quant à l'entrée 3, les résultats ne

sont pas encourageants. Par conséquent, le groupe chélateur restera le même que celui du SANTEN.

Tableau 6: Variation de l'acide α -hydroxy carboxylique, groupe chélatant (travaux du Dr Guesné et du Dr Marin).

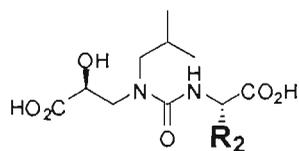


% inhib. at 0.1 and 10 μ M
IC50 (nM)

Entry	R	ACE	ECE	NEP
1 SANTEN		- 52	- 2500	- 4
2		- 29	24-77 -	- 2
3		28-94 -	1-45 -	- 6

La variation de l'acide aminé constituant la partie droite donne également des résultats décevants (Tableau 7). En effet, dans la plupart des cas (entrées 2-5 et 9), l'inhibition de l'ECA est amoindrie alors que celle de l'EPN est augmentée. D'autre part, l'inhibition de l'ECE demeure trop faible. Pour les entrées 6 à 8, l'activité envers l'ECA est comparable ou légèrement supérieure à celle du SANTEN mais aucune amélioration n'est pour les deux autres enzymes.

Tableau 7 : Modification de l'acide aminé de droite (travaux du Dr Guesné).



		% inhib. at 0.1 and 10 μ M IC50 (nM)		
	R	ACE	ECE	NEP
1 (SANTEN)		- 52	- 2500	- 4
2		13-48 -	8-4 -	- 35
3		- 103	- 16500	- 8
4		- 300	8-7 -	- 10
5		- 110	2-45 -	- 9
6		- 35	- 3490	- 10
7		- 60	8-5 -	- 6
8		- 23	16-21 -	- 19
9		- 570	6-12 -	- 168

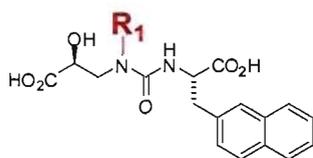
Pour une meilleure corrélation entre l'activité d'un composé et sa structure, la naphthylalanine (comme dans le SANTEN) a été choisi comme partie droite. Néanmoins, il a été constaté pendant les tests que lors de l'ajout d'albumine au SANTEN et à son équivalent avec le motif tyrosine (entrée 7), l'activité diminue. Cependant cette diminution est moindre dans le cas de la tyrosine c'est pourquoi les entrées 5 et 6 ont été réalisés avec celle-ci plutôt qu'avec la naphthylalanine.

La majorité de mon travail a été de réaliser de nouveaux analogues dont la chaîne latérale de l'azote de l'urée a été modifiée (Tableau 8). Bien que plusieurs dizaines d'analogues aient été synthétisés, aucun d'entre eux n'a donné les résultats voulus. En général, l'activité sur l'EPN n'a pu être réduite sauf pour le motif fluorène (entrée 20), l'activité envers l'ECA est à peu près maintenue mais celle pour l'ECE

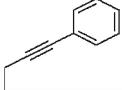
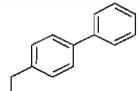
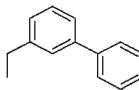
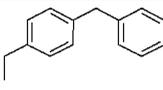
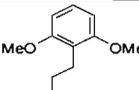
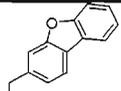
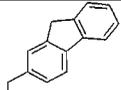
est alors perdue. En général, lorsqu'une des activités est améliorée dans le sens voulu c'est souvent au détriment des activités des autres enzymes (entrées 3, 6-7, 9, 11, 14 et 21). Les activités envers l'ECE et ECA n'ont pu être augmentées et celle envers l'EPN n'a pu être diminuée par rapport au SANTEN.

Tableau 8 : Variations de la chaîne latérale sur l'atome d'azote.

	R ₁	Nom	% inhib. à 0.1 et 10 µM (nM)			IC50
			ACE	ECE	NEP	
1 (SANTEN)		-	- 52	- 2500	- 4	
2	H	JM1	9-25 -	17-5 -	4-6 -	
3		LR1	- 191	14-28 -	- 5.3	
4		LR2	20-89 -	7-40 -	- 36	
5		LR3	15-70 -	1-5 -	43-93 90	
6		LR4	5-50 -	7-0 -	17-76 1500	
7		LR5	5-81 -	2-3 -	20-60 7400	
8		LR6	- 1849	17-20 -	14-60 -	
9		LR7	19-84 -	13-3 -	- 547	
10		LR8	- 428	6-26 -	1-73 -	
11		LR9	- 1124	10-22 -	- 1074	



*: utilisation de la (S)-tyrosine comme partie droite au lieu de la (S)-naphthylalanine.

	R	Nom	% inhib. à 0.1 et 10 μ M (nM) IC50		
			ACE	ECE	NEP
1 (SANTEN)		-	- 52	- 2500	- 4
12		JM2	13-82 -	11-10 -	11-74 -
13		JM3	- 260	6-26 -	1-73 -
14		LR10	19-91 -	16-29 -	- 2690
15		LR11	- 1705	12-24 -	4-37 -
16		LR12	14-73 -	0-39 -	11-88 -
17		LR13	15-73 -	17-71 -	17-86 -
18		JM4	17-90 -	16-9 -	10-69 -
19		JM5	38-97 -	13-18 -	6-64 -
20		JM6	- 150	20-25 -	- 19000
21		SG1	13-86 1980	x-100 600	14-88 650
22		SG2	10-26 -	12-6 -	8-27 -
23		SG3	11-63 -	- 2044	- 205
24		SG4	10-71 -	10-36 -	4-19 -

Même si le choix de ces chaînes s'est appuyé sur les inhibiteurs déjà connus, aucune relation structure-activité n'a pu être déterminée. Ainsi, il a été impossible de dire si la présence d'une chaîne latérale encombrée, plane, longue ou porteuse d'un groupe donneur de liaisons hydrogène est nécessaire pour s'insérer dans la poche des deux enzymes ECE et ECA et donc obtenir les activités souhaitées.

Vu les résultats peu encourageant obtenus, il faudrait peut-être proposer des chaînes latérales beaucoup plus différentes. Une idée pourrait être d'utiliser un phényle substitué par deux chlores comme dans le cas du composé de Zambon. Des hétérocycles à cinq chaînons proposant un soufre seul ou avec un azote ou oxygène pourrait être synthétisé, toutefois peu de ces substrats ont été testés pour des inhibiteurs de l'ECE ou de l'ECA.

3.3. Conclusion

En s'appuyant sur la molécule SANTEN, nous avons réalisé des changements sur trois niveaux : la chaîne latérale, le groupe chélateur du zinc et l'acide aminé à droite. Bien que de nombreuses combinaisons ont été effectuées, pour l'instant aucune molécule n'a été proposée comme inhibiteur double de l'ECA et de l'ECE sans doute à cause de la forte ressemblance de ces métalloprotéases à zinc avec l'EPN. La diminution de l'inhibition envers l'EPN offre donc un défi intéressant qui malgré tout nos efforts n'a pu être encore relevé.

PARTIE II :**Synthèse stéréosélective d'acides pipécoliques
polysubstitués**

CHAPITRE I : L'acide pipécolique et la pipéridine : au cœur de molécules naturelles et de substances à l'activité biologique remarquable.

Les acides α -aminés cycliques, dont l'acide pipécolique, jouent souvent un rôle majeur dans l'activité biologique de certaines molécules. En effet, ce type de motif confère une certaine rigidité ce qui permet souvent une meilleure sélectivité pour un substrat donné. Pareillement, l'équivalent décarboxylé de l'acide pipécolique, la pipéridine, se retrouve dans de très nombreuses molécules naturelles et synthétiques aux effets thérapeutiques conséquents.

1.1. Les dérivés de l'acide pipécolique et de la pipéridine dans la nature.

1.1.1. L'acide pipécolique

Dans la nature, l'acide pipécolique **42** est un motif récurrent. On le retrouve par exemple sous une forme relativement peu substituée dans le cas des composés tel que l'acide (2*S*, 4*R*)-hydroxypipécolique **43** isolés à partir des espèces *Acacia*³⁷ (Figure 20). On le retrouve aussi dans des structures plus complexes comme dans l'acide 1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline-3-carboxylique **44** (MTCA)³⁸ issu de l'étoile de mer *Lethasterias nanimensis chelifera* (Figure 20).

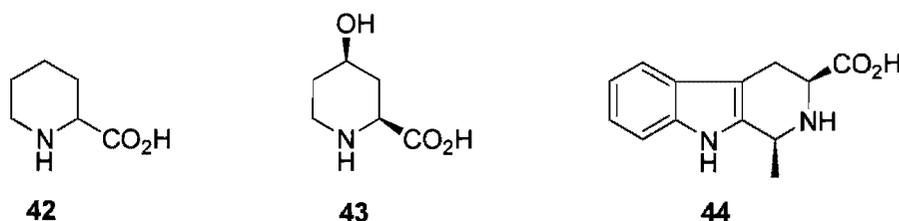


Figure 20 : L'acide pipécolique dans divers composés naturels.

L'acide pipécolique se retrouve aussi dans des macrolactones naturelles isolées à partir de Streptomycètes telle que la rapamycine **45**³⁹ connue pour son pouvoir immunosuppresseur (Figure 21).

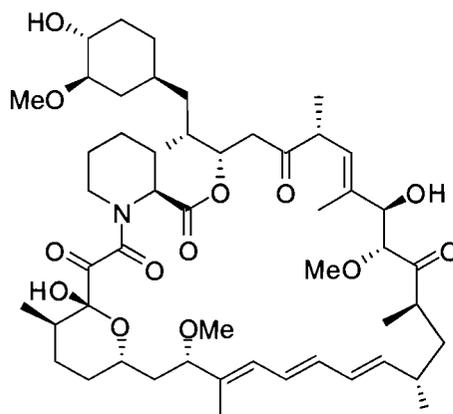


Figure 21 : Structure de la rapamycine **45**.³⁹

1.1.2. La pipéridine

Le motif pipéridine est fréquemment rencontré dans les alcaloïdes.⁴⁰ Il peut apparaître sous sa forme la plus simple, monocyclique et peu substituée, comme dans l'adalinine **46**⁴¹, la (*R*)-coniine **47**⁴², l'allosédridine **48** (traitement de la maladie d'Alzheimer)⁴³ ou la sédamine **49**⁴⁴ (Figure 22).

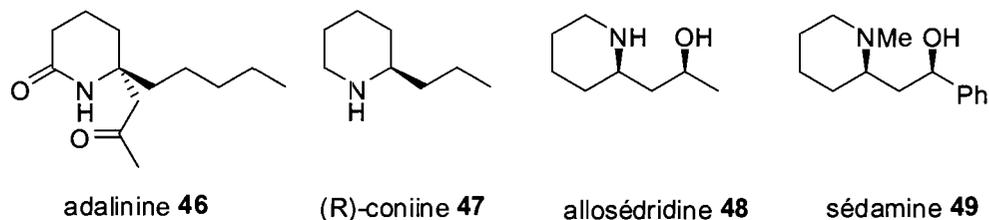


Figure 22 : Alcaloïdes simples contenant la pipéridine.

La pipéridine est également répandue sous diverses formes bicycliques comme dans le cas des indolizidines avec la (*S*)- δ -conicéine **50**⁴⁵ ou la (-)-swainsonine **51**⁴⁶ ou celui des quinolizidines avec le zwitterion (+)-nupharidine **52** (Figure 23).^{47, 48} Elle joue aussi un rôle primordial sous sa forme pontée dans des alcaloïdes anti-malaria comme la quinine **53** (Figure 23).⁴⁹⁻⁵⁶

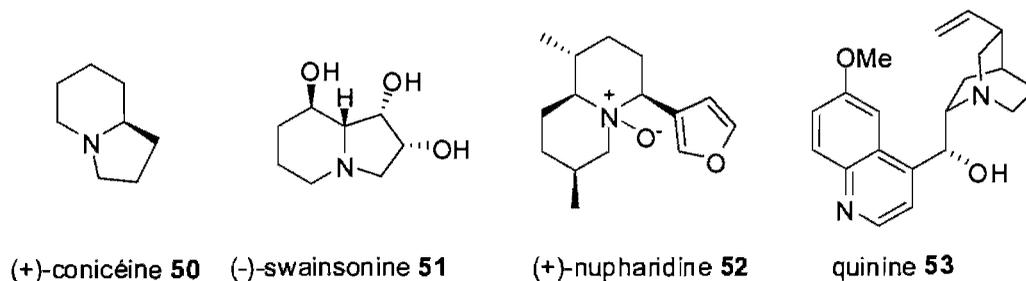
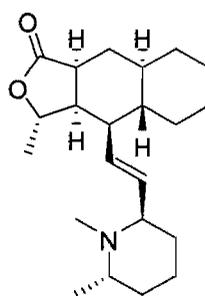


Figure 23 : Alcaloïdes polycycliques contenant la pipéridine.

Le motif pipéridine est également rencontrée dans la (+)-himbacine **54** (Figure 24).⁵⁷



himbacine

Figure 24 : Structure de l'himbacine **54**.

1.2. Intérêts des dérivés de l'acide pipécolique et de la pipéridine en chimie médicinale.

1.2.1. L'acide pipécolique

Les dérivés de l'acide pipécolique servent fréquemment de structures de base lors de l'édification de nouveaux substrats actifs. Par exemple, l'acide (2*R*, 4*R*)-méthylpipécolique **55** est un outil majeur pour l'élaboration d'inhibiteurs de la thrombine comme l'Argatroban **56**.⁵⁸ Son équivalent hydroxylé en position 4 permet quant à lui la synthèse du Palinavir **57** (inhibiteur de la HIV-1 protéase).⁵⁹ L'acide pipécolique se retrouve aussi dans l'inhibiteur **58** de la sheddase HER-2,⁶⁰ pour le traitement du cancer (Figure 25).

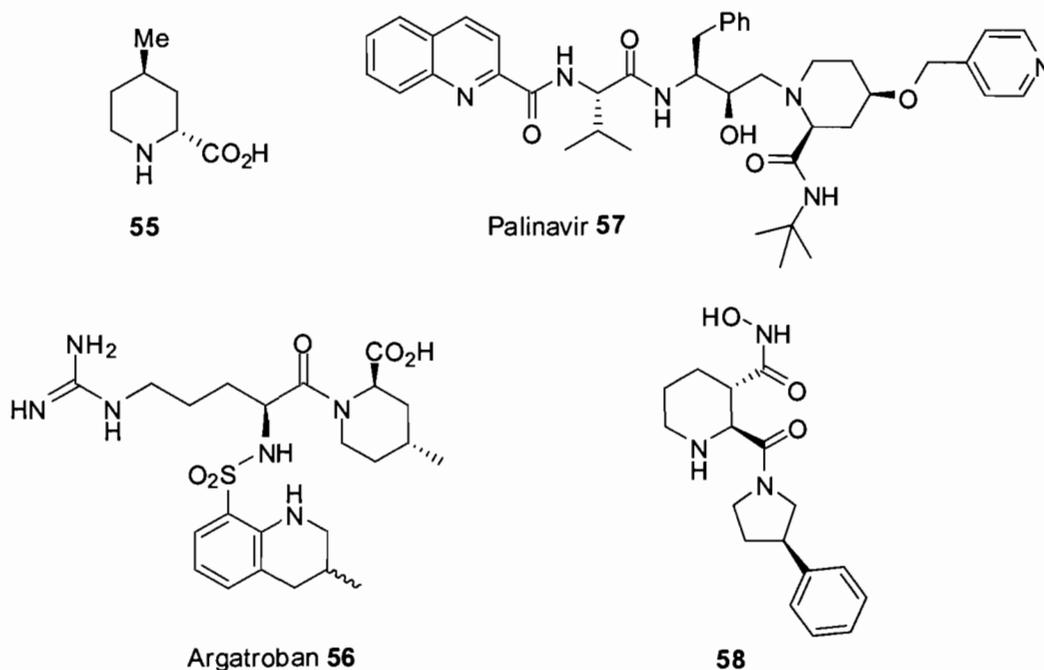


Figure 25 : Les dérivés de l'acide pipécolique dans différents inhibiteurs.

1.2.2. La pipéridine

La pipéridine est employé dans de nombreux inhibiteurs et en particulier ceux de la HIV protéase (DMP4, **59**)⁶¹ ou encore dans des compétiteurs du Viagra® comme dans le Tadalafil **60**.⁶² Le motif pipéridine est aussi présent dans des agents anti-malariens comme la Fébrifugine **61**.⁶³ On retrouve régulièrement la pipéridine dans de nombreux inhibiteurs comme ceux de la dipeptidyl peptidase IV (DPP4) pour le traitement des diabètes de type 2 tels que le SYR-322 (**62**) et l'ABT-279 (**63**)⁶⁴ qui sont encore en phase de tests cliniques. On la retrouve encore dans des substrats luttant contre la maladie d'Alzheimer avec l'inhibiteur de γ -sécrétase **64**.⁶⁵ Sa forme substituée par un aryle en position 4 est enfin employée dans la Paroxétine **65** (Figure 26).⁶⁶

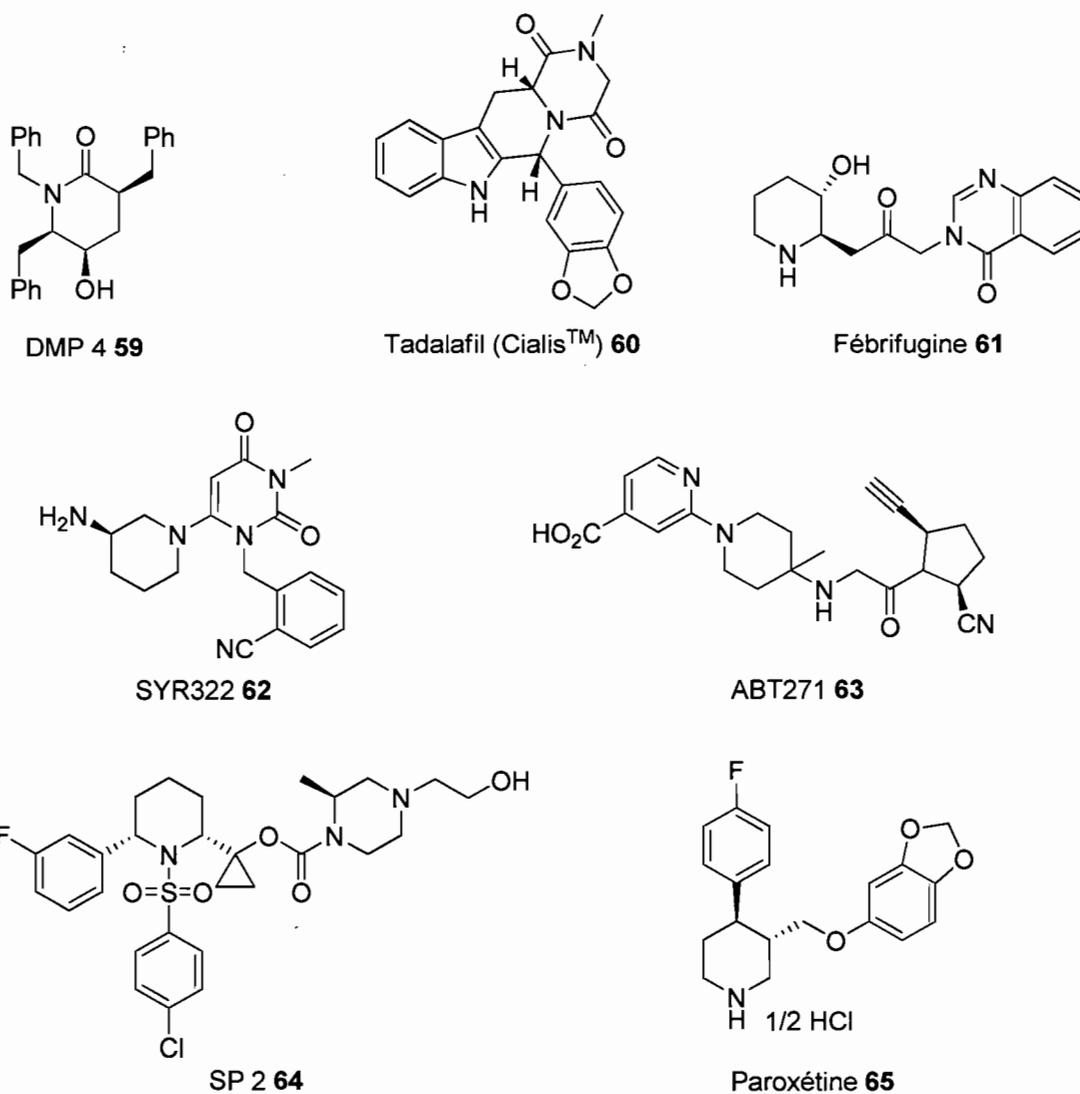


Figure 26 : Structure d'inhibiteurs contenant le motif pipéridine.

CHAPITRE II : Synthèse diastéréosélective d'acides pipécoliques polysubstitués.

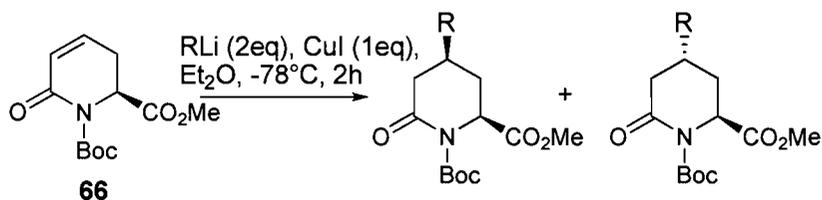
L'acide pipécolique n'étant pas un acide aminé protéinogénique (acide aminé naturel codé par notre code génétique) sa synthèse a suscité un grand intérêt. Il peut être notamment obtenu par réactions enzymatiques⁶⁷, par dérivatisation d'acides aminés naturels⁶⁸ (par exemple par expansion de la proline) ou encore *via* une réaction de Strecker.⁶⁹

Cependant les méthodes d'obtention d'acides 4-*syn*-aryle pipécoliques sont assez peu décrites. Dans la plupart des cas la diastéréosélectivité est plutôt moyenne et les rendements corrects. D'autre part, les δ -lactames dérivées de l'acide pipécolique (acide 6-oxopipécolique) sont souvent employées en tant qu'intermédiaires majeures pour la synthèse de nombreuses molécules actives. Ainsi, nous souhaitons présenter une nouvelle méthode efficace (autant du point de vue du rendement que de la diastéréosélectivité) pour l'obtention d'acides 6-oxopipécoliques *trans* substitués en position 4. Nous proposerons donc ainsi de nouveaux motifs utiles pour la synthèse d'inhibiteurs mais aussi pour la formation d'acides adipiques α -aminés- γ -substitués.

2.1. Approches connues pour la formation d'acides pipécoliques substitués.

2.1.1. Addition de Michael sur la pipéridine

L'obtention d'acides pipécoliques substitués en position 4 a été décrite par l'addition d'un cuprate de Gilman sur l'accepteur de Michael **66**. Par exemple, Wermuth *et al.* propose les substituants méthyle, butyle et phényle (Schéma 10).⁷⁰



	a	b	sélectivité
67: R = Me	68%	9%	5 : 1
68: R = Bu	35%	33%	1 : 1
69: R = Ph	0%	48%	1 : 20

Schéma 10 : Attaque de divers cuprates de Gilman sur la lactame α,β insaturée **66**.⁷⁰

Les rendements globaux obtenus sont bons sauf dans le cas du phényle **69**. Dans le cas du butyle **68**, il n'y a aucune sélectivité entre le produit *cis* et le produit *trans*. Le produit *cis* est favorisé pour le méthyle **67** alors que dans le cas du phényle **69**, le produit *trans* est celui majoritaire. Lorsque un nucléophile peu encombré est utilisé, l'attaque est anti-parallèle et conduit au produit *cis*. Par contre, lorsque le cuprate est plus volumineux comme dans le cas du phényle **69**, l'attaque est alors parallèle afin d'éviter les interactions 1,3-diaxiales entre l'ester et le nucléophile (Schéma 11).⁷⁰ Ainsi, le produit *trans* est favorisé. Le butyle **68** est un cas limite où les deux attaques semblent possibles.

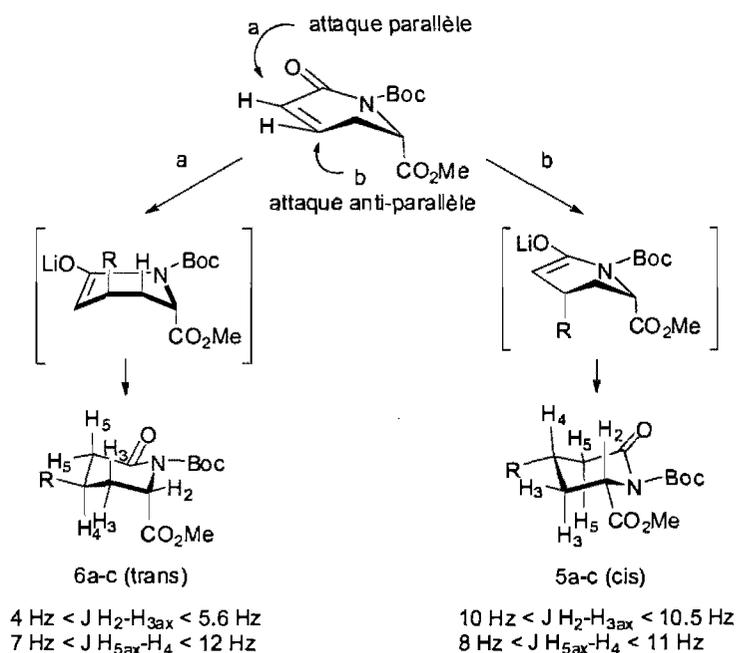
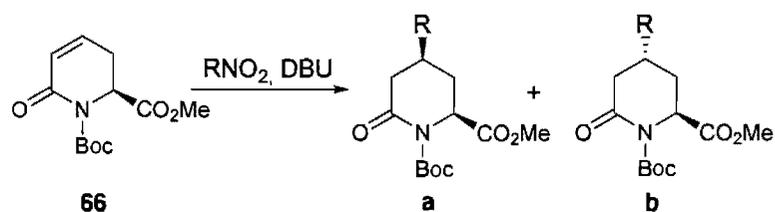


Schéma 11 : Rationalisation de la chimie observée lors de l'addition d'un cuprate sur **66** selon Wermuth *et al.*⁷⁰

Peu après, mon groupe de recherche décrit une attaque d'un nitroalcane sur **66** (Schéma 12).⁷¹ Les sélectivités sont variables selon le nitroalcane utilisé. Ainsi, la sélectivité **70b trans** : **70a cis** est de 3 : 1 pour le nitrométhane mais la sélectivité est excellente pour les autres nitroalcanes **71b**, **72b**, **73b** car seul le produit *trans* est isolé. Les rendements sont en général assez bons.



RNO ₂	sélectivité a : b		rendement globaux
70 : CH ₃ NO ₂	1	3	85%
71 : 2-nitropropane	0	1	85%
72 : nitrocyclohexyl	0	1	65%
73 : nitrocyclopentyl	0	1	65%

Schéma 12 : Attaque de divers nitroalcanes sur la lactame α,β-insaturée **66**.⁷¹

En utilisant la lactame **74**, mon groupe de recherche décrit l'influence de l'éther de silyle sur l'issue de la sélectivité entre les produits *cis* et *trans* (respectivement **a** et **b**) lors de l'addition d'un cuprate de Gilman ou d'un cuprate mixte de Normant (Schéma 13).⁷²

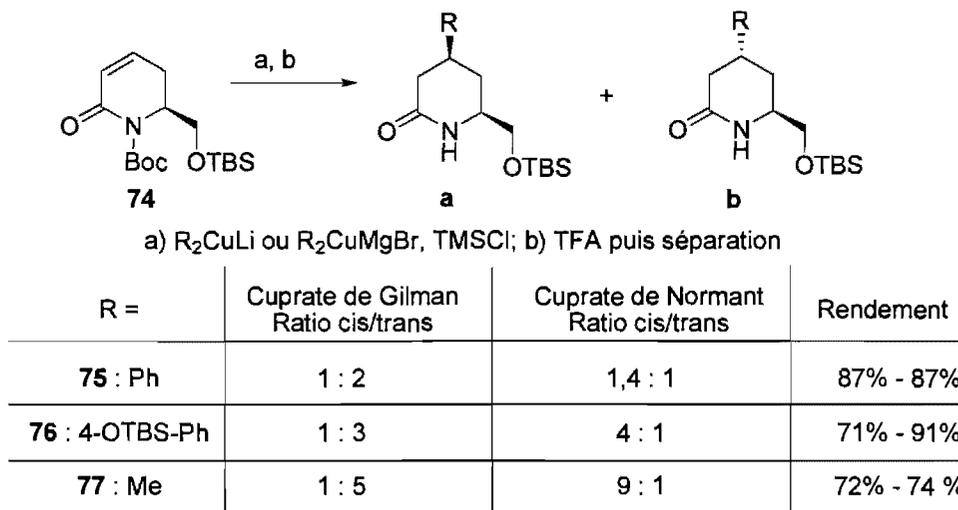
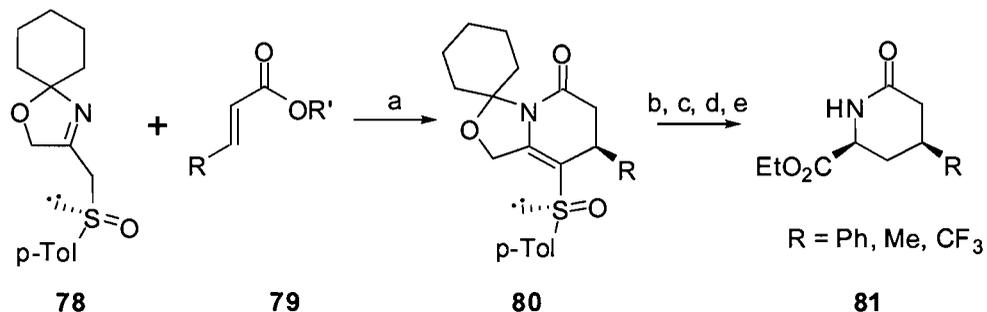


Schéma 13 : Sélectivités observées lors de l'addition d'un cuprate sur l'éther de silyle **74**.⁷²

On constate que dans le cas d'un cuprate de Gilman, le produit *trans* est favorisé alors que le produit *cis* est majoritaire lors de l'emploi d'un cuprate de Normant. Cette dernière sélectivité serait due à la coordination du cuprate de magnésien à l'oxygène de l'éther de silyle dirigeant ainsi l'attaque sur la face β .

2.1.2. Addition de Michael avec un azaénolate chiral.

Une approche complètement différente a été proposée par Acherki *et al.*⁷³ Une excellente diastéréosélectivité est observée pour le composé *cis* en réalisant une addition de Michael d'un azaénolate chiral provenant de **78** sur l'ester α,β insaturé **79**. Le motif pipéridine est alors créé. La stéréochimie en position 2 est alors définie lors de l'hydrogénation de **80** avec du nickel de Raney. L'alcool une fois déprotégé, oxydé et estérifié donne le 2-oxopipécolate d'éthyle **81** *cis*-substitué en position 4 avec de très bons rendements (Schéma 14). La diastéréosélectivité est excellente (100%).



a) *n*-BuLi/THF, -78°C à TA, 48 à 75%; b) Ra-Ni, EtOH, Δ, quant. 100% ed;
 c) AcOH/H₂O, Δ, 98%; d) réactif de Jones; e) SOCl₂, EtOH, 89% (2 étapes)

Schéma 14 : Génération de divers 2-oxopipécolates d'éthyle *cis*-substitué en position 4.⁷³

2.1.3. Autres approches synthétiques des pipéridines substituées en position 4.

Dans d'autres cas, le substrat de départ comme **82** contient déjà le groupe R en position 4 en équatorial, la fonction acide ou ester est alors installée de façon diastéréoselective comme pour **83** (Schéma 15).⁷⁴

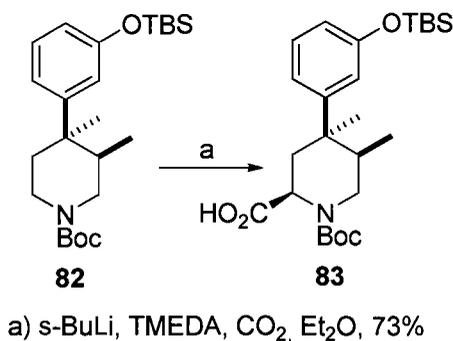
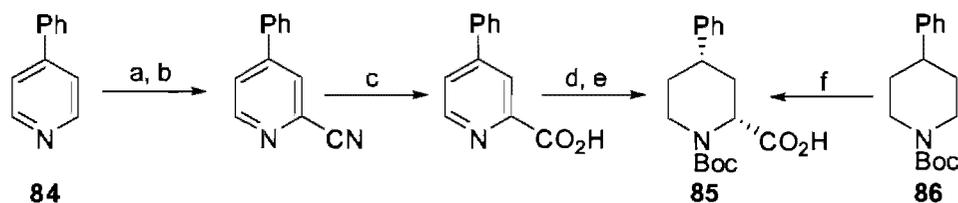


Schéma 15 : Installation de la fonction acide en position 2 selon Le Bourdonnec *et al.*⁷⁴

Autrement, le produit initial **84** est une pyridine substituée en position 2 et 4, le produit racémique *cis* **85** est alors généré par hydrogénation (Schéma 16).^{75, 76} La résolution du produit **85** avec de l'hydrazide de la L-tyrosine suivie de deux recristallisations conduit à un ee de 98,5%. Le substrat initial peut aussi être une pipéridine substituée en position 4 comme **86**.



a) H_2O_2 , AcOH; b) TMSCN, CH_2Cl_2 , $(\text{CH}_3)_2\text{NCOCI}$; c) HCl, H_2O , reflux;
 d) H_2 , PtO_2 , EtOH/ H_2O ; e) Boc₂O, CH_2Cl_2 , 50% (5 étapes); f) sec-BuLi, Et₂O,
 TMEDA, CO_2 , 61%.

Schéma 16 : Synthèse de l'acide 4-phénylpipécolique **85** à partir de la 4-phénylpyridine **84** ou de la 4-phénylpipéridine **86**.^{75,76}

2.2. Génération d'une série d'acides pipécoliques substitués en position 4, 5 et 6.

2.2.1. Analyse rétrosynthétique.

Les acides pipécoliques substitués **87** que nous proposons peuvent être obtenus à partir de l'acide 6-oxopipécolique substitué en position 4 et 5 **88** *via* la déprotection simultanée des fonctions amide/amine et ester en milieu acide et pour certains d'entre eux, après une décarbonylation. Le greffage du group R^2 est possible en passant par l'énolate issu de **89** avec l'électrophile adéquat. Le produit **89** est obtenu par couplage de Suzuki-Miyaura sur le triflate d'énol **90** suivie par une hydrogénation. Le triflate nécessaire est synthétisé à partir de la dioxopipéridine **91** elle-même obtenue à partir de l'acide aspartique protégé commercial (Figure 27).

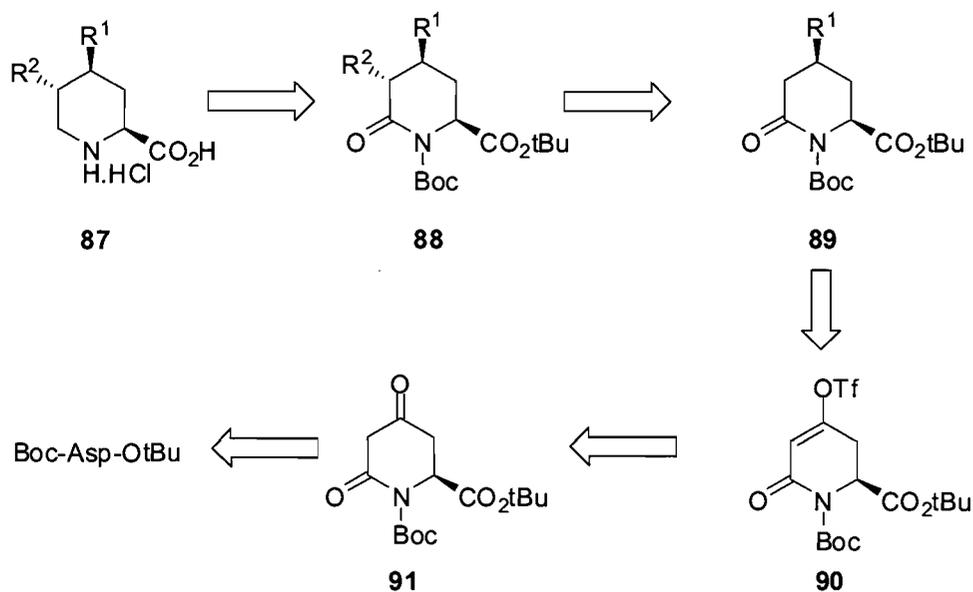
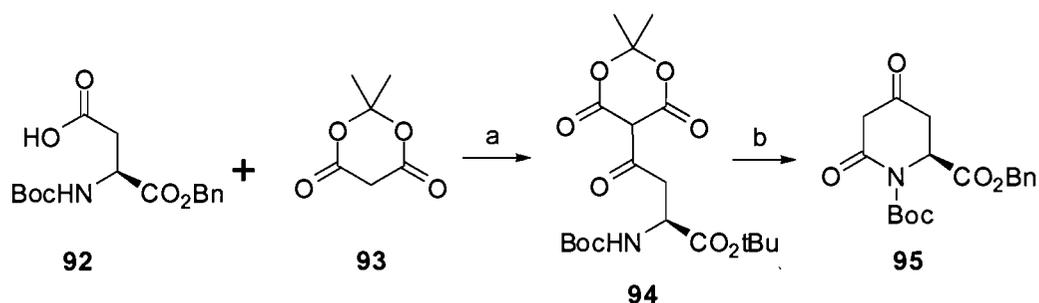


Figure 27 : Analyse rétrosynthétique pour la formation d'acides pipécoliques polysubstitués.

2.2.2. Formation du 4,6-dioxopipécolate de tert-butyle **91** et du triflate **90** correspondant.

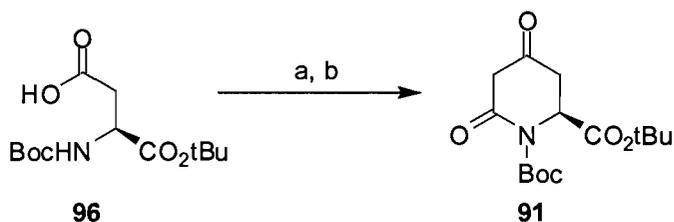
L'avantage première de notre méthode est que le précurseur commun aux différentes réactions de Suzuki-Miyaura s'obtient en seulement en trois étapes à partir de l'acide aspartique protégé. Les deux premières étapes de synthèse ont d'abord été développées par Murray et Starkey⁷⁷ à partir de l'acide aspartique **92** dont l'acide en α du N-Boc est protégé par un benzyle (Schéma 17). La première étape consiste en l'activation de l'acide libre de **92** par le DMAP et le chloroformate d'isopropényle pour faciliter l'introduction de l'acide de Meldrum **93**. La cyclisation et la décarboxylation de **94** se produit alors par simple chauffage dans l'acétate d'éthyle. Le rendement de **95** est de l'ordre de 86% pour les deux étapes (Schéma 17).



a) chloroformiate d'isopropényl, DMAP, CH₂Cl₂, 95%;
 b) EtOAc, reflux, 89%.

Schéma 17 : Formation du 4, 6-dioxopipécolate de benzyle **95**.⁷⁷

Cependant, le groupe protecteur benzylique n'est pas un choix judicieux dans notre cas puisque nous réaliserons une hydrogénation pour installer notre nouveau centre stéréogénique. Ainsi, nous emploierons la méthode décrite par Marin, Guichard *et al.*⁷⁸ où le groupe *tert*-butyle de **91** remplace le benzyle de **95** (Schéma 18). Le principe réactionnel est le même que la méthode de Murray cependant l'activateur choisi est l'EDC. Le rendement est légèrement amoindri à 77% sur deux étapes (Schéma 18).



a) EDC, DMAP, acide de Meldrum, CH₂Cl₂, de 0°C à TA, 4 h.
 b) EtOAc, reflux, 5 h, 77% (2 étapes).

Schéma 18 : Formation du 4,6-dioxopipécolate de *tert*-butyle **91** selon Murray.⁷⁸

Le triflate **90** est obtenu rapidement (moins d'une heure) en traitant **91** par une base de Hünig (DIPEA) puis en piégeant l'énolate conjugué par de l'anhydride trifluorométhanesulfonique à 0°C (Schéma 19). Le proton doublement en α des carbonyles (position 5) étant plus acide que celui en position 3 ($pK_a = 27$) une base assez faible comme la diisopropyléthylamine ($pK_a = 11$) est suffisante pour fournir l'énolate thermodynamique.⁷⁹ Le proton en position 2 n'est pas épimérisé dans ces conditions. Aucun traitement aqueux n'est réalisé car le triflate n'est pas stable en

milieu aqueux. Le résidu est alors directement purifié par chromatographie flash. Les rendements sont généralement bons mais varient beaucoup selon l'échelle : 91% pour 0.16 mmol de **91** et 69% pour 6,38 mmol de **91** (Schéma 19).

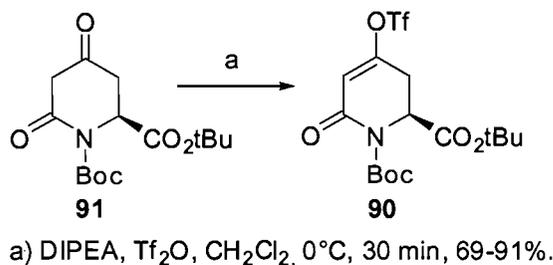


Schéma 19 : Formation du triflate **90**.

2.2.3. Formation de 6-oxopipécolate de *tert*-butyle substitués

2.2.3.1. Le couplage de Suzuki-Miyaura

Le couplage de Suzuki-Miyaura est très souvent employé pour la formation de lien C-C.⁸⁰⁻⁸² En effet, les sous produits formés sont des sels facilement éliminables lors des traitements aqueux. D'autre part, les rendements observés sont généralement bons. Dans la plupart des cas l'organoborane employé est un organoborane d'aryle. L'autre composé employé est un halogénure d'aryle mais des triflates d'énols (moins réactifs) peuvent être également utilisés.⁸³ De nombreuses bases et catalyseurs au palladium peuvent être employés mais le catalyseur PdCl₂(PPh₃)₂ est généralement préféré dans le cas des énols triflates.⁸⁴

La première étape du cycle consiste en l'insertion du Pd⁽⁰⁾ dans le lien C-X (addition oxydante). Un échange s'effectue entre le triflate et la base. La base joue aussi un rôle majeur dans la formation de l'organoborate. En effet, ce dernier doit voir sa nucléophilie augmenter afin que la transmétallation puisse se produire. Enfin, la dernière étape permet de générer la liaison C-C voulue par élimination réductrice du palladium (Figure 28).

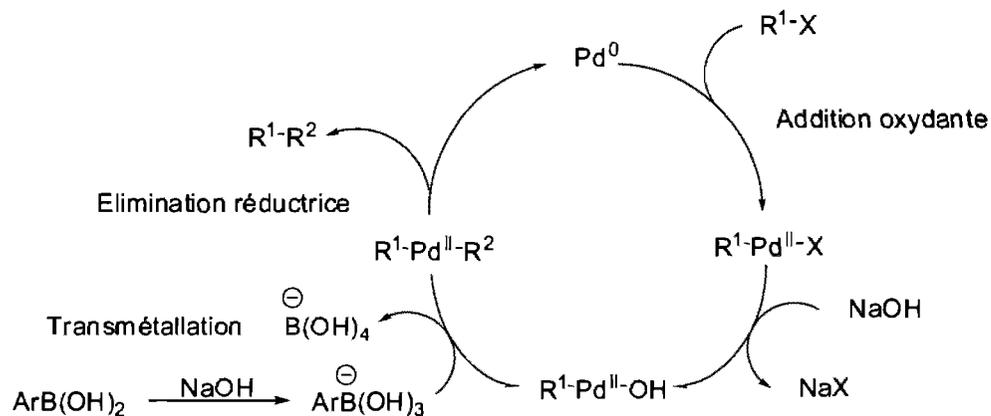


Figure 28 : Cycle catalytique pour le couplage croisé entre un halogénure organique et un organoborane.

2.2.3.2. Résultats obtenus lors de la réaction de Suzuki-Miyaura suivie par une hydrogénation.

Le triflate d'énol **90** est soumis aux conditions de Suzuki-Miyaura dans le tétrahydrofurane en présence de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, de carbonate de sodium et de divers acides boroniques (ou boronates) d'alkyle, d'aryle ou d'hétéroaryles et légèrement chauffé (Schéma 20). Une fois les δ -lactames α,β insaturées **97** isolées et purifiées, elles sont soumises à une hydrogénation catalytique (palladium sur charbon) fournissant les substrats **89**.

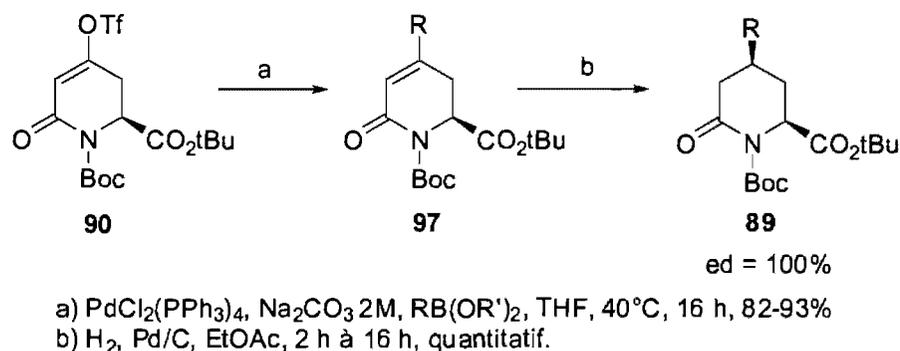


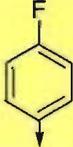
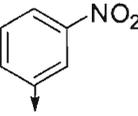
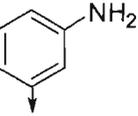
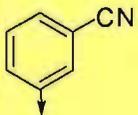
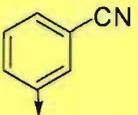
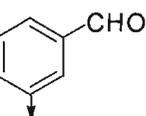
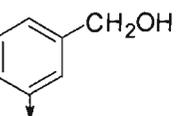
Schéma 20 : Formation de 6-oxopipécolate de *tert*-butyle substitués par réaction de Suzuki-Miyaura suivie d'une hydrogénation catalytique.

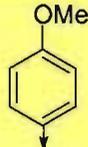
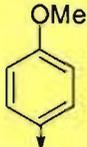
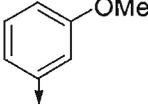
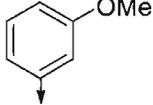
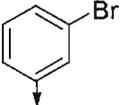
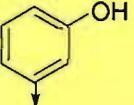
Quelque soit la nature du substituant (électrodonneur ou électroattracteur), les rendements de la réaction de Suzuki-Miyaura sont élevés : de 82% à 93% (entrées 1 à 8, Tableau 9). Dans le cas de l'hydrogénation, les rendements sont excellents. Ils sont

supérieurs à 85% voire quantitatifs (entrées 1 à 3). Pour chaque substrat testé l'excès diastéréoisomère est supérieur à 99%. Cette sélectivité remarquable sera expliquée par la suite.

Par contre l'emploi d'acide boronique dont l'aryle est substitué par un brome (entrée 9) conduit à un mélange du produit voulu et d'un produit parasite résultant d'une nouvelle réaction de Suzuki-Miyaura entre le brome et l'acide boronique. D'autre part, l'emploi d'un acide boronique tiré du phénol (entrée 10) conduit au substrat désiré mais l'alcool se retrouve vraisemblablement complexé par des résidus de l'acide boronique. La réduction du nombre d'équivalents de l'acide boronique n'a cependant pas pu éliminer ces problèmes et les produits n'ont pas pu être isolés.

Tableau 9 : Résultats obtenus dans le cas des aryles.

Entrée	Aryle	Rdt Suzuki-Miyaura en %	Aryle obtenu	Rdt hydrogénation en %	ed
1		90		100	> 99%
2		89		100	> 99%
3		90		100	> 99%
4		93		86	> 99%
5		82		90	> 99%

6		91		90	> 99%
7		82		94	> 99%
8		84		93	> 99%
9		mélange	-	-	-
10		mélange	-	-	-

Les hétéroaryles conduisent à des résultats beaucoup moins encourageants (Tableau 10). En effet, l'azote et le soufre sont connus pour empoisonner les catalyseurs au palladium ce qui explique sans doute les rendements de 58% (entrée 2) et de 40% (entrée 3). Dans, le cas du furyle on retrouve néanmoins un résultat comparable à ceux des aryles pour la réaction Suzuki-Miyaura (entrée 1). Malheureusement, une fois l'hydrogénation effectuée, on se retrouve avec un mélange de substrats (non séparables).

Tableau 10 : Résultats obtenus dans le cas des hétéroaryles.

Entrée	Hétéroaryles	Rdt Suzuki-Miyaura en %	Produit hydrogénation	Rdt hydrogénation en %	ed
1		86	mélange	-	> 99%
2		58	mélange	-	> 99%
3		40		40	> 99%

Lorsque les acides boroniques (ou boronates) employés contiennent un carbone sp^2 (Tableau 11), les résultats obtenus sont comparables aux aryles à conditions que ce carbone soit lié au bore (entrée 1 et 2). Dans le cas de l'acide boronique allylique, le rendement est assez moyen (63%). L'hydrogénation de ces produits n'a pas été réalisée afin de ne pas réduire également la chaîne latérale.

Tableau 11 : Résultats obtenus dans le cas des substrats contenant un carbone sp^2 .

Entrée	Produit	Rdt 2 en %
1		92
2		84
3		63

Un test avec un acide boronique d'alkyle comme l'acide méthylboronique conduit à un résultat assez faible de 31% pour **98** (Schéma 21). La méthode développée par Molander employant méthyltrifluoroborate de potassium à la place de l'acide méthylboronique sur des halogénures d'aryles⁸⁵ semblait prometteuse avec

des rendements de 57 à 92%. Cependant, dans notre cas le rendement est seulement poussé jusqu'à 40%. On remarque ainsi que lorsque l'acide boronique possède une chaîne alkyl, les rendements chutent drastiquement. Lors de l'hydrogénation, la diastéréosélectivité est excellente mais avec un rendement convenable de 69% (Tableau 12). Un autre test a été effectué selon les conditions de Buchwald ⁸⁶ et donne l'amide **99** avec un rendement moyen de 44% (Schéma 21).

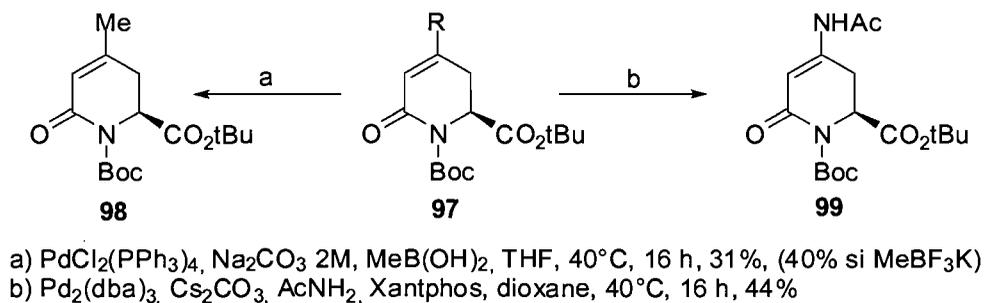


Schéma 21 : Autres couplages avec le triflate d'énol **97**.

Pour éviter les intermédiaires réactionnels, un test est effectué directement sur le 4,6-dioxopipécolate de *tert*-butyle **91** avec deux amines primaires différentes : la benzylamine et la *p*-anisidine (Schéma 22). Cette condensation effectuée en milieu anhydre (tamis moléculaire) conduit majoritairement aux énamines conjuguées **100** et **101** plutôt qu'aux iminiums avec des rendements moyens respectivement de 48 et 46%. Cependant, malgré l'emploi de réducteurs du type $\text{NaBH}_4\text{-NiCl}_2$, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_3CN ou en conditions d'hydrogénations sous fortes pressions (80 psi) pendant plusieurs jours, la réduction de l'énamine n'a pu être réalisée.

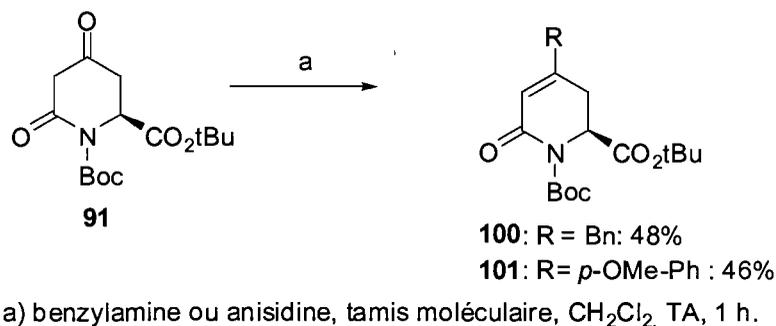
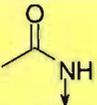
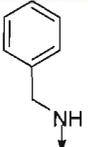
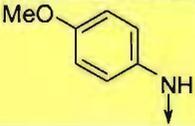


Schéma 22 : Condensation d'amines sur **91**.

L'ensemble des résultats obtenus pour les couplages et condensations est résumés dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Résultats obtenus dans les autres cas.

Entrée	Produits	Couplage en %	Hydrogénation en %	Yield
1	Me ↓	31	69	100
2		44	-	-
3		48	-	-
4		46	-	-

2.2.3.3. Enolisation

Afin de proposer de nouveaux acides 6-oxopipécoliques substitués en position 4 et 5, nous réalisons une énolisation sur **102** et **103**. Nous nous intéresserons en particulier à l'installation d'une chaîne allylique et benzylique. Dans les deux cas, nous formons l'énolate nécessaire par l'emploi de LiHMDS (TMS_2NLi), une base forte de pKa d'environ 40, à basse température. Que le substituant aryle possède des groupements électrodonneurs comme l'anisole pour **105** ou non comme le phényle pour **104**, les rendements de 77% et 81% sont excellents tout comme la diastéréosélectivité (Schéma 23). En effet, seul un diastéréoisomère est isolé : le produit *trans*. Ce phénomène sera commenté dans la section 2.3.3.

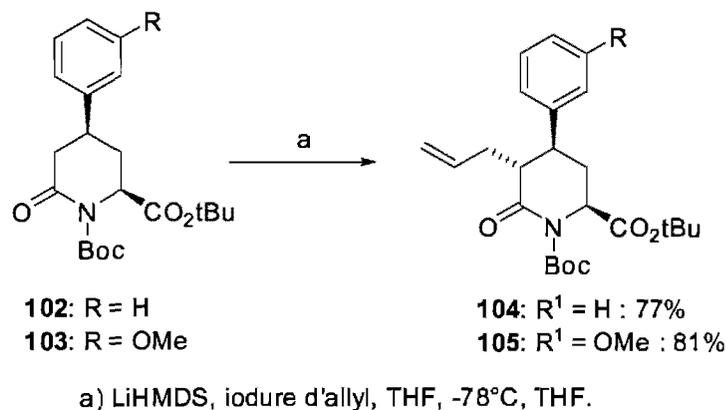


Schéma 23 : Installation de la chaîne allylique en position 5.

En choisissant le bromure de *m*-méthoxybenzyle comme électrophile au lieu du iodure d'allyl, à partir de **102** le rendement pour **106** de 79% et la diastéréosélectivité de 100% sont très bonnes (Schéma 24).

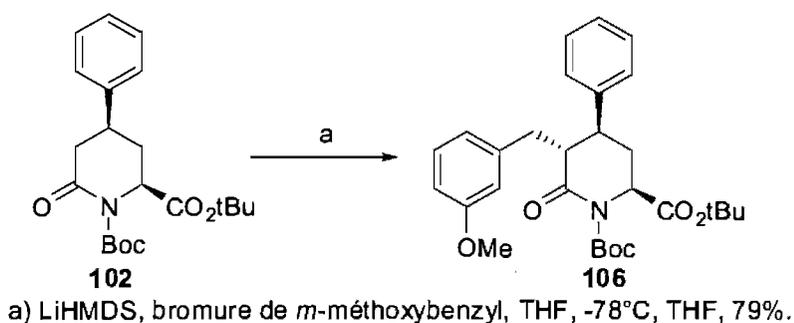
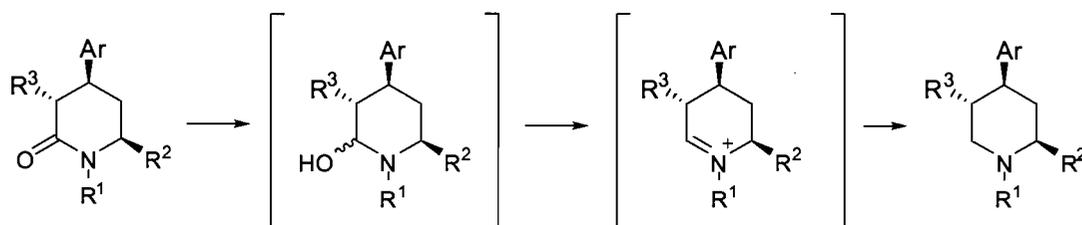


Schéma 24 : Installation de la chaîne benzylique en position 5.

2.2.3.4. Décarbonylation

Pour proposer des substrats de structure proche de la paroxétine **65**, nous souhaitons réaliser une décarbonylation de la lactame. Le carbonyle peut être réduit en présence de borane complexé par du diméthylsulfure en présence d'un acide de Lewis comme le trifluoroborate étherate.⁷⁸ D'autres méthodes de réduction du carbonyle sont possibles. L'emploi de LAH est souvent relaté⁸⁷ cependant l'ester serait lui aussi réduit en alcool et le carbamate protégeant l'azote conduirait à l'espèce *N*-méthylée. Les autres réducteurs (NaBH_4 , $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$...) sont en général inadéquats car ils déprotègent ou réduisent l'ester *tert*-butylique.

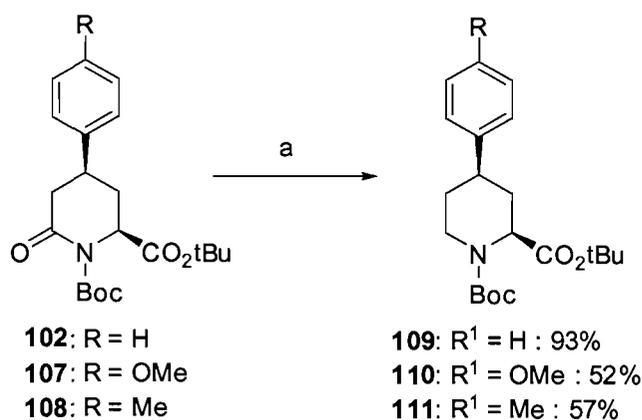
Les hydrures issus de $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ réduisent la lactame en hémiaminal cyclique. L'acide de Lewis aide alors à éliminer l'alcool pour conduire à l'iminium nommé N-acyliminium réduit à son tour par les hydrures (Schéma 25).



$\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, THF, 0°C , 16 h.

Schéma 25 : Réduction de la lactame.

L'emploi du borane $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ sur **102**, **107** et **108** permet de fournir trois nouvelles molécules respectivement **109**, **110** et **111**. Les rendements de 52% (anisyle **110**) et 57% (tolyle **111**) sont moyens lorsque l'aryle possède un groupe électrodonneur en position *para*. Cependant, dans le cas du phényle **109**, le rendement de 93% est beaucoup plus probant (Schéma 26).



a) $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$, THF, de 0°C à TA, 16 h

Schéma 26 : Décarbonylation des substrats uniquement substitués en position 4.

2.2.3.5. Déprotection des acides pipécoliques.

Les acides pipécoliques sont facilement libérés de leurs groupes protecteurs par traitement en milieu acide. Les chlorhydrates des acides pipécoliques substitués en position 4 par un phényle comme **112** ou par un *para*-tolyle comme **113** sont

obtenus avec d'excellents rendements (quantitatif et 96% respectivement) (Schéma 27).

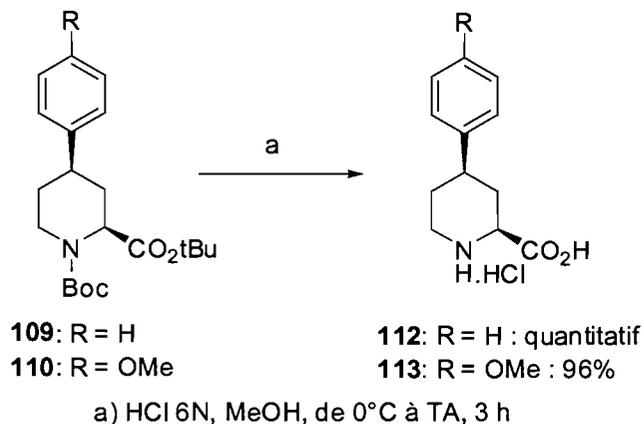


Schéma 27 : Déprotection finale des acides pipécoliques substitués en position 4.

2.3. Rationalisation des stéréochimies observées

2.3.1. La tension allylique A^{1,3}.

A cause du groupe protecteur *tert*-butyle carbamate de l'azote, on doit considérer les effets de la tension allylique A^{1,3}.⁸⁸⁻⁹⁰ Cet effet permet de définir la conformation la plus stable dans le cas des systèmes allyliques disubstitués en position 3. En considérant la chaîne allylique (en rouge) dans un même plan, la tension allylique est minimale (la dépense énergétique est la plus faible) lorsque les groupes en position 3 (R¹ et R²) ne sont pas coplanaires au substituant en position 1⁹¹. Ainsi, le conformère **B** sera plus favorisé que le conformère **A** (Figure 29).

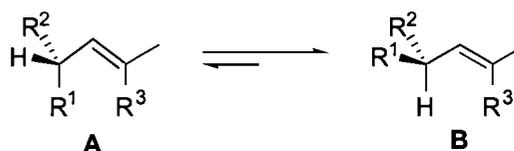


Figure 29 : Tension allylique A^{1,3}.

Dans le cas des pipéridines *N*-acylées, dont les *N*-Boc en sont un exemple, le même phénomène doit être pris en compte. Ainsi, la tension A^{1,3} est minimisée seulement si le groupe en position 2 se retrouve en position axiale (Figure 30).^{88, 92, 93} Par conséquent, le conformère **D** sera plus favorisé (d'environ 2,6 kcal/mol) que le

conformère **C**.⁹⁴ On doit également minimiser la tension allylique $A^{1,2}$ entre le groupe Boc et l'ester tert-butylique. Ainsi, le conformère **F** où l'ester est en position pseudo-axiale est plus favorisé que le conformère **E** (Figure 30).

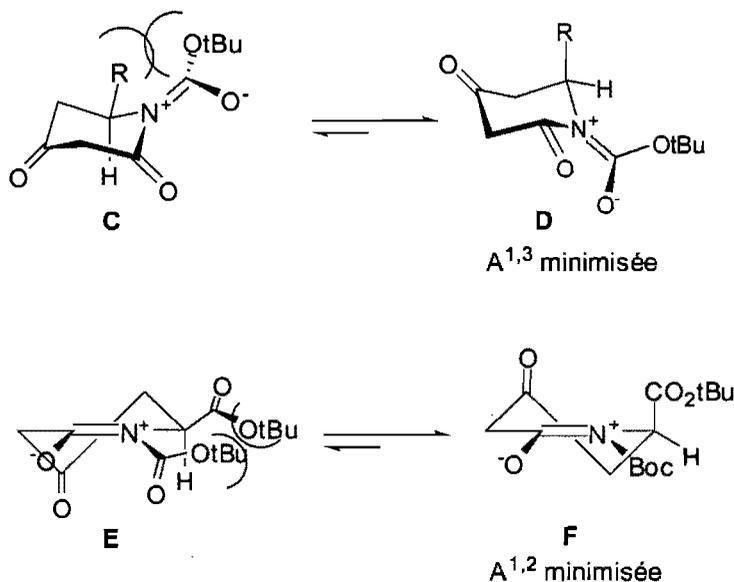


Figure 30 : Tensions allyliques $A^{1,3}$ et $A^{1,2}$ dans le cas des pipéridines N-Boc.

Par ailleurs, la diffraction aux rayons X du (2*S*)-4,6-dioxopipéridine-N-*tert*-butyloxycarbonyl-2-carboxylate de *tert*-butyle obtenue par Marin *et al.* confirme cette théorie.⁷⁸

2.3.2. Lors de l'hydrogénation.

Une fois le triflate d'énol formé et la réaction de Suzuki-Miyaura réalisée, le substrat est soumis à une hydrogénation. Durant cette dernière, la stéréochimie du centre C4 est alors définie. En considérant les différents états de transition possibles, nous allons démontrer que la réaction ne conduit qu'à un seul diastéréoisomère. Étant donné que le groupe en position 2 doit être en position axiale pour minimiser la tension allylique $A^{1,3}$ (en rouge), on doit considérer la demi-chaise **H** comme la plus probable par rapport à **G** (Schéma 28). Deux attaques sont alors possibles. L'addition d'hydrogène sur la face α (selon le chemin a) conduit à un état de transition bateau **G** dans lequel les groupements R^2 et Ar sont équatoriaux. Après interconversion la forme chaise **J**, plus stable, nous donne la stéréochimie du produit observé.

En suivant la voie b, l'addition d'hydrogène sur la face β passe également par un état de transition bateau **K** dans lequel R^2 est pseudo-axial mais Ar est pseudo-équatorial. L'interconversion positionne alors le groupe aryle en position pseudo-axiale créant ainsi de nombreuses interactions 1,3-diaxiales défavorisant ainsi la structure **L**.

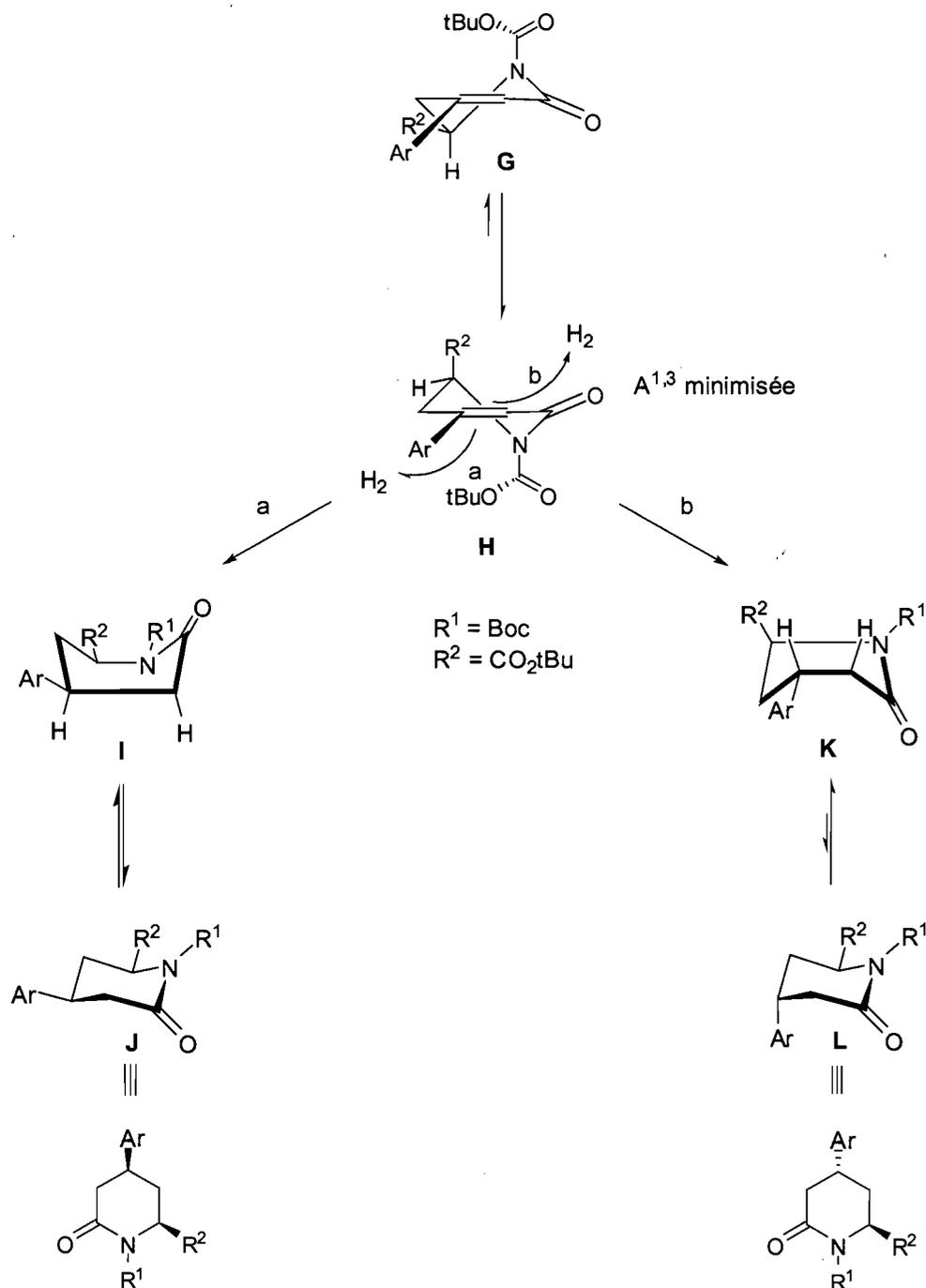


Schéma 28 : Rationalisation de la stéréochimie observée lors de l'hydrogénation.

D'ailleurs, la structure obtenue par diffractions aux rayons X le confirme puisque le groupe aryle est bien en équatorial (Figure 31, Annexe O). On remarque néanmoins que dans cette structure la tension allylique n'est pas prioritaire puisque le groupe R^2 est lui aussi en équatoriale. En effet, les interactions 1,3 diaxales, nombreuses et se produisant entre des groupes très volumineux (aryle et ester *tert*-butylique), l'emportent sur la minimisation de l' $A^{1,3}$.

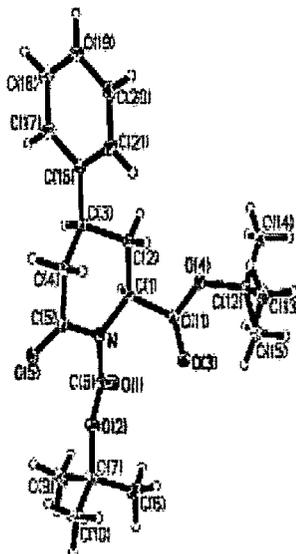


Figure 31 : Structure par diffraction X du composé 102.

2.3.3. Lors de l'énolisation.

Lors de la formation de l'énolate en présence de LiHMDS, deux conformères différents peuvent être formés. Dans le cas de **M**, l'effet $A^{1,3}$ est certes amoindri mais comme évoqué précédemment, les interactions 1,3 diaxales sont très fortes (Schéma 29). La face β est alors la seule disponible pour l'addition de l'électrophile. Un seul état de transition chaise **O** est obtenu conduisant à son autre conformère **P** plus stable dans lequel R^1 , R^3 et l'aryle sont tous en position équatoriales. Dans le cas où la tension allylique n'est pas prise en compte, l'attaque sur l'électrophile est possible selon deux voies. Dans la première (a), l'attaque de la face β conduit à un état de transition chaise **R** où le groupe R^3 se retrouve en position axiale. Le produit ainsi obtenu est le produit minoritaire puisque la face β est encombrée par l'aryle et puisque le groupe R^3 interfère avec le proton H_{3ax} . L'attaque selon la voie b semble la plus probable car la face α est plus disponible. Même si

l'intermédiaire obtenu **Q** est un état de transition bateau, aucune interactions 1,3 diaxiales n'est observées. Par interconversion en forme chaise, on retrouve là encore la structure **P** du produit majoritaire isolé.

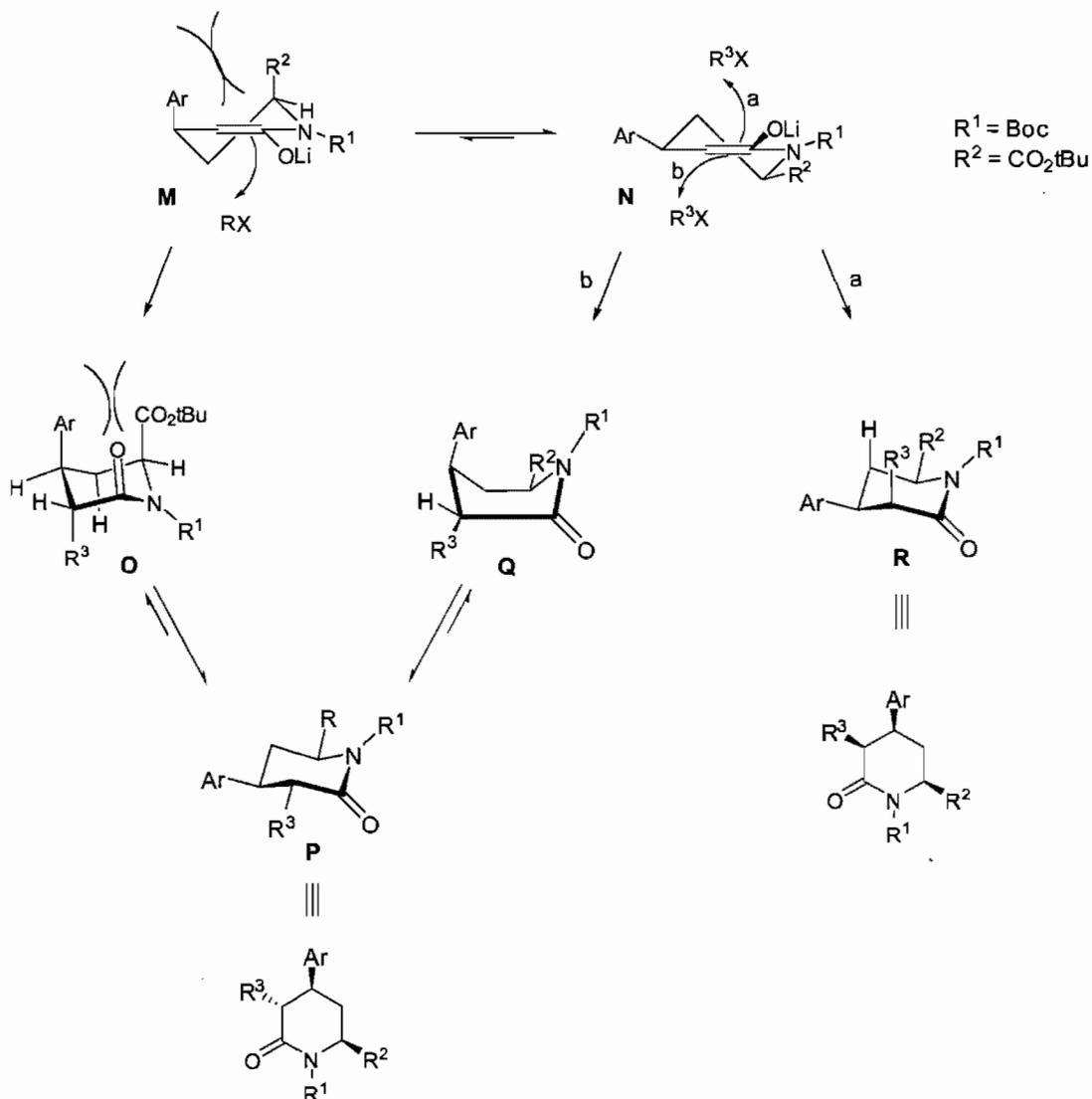


Schéma 29 : Rationalisation de la stéréochimie obtenue lors de l'énolisation.

La résonance magnétique nucléaire (RMN) corrobore nos conclusions.

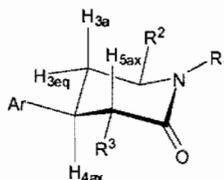
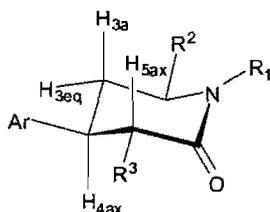


Figure 32 : Nomenclature employée pour les protons de **P**.

En effet, si la structure de notre composé est celle de Figure 32, alors nous devrions observer les constantes de couplages décrites dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Constantes de couplage 3J théoriques et observées au niveau des stéréocentres créés.



	3J théorique (Hz)	3J observée (Hz)
H _{4ax} -H _{3ax}	11.8	11.8
H _{4ax} -H _{5ax}	11.8	11.8
H _{4ax} -H _{3eq}	3.9	3.7

Les constantes $^3J_{H_{4ax}-H_{3ax}}$ et $^3J_{H_{4ax}-H_{5ax}}$ étant identiques le signal de H_{4ax} devrait sortir sous forme d'un triplet dédoublé ce qui correspond au signal observé. Si le groupement R³ avait été en axial, on aurait alors observé un couplage $^3J_{H_{ax}-H_{eq}}$ plutôt que qu'un couplage $^3J_{H_{ax}-H_{ax}}$ ce qui n'est pas le cas ici. Ainsi, le groupe R³ est bien en position équatoriale.

Remarque : l'attribution des protons a été possible par l'analyse des RMN ¹H, ¹³C, DEPT, COSY et HMQC, les valeurs théoriques sont données par la méthode de Karplus.⁹⁵

Malheureusement, le composé **104** n'étant pas cristallin, nous n'avons pas la possibilité d'appuyer nos propos sur une structure par diffraction X.

2.4. Conclusion

Nous avons pu développer une nouvelle méthode de synthèse d'acides oxopipécoliques polysubstitués à partir de l'acide aspartique de façon rapide et avec en général d'excellents rendements et diastéréosélectivités. Les substrats obtenus peuvent être utilisés comme de nouveaux intermédiaires clefs pour la formation de molécules naturelles ou pour la création de nouveaux composés thérapeutiques. Un article est actuellement en cours de rédaction pour une future publication.

PARTIE 3 :
Partie expérimentale

1. Notes générales

1.1. Généralités

Les réactions effectuées en conditions anhydres sont effectuées sous atmosphère d'argon en utilisant de la verrerie, des seringues de verre et des aiguilles préalablement séchées à l'étuve. Le Boc-Asp-OtBu est acheté chez Novabiochem et la (*S*)-isosérine, L-naphtylalanine et la L-tyrosine sont fournis par Servier, France. Les autres produits utilisés sont disponibles chez Aldrich.

Les produits synthétisés par le Dr Julien Marin et le Dr. Sébastien Guesné ne seront pas décrits ici.

1.2. Purification des solvants

L'acétate d'éthyle, le dichlorométhane et les hexanes sont distillés avant usage. Les autres solvants de qualité spectroscopique commercialement disponible ont été utilisés sans autre purification. Pour les réactions qui requièrent des conditions anhydres, les solvants sont séchés selon les méthodes spécifiques décrites dans la littérature. Le tableau suivant montre les méthodes de séchage utilisées dans la partie expérimentale de ce texte.

Solvant	Agent desséchant
Benzène	CaH ₂
CH ₂ Cl ₂	CaH ₂ ou SDS ^{a,b}
Et ₂ O	Na/ benzophénone ou SDS ^{a,b}
THF	Na/ benzophénone ou SDS ^{a,b}
Toluène	CaH ₂ ou SDS ^{a,c}

^a. SDS (Solvent Dispensing System)

^b. Séchage par filtration sur colonne d'alumine neutre sous atmosphère d'argon

^c. Séchage par filtration sur colonne d'alumine et l'oxyde de cuivre (II) sous atmosphère d'argon

1.3. Chromatographie

La majorité des produits ont été purifiés par chromatographie éclair avec du gel de silice Kieselgel 60 (Merck no 9385, 200-400 mesh). Les solvants utilisés sont préalablement distillés. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été

effectuées sur des plaques de verre commerciales enduites de gel de silice (0.25 mm d'épaisseur, Merck, Kieselgel 60F₂₅₄).

Les produits possédant des chromophores absorbants dans l'ultraviolet (254 nm) sont détectés par l'emploi de lumière ultraviolette. Les plaques CCM sont généralement révélées dans le permanganate de potassium dans le cas de produits comportant des fonctions oxydables (alcènes, alcool...). Dans le cas des amines, le révélateur employé est le molybdate d'ammonium et sulfate de cérium aqueux (CAM). Dans chaque cas, les plaques sont immergées dans la solution requise puis chauffées donnant des taches jaunes dans le cas du permanganate de potassium et des taches bleues pour le CAM. Ces deux révélateurs sont préparés de la manière suivante :

Solution de permanganate de potassium: 3 g de KMnO_4 sont dissout dans 300 mL d'eau auxquels sont ajoutés 20 g de K_2CO_3 .

Molybdate d'ammonium et sulfate de cérium aqueux: 25 g de $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ et 10 g de sulfate de cérium, CeSO_4 , sont dissouts dans une solution d'acide sulfurique concentré-eau (1:9, 1 L).

1.4. Instrumentation

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été acquis sur des appareils Bruker (AV ou AMX) 300 et 400 MHz pour les protons (^1H) et 75 et 100 MHz pour les carbones (^{13}C). Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) selon l'échelle δ et référés au solvant utilisé (7.27 ppm pour le CDCl_3 , 4.80 ppm pour le D_2O , 3.30 ppm pour CD_3OD et 2.50 pour le DMSO). Les valeurs de constantes de couplage J sont exprimées en Hertz (Hz). La multiplicité des signaux est décrite selon le symbolisme suivant:

s : Singulet	t : Triplet
d : Doublet	q : Quadruplet
dd : Doublet dédoublé	m : Multiplet

Les points de fusion ont été mesurés sur un Büchi B-540 et n'ont pas été corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés grâce à un polarimètre Perkin-Elmer 241 pour la raie D du sodium (589 nm) à température pièce (25 °C). Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés avec un spectrophotomètre FTIR Pergamon 1000. Les échantillons étaient soit mélangés à du KBr et moulés en forme de pastille pour les solides ou déposés sur une pastille de NaCl. Seules les bandes intenses et/ou significatives sont listées.

Les spectres de masse à haute résolution ont été enregistrés en mode positif avec un spectromètre LC-MSD-Tof de Agilent technologies par la technique d'ionisation par électrospray. Les spectres de masse à basse résolution ont été enregistrés en mode positif avec un spectromètre Surveyor MSQ de Thermo Finnigan en utilisant la technique d'ionisation par électrospray.

La diffraction par rayons X a été effectuée par le Dr. Michel Simard avec un diffractomètre Nonium CAD-4;

1.5. Nomenclature

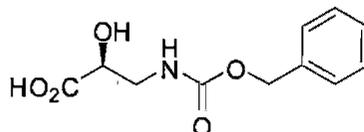
La nomenclature a été déterminée par le logiciel ChemDraw Ultra 10.0 et traduit selon Panico R. et Richer J.-C. *Nomenclature UICPA des composés organiques*; Union internationale de chimie pure et appliquée. Commission de nomenclature de chimie organique, Paris : Masson, 1994.

2. Partie expérimentale de la partie 1

Remarque : lorsque le point de fusion n'est pas indiqué pour les solides cela signifie qu'ils se décomposent lors de la mesure.

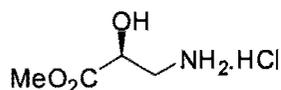
Synthèse des produits précurseurs :

Acide (*S*)-3-(benzyloxycarbonylamino)-2-hydroxypropanoïque (**24**):

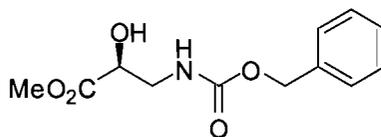


À une solution de la (*S*)-isosérine **17** (2.5 g, 24 mmol) dans une solution aqueuse 1M de NaOH (52.8 ml, 53 mmol) à 0°C est ajouté goutte à goutte du chloroformate de benzyle (4 ml, 29 mmol). L'émulsion obtenue est agitée pendant 16 h à température pièce avant d'être lavée trois fois par de l'éther. La phase aqueuse est alors acidifiée à 0°C avec du HCl 2N jusqu'à un pH de 2. La phase aqueuse est alors extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyl. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner le produit **24** sous forme d'un solide blanc (5.2 g, 91%). Les données spectroscopiques sont en accord avec celles décrites dans la littérature.⁹⁶

Chlorhydrate de (*S*)-3-amino-2-hydroxypropanoate de méthyle (**22**):

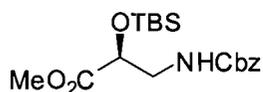


À une solution de la (*S*)-isosérine **17** (2.11 g, 20 mmol) dans du méthanol fraîchement distillé (40 mL) à 0°C est ajouté goutte à goutte du SOCl₂ (6 mL, 81 mmol). Le mélange est agité à TA pendant 16 h puis évaporé sous pression réduite et coévaporé avec du CCl₄. Le produit **22** est obtenu sous forme d'un solide blanc (3.14 g, quantitatif). Les données spectroscopiques sont en accord avec celles décrites dans la littérature.⁹⁷

(S)-3-(Benzyloxycarbonylamino)-2-hydroxypropanoate de méthyle (23):**Méthode 1 :**

À une solution de **22** (3.14 g, 20 mmol) dans le MeOH (40 ml) fraîchement distillé à 0°C sont ajoutés de l'Et₃N (8.7 mL, 62 mmol) puis du chloroformate de benzyloxy (3,4 ml, 24.1 mmol) en goutte à goutte. L'émulsion obtenue est agitée à 0°C pendant 20 min puis pendant 16 h à température pièce avant que le solvant soit éliminé sous pression réduite. Le résidu est dissout dans de l'EtOAc pour être lavée avec de l'eau, une solution saturée de NaHCO₃ puis une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner le produit **23** sous forme d'une huile incolore (3.94 g, 77%). Les données spectrographiques sont en accord avec la littérature⁹⁸.

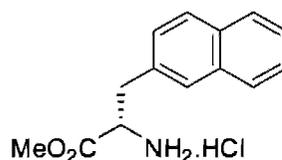
Méthode 2 : À une solution de **24** (5.02 g, 21 mmol) dans du méthanol fraîchement distillé (42 mL) à 0°C est ajouté goutte à goutte du TMSCHN₂ 2M dans l'éther (21 mL, 42 mmol). Lorsque la couleur jaune persiste, l'excès de TMSCHN₂ est détruit par de l'acide acétique. La solution incolore est alors concentrée sous pression réduite et l'excès d'acide acétique est éliminé par plusieurs co-évaporation avec de l'hexane. Le produit **23** est obtenu sous forme d'un solide blanc (5.32 g, quantitatif).

(S)-3-(Benzyloxycarbonylamino)-2-(tert-butyldiméthylsilyloxy)propanoate de méthyle (16):

À une solution de **23** (1.90 g, 7.6 mmol) dans le CH₂Cl₂ (40 ml) est ajouté de l'imidazole (2 g, 30 mmol). Lorsque ce dernier est entièrement dissout, TBDMSCl (2.28 g, 15.1 mmol) est ajouté, un précipité blanc apparait, puis du DMAP (50 mg, 0.4 mmol) est ajouté. Le mélange est agité à TA pendant 16 h. Du DBU (3 ml, 20 mmol) est alors ajouté en une seule portion à 0°C. La phase organique est lavée avec

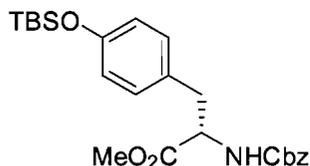
une solution 1M de NaHCO₃ saturée puis avec une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair avec un système d'élution de 20% d'acétate d'éthyle dans l'hexane. Le produit **16** est alors obtenu sous forme d'une huile incolore (2.16 g, 77%); $[\alpha]_D^{20}$ -12.8° (*c* 1.4, CHCl₃); IR (NaCl) 3360, 2953, 1732, 1516, 1254, 1142, 1004, 838, 780 cm⁻¹; ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.36-7.31 (m, 5H), 5.11 (d, 1H, *J*=12.0), 5.10 (bs, 1H), 5.08 (d, 1H, *J*=12.0), 4.32 (dd, 1H, *J* = 4.0, 4.0), 3.71 (s, 3H), 3.57-3.42 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.06 (s, 3H); ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.2, 156.4, 136.5, 128.6, 128.4, 128.3, 71.0, 67.0, 52.2, 44.9, 25.7, 18.4, -4.9, -5.3. SMHR: C₁₈H₂₉NO₅Si, Calculé: 367.18150; trouvé: 368.18825 [M+H⁺].

Chlorhydrate de (*S*)-2-amino-3-(naphthalèn-2-yl)propanoate de méthyle 5 noté HCl·H-Nal-OMe (126):



À une solution de la 3-(2-naphtyl)-L-alanine (3.45 g, 16 mmol) dans le MeOH (32 ml) à 0°C est ajouté goutte à goutte du TMSCl (10 ml, 79 mmol). La réaction est agitée à température pièce pendant 16 h et la mixture est concentrée sous pression réduite. Le produit **126** est obtenu sous forme d'un solide beige (1.30 g, quantitatif). $[\alpha]_D^{20}$ +38.3 (*c* 2.5, CHCl₃); IR (KBr) 3343, 2954, 1729, 1713, 838 cm⁻¹; ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.30-7.38 (m,5H), 6.92-6.95 (m, 2H), 6.72-6.75 , 5.19 (d, 1H, *J* = 8.4), 5.10 (d, 1H, *J* = 12.4), 5.08 (d, 1H, *J* = 12.4), 4.61 (dd, 1H, *J* = 6.0, 14.0), 3.70 (s, 3H), 3.03 (m, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.18 (s, 6H); ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 172.2, 155.7, 154.9, 136.4, 130.3, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 120.3, 67.0, 55.0, 52.4, 37.6, 25.8, 18.3, -4.3.

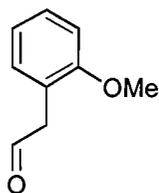
(S)-2-(Benzyloxycarbonylamino)-3-(4-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)phényle) propanoate de méthyle 8 noté Cbz-Tyr(TBS)-OMe (127):



À une solution de Cbz-Tyr(OH)-OMe (6.57 g, 20 mmol) dans l'acétonitrile (40 ml) à 0°C est ajouté du TBSCl (6.9 ml, 40 mmol). Le mélange est agité à 0°C jusqu'à la dissolution complète du TBSCl. Du DBU (3 ml, 20 mmol) est alors ajouté en une seule portion à 0°C. Le mélange est agité à 0°C et suivi par CCM (hexanes:EtOAc, 7:3). La réaction est en général complétée au bout de 5h. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est dissout dans de l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec de l'eau puis avec une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair avec un système d'élution de 10% d'acétate d'éthyle dans l'hexane. Le produit **127** est alors obtenu sous forme d'une huile incolore (7.4 g, 84%) correspondant aux données spectroscopiques de la littérature.⁹⁹

Synthèse des aldéhydes nécessaires pour l'amination réductrice :

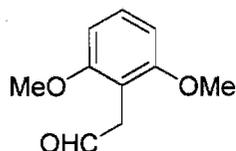
2-(2-Méthoxyphényl)acétaldéhyde (25):



À une solution du 2-(2-méthoxyphényl)éthanol (724 µl, 5 mmol) dans le CH₂Cl₂ (20 ml) est ajouté du périodinane de Dess-Martin (2.58 g, 6 mmol) en une seule portion. Après 1.5 h sous agitation à TA, de l'éther (100 mL) est ajouté. Le précipité obtenu est alors filtré. Le filtrat est versé dans une solution saturée de NaHCO₃ (100 mL) et du thiosulfate de sodium pentahydrate (5.1 ml, 35.5 mmol) dissout dans 100 mL

d'eau. Ce mélange est agité pendant 30 min à TA puis la phase organique est isolée. La phase aqueuse est réextraite avec de l'éther. Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution saturée de NaCl puis séchée sur MgSO₄. Après filtration et évaporation sous pression réduite, une huile jaune est obtenue (721 mg, 95%); IR (NaCl) 3494, 3430, 3000, 2948, 2835, 2727, 1823, 1723, 1611, 1592, 1504, 1464, 1283, 1225 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm 9.67 (s, 1H), 7.33-7.24 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 6.99-6.87 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.64 (d, 2H, *J* = 2.0 Hz) ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 199.5, 157.0, 130.7, 128.4, 120.7, 120.2, 109.9, 54.7, 44.8.

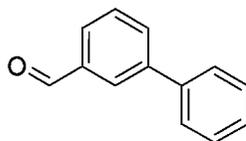
2-(2,6-Diméthoxyphényl)acétaldéhyde (26):



À une solution de 1,3-diméthoxybenzène (5 ml, 39 mmol) dans du cyclohexane anhydre (80 ml) à 0°C est ajouté goutte à goutte du n-Butyle lithium 2.5 M dans l'hexane (21.3 ml, 47 mmol). Le mélange est porté au reflux pendant 1,5hr puis refroidit à TA. Le diéthyle acétal du bromoacétaldéhyde (5.7 ml, 37 mmol) est alors ajouté goutte à goutte et à nouveau porté au reflux pendant 1.5 h. Après refroidissement, du CH₂Cl₂ et une solution 1N de NaHCO₃ est ajouté. LA phase organique est isolée puis lavée avec une solution 1N de HCl puis avec une solution saturée de NaCl puis séchée sur MgSO₄. Après filtration et évaporation sous pression réduite, une huile est obtenue. Cette dernière est alors purifiée par chromatographie flash avec un système d'élution de 8:2 Hex:EtOAc donnant une huile jaune (1.92 g, 27%) dont les données spectrographiques correspondent à la littérature.³⁵

***trans*-(Cy₂NH)₂Pd(OAc)₂ nommé (DAPCy) (32):**

À une solution de Pd(OAc)₂ (123 mg, 0.55 mmol) dans le dioxane (5 mL) à TA est ajouté goutte à goutte du Cy₂NH (200 mg, 1.1 mmol). Le mélange est agité pendant 3h. Le précipité jaune qui apparait est isolé en évaporant sous pression réduite. Il est ensuite recristallisé dans le système CH₂Cl₂/Hexane donnant un solide jaune (170 mg, 55%) correspondant aux données spectroscopiques de la littérature.³⁶

Biphényl-3-carbaldéhyde (27):

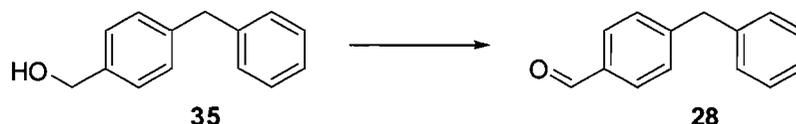
À une solution de DAPCy **32** (56 mg, 0.1 mmol) dans EtOH (13 mL) est ajouté du 3-bromobenzaldéhyde (777 mg, 4.2 mmol), de l'acide phénylboronique (768 mg, 6.3 mmol) et du K_3PO_4 (1.79 g, 8.4 mmol). Le mélange est agité pendant 6 h. De l'acétate d'éthyle est ajouté et la phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair avec un système d'élution de 2 :1 EtOAc/ $CHCl_3$. Le produit **27** est alors obtenu sous forme d'une huile jaune (344 mg, 45%) correspondant aux données spectroscopiques de la littérature.³⁶

Acide *p*-benzylbenzoïque (34):

À une solution d'acide *para*-benzoylbenzoïque (995 mg, 4.4 mmol) dans le glycol triéthylène (20 mL) sont ajoutés du NaOH préalablement réduit en poudre fine (701 mg, 19.5 mmol) et de l'hydrazine aqueuse à 65% (700 μ L, 9.4 mmol). Le mélange est chauffé à 110°C pendant 8h puis à 210°C pendant 10 h. Le mélange est refroidi à TA puis dilué avec de l'eau jusqu'à l'obtention d'une seule phase. La solution est lavée deux fois avec de l'éther puis acidifié avec HCl à 0°C donnant des cristaux blancs (725 mg, 77%) après filtration. Les données spectrographiques correspondent à la littérature.¹⁰⁰

(4-Benzylphényl)méthanol (35):

À une solution de **34** (608 mg, 2.9 mmol) dans l'éther (30 mL) à 0°C est ajouté goutte à goutte une solution 2M de LiAlH₄ dans le THF (3 ml, 6 mmol). La solution est ramenée à TA puis est portée au reflux pendant 16 h. La solution est refroidie à TA et traitée précautionneusement avec de l'eau froide et diluée avec de l'éther. La phase organique est lavée deux fois avec une solution de 10% de H₂SO₄. Les phases aqueuses acides sont réunies et réextraites avec de l'éther. L'ensemble des phases organiques est lavé avec une solution de 10% de NaHCO₃. La phase aqueuse basique est alors lavée à son tour par de l'éther. Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution saturée de NaCl puis séchée sur MgSO₄. Après filtration et évaporation sous pression réduite, une huile incolore (509 mg, 90%) est isolée. Les données spectrographiques correspondent à la littérature.¹⁰⁰

***p*-Benzylbenzaldéhyde (28):**

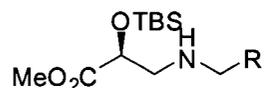
À une solution de chlorure d'oxalyde (235 µl, 2.7 mmol) dans le CH₂Cl₂ (6 mL) à -78°C est ajouté goutte à goutte du DMSO (380 µl, 5.3 mmol), dissout dans 1 mL de CH₂Cl₂. Après 5 min d'agitation, le composé **35** (481 mg, 2.4 mmol) dissout dans 2 mL d'une mélange 1:1 de DCM:DMSO est ajouté goutte à goutte à -78°C. Le mélange est agité pendant puis 30 min puis de l'Et₃N (1.7 mL, 12.1 mmol) est ajouté goutte à goutte pour maintenir une température en dessous de -60°C. Le mélange est alors ramené à TA puis versé dans de l'eau glacée (20 mL). La phase aqueuse est extraite deux fois par du CH₂Cl₂. Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution saturée de NaCl puis séchée sur MgSO₄. Après filtration et évaporation sous pression réduite, une huile incolore est obtenue. Cette dernière est alors purifié par chromatographie flash avec un système d'élution de 7:3 Hex:EtOAc donnant une huile incolore (416 mg, 87%) ; IR (NaCl) 3025, 2839, 1693, 1601, 1428 cm⁻¹; ¹H

(400 MHz, CDCl₃) 9.97 (s, 1H), 7.81 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz) 7.39-7.30 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 3H), 4.06 (s, 2H); ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 191.0, 147.5, 139.0, 133.8, 129.1, 128.7, 128.1, 127.8, 125.7, 41.2.

Méthode A : méthode générale pour l'amination réductrice à partir de la (*S*)-isosérine non protégée.

À une solution de l'aldéhyde (1 eq) dans l'éthanol (0.4 M) est ajoutée une solution de la (*S*)-isosérine (2 eq) dans l'eau (même quantité que l'éthanol) contenant KOH (1 eq). La solution est agitée pendant 1 h avant d'ajouter du NaBH₄ (1 eq) dissout dans de l'eau (0.1 M). La solution est agitée pendant 1 h et suivie par spectrométrie de masse. Lorsque la réaction est terminée, l'éthanol est évaporé sous pression réduite et de l'eau est ajoutée. La solution est alors lyophilisée. Au résidu obtenu est ajouté du méthanol. La suspension est refroidie à 0°C et un large excès de SOCl₂ est ajouté. La solution est agitée pendant 16 h à température pièce. Le solvant est évaporé et l'excès de chlorure de thionyle est éliminé par plusieurs co-évaporation avec du CCl₄. Le résidu obtenu est redissout dans de l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec une solution saturée de NaHCO₃, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est alors purifié par chromatographie éclair selon le système d'élution indiqué.

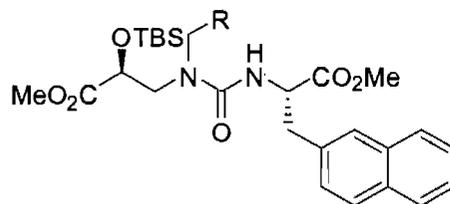
Méthode B : méthode générale pour l'amination réductrice à partir de la (*S*)-isosérine protégée.



À une solution de **17** (1 eq) dans le méthanol (0.5 M) sous argon est ajouté du Pd/C 10% (20% m/m). La solution est agitée sous une atmosphère d'hydrogène jusqu'à la disparition complète du produit **17** sur CCM (Hexane:EtOAc, 1:1). La réaction est généralement finie après 2h. La solution est filtrée sur une couche de Célite et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le produit est obtenu quantitativement sous forme d'une huile incolore qui doit être rapidement utilisé. L'amine primaire obtenue

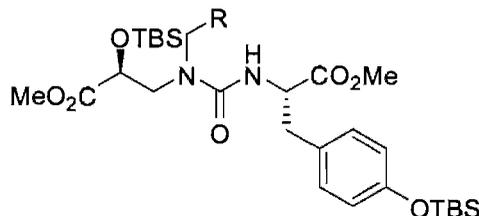
est dissoute dans du CH_2Cl_2 (0.2 M) à laquelle est ajoutée du MgSO_4 (3 eq). Après 5 min d'agitation, l'aldéhyde adéquat (1 eq) et de la triéthylamine (1 eq) sont ajoutés. Après 30 min d'agitation, du $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3 eq) est ajouté. La réaction est suivie par spectrométrie de masse. La réaction est généralement terminée au bout de 2h. La mixture est alors versée dans un mélange de H_2O / sel de Rochelle sat. / NaHCO_3 sat. (1/1/1, 30 mL) et de 10 mL de DCM. Lorsque le dégagement gazeux est terminé (environ 30 min), la phase organique est isolée. La phase aqueuse est réextraite trois fois avec de l'acétate d'éthyl. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **15** est alors purifié par chromatographie éclair selon les conditions d'élution indiquées.

Méthode C : méthode générale pour la formation de l'urée avec le HCl·H-Nal-OMe.



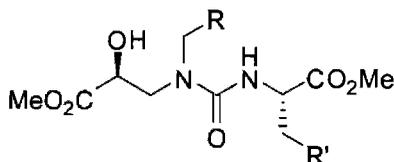
À une suspension de $\text{HCl}\cdot\text{H-Nal-OMe}$ **122** (1.05 eq) dans le tétrahydrofurane (0.01 M) sont ajoutés de l'imidazole (1.1 eq) du carbodiimidazole (1.2 eq). La suspension est agitée pendant 1 h à température pièce avant d'ajouter l'amine (1 eq) préalablement dissoute dans du tétrahydrofurane (0.05 M). La solution est agitée à reflux jusqu'à la disparition complète de l'amine. Le solvant est évaporé sous pression pour être remplacé par de l'acétate d'éthyl. La phase organique est lavée par de l'eau et une solution saturée de NaCl , séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut **37a** est alors purifié par chromatographie éclair selon le système d'élution indiqué.

Méthode D : méthode générale pour la formation de l'urée avec le Cbz-L-Tyr(TBS)-OMe.



À une solution de **15** (1.05 eq) dans le méthanol (0.1 M) est ajouté sous argon du Pd/C 10% (10% m/m). La suspension est alors agitée à température pièce sous une atmosphère d'hydrogène jusqu'à la disparition complète du produit de départ (environ 2h). La mixture est ensuite filtrée sur une couche de Célite. Le filtrat est évaporé sous pression réduite. À une solution du résidu obtenu dans le tétrahydrofurane (0.01 M) sont ajoutés de l'imidazole (1.1 eq) du carbodiimidazole (1.2 eq). La suspension est agitée pendant 1 h à température pièce avant d'ajouter l'amine (1 eq) préalablement dissoute dans du tétrahydrofurane (0.05 M). La solution est agitée à reflux jusqu'à la disparition complète de l'amine. Le solvant est évaporé sous pression pour être remplacé par de l'acétate d'éthyl. La phase organique est lavée par de l'eau et une solution saturée de NaCl, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut **37b** est alors purifié par chromatographie éclair selon le système d'élution indiqué.

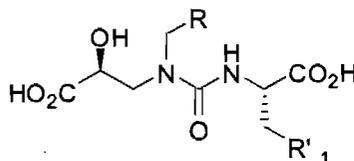
Méthode E : méthode générale pour la déprotection de l'alcool di-*tert*-butyle diméthylsilylé :



À une solution de l'urée **37a** ou **37b** (1 eq) dans le tétrahydrofurane (0.2 M) sont ajoutés goutte à goutte de l'acide acétique (5.5 eq) et une solution de TBAF 1M dans le THF (5 eq). La réaction est agitée à température pièce et suivie par CCM. La réaction est généralement finie au bout de 20 min. De l'eau est ajoutée à la mixture et la phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyl. Les phases

organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut **38** est alors purifié par chromatographie éclair selon le système d'élution indiqué.

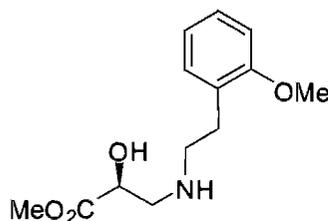
Méthode F : méthode générale pour l'hydrolyse des deux esters méthyliques



À une solution du diester **38** (1 eq) dans un mélange THF/H₂O/MeOH 5:4:1 à 0°C est ajouté LiOH·H₂O (5 eq). La solution est agitée à 0°C jusqu'à disparition complète du diester (environ 2h). La solution est alors acidifiée à 0°C jusqu'à pH 3 avec HCl 1N avant d'être extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyl. Les phases organiques combinées sont alors séchées sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est dissout dans un minimum d'acétonitrile et d'eau pour être lyophilisé pendant 16 h. Le produit brut **14** est alors purifié par HPLC préparatrice.

Intermédiaires synthétisés selon la méthode A:

(*S*)-2-Hydroxy-3-(2-méthoxyphénylamino)propanoate de méthyle (**128**):

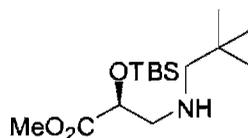


A partir de la (*S*)-isosérine (929 g, 8.8 mmol) est obtenu le produit **128** (359 mg, 32%) sous forme d'une gomme jaunâtre; purification par chromatographie éclair (éluant : 5/5 hexane/EtOAc puis 100% EtOAc); $[\alpha]_D +4.46^\circ$ (*c* 0.91, CHCl₃); IR (NaCl) 3199, 3016, 2955, 2837, 2446, 1743, 1639, 1601, 1588, 1494, 1464, 1439, 1289, 1245, 1216, 1122, 1029 cm⁻¹; ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.22-7.14 (m, 1H), 6.87 (dd, 1H, *J* = 7.3, 1.6 Hz), 6.79 (dt, 1H, *J* = 7.4, 7.4, 0.7 Hz), 6.67 (d, 1H, *J* = 8.2

Hz), 5.68 (bs, 1H), 4.60 (dd, 1H, $J = 13.5, 5.8$ Hz), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.24 (dd, 1H, $J = 14.8, 6.2$ Hz), 3.12-2.80 (m, 5H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 171.9, 156.6, 129.7, 127.2, 125.5, 119.7, 109.4, 67.1, 54.4, 51.7, 49.9, 47.8, 28.2.

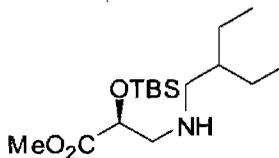
Intermédiaires synthétisés selon la méthode B:

(S)-2-(Tert-butyldiméthylsilyloxy)-3-(néopentylamino)propanoate de méthyle (129):



A partir du composé **16** (740 mg, 2 mmol) est obtenu le produit **129** (506 mg, 83%) sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_D -39.2^\circ$ (c 1.2, CHCl_3); IR (NaCl) 3344, 2953, 2859, 1759, 1472, 1362, 1257, 1144, 837 cm^{-1} ; ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.25-4.99 (m, 1H), 4.38 (dd, 1H $J = 6.6, 4.8$ Hz), 3.72 (s, 3H), 3.01-2.75 (m, 2H), 2.34 (dd, 2H, $J = 32.0, 11.2$ Hz), 0.91 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.26--0.08 (s, 6H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 172.2, 71.1, 61.2, 53.8, 50.8, 30.9, 27.0, 25.0, 17.5, -5.6, -6.1, MS (MH^+) 304,4.

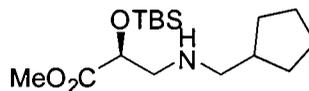
(S)-2-(Tert-butyldiméthylsilyloxy)-3-(2-éthylbutylamino)propanoate de méthyle (130):



A partir du composé **16** (1.313 g, 3.57 mmol) est obtenu le produit **130** (327 mg, 57%) sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_D -23.4^\circ$ (c 1, CHCl_3); IR (NaCl) 3342, 2957, 2858, 1759, 1463, 1361, 1256, 1201, 1143, 1005, 939, 837 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.27 (dd, 1 H, $J = 6.5, 4.6$ Hz), 3.62 (s, 3 H), 2.84-2.71 (m, 2 H), 2.40 (dq, 2 H, $J = 11.8, 11.8, 11.7, 5.4$ Hz), 1.28-1.15 (m, 5 H), 0.90-0.80 s, 9 H), 0.79-

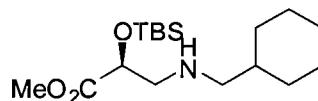
0.72 (m, 6 H), 0.09-0.00 (m, 3 H), 0.00--0.10 (m, 3 H); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 172.1, 70.6, 52.5, 51.1, 50.6, 39.6, 24.5, 22.7, 17.1, 9.8, 9.6, LCMS (M/Z) $[\text{M}+\text{H}^+]$ 318.6.

(S)-2-(Tert-butyldiméthylsilyloxy)-3-(cyclopentylméthylamino)propanoate de méthyle (131):



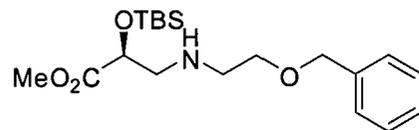
A partir du composé **16** (551 mg, 1.5 mmol) est obtenu le produit **131** (271 mg, 58%) sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_{\text{D}} -28.3^\circ$ (c 1, CHCl_3); IR (sec) 3338, 2952, 2858, 1759, 1463, 1389, 1361, 1253, 1203, 1144, 1005, 963, 938, 837 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 5.42 (bs, 1H), 4.38 (dd, 1H, $J = 7.1, 4.3$ Hz), 3.62 (s, 3H), 2.87 (ddd, 2H, $J = 19.4, 12.2, 5.7$ Hz), 2.63-2.43 (m, 2H), 2.06-1.92 (m, 1H), 1.78-1.64 (m, 2H), 1.51-1.41 (m, 4H), 1.11-1.02 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 70.6, 54.2, 52.5, 50.9, 39.0, 29.8, 24.8, 24.3, 17.3, -5.7, -6.2; MS (MH^+) 316.3, (MNa^+) 330.2.

(S)-2-(Tert-butyldiméthylsilyloxy)-3-(cyclohexylméthylamino)propanoate de méthyle (132):



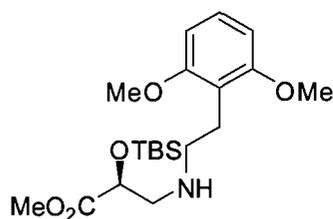
A partir du composé **16** (551 mg, 1.5 mmol) est obtenu le produit **132** (217 mg, 45%) sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_{\text{D}} -31.4^\circ$ (c 1.32, CHCl_3); IR (NaCl) 3707, 2924, 2857, 2159, 2034, 1758, 1449, 1361, 1252, 1200, 1124, 1055, 1033, 1007, 939, 835 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.31 (dd, 1H, $J = 6.3, 4.7$ Hz), 3.67 (s, 3H), 2.87-2.71 (m, 2H), 2.38 (dq, 2H, $J = 11.6, 11.6, 11.6, 6.7$ Hz), 1.73-1.55 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 1), 1.26-1.09 (s, 4), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 173.2, 71.6, 60.2, 56.2, 53.5, 51.7, 37.8, 31.5, 31.3, 31.3, 26.6, 26.0, 25.7, 22.6, 20.9, 18.2, 14.1, 14.1, -4.8, -5.3; LCMS (M/Z) $[\text{M}+\text{H}^+]$ 330.2.

(S)-3-(2-(Benzyloxy)éthylamino)-2-(tert-butyldiméthylsilyloxy)propanoate de méthyle (133):

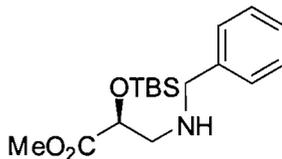


A partir du composé **16** (2.68 g, 11.5 mmol) est obtenu le produit **133** (1.63 g, 38%) sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_D -52.7^\circ$ (c 1.44, CHCl_3); IR (sec) 3337, 3030, 2952, 2887, 2857, 1757, 1496, 1454, 1389, 1361, 1254, 1203, 1143, 1027, 1006, 970, 838 cm^{-1} ; ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.20 (m, 5H), 4.42 (s, 2H), 4.29 (dd, 1H, $J = 6.6, 4.5$ Hz), 3.65 (s, 3H), 3.49 (t, 2H, $J = 5.2, 5.2$ Hz), 2.90-2.79 (m, 2H), 2.79-2.67 (m, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), -0.01 (s, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 172.5, 137.8, 127.7, 127.3, 127.2, 127.1, 127.0, 126.9, 77.3, 77.0, 76.9, 76.4, 72.5, 71.3, 71.2, 69.0, 52.8, 51.2, 48.5, 25.2, 17.7, -5.4, -5.9; LCMS (M/Z) $[\text{M}+\text{H}^+]$ 368.2.

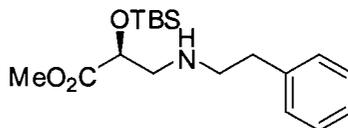
(S)- 2-(Tert-butyldiméthylsilyloxy)-3-(2,6-diméthoxyphénéthylamino)propanoate de méthyle (134):



A partir du composé **16** (1.52 g, 4.1 mmol) est obtenu le produit **134** (740 mg, 45%) sous forme d'une huile jaune; $[\alpha]_D -60.9^\circ$ (c 1.73, CHCl_3); IR (NaCl) 3336, 2896, 2856, 1756, 1595, 1473, 1361, 1257, 1195, 1121, 1041, 1006, 938, 837 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.09 (t, 1H, $J = 8.3, 8.3$ Hz), 6.49 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 4.34 (dd, 1H, $J = 7.1, 4.5$ Hz), 3.76 (s, 6H), 3.68 (s, 3H), 2.90-2.70 (m, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 173.1, 158.2, 126.7, 116.0, 103.2, 71.2, 55.3, 53.0, 51.5, 48.1, 25.4, 23.3, 18.0, -5.2, -5.6.

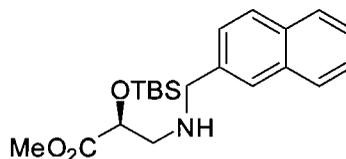
(S)- 3-(Benzylamino)-2-(tert-butyldiméthylsilyloxy)propanoate de méthyle (135):

A partir du composé **16** (749 mg, 2 mmol) est obtenu le produit **135** (274 mg, 83%) sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_D -39.6^\circ$ (c 1.2, CHCl_3); IR (NaCl) 3501, 3336, 3028, 2952, 2857, 1757, 1604, 1462, 1361, 1252, 1199, 1142, 837 cm^{-1} ; ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.28-7.16 (m, 5H), 4.32 (dd, 1H, $J = 5.8, 4.6$ Hz), 3.82 (q, 2H, $J = 13.5$ Hz), 3.65 (s, 3H), 2.91 (dddd, $J = 10.6, 10.6, 4.5, 3.1$ Hz, 2H), 1.95 (bs, 1H), 0.88-0.83 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 172.3, 139.3, 127.6, 127.5, 127.1, 126.5, 126.1, 76.6, 76.5, 76.3, 76.0, 71.0, 24.9, 17.5, -5.6, -6.1, LCMS (M/Z) $[\text{M}+\text{H}^+]$ 324,1.

(S)-2-(Tert-butyldiméthylsilyloxy)-3-(phénéthylamino)propanoate de méthyle (136):

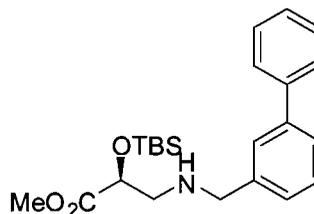
A partir du composé **16** (1 g, 2.7 mmol) est obtenu le produit **136** (211 mg, 45%) sous forme d'une huile incolore, $[\alpha]_D -21.5^\circ$ (c 0.98, CHCl_3); IR (NaCl) 3325, 3027, 2952, 2857, 1758, 1663, 1256, 1203, 1144, 837 cm^{-1} ; ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.33-7.11 (m, 5H), 4.32 (dd, 1H, $J = 6.8, 4.4$ Hz), 3.68 (s, 3H), 3.02-2.66 (m, 6H), 1.69 (bs, 1H), 0.82 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), -0.05 (s, 3H); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 170.6, 137.3, 126.1, 125.9, 123.6, 74.9, 74.6, 74.2, 69.1, 50.7, 49.3, 48.2, 33.8, 23.1, 15.7, -7.4, -7.9; LCMS (m/z) $[\text{M}+\text{H}^+]$ 338.7.

(S)-2-(Tert-butyldiméthylsilyloxy)-3-(naphthalèn-2-ylméthylamino)propanoate de méthyle (137):



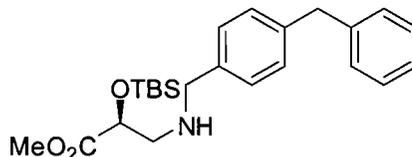
A partir du composé **16** (1 g, 2.74 mmol) est obtenu le produit **137** (481 mg, 95%) sous forme d'une huile jaune, $[\alpha]_D -32.4^\circ$ (c 1.1, CHCl_3); IR (NaCl) 3343, 3055, 2952, 2856, 2254, 1920, 1756, 1602, 1508, 1462, 1361, 1251, 1200, 1142, 1047, 838 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.75 (m, 4 H), 7.45-7.32 (m, 3 H), 4.39 (t, 1 H, $J = 5.1, 5.1$ Hz), 4.02-3.87 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 2.97-2.84 (m, 2 H), 0.93-0.87 (s, 9 H), 0.14-0.09 (s, 3 H), 0.10-0.03 (s, 3 H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 172.3, 137.0, 132.7, 131.9, 127.2, 126.9, 126.9, 125.6, 125.5, 125.2, 124.7, 71.1, 52.6, 51.8, 51.0, 25.0, 17.6; LCMS (M/Z) $[\text{M}+\text{H}^+]$ 374.2.

(S)-3-(Biphényl-3-ylméthylamino)-2-(tert-butyldiméthylsilyloxy)propanoate de méthyle (138):



A partir du composé **16** (1.316 g, 3.6 mmol) est obtenu le produit **138** (404 mg, 60%) sous forme d'une huile jaune; $[\alpha]_D -53.4^\circ$ (c 1.4, CHCl_3); IR (NaCl) 3344, 2952, 2856, 1756, 1599, 1462, 1361, 1256, 1142, 1004 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.64-7.53 (m, 3H), 7.50-7.28 (m, 6H), 4.41 (t, 1H, $J = 5.1, 5.1$ Hz), 3.89 (q, 2H, $J = 13.6, 13.6, 13.6$ Hz), 3.70 (s, 3H), 3.03-2.92 (m, 2H), 2.12 (bs, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.07 (s, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 172.9, 141.0, 140.9, 140.3, 128.5, 128.4, 126.9, 126.9, 126.6, 126.4, 125.5, 77.2, 76.8, 76.4, 71.5, 53.0, 52.2, 51.6, 25.4, 18.0; LCMS (M/Z) $[\text{M}+\text{H}^+]$ 400.1.

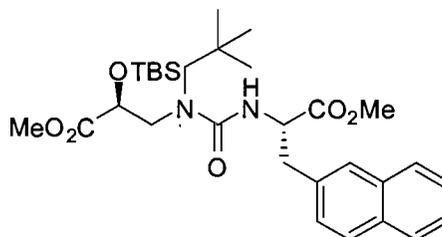
(S)-Méthyle 3-(4-benzylbenzylamino)-2-(tert-butyldiméthylsilyloxy)propanoate de méthyle (139):



A partir du composé **16** (756 mg, 2 mmol) est obtenu le produit **139** (438 mg, 53%) sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_D^{20}$ -19.5° (*c* 0.95, CHCl₃); IR (NaCl) 3338, 3026, 2952, 2856, 1949, 1756, 1602, 1512, 1494, 1462, 1361, 1256, 1200, 1141, 1020, 938, 837; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.15 (m, 9 H), 4.31 (t, 1 H, *J* = 5.2, 5.2 Hz), 3.89 (s, 2 H), 3.73 (t, 2 H, *J* = 8.6, 8.6 Hz), 3.65 (s, 3 H), 2.92-2.76 (m, 2H), 1.78 (bs, 1H), 0.87 (s, 9 H), 0.05 (s, 3 H), 0.02 (s, 3H); ¹³C (75 MHz, CDCl₃) 172.3, 140.4, 138.9, 137.1, 128.1, 128.1, 127.6, 127.2, 125.2, 76.7, 76.3, 75.9, 71.0, 59.5, 52.2, 51.7, 51.0, 40.8, 24.9, 17.5, 13.4, -5.6, -6.1; LCMS (*M/Z*) [*M*+H⁺] 414,1.

Intermédiaires synthétisés selon la méthode C ou D:

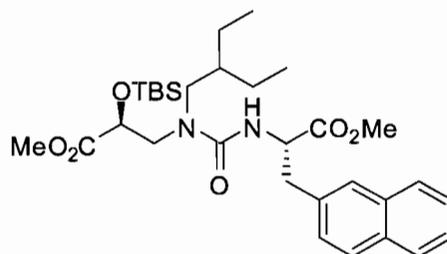
(S)-2-(Tert-butyldiméthylsilyloxy)-3-{3-[(S)-1-méthoxy-3-(naphthalèn-2-yl)-1-oxopropan-2-yl]-1-néopentyluréido}propanoate de méthyle (140):



A partir du composé **129** (495 mg, 1.6 mmol) est obtenu le produit **140** (795 mg, 87%) sous forme d'une huile jaune; $[\alpha]_D^{20}$ -24.9° (*c* 1.12, CHCl₃); IR (NaCl) 3453, 2953, 2858, 1743, 1651, 1509, 1364, 1251, 1206, 1136, 1041, 946, 838 cm⁻¹; ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.70-7.52 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H, *J* = 8.4, 1.5 Hz), 4.91 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 4.61 (q, 1H, *J* = 6.3, 6.3, 6.3 Hz), 4.52 (dd, 1H, *J* = 8.8, 3.2 Hz), 3.67 (dd, 1H, *J* = 14.4, 2.6 Hz), 3.50 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.06 (d, 2H, *J* = 6.2 Hz), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.85 (d, 1H, *J* = 15.2 Hz), 0.68 (s, 9H), 0.62

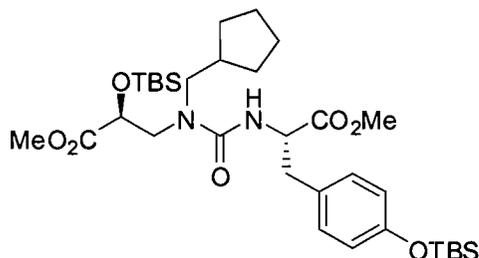
(s, 9H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 172.3, 171.8, 170.0, 156.6, 133.2, 132.7, 131.8, 127.5, 127.2, 126.9, 126.7, 126.5, 125.4, 124.9, 77.0, 70.1, 59.4, 53.8, 53.1, 51.2, 51.0, 37.7, 33.3, 27.3, 24.8, 20.1, 17.3, 13.4, -6.1, -6.2, LCMS (M/Z) $[\text{M}+\text{H}^+]$ 559.3, $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 581.3.

(S)-2-(Tert-butyldiméthylsilyloxy)-3-{1-(2-éthylbutyl)-3-[(S)-1-méthoxy-3-(naphthalèn-2-yl)-1-oxopropan-2-yl]uréido}propanoate de méthyle (141):



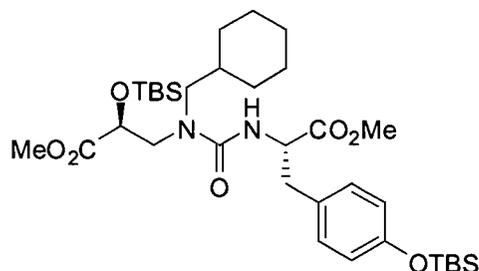
A partir du composé **130** (351 mg, 1.1 mmol) est obtenu le produit **141** (437 mg, 69%) sous forme d'une huile jaune; $[\alpha]_{\text{D}} +8.24^\circ$ (c 1, CHCl_3); IR (NaCl) 3447, 2957, 2858, 1746, 1651, 1511, 1463, 1437, 1253, 1211, 1135, 1018, 947, 838 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.85-7.72 (m, 3 H), 7.61 (s, 1 H), 7.50-7.39 (m, 2 H), 7.29 (m, 1 H), 5.00 (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz), 4.85 (q, 1 H, $J = 6.2, 6.2, 6.2$ Hz), 4.57 (dd, 1 H, $J = 8.3, 3.8$ Hz), 3.77 (d, 1 H, $J = 3.6$ Hz), 3.72 (s, 3 H), 3.69-3.61 (s, 3 H), 3.32-3.23 (m, 2 H), 3.18 (dd, 2 H, $J = 15.6, 7.1$ Hz), 3.03 (dd, 1 H, $J = 15.1, 8.0$ Hz), 1.44 (m, 1 H), 1.21-1.08 (m, 4 H), 0.90-0.81 (s, 9 H), 0.73 (6 H, td, $J = 14.4, 7.4, 7.4$ Hz), 0.02 (s, 3 H), -0.05 (s, 3 H); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 172.7, 156.5, 133.5, 133.0, 132.0, 127.8, 127.5, 127.2, 127.0, 126.8, 125.7, 125.2, 70.7, 54.0, 52.3, 52.2, 51.7, 51.5, 39.4, 38.1, 25.2, 22.8, 22.6, 17.6, 10.1; LCMS (M/Z) $[\text{M}+\text{H}^+]$ 573.2, $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 595.3.

(S)-2-(Tert-butyldiméthylsilyloxy)-3-{1-(cyclopentylméthyl)-3-[(S)-1-méthoxy-3-[4-(tert-butyldiméthylsilyloxy)-phényl]-1-oxopropan-2-yl]uréido}propanoate de méthyle (142):



A partir du composé **131** (268 mg, 0.85 mmol) est obtenu le produit **142** (421 mg, 78%) sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_D$ -7,4 (*c* 1,1, CHCl₃); IR (NaCl) 2952, 2859, 2517, 2158, 2013, 1975, 1741, 1648, 1508, 1472, 1437, 1362, 1252, 1203, 1171, 1135, 1054, 1033, 1007, 912, 836 cm⁻¹; ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.93 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 6.82-6.61 (m, 2H), 4.92 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz), 4.61 (q, 1H, *J* = 6.1, 6.1, 6.1 Hz), 4.57-4.45 (m, 1H), 3.85-3.64 (m, 7H), 3.39-3.09 (m, 3H), 3.02-2.92 (m, 2H), 2.21-1.97 (m, 2H), 1.68-1.39 (m, 6H), 1.13-1.00 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.12 (s, 6H), 0.00 (s, 3H), -0.06 (s, 3H); ¹³C (75 MHz, CDCl₃) 172.3, 171.8, 156.1, 153.8, 129.3, 128.0, 119.2, 76.6, 76.2, 75.8, 70.5, 53.7, 52.8, 51.3, 51.1, 51.1, 38.6, 36.7, 29.7, 29.6, 24.8, 24.8, 23.9, 23.8, 17.3, 17.3, -5.2, -6.1, -6.

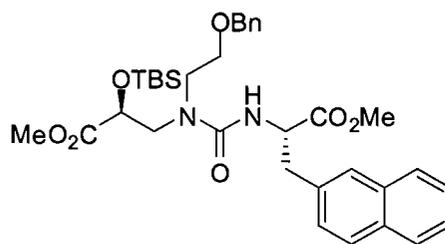
(S)-2-(Tert-butyldiméthylsilyloxy)-3-{1-(cyclohexylméthyl)-3-[(S)-1-méthoxy-3-[4-(tert-butyldiméthylsilyloxy)-phényl]-1-oxopropan-2-yl]uréido}propanoate de méthyle (143):



A partir du composé **132** (169 mg, 0.5 mmol) est obtenu le produit **141** (271 mg, 79%) sous forme d'une gomme incolore; $[\alpha]_D$ -16.9 (*c* 1.42, CHCl₃); IR (NaCl) 2929, 2856, 1743, 1652, 1609, 1509, 1472, 1438, 1362, 1263, 1209, 1135, 1007, 915,

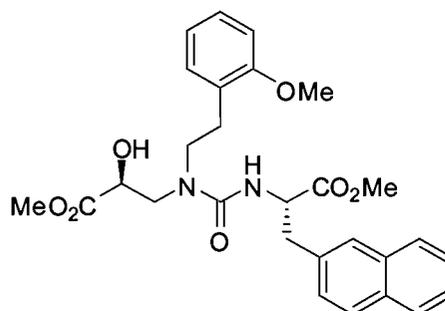
839 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.93 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 6.70 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 4.86 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 4.61 (q, 1H, $J = 6.0, 6.0, 6.0$ Hz), 4.52 (dd, 1H, $J = 8.4, 3.8$ Hz), 3.67 (m, 7H), 3.18 (dd, $J = 14.4, 8.4$ Hz, 1H), 3.08-2.88 (m, 4H), 1.72-1.38 (m, 6H), 1.17-1.03 (m, 3H), 0.96-0.90 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.81-0.66 (m, 2H), 0.14-0.11 (s, 6H), 0.00 (s, 3H), -0.03 (s, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 172.3, 171.8, 156.2, 153.8, 129.3, 128.0, 119.2, 70.5, 53.6, 51.8, 51.2, 51.1, 36.7, 36.4, 30.1, 30.0, 25.4, 24.9, 24.8, 24.8, 17.3, 17.3, -5.2, -6.1; LCMS (M/Z) $[\text{M}+\text{H}^+]$ 665.4.

(S)-2-(Tert-butyldiméthylsilyloxy)-3-{1-[2-(benzyloxy)éthyl]-3-[(S)-1-méthoxy-3-(naphthalèn-2-yl)-1-oxopropan-2-yl]uréido}propanoate de méthyle (144):



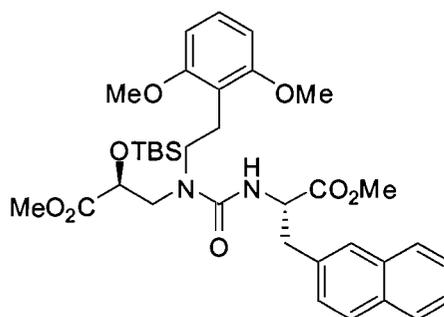
A partir du composé **133** (1.55 g, 4.2 mmol) est obtenu le produit **144** (2.32 g, 89%) sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_D -71.1$ (c 1.67, CHCl_3); IR (NaCl) 3323, 3008, 2952, 2857, 1751, 1654, 1531, 1436, 1252, 1214, 1134, 1062, 838 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1H 7.86-7.73 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.39-7.24 (m, 7H), 6.58 (bs, 1H), 4.73-4.60 (m, 2H), 4.46 (dd, 2H, $J = 27.6, 11.7$ Hz), 3.77-3.65 (m, 7H), 3.65-3.49 (m, 3H), 3.43-3.25 (m, 2H), 3.16 (dd, 1H, $J = 13.7, 5.5$ Hz), 2.92 (dd, 1H, $J = 13.6, 8.3$ Hz), 0.81 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.13 (s, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 172.7, 171.9, 158.2, 136.8, 133.9, 132.8, 131.7, 127.7, 127.4, 127.2, 127.2, 126.9, 126.8, 126.8, 125.3, 124.8, 72.8, 71.0, 69.4, 54.5, 51.7, 51.3, 51.2, 37.6, 24.9, 17.4; LCMS (M/Z) $[\text{M}+\text{H}^+]$ 623.3.

(S)-2-(Tert-butyldiméthylsilyloxy)-3-{3-[(S)-1-méthoxy-3-(naphthalèn-2-yl)-1-oxopropan-2-yl]-1-(2-méthoxyphénéthyl)uréido}propanoate de méthyle (145):



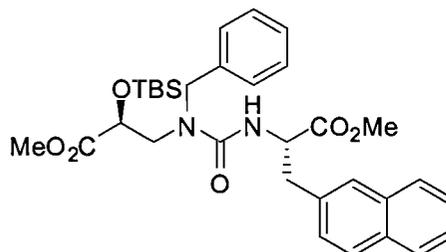
A partir du composé **128** (334 mg, 1.32 mmol) est obtenu le produit **145** (293 mg, 44%) sous forme d'une gomme incolore; $[\alpha]_D^{25} +32.1^\circ$ (c 1.77, CHCl_3); IR (NaCl) 3405, 2951, 1740, 1632, 1601, 1522, 1494, 1464, 1437, 1405, 1362, 1242, 1205, 1178, 1117, 1050, 1029 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.79-7.60 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.14 (ddd, 1H, $J = 13.2, 6.5, 2.4$ Hz), 6.96 (dd, 1H, $J = 7.35, 1.55$ Hz), 6.79 (dt, 1H, $J = 7.4, 0.7$ Hz), 6.67 (d, 1H, $J = 8.18$ Hz), 5.69 (d, 1H, $J = 6.67$ Hz), 4.94 (dd, 1H, $J = 13.47, 5.79$ Hz), 4.32 (dt, 1H, $J = 5.84, 2.74$ Hz), 3.79-3.61 (m, 8H), 3.54 (dd, 1H, $J = 14.85, 6.21$ Hz), 3.40-3.16 (m, 7H), 2.77 (t, 2H, $J = 8.05$ Hz); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 172.7, 172.1, 157.9, 156.8, 133.2, 132.8, 131.8, 129.9, 127.5, 127.5, 127.5, 127.0, 126.9, 126.9, 125.5, 125.1, 120.1, 109.6, 71.1, 54.3, 54.1, 51.9, 51.8, 51.6, 48.4, 38.1, 29.4; LCMS (M/Z) $[\text{M}+\text{H}^+]$ 509.3.

(S)-2-(Tert-butyldiméthylsilyloxy)-3-{3-[(S)-1-méthoxy-3-(naphthalèn-2-yl)-1-oxopropan-2-yl]-1-(2,6-diméthoxyphénéthyl)uréido}propanoate de méthyle (146):



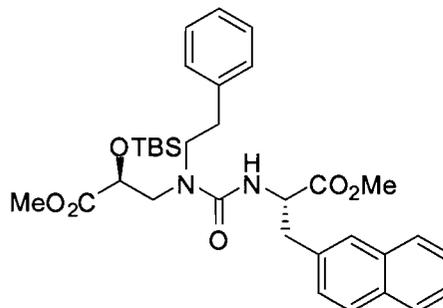
A partir du composé **134** (723 mg, 1.82 mmol) est obtenu le produit **146** (1.027 g, 87%) sous forme d'une huile jaune; $[\alpha]_D^{25} +18.6$ (c 1.07, CHCl_3); IR (NaCl) 3414, 3004, 2952, 2856, 1746, 1651, 1596, 1515, 1474, 1436, 1361, 1256, 1203, 1119, 1014, 838 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.78-7.59 (m, 4H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.5$ Hz), 7.23 (m, 1H), 7.09 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.42 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 5.59 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 4.99 (dd, 1H, $J = 8.0, 5.9$ Hz), 4.61 (dd, 1H, $J = 8.0, 4.4$ Hz), 3.80 (dd, 1H, $J = 14.1, 4.4$ Hz), 3.67 (d, 6H, $J = 1.8$ Hz), 3.50 (s, 6H), 3.33-3.15 (m, 5H), 2.95-2.78 (m, 2H), 1.83 (s, 1H), 0.80 (s, 9H), -0.03 (s, 3H), -0.10 (s, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 172.5, 157.9, 157.3, 133.0, 132.6, 131.6, 127.3, 127.1, 126.8, 126.7, 126.6, 125.2, 124.7, 112.7, 102.6, 71.0, 54.6, 53.9, 51.7, 51.4, 51.3, 47.1, 38.0.

(S)-2-(Tert-butyldiméthylsilyloxy)-3-{3-[(S)-1-méthoxy-3-(naphthalèn-2-yl)-1-oxopropan-2-yl]-1-benzyluréido}propanoate de méthyle (147):



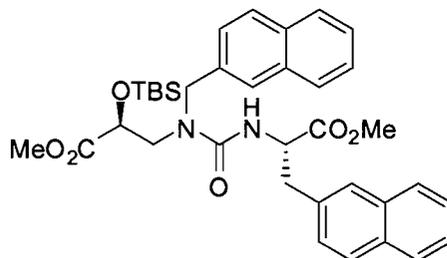
A partir du composé **135** (252 mg, 0.78 mmol) est obtenu le produit **147** (368 mg, 82%) sous forme d'une gomme jaune; $[\alpha]_D^{25} -22.6^\circ$ (c 1.2, CHCl_3); IR (NaCl) 3424, 3020, 2954, 2858, 1743, 1652, 1511, 1437, 1363, 1258, 1216, 1136, 909, 839 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.80-7.74 (m, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.22-7.12 (m, 3H), 7.07 (dd, 2H, $J = 7.0, 2.6$ Hz), 5.14 (dd, 1H, $J = 5.1, 1.3$ Hz), 4.83-4.72 (m, 1H), 4.56-4.34 (m, 3H), 3.72-3.59 (m, 7H), 3.31 (dd, 1H, $J = 14.7, 7.9$ Hz), 3.26-3.09 (m, 3H), 0.90-0.77 (m, 9H), 0.05 (s, 3H), -0.07 (s, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 171.8, 171.3, 156.5, 135.9, 132.9, 132.3, 131.3, 127.6, 127.1, 126.7, 126.5, 126.5, 126.3, 126.1, 125.7, 125.0, 124.5, 70.4, 53.6, 51.1, 51.0, 50.9, 50.8, 37.4, 24.6, 17.1; LCMS (M/Z) $[\text{M}+\text{H}^+]$ 579,3.

(S)-2-(Tert-butyldiméthylsilyloxy)-3-{3-[(S)-1-méthoxy-3-(naphthalèn-2-yl)-1-oxopropan-2-yl]-1-phénéthyluréido}propanoate de méthyle (148):



A partir du composé **136** (179 mg, 0.53 mmol) est obtenu le produit **148** (236 mg, 75%) sous forme d'une huile jaune, $[\alpha]_D -10.8$ (c 1, CHCl_3); IR (NaCl) 3642, 3407, 3013, 2952, 2857, 1920, 1747, 1651, 1511, 1436, 1363, 1254, 1214, 1136, 948, 838 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.80 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.54-7.40 (m, 2H), 7.30 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.7$ Hz), 7.22-7.11 (m, 3H), 7.18-6.95 (m, 2H), 5.15 (bs, 1H), 4.83 (q, 1H, $J = 6.3, 6.3, 6.2$ Hz), 4.48 (dd, 1H, $J = 7.9, 3.8$ Hz), 3.72 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.58 (dd, 1H, $J = 14.7, 3.5$ Hz), 3.43 (qd, $J = 16.1, 8.0, 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 3.26 (dd, 2H, $J = 6.2, 1.3$ Hz), 3.14 (dd, 1H, $J = 14.7, 8.0$ Hz), 2.77 (m, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), -0.05 (s, 3H); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 171.8, 171.3, 156.6, 140.7, 139.7, 136.6, 132.9, 132.4, 131.4, 128.1, 127.7, 127.2, 126.8, 126.6, 126.5, 126.4, 126.2, 126.1, 125.3, 125.0, 124.7, 124.6, 76.5, 76.1, 75.7, 70.5, 53.8, 51.0, 51.0, 37.4, 24.6, 17.1; LCMS (M/Z) $[\text{M}+\text{H}^+]$ 593.1, $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 615.2.

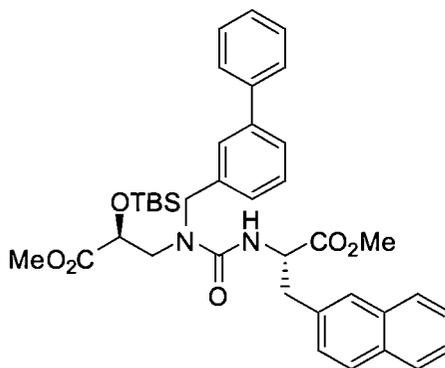
(S)-2-(Tert-butyldiméthylsilyloxy)-3-{3-[(S)-1-méthoxy-3-(naphthalèn-2-yl)-1-oxopropan-2-yl]-1-(naphthalèn-2-ylméthyl)uréido}propanoate de méthyle (149):



A partir du composé **137** (450 mg, 1.2 mmol) est obtenu le produit **149** (557 mg, 74%) sous forme d'une gomme blanche; $[\alpha]_D -27.7^\circ$ (c 1.1, CHCl_3); IR (NaCl) 3444,

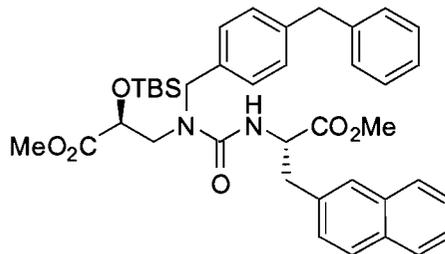
3025, 2952, 2857, 1746, 1651, 1511, 1436, 1253, 1206, 1138, 1030, 1006, 838 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.76-7.48 (m, 8 H), 7.50-7.33 (m, 4 H), 7.28-7.06 (m, 2 H), 5.33 (bs, 1 H), 4.84 (dd, 1 H, $J = 13.2, 7.0$ Hz), 4.80-4.45 (m, 3 H), 3.86-3.68 (m, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.59 (s, 3 H), 3.40 (dd, 1 H, $J = 14.6, 7.8$ Hz), 3.19 (dq, 2 H, $J = 13.8, 13.8, 13.8, 6.3$ Hz), 0.89 (s, 9 H), 0.04 (s, 3 H), -0.03 (s, 3 H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 172.0, 156.9, 133.7, 133.2, 132.6, 132.5, 132.0, 131.6, 127.8, 127.3, 127.0, 126.9, 126.8, 126.8, 126.7, 126.4, 125.4, 125.2, 125.0, 124.8, 124.7, 124.2, 70.7, 54.0, 51.6, 51.2, 51.1, 37.5, 24.9, 17.4; LCMS (M/Z) $[\text{M}+\text{H}^+]$ 629.2, $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 651.3.

(S)-2-(Tert-butyldiméthylsilyloxy)-3-{1-biphényl-3-ylméthyl)-3-[(S)-1-méthoxy-3-(naphthalèn-2-yl)-1-oxopropan-2-yl]uréido}propanoate de méthyle (150):



A partir du composé **138** (386 mg, 0.97 mmol) est obtenu le produit **150** (544 mg, 86%) sous forme d'une gomme blanche; $[\alpha]_D -8.07^\circ$ (c 1.1, CHCl_3); IR (NaCl) 3391, 3016, 2952, 2857, 1746, 1659, 1601, 1514, 1471, 1401, 1362, 1255, 1214, 1136, 1027, 947, 838 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) ppm 7.83-7.74 (m, 1H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 3H), 7.44 (ddd, 6H, $J = 7.4, 6.2, 2.6$ Hz), 7.39-7.20 (m, 3H), 7.13 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 5.32-5.22 (bs, 1H), 4.86 (dd, 1H, $J = 13.5, 6.7$ Hz), 4.69-4.48 (m, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.41 (dd, 1H, $J = 14.7, 7.9$ Hz), 3.34-3.18 (m, 2H), 0.87 (m, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 172.1, 171.6, 156.9, 141.0, 140.0, 136.9, 133.2, 132.7, 131.7, 128.4, 128.0, 127.5, 127.1, 126.9, 126.8, 126.7, 126.5, 126.4, 125.6, 125.3, 125.0, 124.9, 76.8, 76.4, 76.0, 70.8, 54.1, 51.3, 51.3, 37.7, 24.9, 17.4; LCMS (M/Z) $[\text{M}+\text{H}^+]$ 655.2, $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 677.2.

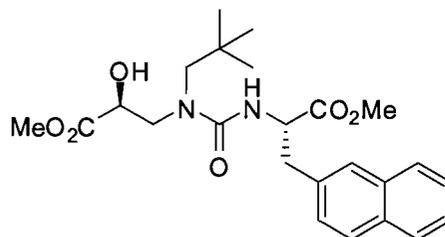
(S)-2-(Tert-butyldiméthylsilyloxy)-3-{1-(4-benzylbenzyl)-3-[(S)-1-méthoxy-3-(naphthalèn-2-yl)-1-oxopropan-2-yl]uréido}propanoate de méthyle (151):



A partir du composé **139** (344 mg, 0.83 mmol) est obtenu le produit **151** (455 mg, 82%) sous forme d'une huile jaunâtre; $[\alpha]_D -27.8^\circ$ (*c* 1.2, CHCl_3); IR (NaCl) 3394, 3055, 3024, 1952, 2900, 2857, 1947, 1746, 1651, 1601, 1513, 1471, 1436, 1402, 1362, 1253, 1216, 1137, 1019, 946, 838 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.78-7.67 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.17 (m, 4H), 7.00 (s, 4H), 5.16 (bs, 1H), 4.79 (q, *J* = 6.6, 6.6, 6.6 Hz, 1H), 4.55-4.43 (m, 1H), 4.42 (dd, 1H, *J* = 32.4, 12.3 Hz), 4.36 (d, 1H, *J* = 16.6 Hz), 3.87 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz), 3.69-3.59 (m, 7H), 3.30 (dd, 2H, *J* = 14.7, 7.9 Hz), 3.26-3.12 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.04 (s, 3H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 172.7, 172.3, 157.5, 140.8, 140.2, 134.6, 133.9, 133.3, 132.3, 129.1, 128.7, 128.3, 128.0, 127.7, 127.5, 127.4, 127.1, 126.9, 125.9, 125.5, 71.4, 60.3, 54.6, 51.9, 51.9, 51.8, 41.4, 38.3, 25.5, 20.9, 18.0, 14.1, -5.3, -5.4; LCMS (M/Z) $[\text{M}+\text{H}^+]$ 669,4.

Intermédiaires synthétisés selon la méthode E:

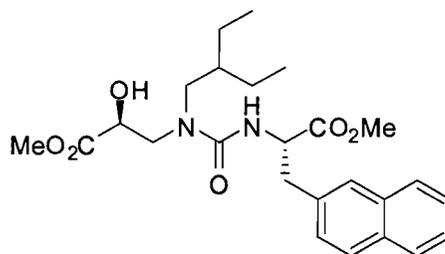
(S)-2-Hydroxy-3-{3-[(S)-1-méthoxy-3-(naphthalèn-2-yl)-1-oxopropan-2-yl]-1-néopentyluréido}propanoate de méthyle (152):



A partir du composé **140** (714 mg, 1.28 mmol) est obtenu le produit **152** (485 mg, 85%) sous forme d'une gomme incolore; $[\alpha]_D +12.6^\circ$ (*c* 1.43, CHCl_3); IR (NaCl)

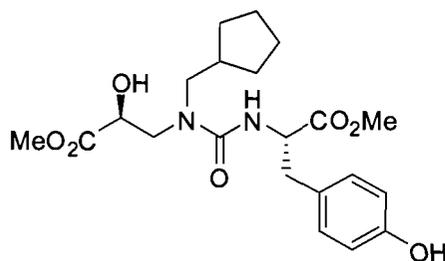
3451, 3368, 2954, 1747, 1645, 1519, 1437, 1210 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.78 (t, 3H, $J = 8.3, 8.3$ Hz), 7.59 (s, 1H), 7.54-7.37 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 1H), 5.29 (bs, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.43 (dd, 1H, $J = 7.0, 2.8$ Hz), 3.93-3.56 (m, 7H), 3.54 (dd, 1H, $J = 14.9, 7.0$ Hz), 3.29 (dd, 2H, $J = 5.5, 2.7$ Hz), 3.07 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz), 2.88 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 0.78 (s, 1H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 172.3, 171.8, 170.0, 156.6, 133.2, 132.7, 131.8, 127.5, 127.2, 126.9, 126.7, 126.5, 125.4, 124.9, 77.0, 70.1, 59.4, 53.8, 53.1, 51.2, 51.0, 37.7, 33.3, 27.3, 24.8, 20.1, 17.3, 13.4, -6.1, -6.2; LCMS (M/Z) $[\text{M}+\text{H}^+]$ 445.1, $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 467.1.

(S)-2-Hydroxy-3-{1-(2-éthylbutyl)-3-[(S)-1-méthoxy-3-(naphthalèn-2-yl)-1-oxopropan-2-yl]uréido}propanoate de méthyle (153):



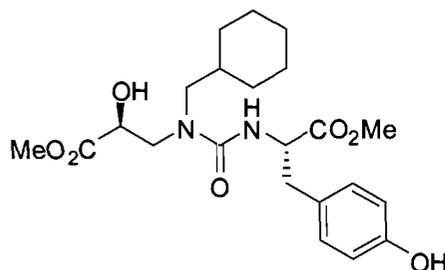
A partir du composé **141** (437 mg, 0.76 mmol) est obtenu le produit **153** (282 mg, 81%) sous forme d'une gomme orange; $[\alpha]_D +8.2^\circ$ (c 1, CHCl_3); IR (NaCl) 3339, 3054, 2959, 2876, 1746, 1634, 1525, 1439, 1363, 1216, 1118, 1018, 951 cm^{-1} ; ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.79-7.72 (m, 3 H), 7.58 (s, 1 H), 7.49-7.39 (m, 2 H), 7.23 (dd, 2 H, $J = 8.4, 1.5$ Hz), 5.38-5.28 (bs, 1 H), 4.85-4.77 (q, 1 H, $J = 5.9, 5.9, 5.9$ Hz), 4.34 (1 H, dd, $J = 6.2, 2.7$ Hz), 3.74 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H) 3.70 (d, 1 H, $J = 3.0$ Hz), 3.67 (d, 1 H, $J = 2.9$ Hz), 3.54 (dd, 2 H, $J = 15.0, 6.5$ Hz), 3.28 (dq, 1 H, $J = 13.8, 13.8, 13.8, 5.9$ Hz), 3.12 (dd, 1 H, $J = 15.0, 7.3$ Hz), 2.89 (dd, 1 H, $J = 15.1, 7.6$ Hz), 1.43-1.35 (m, 1 H), 1.21-1.07 (m, 5 H), 0.70 (dd, 6 H, $J = 15.4, 7.5$ Hz); ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) 173.1, 172.9, 158.6, 133.5, 133.2, 132.3, 128.0, 128.0, 127.5, 127.3, 127.2, 126.0, 125.5, 71.2, 58.1, 54.5, 52.3, 52.1, 50.5, 39.5, 39.4, 38.1, 23.0, 22.9, 22.8, 18.2, 10.3, 10.2, LCMS (M/Z) $[\text{M}+\text{H}^+]$ 459.2, $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 481.1.

(S)-2-Hydroxy-3-{1-(cyclopentylméthyl)-3-[(S)-1-méthoxy-3-[4-(tert-butyl)diméthylsilyloxy]-phényl]-1-oxopropan-2-yl}uréido}propanoate de méthyle (154):



A partir du composé **142** (410 mg, 0.63 mmol) est obtenu le produit **154** (214 mg, 80%) sous forme d'une gomme incolore; $[\alpha]_D +7.7^\circ$ (*c* 9.4, CHCl_3); IR (NaCl) 3298, 2951, 2867, 1733, 1614, 1593, 1514, 1437, 1408, 1348, 1204, 1171, 1103, 1017 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.92 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 6.72 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 5.45 (bs, 1H), 4.64 (dd, 1H, $J = 13.2, 5.9$ Hz), 4.35 (dd, 1H, $J = 6.3, 3.0$ Hz), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.69-3.56 (m, 1H), 3.22 (dd, 1H, $J = 14.9, 7.4$ Hz), 3.16-2.94 (m, 3H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.77-1.45 (m, 6H), 1.21-1.03 (m, 2H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 173.1, 172.9, 158.5, 155.4, 130.0, 126.7, 115.2, 71.0, 54.6, 53.2, 52.3, 52.0, 51.7, 39.0, 36.9, 30.4, 30.1, 24.5, 24.4, 19.9, 13.9, 13.4.

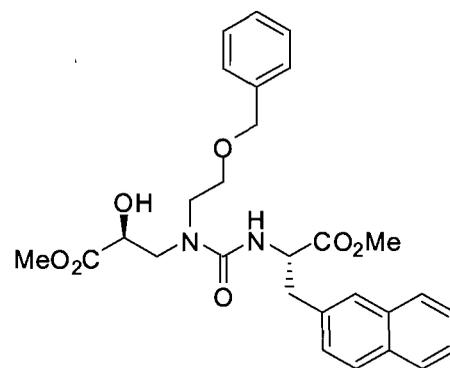
(S)-2-Hydroxy-3-{1-(cyclohexylméthyl)-3-[(S)-1-méthoxy-3-[4-(tert-butyl)diméthylsilyloxy]-phényl]-1-oxopropan-2-yl}uréido}propanoate de méthyle (155):



A partir du composé **143** (378 mg, 0.57 mmol) est obtenu le produit **155** (190 mg, 77%) sous forme d'une mousse blanche; $[\alpha]_D +1.3^\circ$ (*c* 0.44, CHCl_3); IR (NaCl) 3312, 2923, 2851, 1733, 1614, 1593, 1514, 1444, 1408, 1366, 1211, 1172, 1103, 1017 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.92 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 6.72 (d, 2H, $J =$

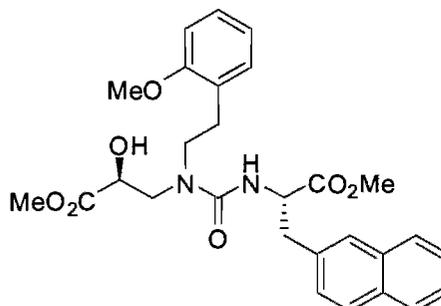
8.5 Hz), 5.53-5.25 (m, 1H), 4.70-4.61 (m, 1H), 4.34 (dd, 1H, $J = 6.2, 3.0$ Hz), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.69-3.50 (m, 2H), 3.12-2.92 (m, 3H), 2.86 (dd, 1H, $J = 15.1, 7.3$ Hz), 1.70-1.46 (m, 6H), 1.19-1.00 (m, 3H), 0.76 (m, 2H); ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) 172.4, 172.3, 158.1, 154.8, 129.4, 126.1, 114.7, 70.4, 54.6, 53.9, 51.7, 51.7, 51.5, 36.3, 36.1, 30.1, 29.9, 25.3, 24.9.

(S)-2-Hydroxy-3-{1-[2-(benzyloxy)éthyl]-3-[(S)-1-méthoxy-3-(naphthalèn-2-yl)-1-oxopropan-2-yl]uréido}propanoate de méthyle (156):



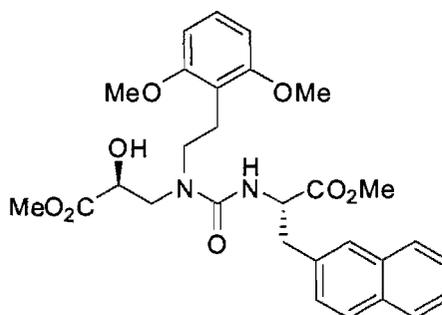
A partir du composé **144** (600 mg, 0.96 mmol) est obtenu le produit **156** (374 mg, 76%) sous forme d'une gomme incolore; $[\alpha]_{\text{D}} = -9.1^\circ$ (c 0.88, CHCl_3); IR (NaCl) 3320, 3013, 2952, 2864, 1743, 1639, 1535, 1454, 1405, 1355, 1215, 1178, 1101, 1065, 1027 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.81-7.69 (m, 3 H), 7.51 (s, 1 H), 7.47-7.36 (m, 2 H), 7.32-7.16 (m, 7 H), 6.62 (d, 1 H, $J = 7.49$ Hz), 4.67 (dd, 1 H, $J = 13.44, 7.14$ Hz), 4.46-4.15 (m, 3 H), 3.76-3.57 (m, 7 H), 3.55-3.37 (m, 4 H), 3.32-3.20 (m, 1 H), 3.15 (dd, 1 H, $J = 13.77, 5.91$ Hz), 2.99 (dd, 1 H, $J = 13.75, 7.18$ Hz), ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 172.5, 172.1, 159.3, 136.4, 133.3, 132.5, 131.5, 127.6, 127.1, 127.1, 126.8, 126.7, 126.5, 125.2, 124.8, 76.8, 76.6, 76.4, 75.9, 72.5, 70.6, 68.4, 54.3, 51.6, 51.5, 51.2, 49.1, 37.3 ; LCMS (M/Z) $[\text{M}+\text{H}^+]$ 509.2.

(S)-2-Hydroxy-3-{3-[(S)-1-méthoxy-3-(naphthalèn-2-yl)-1-oxopropan-2-yl]-1-(2-méthoxyphénéthyl)uréido}propanoate de méthyle (157):



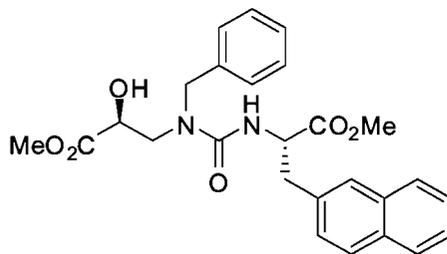
A partir du composé **145** (334 mg, 1.32 mmol) est obtenu le produit **157** (293 mg, 44%) sous forme d'une gomme incolore; $[\alpha]_D^{25} +32.1^\circ$ (c 1.77, CHCl_3); IR (sec) 3405, 2951, 1740, 1632, 1601, 1522, 1494, 1464, 1437, 1405, 1362, 1242, 1205, 1178, 1050, 1029 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.79-7.60 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.13 (dt, 1H, $J = 8.1, 8.1, 1.7$ Hz), 6.96 (dd, 1H, $J = 7.3, 1.6$ Hz), 6.79 (dt, 1H, $J = 7.4, 7.4, 0.7$ Hz), 6.67 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 5.69 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz), 4.94 (dd, 1H, $J = 13.5, 5.8$ Hz), 4.32 (dt, 1H, $J = 5.8, 5.8, 2.7$ Hz), 3.79-3.61 (m, 8H), 3.54 (dd, 1H, $J = 14.8, 6.2$ Hz), 3.40-3.16 (m, 7H), 2.77 (t, 2H, $J = 8.1, 8.1$ Hz); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 172.7, 172.1, 157.9, 156.8, 133.2, 132.8, 131.8, 129.9, 127.5, 127.5, 127.5, 127.0, 126.9, 126.9, 125.5, 125.1, 120.1, 109.6, 71.1, 54.3, 54.1, 51.9, 51.8, 51.6, 48.4, 38.1, 29.4.

(S)-2-Hydroxy-3-{3-[(S)-1-méthoxy-3-(naphthalèn-2-yl)-1-oxopropan-2-yl]-1-(2,6-diméthoxyphénéthyl)uréido}propanoate de méthyle (158):



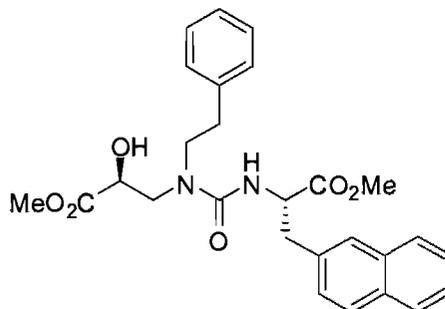
A partir du composé **146** (995 mg, 1.52 mmol) est obtenu le produit **158** (650 mg, 79%) sous forme d'une gomme incolore; $[\alpha]_D^{25} +31.9^\circ$ (c 1.14, CHCl_3); IR (NaCl) 3409, 2951, 1743, 1632, 1596, 1524, 1474, 1436, 1257, 1205, 1117, 1012 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.78-7.63 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 3H), 7.08 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.40 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 5.68 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 5.31 (s, 1H), 5.03-4.88 (m, 1H), 4.37 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 3.78 (dd, 1H, $J = 14.7, 3.0$ Hz), 3.71 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (dd, 1H, $J = 12.7, 4.3$ Hz), 3.46 (s, 6H), 3.24 (dd, 2H, $J = 9.7, 4.7$ Hz), 3.21-3.10 (m, 2H), 2.93-2.79 (m, 2H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 172.5, 171.7, 157.9, 157.3, 133.0, 132.6, 131.6, 127.3, 127.1, 126.8, 126.7, 126.6, 125.2, 124.7, 112.7, 102.6, 71.0, 54.6, 53.9, 51.7, 51.4, 51.3, 47.1, 38.0, 20.8.

(S)-2-Hydroxy-3-{1-benzyl-3-[(S)-1-méthoxy-3-(naphthalèn-2-yl)-1-oxopropan-2-yl] uréido} propanoate de méthyle (159):



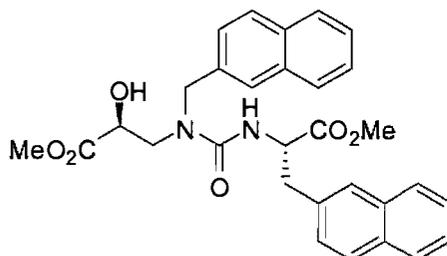
A partir du composé **147** (343 mg, 0.59 mmol) est obtenu le produit **159** (208 mg, 75%) sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_D^{25} -11.8$ (c 0.96, CHCl_3); IR (NaCl) 3336, 3018, 2954, 1741, 1643, 1525, 1438, 1356, 1216, 1115, 909 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.82-7.75 (m, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 4H), 7.11-6.99 (m, 2H), 5.73-5.53 (bs, 1H), 4.80 (dd, 1H, $J = 12.9, 6.9$ Hz), 4.56 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 4.32-4.16 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.56 (ddd, 2H, $J = 15.2, 6.7$ Hz, 5.8 Hz), 3.21 (ddd, 2H, $J = 20.5, 13.8, 6.2$ Hz); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 172.9, 172.7, 133.6, 133.2, 132.2, 128.6, 128.0, 127.8, 127.5, 127.4, 127.3, 127.1, 126.6, 125.9, 125.5, 111.2, 71.1, 54.6, 52.5, 52.1, 51.9, 44.6, 38.1, 26.7; LCMS (M/Z) $[\text{M}+\text{H}^+]$ 465.1, $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 487.1.

(S)-2-Hydroxy-3-{3-[(S)-1-méthoxy-3-(naphthalèn-2-yl)-1-oxopropan-2-yl]-1-phényluréido}propanoate de méthyle (160):



A partir du composé **148** (236 mg, 0.4 mmol) est obtenu le produit **160** (159 mg, 83%) sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_D -27.8^\circ$ (*c* 1.2, CHCl_3); IR (NaCl) 3333, 3057, 2952, 1744, 1633, 1530, 1436, 1366, 1271, 1215, 1029 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.98-7.78 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.58-7.45 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H, $J = 8.3, 1.7$ Hz), 7.31-7.18 (m, 3H), 7.08 (dd, 2H, $J = 7.0, 2.2$ Hz), 5.72 (bs, 1H), 4.88 (q, 1H, $J = 5.6, 5.5, 5.5$ Hz), 4.44 (bs, 1H), 4.32 (dd, 1H, $J = 5.8, 2.9$ Hz), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.69-3.21 (m, 6H), 2.88-2.74 (m, 2H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 172.5, 172.5, 170.6, 157.9, 137.9, 133.3, 132.8, 131.9, 128.1, 128.0, 127.6, 127.5, 127.1, 127.0, 126.8, 125.9, 125.6, 125.1, 77.0, 76.6, 76.2, 70.7, 59.8, 54.1, 52.0, 51.7, 51.5, 50.6, 37.7, 33.7, 20.5, 13.6; LCMS (M/Z) $[\text{M}+\text{H}^+]$ 479.1, $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 501.1.

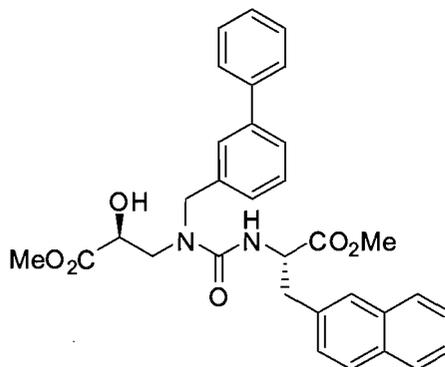
(S)-2-Hydroxy-3-{3-[(S)-1-méthoxy-3-(naphthalèn-2-yl)-1-oxopropan-2-yl]-1-(naphthalèn-2-ylméthyl)uréido}propanoate de méthyle (161):



A partir du composé **149** (557 mg, 0.9 mmol) est obtenu le produit **161** (411 mg, 90%) sous forme d'une huile incolore; $[\alpha]_D -7.3^\circ$ (*c* 1, CHCl_3); IR (NaCl) 3326, 3053, 2950, 1743, 1633, 1538, 1509, 1436, 1405, 1367, 1214, 1120, 1018, 970 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) 7.85-7.48(m, 5H), 7.45-7.39 (m, 5H), 7.17 (dd, 2H, $J = 8.5, 8$ Hz), 5.75 (bs, 1H), 4.83 (q, 1H, $J = 6.8$ Hz), 4.73 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 4.41-4.30 (m, 2H),

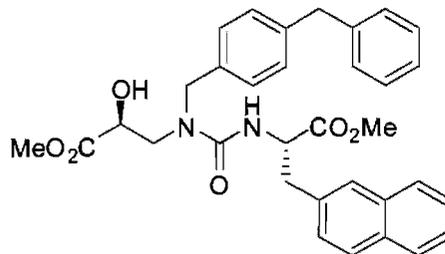
4.77-3.60 (m, 8H), 3.26 (dd, 1H, $J = 13.8, 5.5$ Hz), 3.14 (dd, 1H, $J = 13.8, 6.8$ Hz); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 165.2, 160.8, 148.1, 124.7, 124.4, 124.3, 123.9, 123.5, 120.1, 119.5, 119.4, 119.2, 119.2, 119.1, 119.0, 118.7, 117.9, 117.7, 117.6, 117.3, 67.2, 52.1, 50.1, 49.7, 49.3, 36.9; LCMS (M/Z) $[\text{M}+\text{H}^+]$ 515,1, $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 537,1.

(S)-2-Hydroxy-3-{1-biphényl-3-ylméthyl}-3-[(S)-1-méthoxy-3-(naphthalèn-2-yl)-1-oxopropan-2-yl]uréido}propanoate de méthyle (162):



A partir du composé **150** (524 mg, 0.8 mmol) est obtenu le produit **162** (387 mg, 89%) sous forme d'une mousse blanche; $[\alpha]_{\text{D}} -8.1^\circ$ (c 1,1, CHCl_3); IR (NaCl) 3333, 3016, 2952, 1743, 1642, 1530, 1436, 1251, 1216, 1118, 756 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.76 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 7.50-7.30 (m, 7H), 7.07 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz), 7.32-7.13 (m, 1H), 5.90-5.72 (bs, 1H), 4.84 (dd, 1H, $J = 12.9, 6.8$ Hz), 4.66 (d, 1H, $J = 16.6$ Hz), 4.36 (dd, 2H, $J = 9.9, 7.1$ Hz), 3.79-3.56 (m, 8H), 3.24 (ddd, 2H, $J = 20.6, 13.8, 6.2$ Hz); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 172.0, 171.8, 158.0, 140.5, 139.6, 136.4, 132.7, 132.3, 131.3, 128.1, 127.7, 127.0, 126.8, 126.5, 126.5, 126.4, 126.1, 126.0, 125.2, 125.0, 124.5, 75.7, 70.0, 53.8, 51.5, 51.1, 37.1, 24.6, 24.6, LCMS (M/Z) $[\text{M}+\text{H}^+]$ 541.1, $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 563.1.

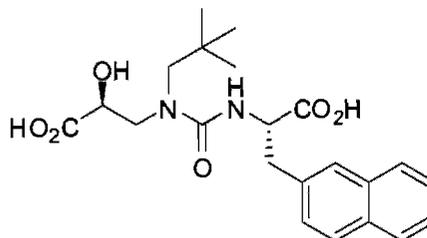
(S)-2-Hydroxy-3-{1-(4-benzylbenzyl)-3-[(S)-1-méthoxy-3-(naphthalèn-2-yl)-1-oxopropan-2-yl]uréido }propanoate de méthyle (163):



A partir du composé **151** (375 mg, 0.56 mmol) est obtenu le produit **163** (233 mg, 75%) sous forme d'une gomme blanche; $[\alpha]_D -8.8^\circ$ (c 0.88, CHCl_3); IR 3333, 3055, 3024, 2952, 2854, 1948, 1739, 1739, 1634, 1532, 1436, 1356, 1404, 1356, 1270, 1218, 1179, 1118, 1076, 1019, 972 (NaCl) cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.80-7.75 (m, 1H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.24-7.07 (m, 4H), 7.05-6.89 (m, 4H), 4.82 (q, 1H, $J = 6.6, 6.6, 6.6$ Hz), 4.53 (d, 1H, $J = 16.6$ Hz), 4.31 (dd, 1H, $J = 5.7, 2.9$ Hz), 4.18 (d, 1H, $J = 16.6$ Hz), 3.89 (s, 2H), 3.75-3.64 (m, 7H), 3.55 (dd, 1H, $J = 15.2, 5.9$ Hz), 3.23 (ddd, 1H, $J = 20.5, 13.8, 6.2$ Hz); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 172.2, 172.0, 158.2, 140.0, 139.6, 132.9, 132.5, 131.5, 128.4, 128.0, 127.6, 127.3, 127.2, 126.8, 126.7, 126.4, 126.1, 125.3, 125.2, 124.8, 70.4, 53.9, 51.8, 51.4, 50.9, 40.6, 37.4; LCMS (M/Z) $[M+H^+]$ 555.2, $[M+Na^+]$ 577.2.

Intermédiaires synthétisés selon la méthode F:

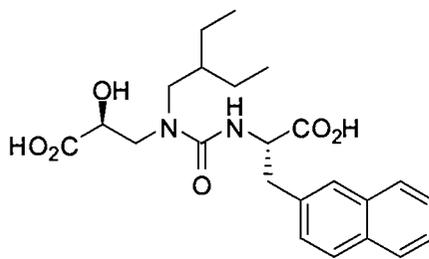
Acide (S)-3-{3-[(S)-1-carboxy-2-(naphthalèn-2-yl)éthyl]-1-néopentyluréido}-2-hydroxypropanoïque (1):



A partir du composé **152** (435 mg, 0.98 mmol) est obtenu le produit **1** (198 mg, 48%) sous forme d'une mousse blanche pure à plus de 98% (**Annexe A**); $[\alpha]_D -0.46^\circ$

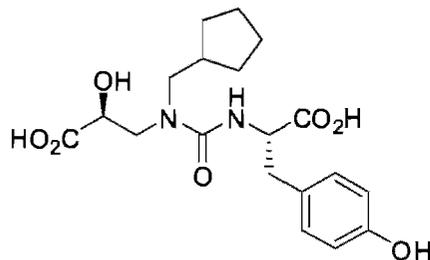
(*c* 0.23, MeOH); IR (NaCl) 2952, 1722, 1601, 1525, 1476, 1445, 1397, 1365, 1208, 1110 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.79-7.67 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.27 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.05 (bs, 1H), 4.70 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz), 4.37-4.29 (m, 1H), 3.67-57 (m, 2H), 3.34 (dd, 1H, $J = 13.7, 4.5$ Hz), 3.18 (dd, 1H, $J = 13.8, 7.7$ Hz), 2.84 (d, 1H, $J = 14.6$ Hz), 0.62 (s, 9H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 176.6, 175.8, 160.8, 134.4, 134.3, 133.4, 129.4, 129.0, 128.5, 128.4, 128.0, 127.2, 126.7, 71.6, 60.8, 55.8, 53.8, 38.4, 34.8, 29.0, 28.9; LCMS (M/Z) $[\text{M}+\text{H}^+]$ 417,1, $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 439,1. SMHR: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$, Calculé: 416.19474, trouvé: 417.20201 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Acide (S)-3-{3-[(S)-1-carboxy-2-(naphthalèn-2-yl)éthyl]-1-(2-éthylbutyl)uréido}-2-hydroxypropanoïque (2):



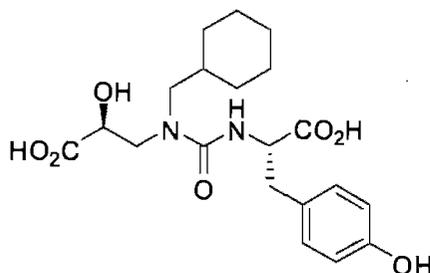
A partir du composé **153** (259 mg, 0.56 mmol) est obtenu le produit **2** (129 mg, 53%) sous forme d'un solide blanc pur à plus de 99% (**Annexe B**); $[\alpha]_{\text{D}} -1.85^\circ$ (*c* 0.92, MeOH); IR (KBr) 3015, 2963, 2876, 1730, 1622, 1524, 1446, 1215, 1084 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.68 (dd, 3 H, $J = 8.7, 5.6$ Hz), 7.58 (m, 1 H), 7.38-7.19 (m, 3 H), 4.53 (td, 1 H, $J = 8.4, 5.4, 5.4$ Hz), 4.20 (td, 1 H, $J = 7.6, 3.9, 3.9$ Hz), 3.47 (dd, 1 H, $J = 15.1, 3.6$ Hz), 3.38 (t, 1 H, $J = 5.2, 5.2$ Hz), 3.30 (1 H, dd, $J = 13.0, 6.3$ Hz), 3.25-3.15 (m, 2 H), 3.16-3.02 (m, 2 H), 2.99-2.88 (m, 1 H), 1.30 (td, 1 H, $J = 12.4, 6.2, 6.2$ Hz), 1.09-0.92 (m, 4 H), 0.67-0.50 (m, 6 H); ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) 175.5, 160.2, 135.8, 135.7, 134.7, 133.6, 128.8, 128.7, 128.4, 128.3, 128.2, 126.8, 126.7, 126.4, 126.3, 71.1, 70.9, 56.0, 55.9, 52.4, 52.4, 52.3, 52.3, 40.2, 40.1, 38.6, 38.4, 23.8, 23.8, 23.7, 23.6, 10.6, 10.6, 10.5. SMHR: $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$, Calculé: 430.21039, trouvé: 431.21872 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Acide (S)-3-{3-[(S)-1-carboxy-2-(4-hydroxyphényl)éthyl]-1-(cyclopentylméthyl)uréido}-2-hydroxypropanoïque (3):



A partir du composé **154** (201 mg, 0.47 mmol) est obtenu le produit **3** (88 mg, 47%) sous forme d'un solide blanc pur à plus de 99% (**Annexe C**); $[\alpha]_D -1.2^\circ$ (c 0.64, CHCl_3); IR (KBr) 3266, 2923, 2867, 1719, 1615, 1515, 1450, 1348, 1218, 1118, 1047, 1023, 998 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CD_3OD) 6.99 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 6.63 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 6.30-6.21 (bs, 1H), 4.24-4.05 (m, 2H), 3.48-3.27 (m, 2H), 3.13 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.94-2.74 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.62-1.36 (m, 6H), 1.14-0.98 (m, 2H); ^{13}C (75 MHz, 6-DMSO) 173.2, 172.9, 156.6, 154.7, 129.0, 126.8, 113.8, 68.6, 54.4, 50.5, 49.5, 35.1, 35.1, 28.7, 23.4; SMHR: $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$, Calculé: 394.17400, trouvé: 395.18283 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

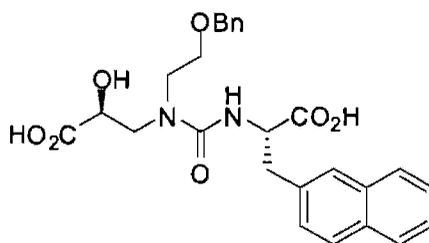
Acide (S)-3-{3-[(S)-1-carboxy-2-(4-hydroxyphényl)éthyl]-1-(cyclohexylméthyl)uréido}-2-hydroxypropanoïque (4):



A partir du composé **155** (179 mg, 0.41 mmol) est obtenu le produit **4** (76 mg, 45%) sous forme d'un solide blanc pur à plus de 99% (**Annexe D**); $[\alpha]_D +0.05^\circ$ (c 0.15, MeOH); IR (KBr) 3286, 2923, 2853, 1721, 1615, 1516, 1449, 1350, 1219, 1118, 1049, 1023 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, 6D-DMSO) 7.00 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.64 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.18 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 4.23-4.12 (m, 1H), 4.07 (dd, 1H, $J = 7.3, 4.4$ Hz), 3.34 (dq, 2H, $J = 14.6, 6.0$ Hz), 3.02 (d, 2H, $J = 6.5$ Hz), 2.84 (dq, 2H, $J =$

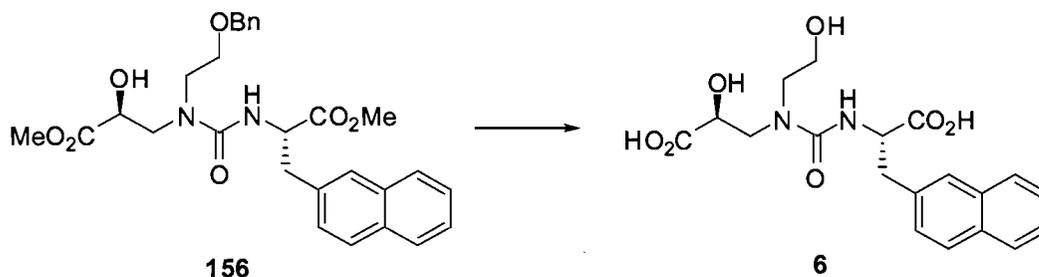
13.7, 6.9 Hz), 1.69-1.55 (m, 3H), 1.55-1.41 (m, 3H), 1.19-0.96 (m, 3H), 0.88-0.65 (m, 2H); ^{13}C (75 MHz, 6D-DMSO) 172.5, 172.3, 156.2, 154.8, 129.3, 126.7, 114.1, 70.5, 54.2, 53.8, 51.5, 36.3, 36.1, 35.1, 28.3, 24.5, 23.7; SMHR: $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$, Calculé: 408.18965, trouvé: 409.19687 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Acide (S)-3-{1-[2-(benzyloxy)éthyl]-3-[(S)-1-carboxy-2-(naphthalèn-2-yl)éthyl]uréido}-2-hydroxypropanoïque (5):



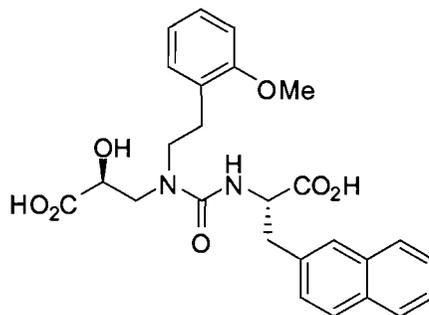
A partir du composé **156** (146 mg, 0.29 mmol) est obtenu le produit **5** (76 mg, 55%) sous forme d'un solide blanc pur à plus de 98% (**Annexe E**); $[\alpha]_{\text{D}} -1.47^\circ$ (*c* 0.46, MeOH); IR (KBr) 3010, 2865, 1725, 1621, 1533, 1453, 1409, 1353, 1215, 1099, 1062, 1023, 992 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, 6D-DMSO) 7.87-7.80 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.48-7.37 (m, 3H), 7.37- 7.24 (m, 5H), 6.63 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 4.37-4.33 (m, 3H), 4.13 (m, 1H), 3.54 (dd, 1H, $J = 14.8, 3.16$ Hz), 3.57-3.28 (m, 5H), 3.15 (dd, 1H, $J = 13.6, 5.3$ Hz), 3.04 (dd, 1H, $J = 13.5, 8.4$ Hz); ^{13}C (75 MHz, 6D-DMSO) 175.5, 175.1, 159.1, 139.5, 136.9, 134.2, 133.1, 129.5, 129.1, 128.8, 128.8, 128.7, 127.2, 126.7, 73.3, 71.0, 70.0, 56.4, 52.7, 49.0, 38.5 ; SMHR: $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$, Calculé: 480.18965, trouvé: 481.19605 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Acide (*S*)-3-{3-[(*S*)-1-carboxy-2-(naphthalèn-2-yl)éthyl]-1-(2-hydroxyéthyl)uréido}-2-hydroxypropanoïque (6):



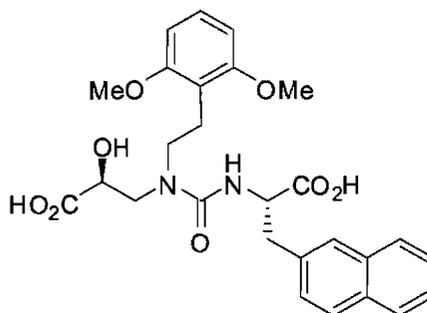
À une solution de **156** (263 mg, 0.52 mmol) dans le méthanol (2 mL) est ajouté du Pd/C 10% (52 mg, 20% m/m). Le mélange est agité à TA pendant 24 h sous une atmosphère d'hydrogène. Le mélange est alors filtré sur Célite puis concentré sous pression réduite pour donner **41** (186 mg, 0.44 mmol) utilisé sans autre purification. En suivant la méthode F, le produit **6** (89 mg, 44% sur deux étapes) est obtenu sous forme d'un solide blanc pur à plus de 97% (**Annexe F**); $[\alpha]_D -1.4^\circ$ (c 0.51, CHCl_3); IR (KBr) 3299, 2926, 1717, 1627, 1531, 1408, 1348, 1217, 1117, 1047, 1022, 994 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, 6D-DMSO) 7.88-7.80 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.51-7.38 (m, 3H), 6.70 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 4.35 (dd, 1H, $J = 13.2, 7.8$ Hz), 4.13 (dd, 1H, $J = 7.8, 3.6$ Hz), 3.54 (dd, 1H, $J = 14.6, 3.4$ Hz), 3.45 (t, 2H, $J = 5.4$ Hz), 3.32-3.21 (m, 3H), 3.12 (ddd, 2H, $J = 21.9, 13.7, 6.9$ Hz); ^{13}C (75 MHz, 6D-DMSO) 173.4, 173.0, 157.4, 134.8, 132.2, 131.0, 127.1, 126.7, 126.7, 125.2, 124.7, 69.0, 58.9, 54.5, 50.7, 49.7; SMHR: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7$, Calculé: 390.14270, trouvé: 391.14984 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Acide (2*S*)-3-{3-[(*S*)-1-carboxy-2-(naphthalèn-2-yl)éthyl]-1-(2-méthoxyphénéthyl)uréido)-2-hydroxypropanoïque (7):



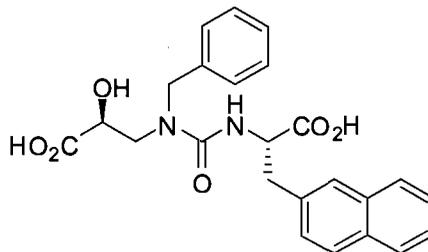
A partir du composé **157** (245 mg, 0.48 mmol) est obtenu le produit **7** (95 mg, 41%) sous forme d'un solide blanc pur à plus de 99% (**Annexe G**); $[\alpha]_D -5.6^\circ$ ($c = 0.5$, DMSO); IR (KBr) 2927, 1720, 1601, 1533, 1493, 1464, 1242, 1215, 1174, 1118, 1029 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.90-7.79 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 3H), 7.16 (dt, 1H, $J = 8.2, 8.1, 1.6$ Hz), 6.96 (dd, 1H, $J = 7.4, 1.5$ Hz), 6.88 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 6.78 (t, 1H, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 6.37 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 4.54-4.41 (m, 1H), 4.07 (dd, 1H, $J = 7.3, 4.2$ Hz), 3.64 (s, 3H), 3.39-3.08 (m, 6H), 2.65 (t, 2H, $J = 7.5, 7.5$ Hz); ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) 173.1, 172.7, 156.2, 156.1, 134.5, 131.9, 130.8, 129.1, 126.8, 126.6, 126.5, 126.4, 126.3, 125.7, 124.9, 124.4, 119.2, 109.4, 104.5, 68.6, 54.1, 53.9, 49.8, 46.6, 27.5; SMHR: $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$, Calculé: 480.18965, trouvé: 481.19781 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Acide (2S)-3-{3-[(S)-1-carboxy-2-(naphthalèn-2-yl)éthyl]-1-(2,6-diméthoxyphénéthyl)uréido}-2-hydroxypropanoïque (8):



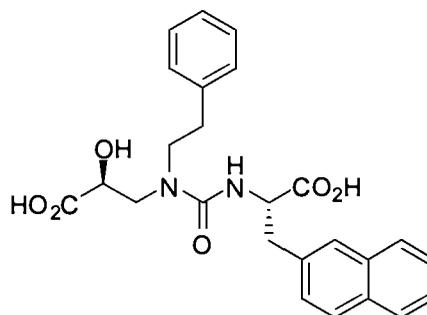
A partir du composé **158** (600 mg, 1.11 mmol) est obtenu le produit **8** (398 mg, 70%) sous forme d'un solide blanc pur à plus de 99% (**Annexe H**); $[\alpha]_D -3.7^\circ$ ($c = 0.95$, CHCl_3); IR (KBr) 3402, 3014, 2939, 2839, 1728, 1597, 1536, 1475, 1216, 1117 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, DMSO) δ ppm 7.86-7.73 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.46-7.32 (m, 3H), 7.08 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.51 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.08 (bs, 1H), 4.47 (q, 1H, $J = 7.0$ Hz), 4.09 (dd, 1H, $J = 7.4, 4.2$ Hz), 3.56 (s, 6H), 3.41 (dd, 1H, $J = 14.5, 4.1$ Hz), 3.28-3.03 (m, 5H), 2.69 (dd, 2H, $J = 13.4, 6.9$ Hz), 2.52-2.40 (m, 2H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 175.5, 174.8, 159.1, 158.3, 136.5, 134.2, 133.1, 129.2, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 127.2, 126.7, 105.1, 70.8, 56.8, 52.0, 48.0, 22.6. SMHR: $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8$, Calculé: 510.20022, trouvé: 511.21209 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Acide (*S*)-3-{1-benzyl-3-[(*S*)-1-carboxy-2-(naphthalèn-2-yl)éthyl]uréido}-2-hydroxypropanoïque (9):



A partir du composé **159** (206 mg, 0.44 mmol) est obtenu le produit **9** (128 mg, 66%) sous forme d'un solide jaune (128 mg, 66%) pur à plus de 99% (**Annexe I**); $[\alpha]_D -2.9^\circ$ (*c* 0.52, MeOH); IR (KBr) 3014, 2925, 1729, 1632, 1526, 1453, 1407, 1215, 1116, 1084, 1023, 1001, 821 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.85-7.72 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.16-7.06 (m, 3H), 7.03 (m, 2H), 4.75-4.57 (m, 2H), 4.34 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 4.26 (m, 1H), 3.55-3.28 (m, 4H), 3.17 (dd, 1H, $J = 13.8, 8.7$ Hz); ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) 175.1, 175.0, 160.1, 138.0, 135.4, 134.2, 133.2, 128.8, 128.3, 128.0, 127.9, 127.6, 127.4, 126.3, 125.8, 70.5, 55.7, 51.0, 38.2; SMHR: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$, Calculé: 436.16344, trouvé: 437.17077 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

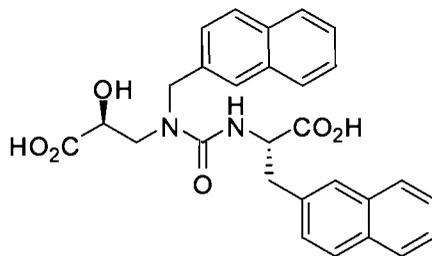
Acide (*S*)-3-{3-[(*S*)-1-carboxy-2-(naphthalèn-2-yl)éthyl]-1-phénéthyluréido}-2-hydroxypropanoïque (10):



A partir du composé **160** (157 mg, 0.33 mmol) est obtenu le produit **10** (66 mg, 44%) sous forme d'un solide blanc pur à plus de 99% (**Annexe J**); $[\alpha]_D -18.1^\circ$ (*c* 0.63, CHCl_3); IR (KBr) 3301, 2924, 1730, 1621, 1529, 1454, 1217, 1115, 1084, 1023, 999 cm^{-1} ; ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.81-7.72 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.18-7.02 (m, 3H), 6.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.62 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.19-4.10 (m,

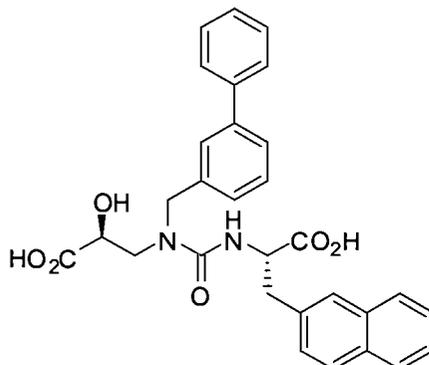
1H), 3.49-3.09 (m, 6H), 2.63 (m, 2H); ^{13}C (300 MHz, CD_3OD) 165.9, 165.8, 151.5, 133.1, 129.3, 128.2, 127.3, 123.5, 123.1, 122.8, 122.4, 122.3, 121.1, 120.9, 120.5, 69.8, 15.8, 52.9, 51.7, 39.8, 36.3; SMHR: $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$, Calculé: 450.17909, trouvé: 451.18627 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Acide (S)-3-{3-[(S)-1-carboxy-2-(naphthalèn-2-yl)éthyl]-1-(naphthalèn-2-yl méthyl)uréido}-2-hydroxypropanoïque (11):



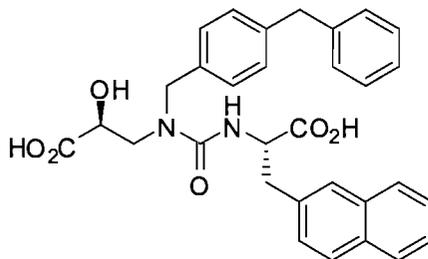
A partir du composé **161** (359 mg, 0.7 mmol) est obtenu le produit **11** (205 mg, 60%) sous forme d'un solide blanc pur à plus de 99% (**Annexe K**); $[\alpha]_{\text{D}} -53.2^\circ$ (c 1, CHCl_3); IR (KBr) 3315, 3014, 2923, 1728, 1621, 1529, 1508, 1409, 1367, 1216, 1116, 1083, 1022, 971 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CD_3OD) 7.74-7.52 (m, 8H), 7.42-7.37 (m, 5H), 7.15 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 4.77-4.70 (m, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 3.55-3.29 (m, 4H), 3.24 (d, 1H, $J = 8.6, 1.6$ Hz); ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) 165.8; 152.1, 129.2, 128.1, 128.0, 127.5, 127.2, 123.1, 122.7, 122.5, 122.4, 122.4, 122.3, 121.0, 120.8, 120.8, 120.6, 120.5, 120.3, 69.6, 56.0, 52.1, 51.7, 39.8; SMHR: $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$, Calculé: 486.17909, trouvé: 487.18745 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Acide (S)-3-{1-(biphényl-3-ylméthyl)-3-[(S)-1-carboxy-2-(naphthalèn-2-yl)éthyl]uréido}-2-hydroxypropanoïque (12):



A partir du composé **162** (373 mg, 0.7 mmol) est obtenu le produit **12** (203 mg, 57%) sous forme d'une mousse blanche pure à plus de 99% (**Annexe L**); $[\alpha]_D -55.8^\circ$ (*c* 1, CHCl₃); IR (NaCl) 2929, 1714, 1600, 1526, 1480, 1421, 1217, 1114, 1021, 965 cm⁻¹; ¹H (300 MHz, CDCl₃) 8.33-7.74 (m, 1H), 7.66 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.57 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz), 7.44 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz), 7.40-7.20 (m, 7H), 7.15 (m, 1H), 7.07 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 6.84 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz), 4.83-4.66 (m, 1H), 4.40-4.13 (m, 2H), 3.79-3.38 (m, 2H), 3.38-3.18 (m, 1H), 3.18-2.97 (m, 1H); ¹³C (75 MHz, CDCl₃) 162.0, 143.2, 143.2, 142.8, 139.3, 136.1, 135.9, 134.3, 131.2, 130.2, 129.5, 129.1, 128.9, 128.8, 128.7, 128.5, 128.3, 128.1, 127.9, 126.0, 77.5, 71.2, 53.8, 37.2; SMHR: C₃₀H₂₈N₂O₆, Calculé: 512.19474, trouvé: 513.20234 [M+H⁺].

Acide (S)-3-{1-(4-benzylbenzyl)-3-[(S)-1-carboxy-2-(naphthalèn-2-yl)éthyl]uréido}-2-hydroxypropanoïque (13):

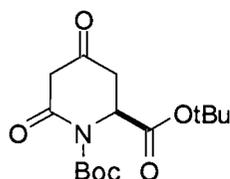


A partir du composé **163** (193 mg, 0.35 mmol) est obtenu le produit **13** (115 mg, 63%) sous forme d'un solide blanc pur à plus de 99% (**Annexe M**); $[\alpha]_D -56.3^\circ$ (*c* 1.1, CHCl₃); IR (KBr) 3369, 2868, 1721, 1676, 1454, 1350, 1242, 1118, 1063 cm⁻¹;

^1H (300 MHz, CDCl_3) 7.74-7.62 (m, 3H), 7.54-7.45 (m, 1H), 7.41-7.29 (m, 2H), 7.31-7.08 (m, 6H), 6.85-6.65 (m, 4H), 5.45-5.29 (bs, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.33-4.17 (m, 1H), 4.17-3.91 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.49-3.17 (m, 2H), 3.15-2.95 (m, 2H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 162.1 143.1 142.8 135.3 134.9 133.9 130.8 130.5 130.0 129.6 129.5 129.1 129.0 128.7 128.6 128.4 128.3 127.8 71.2 53.9 50.8 37.3 SMHR: $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$, Calculé: 526.21039, trouvé: 527.21721 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

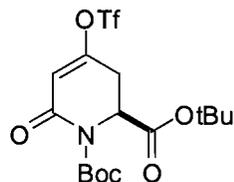
3. Partie expérimentale de la partie 2.

(2S)-4,6-Dioxopipéridine-N-tert-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de tert-butyle (91):



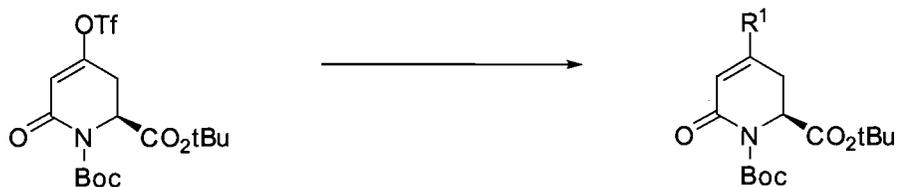
À une solution de Boc-Asp-OtBu (1.00 g, 3.45 mmol) dans le dichlorométhane (20 mL) à 0 °C sont ajoutés successivement EDC (994 mg, 5.18 mmol), DMAP (633 mg, 5.18 mmol) et l'acide de Meldrum (498 mg, 3.45 mmol). La solution jaune obtenue est ramenée à température pièce et agitée pendant 3 h. La phase organique est lavée avec une solution de KHSO_4 1N puis séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est ensuite dissout dans 50 mL d'acétate d'éthyle fraîchement distillé et porté au reflux pendant 5 h. La solution jaune est ensuite refroidie à température pièce avant d'être lavée avec une solution de KHSO_4 1N, puis avec une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut est alors purifié par chromatographie éclair avec un système d'élution EtOAc/hexanes/AcOH (5:5:0.1) donnant **91** sous forme d'un solide blanc (961 mg, 89%, 2 étapes) dont les données spectrographiques correspondent à celles décrite par Marin J. *et al.* dans *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 130-141.

(2*S*)-6-Oxo-4-trifluorométhanesulfonyloxy-3,6-dihydro-2*H*-pyridine-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de *tert*-butyle (90):



À une solution de Tf_2O (40 μL , 0.24 mmol) dans le dichlorométhane (1 mL) à 0°C est ajouté goutte à goutte une solution de **91** (50 mg, 0.16 mmol) et de DIPEA (84 μL , 0.48 mmol) dans le dichlorométhane (2 mL). La solution est agitée jusqu'à disparition complète de **1** (environ 1 h) puis directement transférée sur une couche de silice pour être purifiée par chromatographie éclair avec un système d'élution de 20% EtOAc dans l'hexane donnant le produit **90** (65 mg, 91%) sous forme d'un solide blanc cristallin ; $[\alpha]_{\text{D}} +51.5^\circ$ (c 1.17, CHCl_3); Pf $83\text{-}84^\circ\text{C}$; IR (KBr) 2977, 1769, 1742, 1686, 1425, 1368, 1246, 1211, 1131, 1090, 1035, 942 cm^{-1} ; ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.03 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 5.00 (dd, 1H, $J = 6.5, 2.2$ Hz), 3.19 (ddd, 1H, $J = 18.2, 6.6, 2.5$ Hz), 3.11 (dd, 1H, $J = 18.2, 2.2$ Hz), 1.56 (s, 9H), 1.46 (s, 9H); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 167.6, 160.6, 157.6, 151.1, 115.1, 84.0, 83.6, 54.7, 29.8, 27.6, 27.3 ; SMHR: $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_8\text{F}_3\text{NaS}$, Calculé: 468.09104, trouvé: 468.09242 $[\text{M}+\text{Na}^+]$.

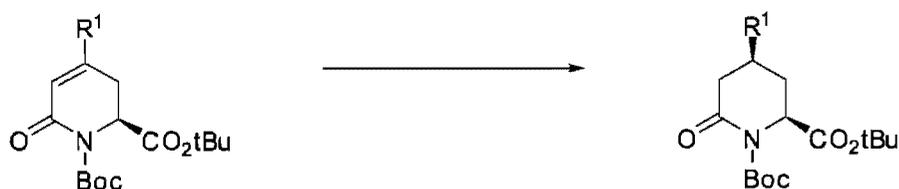
Méthode A : méthode générale pour le couplage de Suzuki-Miyaura.



À une solution de **90** (1 eq) dans le tétrahydrofurane (0.04 M) sont ajoutés sous argon l'acide boronique (1,5 eq), le catalyseur $(\text{Ph}_3\text{P})\text{PdCl}_2$ (0.05 eq) et une solution de Na_2CO_3 2M (1.5 mL pour 0.11 mmol de **90**). La mixture est agitée à 40°C pendant 16 h en système clos. La solution devient en général noire lorsque la réaction est terminée. La mixture est diluée avec de l'eau puis est extraite avec de l'éther (3 fois).

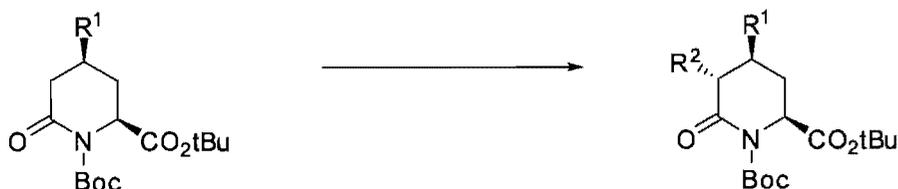
Les phases organiques rassemblées sont lavées une fois avec une solution saturée de NaCl, séchées Na_2SO_4 , filtrées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie éclair avec un système d'élution de 20% d'acétate d'éthyle dans l'hexane (sauf spécifié autrement).

Méthode B : méthode générale pour l'hydrogénation de l'oléfine.



À une solution de l'oléfine (1 eq) dans l'acétate d'éthyle (0.1 M) fraîchement distillé est ajouté sous argon du Pd/C 10% (10% m/m). La suspension est alors agitée à température pièce sous une atmosphère d'hydrogène pendant 16 h. La mixture est ensuite filtrée sur une couche de Célite. Le filtrat est évaporé sous pression réduite donnant le produit voulu sous forme d'un seul diastéréoisomère sans aucune forme de purification.

Méthode C : méthode générale pour l'énolisation.



À une solution de l'acide pipécolique adéquate (1 eq) dans le tétrahydrofurane (0.02 M) à -78°C est ajouté goutte à goutte du LiHMDS 1M (1.1 eq). Le mélange est agité pendant 1 h à 78°C avant d'ajouter l'halogénure d'aryle ou d'alkyle (2 eq). Après 2h, le mélange est neutralisé avec une solution saturée de NH_4Cl . Le mélange est concentré sous pression réduite. Le résidu est dissout dans du dichlorométhane et lavé par une solution saturée de NaCl. La phase organique est isolée, séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par

chromatographie éclair avec un système d'élution de 10% d'acétate d'éthyle dans l'hexane pour donné le produit désiré.

Méthode D : méthode générale pour la décarbonylation.

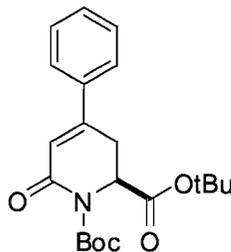


Le complexe Borane-sulfure de diméthyle (5 eq) est ajouté à 0°C goutte à goutte à une solution de la 2-pipéridinone adéquate (1 eq) dans le tétrahydrofurane (0.04 M). Le mélange est agité à température pièce pendant 16 h. À la solution refroidie à 0°C est ajouté du méthanol (0.5 mL). Le mélange est agité à 0°C pendant 10 min puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est dissout dans de l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée successivement par une solution saturée NaHCO₃, une solution saturée de NaCl puis d'une solution de KHSO₄ 1N. La phase organique est alors séchée sur Na₂SO₄, filtrée est évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie éclair avec un système d'élution de 30% d'acétate d'éthyle dans l'hexane (sauf spécifié autrement).

Composés synthétisés selon la méthode générale de couplage

(Méthode A):

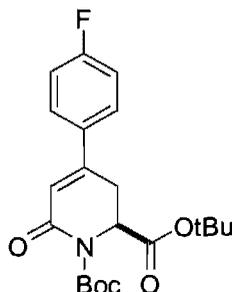
(2S)-6-Oxo-4-phenyl-3,6-dihydro-2H-pyridine-N-tert-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de tert-butyle (Tableau 9, entrée 1a) :



A partir de **90** (300 mg, 0.67 mmol ou 50 mg, 0.11 mmol) est obtenu un solide blanc cristallin (220 mg, 87% ou 38 mg, 90%); $[\alpha]_D +123^\circ$ (c 1, CHCl_3); Pf 107-108°C; IR (KBr) 2980, 2936, 1717, 1691, 1621, 1447, 1367, 1298, 1215, 1146, 961, 760 cm^{-1} ; ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.52-7.50 (m, 2H), 7.44-7.42 (m, 3H), 6.29 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz), 5.08 (dd, 1H, $J = 6.3, 2.1$ Hz), 3.37 (dd, 1H, $J = 17.7, 2.1$ Hz), 3.05 (ddd, 1H, $J = 17.7, 6.3, 2.7$ Hz), 1.58 (s, 9H), 1.41 (s, 9H); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.1, 162.9, 151.8, 149.9, 136.2, 129.9, 128.6, 125.7, 120.4, 83.0, 82.4, 55.9, 29.1, 27.7, 27.5. SMHR: $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{Na}$, Calculé: 396.17814, trouvé: 396.17812 $[\text{M}+\text{Na}^+]$.

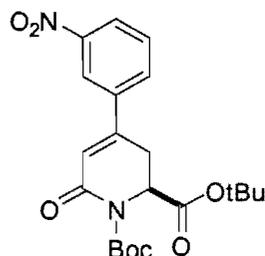
(2S)-4-(4-Fluorophényl)-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyridine-N-tert-

Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de tert-butyle (Tableau 9, entrée 2a):



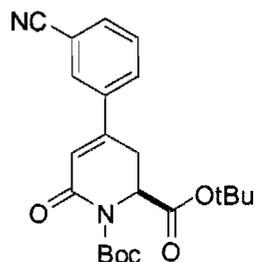
A partir de **90** (50 mg, 0.11 mmol) est obtenu un solide beige cristallin (39 mg, 89%); $[\alpha]_D +203^\circ$ (c 1.26, CHCl_3); Pf 110-11°C; IR (KBr) 2978, 1738, 1718, 1693, 1598, 1513, 1384, 1366, 1297, 1228, 1212, 1147, 1092 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.56-7.39 (2 H, m), 7.15-7.03 (m, 2 H), 6.21 (d, 1 H, $J = 2.56$ Hz), 5.05 (dd, 1 H, $J = 6.22, 2.12$ Hz), 3.29 (dd, 1 H, $J = 17.63, 2.14$ Hz), 3.00 (ddd, 1 H, $J = 17.61, 6.22, 2.64$ Hz), 1.42-1.32 (s, 9 H), 1.58-1.51 (s, 9 H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.4, 163.0, 152.0, 149.1, 132.6, 128.1, 127.9, 120.5, 120.5, 116.1, 115.8, 83.3, 82.8, 56.1, 29.5, 28.0, 27.8; SMHR: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{FNO}_5$, Calculé: 391.17950, trouvé: 414.16917 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

(2S)-4-(3-Nitro-phényl)-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyridine-N-tert-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de tert-butyle (Tableau 9, entrée 3a):



A partir de **90** (40 mg, 0.09 mmol) est obtenu un solide jaunâtre cristallin (34 mg, 90%); $[\alpha]_D + 58.8^\circ$ (c 0.68, CHCl_3); Pf 129-130°C; IR (KBr) 2977, 2934, 1759, 1742, 1528, 1479, 1367, 1346, 1297, 1247, 1220, 1147, 1078 cm^{-1} ; ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.35 (bt, 1H, $J = 1.9$ Hz), 8.-30-8.28 (m, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.65 (t, 1H, $J = 10.9$ Hz), 6.37 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz), 5.14 (dd, 1H, $J = 6.2, 2.1$ Hz), 3.37 (dd, 1H, $J = 17.6, 2.1$ Hz), 3.12 (ddd, 1H, $J = 17.6, 6.2, 2.7$ Hz), 1.59 (s, 9H), 1.42 (s, 9H); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.8, 162.0, 151.5, 148.3, 147.2, 137.6, 138.0, 131.4, 129.8, 124.3, 122.6, 120.6, 83.3, 82.8, 55.7, 29.1, 27.7, 27.5; SMHR: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$, Calculé: 418.17400, trouvé: 441.16364 $[\text{M}+\text{Na}^+]$.

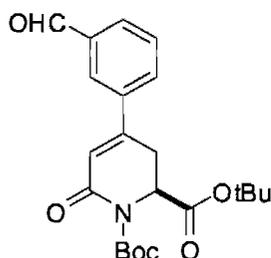
(2S)-4-(3-Cyano-phényl)-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyridine-N-tert-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de tert-butyle (Tableau 9, entrée 4a):



A partir de **90** (50 mg, 0.11 mmol) est obtenu un solide blanc cristallin (42 mg, 93%); $[\alpha]_D + 118.6^\circ$ (c 1.27, CHCl_3); Pf 127-128°C; IR (KBr) 2974, 2933, 2233, 1759, 1716, 1693, 1673, 1622, 1479, 1366, 1296, 1243, 1149, 1057 cm^{-1} ; ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.76-7.71 (m, 3H), 7.57 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.30 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz), 5.11 (dd, 1H, $J = 6.2, 2.1$ Hz), 3.30 (dd, 1H, $J = 17.6, 2.1$ Hz), 3.07 (ddd, 1H,

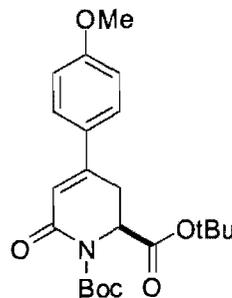
$J = 17.6, 6.2, 2.7$ Hz), 1.58 (s, 9H), 1.41 (s, 9H); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.8, 162.0, 151.5, 147.5, 137.6, 132.9, 129.8, 129.6, 129.2, 122.3, 117.7, 113.1, 83.3, 82.8, 55.7, 29.0, 27.7, 27.5; SMHR: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$, Calculé: 398.18417, trouvé: 421.17477 $[\text{M}+\text{Na}^+]$.

(2S)-4-(3-Formylphényl)-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyridine-N-tert-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de tert-butyle (Tableau 9, entrée 5a):



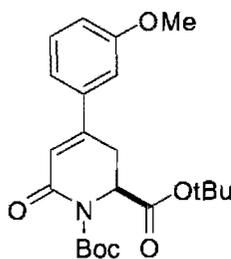
A partir de **90** (100 mg, 0.22 mmol) est obtenu une gomme jaunâtre (74 mg, 82%); $[\alpha]_{\text{D}} +312^\circ$ (c 1.76, CHCl_3); IR (sec) 2979, 1767, 1697, 1368, 1297, 1216, 1148 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 10.00 (s, 1H), 7.91 (dd, 2H, $J = 16.43, 4.51$ Hz), 7.81-7.67 (m, 1H), 7.56 (t, 1H, $J = 7.69, 7.69$ Hz), 6.29 (d, 1H, $J = 2.63$ Hz), 5.05 (dd, 1H, $J = 6.22, 2.09$ Hz), 3.32 (dd, 1H, $J = 17.65, 2.12$ Hz), 3.04 (ddd, 1H, $J = 17.64, 6.23, 2.67$ Hz), 1.54 (s, 9H), 1.38 (s, 9H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 191.0, 168.8, 162.2, 151.5, 148.2, 137.1, 136.3, 131.1, 130.8, 129.3, 126.3, 121.5, 83.0, 82.5, 55.7, 28.9, 27.5, 27.3; SMHR: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_6$, Calculé: 401.18384, trouvé: 421.1752 $[\text{M}+\text{Na}^+]$.

(2S)-4-(4-Méthoxyphényl)-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyridine-N-tert-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de tert-butyle (Tableau 9, entrée 6a):



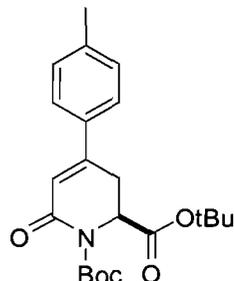
A partir de **90** (105 mg, 0.24 mmol) est obtenu un solide jaunâtre cristallin (78 mg, 82%); $[\alpha]_D + 225.5^\circ$ (c 1.1, CHCl_3); Pf 121,6-123,4 °C; IR (KBr) 2975, 2934, 1715, 1683, 1599, 1515, 1461, 1427, 1365, 1299, 1245, 1210, 1147, 1093, 1032 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.46 (d, 1 H, $J = 8.86$ Hz), 6.92 (d, 1 H, $J = 8.87$ Hz), 6.21 (d, 1 H, $J = 2.47$ Hz), 5.04 (dd, 1 H, $J = 6.22, 2.00$ Hz), 3.83 (s, 3 H), 3.34 (dd, 1 H, $J = 17.58, 2.02$ Hz), 2.98 (ddd, 1 H, $J = 17.57, 6.24, 2.50$ Hz), 1.56 (s, 9 H), 1.38 (s, 9 H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.0, 162.9, 160.8, 151.6, 149.1, 128.0, 127.1, 118.1, 113.7, 82.6, 82.1, 55.7, 54.9, 28.7, 27.5, 27.3. SMHR: $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_6$, Calculé: 403.19949, trouvé: 404.20483 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

(2S)-4-(3-Méthoxyphényl)-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyridine-N-tert-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de tert-butyle (Tableau 9, entrée 7a):



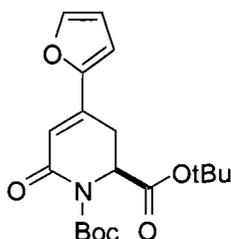
A partir de **90** (200 mg, 0.45 mmol) est obtenu un solide jaunâtre cristallin, (164 mg, 91%); $[\alpha]_D + 370^\circ$ (c 2.04, CHCl_3); Pf 127.2-128.8 °C; IR (KBr) 2983, 2936, 1718, 1687, 1604, 1502, 1454, 1432, 1371, 1306, 1250, 1222, 1153, 1045 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.29 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.03 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 6.98-6.88 (m, 2H), 6.23 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz), 5.01 (dd, 1H, $J = 6.3, 2.1$ Hz), 3.79 (s, 3H), 3.28 (dd, 1H, $J = 17.7, 2.1$ Hz), 2.98 (ddd, 1H, $J = 17.7, 6.3, 2.6$ Hz), 1.52 (s, 9H), 1.35 (s, 9H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.9, 162.8, 159.4, 149.6, 137.5, 129.4, 120.5, 118.1, 115.2, 111.2, 82.9, 82.3, 55.8, 54.9, 29.1, 27.6, 27.4. SMHR: $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{Na}$, Calculé: 426.18870, trouvé: 426.19082 $[\text{M}+\text{Na}^+]$

(2*S*)-4-(*p*-Tolyl)-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyridine-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de *tert*-butyle (Tableau 9, entrée 8a):



A partir de **90** (105 mg, 0.24 mmol) est obtenu un solide blanc cristallin (77 mg, 84%); $[\alpha]_D + 75.3^\circ$ (*c* 0.68, CHCl₃); Pf 150.7-152.6 °C; IR (KBr) 2977, 2930, 1736, 1715, 1691, 1608, 1365, 1299, 1209, 1146, 1096 cm⁻¹; ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.40 (d, 2 H, *J* = 8.18 Hz), 7.22 (d, 2 H, *J* = 8.04 Hz), 6.25 (d, 1 H, *J* = 2.49 Hz), 5.05 (dd, 1 H, *J* = 6.25, 1.98 Hz), 3.34 (dd, 1 H, *J* = 17.65, 1.99 Hz), 3.00 (ddd, 1 H, *J* = 17.64, 6.26, 2.54 Hz), 2.37 (s, 3 H), 1.59 (s, 9 H), 1.38 (s, 9 H); ¹³C (75 MHz., CDCl₃) δ (ppm) 169.2, 163.1, 151.9, 149.8, 140.4, 133.3, 129.3, 125.7, 119.5, 82.9, 82.4, 77.2, 76.8, 76.4, 56.0, 29.1, 27.8, 27.5, 21.0. SMHR: C₂₂H₂₉NO₅, Calculé: 387.20457, trouvé: 388.21001 [M+H⁺].

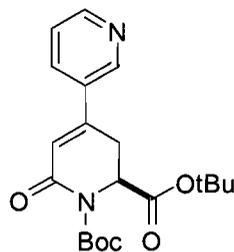
(2*S*)-4-(Furan-2-yl)-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyridine-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de *tert*-butyle (Tableau 10, entrée 1a):



A partir de **90** (75 mg, 0.17 mmol) est obtenu un solide jaune (35 mg, 86%); $[\alpha]_D + 168.9^\circ$ (*c* 1.24, CHCl₃); Pf 121.8-124.1 °C; IR (KBr) 2981, 2933, 1714, 1688, 1626, 1365, 1301, 1245, 1210, 1148, 1093 cm⁻¹; ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.39 (d, 1 H, *J* = 1.7 Hz), 6.57 (d, 1 H, *J* = 3.5 Hz), 6.36 (dd, 1 H, *J* = 3.5, 1.8 Hz), 6.16 (d, 1 H, *J* = 2.5 Hz), 4.89 (dd, 1 H, *J* = 6.4, 2.1 Hz), 3.07 (dd, 1 H, *J* = 17.3, 2.1 Hz), 2.80

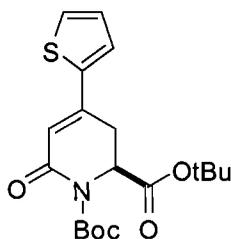
(ddd, 1 H, $J = 17.4, 6.4, 2.6$ Hz), 1.42 (s, 9 H), 1.24 (s, 9 H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.1, 163.0, 152.0, 150.2, 145.1, 137.8, 116.1, 112.3, 112.1, 83.0, 82.5, 55.7, 27.8, 27.5, 27.0; SMHR: $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_6$, Calculé: 363.16819, trouvé: 364.17636 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

(2S)-4-(Pyridin-3-yl)-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyridine-N-tert-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de tert-butyle (Tableau 10, entrée 2a):



A partir de **90** (45 mg, 0.10 mmol) est obtenu une gomme brune (22 mg, 58%); $[\alpha]_{\text{D}} +75.3^\circ$ (c 0.88, CHCl_3); IR (sec) 2981, 2931, 1715, 1691, 1367, 1297, 1211, 1144, 1090 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.73 (s, 1 H), 8.65 (dd, 1 H, $J = 15.5, 14.8$ Hz), 7.85-7.73 (m, 1 H), 7.36 (dd, 1 H, $J = 7.9, 4.8$ Hz), 6.28 (d, 1 H, $J = 2.6$ Hz), 5.07 (dd, 1 H, $J = 6.2, 2.0$ Hz), 3.30 (dd, 1 H, $J = 17.7, 2.1$ Hz), 3.04 (ddd, 1 H, $J = 17.7, 6.2, 2.7$ Hz), 1.59-1.48 (s, 9 H), 1.37 (s, 9 H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.3, 161.6, 151.0, 150.0, 146.3, 146.2, 132.7, 122.9, 121.4, 82.7, 82.2, 55.2, 28.4, 27.1, 26.9 ; SMHR: $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$, Calculé: 374.18417, trouvé: 375.1256 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

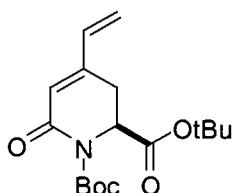
(2S)-4-(Thiophèn-2-yl)-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyridine-N-tert-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de tert-butyle (Tableau 10, entrée 3a):



A partir de **90** (50 mg, 0.11 mmol) est obtenu une gomme brune (17 mg, 40%); $[\alpha]_{\text{D}} +291.6^\circ$ (c 1.42, CHCl_3); IR (sec) 3023, 2980, 2931, 1757, 1724, 1686, 1607, 1425, 1383, 1365, 1303, 1236, 1217, 1203, 1148, 1091, 990 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3)

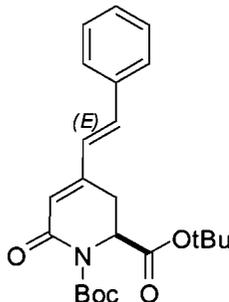
δ (ppm) 7.42 (dd, 1 H, $J = 5.07, 0.91$ Hz), 7.30 (dd, 1 H, $J = 3.7, 0.9$ Hz), 7.07 (dd, 1 H, $J = 5.0, 3.8$ Hz), 6.22 (d, 1 H, $J = 2.5$ Hz), 5.03 (dd, 1 H, $J = 6.3, 2.1$ Hz), 3.32 (dd, 1 H, $J = 17.4, 2.1$ Hz), 3.02 (ddd, 1 H, $J = 17.4, 6.3, 2.5$ Hz), 1.54 (s, 9 H), 1.36 (s, 9 H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.7, 162.6, 151.5, 142.8, 139.9, 128.5, 127.8, 127.0, 117.4, 82.8, 82.3, 55.5, 29.3, 27.5, 27.3 ; SMHR: $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$, Calculé: 379.14534, trouvé: 402.13474 $[\text{M}+\text{Na}^+]$.

(2S)-4-Vinyl-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyridine-N-tert-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de tert-butyle (Tableau 11, entrée 1a):



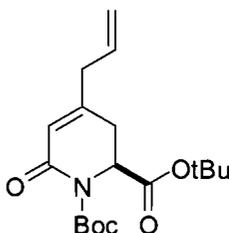
A partir de **90** (50 mg, 0.11 mmol) est obtenu un solide blanc cristallin (33 mg, 92%); $[\alpha]_{\text{D}} +175.9^\circ$ (c 1.27, CHCl_3); Pf 93-94°C; IR (KBr) 2878, 2936, 1737, 1713, 1693, 1597, 1448, 1386, 1367, 1295, 1229, 1147, 1086 cm^{-1} ; ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.47 (dd, 1H, $J = 17.5, 10.7$ Hz), 5.87-5.86 (m, 1H), 5.64 (d, 1H, $J = 17.5$ Hz), 5.51 (d, 1H, $J = 10.7$ Hz), 5.00 (dd, 1H, $J = 6.5, 2.0$ Hz), 3.09 (dd, 1H, $J = 17.4, 2.0$ Hz), 2.73 (ddd, 1H, $J = 17.4, 4.2, 2.4$ Hz), 1.56 (s, 9H), 1.41 (s, 9H); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.0, 163.0, 151.8, 147.1, 135.1, 123.3, 120.7, 82.9, 82.3, 55.7, 27.7, 27.4, 25.8. SMHR: $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_5$, Calculé: 323.17327, trouvé: 346.16243 $[\text{M}+\text{Na}^+]$.

(2S, E)-4-(Styryl)-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyridine-N-*tert*-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de *tert*-butyle (Tableau 11, entrée 2):



A partir de **90** (100 mg, 0.22 mmol) est obtenu un solide blanc cristallin (75 mg, 84%); $[\alpha]_D +167$ (*c* 0.9, CHCl₃); Pf 153.1-156.5°C; IR (KBr) 2978, 2932, 1767, 1713, 1693, 1624, 1455, 1367, 1296, 1252, 1216, 1146, 1081 cm⁻¹; ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.47 (d, 2 H, *J* = 6.7 Hz), 7.40-7.28 (m, 3 H), 6.87 (q, 2 H, *J* = 16.2, 16.2, 16.2 Hz), 5.95 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz), 5.02 (dd, 1 H, *J* = 6.4, 1.7 Hz), 3.23 (dd, 1 H, *J* = 17.3, 1.7 Hz), 2.82 (ddd, 1 H, *J* = 17.2, 6.4, 2.0 Hz), 1.59-1.49 (s, 9 H), 1.39 (s, 9 H); ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 169.2, 163.1, 152.0, 147.4, 135.3, 135.2, 129.0, 128.6, 127.0, 126.4, 123.0, 83.0, 82.4, 55.8, 27.8, 27.6, 26.5; SMHR: C₂₃H₂₉NO₅, Calculé: 399.20457, trouvé: 400.21372 [M+H⁺].

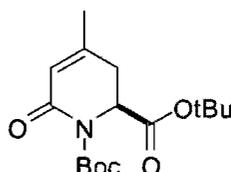
(2S)-4-(Allyl)-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyridine-N-*tert*-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de *tert*-butyle (Tableau 11, entrée 3):



A partir de **90** (50 mg, 0.11 mmol) est obtenu une gomme incolore (24 mg, 63%); $[\alpha]_D +61.6$ (*c* 1.2, CHCl₃); IR (NaCl) 2978, 2933, 1768, 1716, 1476, 1457, 1367, 1292, 1251, 1228, 1144, 1062 cm⁻¹; ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.78 (bs, 1H), 5.75-5.67 (m, 1H), 5.19-5.12 (m, 2H), 4.89 (dd, 1H, *J* = 5.3, 3.1 Hz), 2.97-2.84 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.42 (s, 9H); ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 169.2,

162.6, 152.8, 151.8, 132.1, 121.5, 118.5, 82.8, 82.2, 55.9, 40.1, 30.1, 27.7, 27.5.
 SMHR: $C_{18}H_{25}NO_5Na$, Calculé: 360.1781, trouvé: 487.17768 $[M+Na^+]$.

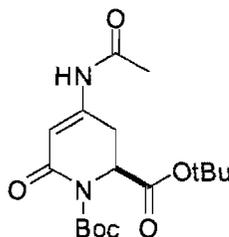
(2*S*)-4-Méthyl-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyridine-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de *tert*-butyle (98):



A partir de **90** (50 mg, 0.11 mmol) est obtenu une huile incolore (11 mg, 31%);
 Système d'éluion: 40% d'acétate d'éthyle dans l'hexane. $[\alpha]_D +60.6^\circ$ (c 1.4, $CHCl_3$);
 IR (sec) 2978, 2933, 1771, 1714, 1385, 1367, 1297, 1252, 1227, 1147, 1080, 1041
 cm^{-1} ; 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) δ ppm 5.74 (s, 1H), 4.88 (dd, 1H, $J = 5.7, 2.9$
 Hz), 2.76-2.64 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.55 (s, 9H), 1.42 (s, 9H); ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$)
 δ (ppm) 169.2, 162.4, 151.4, 121.4, 82.6, 82.0, 55.7, 31.6, 27.6, 27.5, 27.3, 22.3.
 SMHR: $C_{16}H_{25}NO_5$, Calculé: 311.1727, trouvé: 334.16255 $[M+Na^+]$.

Autres couplages

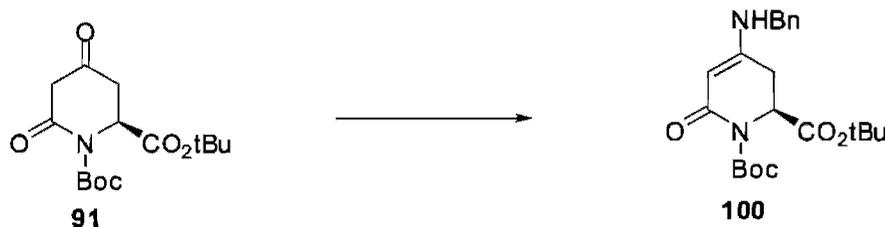
(2*S*)-4-Acétamido-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyridine-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de *tert*-butyle (99):



À une solution de **90** (45 mg, 0.10 mmol) dans le dioxane (2 ml) sont ajoutés
 successivement l'acétamide (7.76 mg, 0.131 mmol), le carbonate de césium (46.1 mg,
 0.141 mmol), le Xantphos (5.26 mg, 9.09 μ mol) et le tris(dibenzylidène-
 acétone)dipalladium(0) (2.78 mg, 3.03 μ mol). Le mélange est agité à 40°C pendant

16 h avant d'être filtré sur une couche de Célite et lavé avec de l'acétate d'éthyle. Le filtrat est ensuite évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie éclair avec un système d'élution de 10% d'hexanes dans l'acétate d'éthyle donnant une gomme orangée (16 mg, 44%); $[\alpha]_D +5.7^\circ$ (c 0.31, CHCl_3); IR (sec) 3277, 2980, 2932, 1714, 1658, 1533, 1393, 1368, 1296, 1234, 1216, 1147, 1077 cm^{-1} ; ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.75 (bs, 1 H), 6.23 (d, 1 H, $J = 1.49$ Hz), 4.90 (dd, 1 H, $J = 6.31, 1.97$ Hz), 3.18 (dd, 1 H, $J = 17.58, 1.83$ Hz), 2.99 (ddd, 1 H, $J = 17.57, 6.36, 2.03$ Hz), 2.11 (s, 3 H), 1.54-1.45 (s, 9 H), 1.45-1.36 (s, 9 H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.2, 151.6, 82.7, 77.2, 76.7, 76.6, 76.6, 76.3, 76.2, 55.1, 29.3, 27.8, 27.6, 24.4; SMHR: $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$, Calculé: 354.17909, trouvé: 377.16961 $[\text{M}+\text{Na}^+]$.

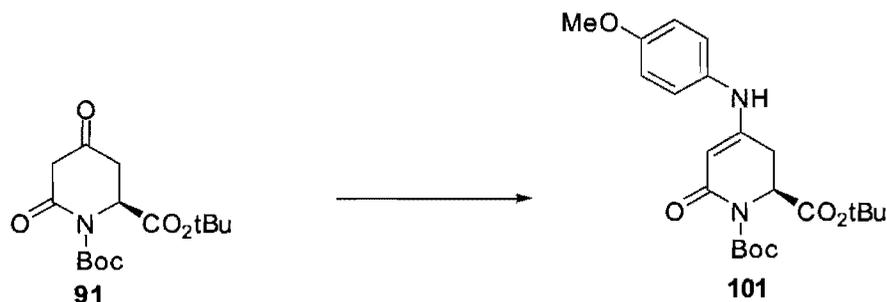
(2S)-4-Benzylamino-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyridine-N-tert-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de tert-butyle (100):



À une solution de **91** (107 mg, 0.34 mmol) dans le CH_2Cl_2 (5 mL) est ajouté du tamis moléculaire 4 Å. Après une agitation de 5 min, la benzylamine (37 μL , 0.34 mmol) est ajoutée. La réaction est suivie par MS. La réaction est terminée au bout d'une heure. Le mélange est alors filtré et le tamis est rincée abondamment avec du CH_2Cl_2 . Le filtrat est concentré sous pression réduite pour être purifié par chromatographie éclair sur alumine neutre avec un éluant de 20% EtOAc dans l'hexane pour donner une gomme jaune (66 mg, 48%) $[\alpha]_D +19.3^\circ$ (c 1, CHCl_3); IR (sec) 3296, 3086, 2979, 2932, 1747, 1601, 1557, 1455, 1368, 1306, 1217, 1151 3277 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.30-7.24 (m, 3H), 7.24-7.19 (m, 2H), 5.14 (t, 1H, $J = 5.4$ Hz), 4.91 (dd, 1H, $J = 5.5, 2.5$ Hz), 4.74 (s, 1H), 4.21 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz), 2.81 (dq, 2H, $J = 16.3, 4.0$ Hz), 1.51 (s, 9H), 1.39 (s, 9H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.4, 164.6,

155.3, 152.1, 136.5, 128.4, 127.3, 126.9, 89.2, 82.1, 81.8, 55.2, 46.8, 30.5, 27.8, 27.5;
SMHR: C₂₂H₃₀N₂O₅, Calculé: 402.21547, trouvé: 403.22229 [M+H⁺].

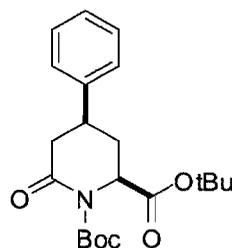
**(2*S*)-4-(4-Méthoxyphénylamino)-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyridine-*N*-*tert*-
Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de *tert*-butyle (101):**



À une solution de **91** (106 mg, 0.34 mmol) dans le CH₂Cl₂ (5 mL) est ajouté du tamis moléculaire 4 A. Après une agitation de 5 min, la *p*-anisidine (43 mg, 0.4 mmol) est ajoutée. La réaction est suivie par MS. La réaction est terminée au bout d'une heure. Le mélange est alors filtré et le tamis est rincée abondamment avec du CH₂Cl₂. Le filtrat est concentré sous pression réduite pour être purifié par chromatographie éclair sur alumine neutre avec un éluant de 20% EtOAc dans l'hexane pour donner une gomme jaune (66 mg, 46%); [α]_D +19.8° (*c* 1, CHCl₃); IR (sec) 3279, 3135, 3070, 2979, 2933, 2837, 2246, 1746, 1712, 1621, 1599, 1513, 1457, 1419, 1368, 1309, 1217, 1149 cm⁻¹; ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 6.99 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 6.78 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 6.31 (bs, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.92 (dd, 1H, *J* = 5.4, 2.6 Hz), 3.71 (s, 3H), 3.01-2.75 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.42-1.29 (m, 9H); ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 168.8, 164.2, 156.5, 153.5, 151.6, 130.0, 124.8, 113.6, 90.5, 81.6, 81.4, 54.5, 54.5, 30.0, 27.2, 26.9; SMHR: C₂₂H₃₀N₂O₆, Calculé: 418.21039, trouvé: 412.1774 [M+H⁺].

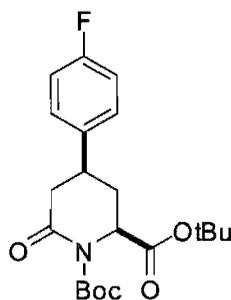
**Composés synthétisés selon la méthode générale d'hydrogénation
(Méthode B):**

(2*S*,4*S*)-6-Oxo-4-phényl-pipéridine-N-*tert*-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de *tert*-butyle 102 (Tableau 9, entrée 1b):



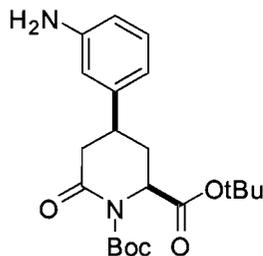
A partir de l'oléfine correspondante **1a** (119 mg, 0.32 mmol) est obtenu un solide blanc (120 mg, 100%); $[\alpha]_D -28.6^\circ$ (c 1.04, CHCl_3); Pf 142.5-147.3 °C; IR (KBr) 2982, 2934, 1731, 1703, 1605, 1495, 1473, 1459, 1392, 1365, 1283, 1270, 1237, 1153, 1135, 1099, 1042, 1029, 1015 cm^{-1} ; ; ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.37 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.29 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.21 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 4.60 (dd, 1H, $J = 10.0, 6.6$ Hz), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.64 (dd, 1H, $J = 16.8, 13.0$ Hz), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.48 (s, 9H); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.2, 169.6, 152.1, 141.7, 128.6, 126.9, 126.1, 83.4, 81.9, 58.7, 41.5, 36.7, 33.4, 27.5; SMHR: $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_5$, Calculé: 375.20457, trouvé: 398.19487 $[\text{M}+\text{Na}^+]$.

(2*S*, 4*S*)-6-Oxo-4-(4-fluorophényl)-pipéridine-N-*tert*-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de *tert*-butyle (Tableau 9, entrée 2b):



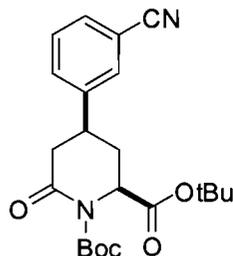
A partir de l'oléfine correspondante **2a** (79 mg, 0.20 mmol) est obtenu une gomme jaune (79 mg; 100%); $[\alpha]_D -27.2^\circ$ (c 1.15, CHCl_3); Pf 83.6-86.3 °C; IR (sec) 2980, 2932, 1777, 1724, 1606, 1512, 1457, 1393, 1369, 1281, 1251, 1225, 1150 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.17-7.08 (m, 2H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 4.55 (dd, 1H, $J = 9.8, 6.6$ Hz), 3.07 (tt, 1H, $J = 12.4, 4.1$ Hz), 2.74 (ddd, 1H, $J = 16.9, 4.2, 2.7$ Hz), 2.60-2.41 (m, 2H), 1.90 (ddd, 1H, $J = 13.5, 11.9, 9.9$ Hz), 1.51 (s, 9H), 1.44 (s, 9H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.5, 168.8, 168.3, 162.6, 159.3, 151.5, 136.8, 136.8, 127.1, 127.1, 127.0, 127.0, 115.0, 115.0, 114.7, 114.7, 82.9, 82.2, 81.4, 58.0, 54.1, 41.1, 36.9, 35.4, 32.8, 32.2, 27.0, 27.0, 26.9, 23.2; SMHR: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{FNO}_5$, Calculé: 393.1915, trouvé: 416.18436 $[\text{M}+\text{Na}^+]$.

(2*S*,4*S*)-6-Oxo-4-(3-aminophényl)-pipéridine-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de *tert*-butyle (Tableau 9, entrée 3b):



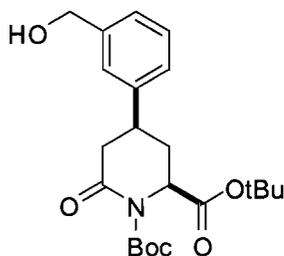
A partir de l'oléfine correspondante **3a** (46 mg, 0.11 mmol) est obtenu une huile incolore (46 mg, quant.); $[\alpha]_D -12.9^\circ$ (c 0.68, CHCl_3); IR (NaCl) 3458, 3371, 2979, 2933, 1777, 1738, 1608, 1495, 1457, 1369, 1285, 1252, 1151 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.08 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.58-6.49 (m, 2H), 6.48-6.43 (m, 1H), 4.50 (dd, 1H, $J = 10.1, 6.6$ Hz), 3.72 (bs, 2H, $J = 0.9$ Hz), 2.95 (tt, 1H, $J = 12.4, 4.0$ Hz), 2.73 (ddd, 1H, $J = 16.9, 4.2, 2.8$ Hz), 2.60-2.39 (m, 2H), 1.87 (ddd, 1H, $J = 13.3, 12.1, 10.2$ Hz), 1.50 (m, 9H), 1.42 (s, 9H); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.7, 169.2, 151.6, 146.0, 142.4, 129.0, 115.6, 113.1, 112.1, 82.8, 81.3, 58.2, 40.9, 36.1, 32.8, 27.0. SMHR: $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$, Calculé: 413.20469, trouvé: 413.20667 $[\text{M}+\text{Na}^+]$.

(2*S*,4*S*)-6-Oxo-4-[(3-aminométhyl)phényl]-pipéridine-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de *tert*-butyle (Tableau 9, entrée 4b):



A partir de l'oléfine correspondante **4a** (38 mg, 0.09 mmol) est obtenu **4b** sous forme d'une gomme incolore (33 mg; 86%); $[\alpha]_D -45.5^\circ$ (c 1.44, CHCl_3); IR (NaCl) 3346, 2981, 2934, 2230, 1778, 1724, 1484, 1456, 1369, 1280, 1253, 1150, 1082, 1015 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.62-7.51 (m, 1H), 7.52-7.39 (m, 3H), 4.58 (dd, 1H, $J = 9.4, 6.7$ Hz), 3.26-3.04 (m, 1H), 2.76 (ddd, 1H, $J = 16.7, 4.3, 2.7$ Hz), 2.68-2.43 (m, 1H), 1.96 (ddd, 1H, $J = 13.5, 11.7, 9.4$ Hz), 1.51 (s, 9H), 1.44 (s, 9H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.3, 168.1, 151.4, 142.6, 130.3, 130.2, 129.4, 129.0, 117.6, 112.253, 83.1, 81.8, 57.7, 40.6, 35.8, 32.2, 27.0, 27.0; SMHR: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$, Calculé: 423.18904, trouvé: 423.19104 $[\text{M}+\text{Na}^+]$.

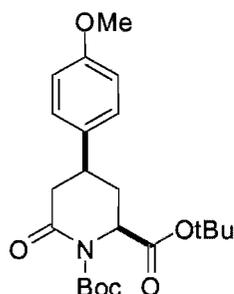
(2*S*,4*S*)-6-Oxo-4-[3-(hydroxyméthyl)phényl]-pipéridine-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de *tert*-butyle (Tableau 9, entrée 5b):



A partir de l'oléfine correspondante **5a** (38 mg, 0.09 mmol) est obtenue une huile incolore (27 mg, 90%); $[\alpha]_D -46.9^\circ$ (c 1.43, CHCl_3); IR (NaCl) 2979, 1779, 1724, 1456, 1368, 1280, 1150 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) δ ppm 7.32 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.28-7.16 (m, 2H), 7.08 (t, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.97 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz), 4.69 (s, 1H), 4.55 (ddd, 1H, $J = 10.0, 6.5, 1.2$ Hz), 3.05 (ddd, 1H, $J = 12.6, 8.2, 3.9$ Hz), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.61 (ddd, 1H, $J = 9.5, 5.4, 2.7$ Hz), 2.57-2.44 (m, 1H), 2.33 (s, 2H), 2.04-1.83 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.45 (s, 9H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm)

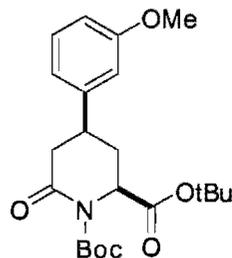
170.1, 170.0, 169.6, 169.4, 152.0, 152.0, 141.9, 141.5, 141.2, 138.1, 128.6, 128.3, 127.5, 126.8, 125.4, 125.2, 124.6, 123.0, 83.3, 83.2, 81.8, 81.7, 64.6, 58.6, 58.6, 41.3, 41.3, 36.5, 36.5, 33.3, 33.2, 27.4, 27.4, 21.0; SMHR: C₂₂H₃₁NO₆, Calculé: 405.21514, trouvé: 428.20331 [M+Na⁺].

(2*S*,4*S*)-6-Oxo-4-(4-méthoxyphényl)-pipéridine-N-*tert*-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de *tert*-butyle (Tableau 9, entrée 6b):



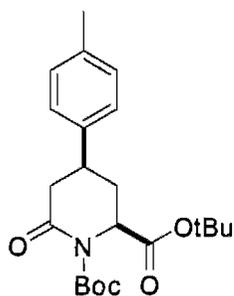
A partir de l'oléfine correspondante **6a** (58 mg, 0.14 mmol) est obtenu un solide blanc cristallin (55 mg ; 94%); $[\alpha]_D -26.6^\circ$ (c 1.15, CHCl₃); Pf 90.7-92.6 °C; IR (KBr) 2982, 2931, 1772, 1736, 1679, 1611, 1515, 1476, 1454, 1378, 1298, 1244, 1142, 1080, 1031, 1012 cm⁻¹; ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.10 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.87 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 4.55 (dd, 1H, $J = 10.1, 6.6$ Hz), 3.77 (s, 3H), 3.05 (tt, 1H, $J = 12.4, 12.4, 4.0, 4.0$ Hz), 2.76 (ddd, 1H, $J = 16.9, 4.2, 2.8$ Hz), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.56-2.42 (m, 1H), 1.90 (ddd, 1H, $J = 13.3, 12.1, 10.1$ Hz), 1.53 (s, 9H), 1.47 (s, 9H); ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.0, 169.6, 158.2, 152.0, 133.6, 126.9, 113.7, 83.1, 81.7, 58.6, 54.8, 41.6, 35.7, 33.5, 27.4, 27.4; SMHR: C₂₂H₃₁NO₆Na, Calculé: 428.20435, trouvé: 428.20491 [M+Na⁺].

(2*S*,4*S*)-6-Oxo-4-(3-méthoxyphényl)-pipéridine-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de *tert*-butyle 103 (Tableau 9, entrée 7b):



A partir de l'oléfine correspondante **7a** (79 mg, 0.20 mmol) est obtenu un solide jaune (79 mg, 99%); $[\alpha]_D -15.2^\circ$ (c 1.08, CHCl_3); Pf 89.2-91.8 $^\circ\text{C}$; IR (KBr) 3417, 2979, 2935, 2838, 1779, 1732, 1601, 1586, 1489, 1455, 1393, 1369, 1277, 1152, 1046 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.32-7.28 (m, 1H), 6.86-6.78 (m, 2H), 6.77-6.73 (m, 1H), 4.60 (dd, 1H, $J = 10.0, 6.6$ Hz), 3.82 (s, 3H), 3.10 (tt, 1H, $J = 12.4, 4.1$ Hz), 2.81 (ddd, 1H, $J = 16.9, 4.3, 2.7$ Hz), 2.63 (dd, 1H, $J = 13.4, 9.5$ Hz), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.07-1.89 (m, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.49 (s, 9H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.1, 169.5, 159.5, 152.0, 143.2, 129.5, 118.3, 112.2, 111.7, 83.3, 81.8, 77.1, 76.7, 76.2, 58.6, 54.8, 41.4, 36.6, 33.2, 27.4, 27.4. SMHR: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{FNa}$, Calculé: 416.18437, trouvé: 416.18535 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

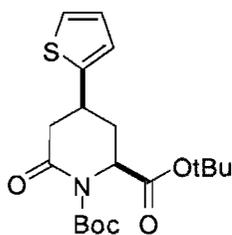
(2*S*, 4*S*)-6-Oxo-4-(*p*-tolyl)-pipéridine-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de *tert*-butyle (Tableau 9, entrée 8b):



A partir de l'oléfine correspondante **8a** (105 mg, 0.24 mmol) est obtenu un solide blanc cristallin (46 mg; 93%); $[\alpha]_D -36.9^\circ$ (c 1.14, CHCl_3); Pf 120.0-122.1 $^\circ\text{C}$; IR (KBr) 2977, 2934, 1721, 1705, 1517, 1450, 1390, 1367, 1275, 1236, 1140, 1045, 1029 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.14 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.06 (d, 2H, $J =$

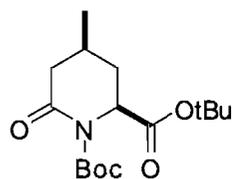
8.1 Hz), 4.55 (dd, 1H, $J = 10.1, 6.6$ Hz), 3.05 (tt, 1H, $J = 12.4, 12.4, 4.0, 4.0$ Hz), 2.76 (ddd, 1H, $J = 16.9, 4.2, 2.8$ Hz), 2.58 (dd, 1H, $J = 16.9, 12.9$ Hz), 2.54-2.46 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.91 (ddd, 1H, $J = 13.3, 12.1, 10.2$ Hz), 1.52 (s, 9H), 1.44 (s, 9H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.0, 169.6, 152.0, 138.5, 136.4, 129.0, 125.8, 83.1, 81.7, 58.6, 41.4, 36.1, 33.4, 27.4, 27.3, 20.5; SMHR: $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{Na}$, Calculé: 412.20944, trouvé: 412.21080 $[\text{M}+\text{Na}^+]$.

(2*S*,4*S*)-6-Oxo-4-(thiophèn-2-yl)-pipéridine-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de *tert*-butyle (Tableau 10, entrée 3b):



A partir de l'oléfine correspondante **3a** (22 mg, 0.06 mmol) est obtenu une gomme jaune, 9 mg (40%); $[\alpha]_{\text{D}} -4.7^\circ$ (c 0.41, CHCl_3); IR (NaCl) 2978, 1781, 1723, 1456, 1368, 1277, 1253, 1150 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.20 (dd, 1H, $J = 5.1, 1.1$ Hz), 6.96 (dd, 1H, $J = 5.1, 3.5$ Hz), 6.85 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz), 4.57 (dd, 1H, $J = 9.9, 6.7$ Hz), 3.40 (tt, 1H, $J = 12.2, 4.1$ Hz), 2.94 (ddd, 1H, $J = 16.9, 4.4, 2.8$ Hz), 2.73-2.58 (m, 2H), 1.96 (ddd, 1H, $J = 13.5, 11.7, 9.9$ Hz), 1.52 (s, 9H), 1.45 (s, 9H); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.6, 168.6, 151.7, 145.1, 126.4, 123.3, 122.7, 83.2, 81.8, 58.1, 41.9, 34.0, 31.9, 27.3, 27.2; SMHR: $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{S}$, Calculé: 381.16099, trouvé: 404.15199 $[\text{M}+\text{Na}^+]$.

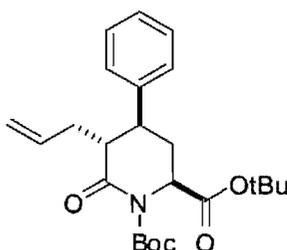
(2*S*,4*S*)-6-Oxo-4-méthyl-pipéridine-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de *tert*-butyle 108 (Tableau 12, entrée 1b):



A partir de l'oléfine correspondante **1a** (23 mg, 0.07 mmol) est obtenu un solide blanc (16 mg, 69%); $[\alpha]_D -17.6^\circ$ (c 0.61, CHCl_3); Pf 105.3-108.7 °C; IR (KBr) 2976, 1737, 1715, 1456, 1393, 1367, 1288, 1257, 1225, 1151 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.42 (dd, 1H, $J = 9.9, 6.5$ Hz), 2.55 (td, 1H, $J = 6.4, 3.6$ Hz), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.20-1.88 (m, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 1.01 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.3, 169.9, 152.1, 83.0, 81.5, 58.6, 42.4, 33.7, 27.4, 26.0, 20.5; SMHR: $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_5$, Calculé: 313.18892, trouvé: 336.17848 $[\text{M}+\text{Na}^+]$.

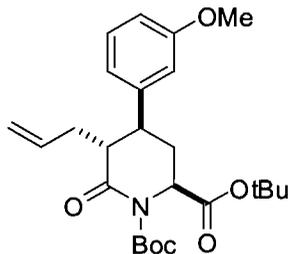
Composés synthétisés selon la méthode générale d'alkylation d'énolate (Méthode C):

(2S,4S, 5R)-5-Allyl-6-Oxo-4-phényl-pipéridine-N-*tert*-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de *tert*-butyle (**104**):



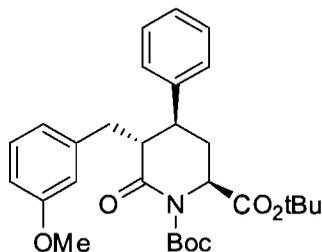
A partir de **102** (1.06 g, 2.82 mmol) est obtenu **104** sous forme d'un solide blanc (904 mg, 77%); $[\alpha]_D -133.1^\circ$ (c 1.41, CHCl_3); Pf 114.9-117.2°C; IR (KBr) 2980, 1728, 1707, 1457, 1366, 1283, 1248, 1225, 1145, 1028 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.36-7.28 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.18-7.08 (m, 2H), 5.70 (dddd, 1H, $J = 17.0, 10.1, 8.6, 5.7$ Hz), 4.97 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz), 4.85 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz), 4.47 (dd, 1H, $J = 10.3, 6.2$ Hz), 2.92 (dt, 1H, $J = 11.8, 11.8, 3.9$ Hz), 2.73 (td, 1H, $J = 11.9, 4.5, 4.5$ Hz), 2.66-2.51 (m, 1H), 2.38 (ddd, 1H, $J = 13.7, 6.1, 4.0$ Hz), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.42 (s, 9H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.8, 170.1, 152.3, 141.3, 134.0, 128.4, 126.9, 126.7, 117.4, 83.0, 81.6, 58.4, 49.0, 40.5, 33.5, 32.3, 27.4, 27.4; SMHR: $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_5$, Calculé: 415.23587, trouvé: 438.22464 $[\text{M}+\text{Na}^+]$.

(2S, 4S, 5R)-5-Allyl-6-Oxo-4-(3-méthoxyphényl)-pipéridine-N-tert-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de tert-butyle (105):



A partir de **103** (100 mg, 0.25 mmol) est obtenu **105** sous forme d'un solide blanc (89 mg, 81%) après purification par chromatographie éclair (éluant: 9/1 Hexane/EtOAc); $[\alpha]_D -207.5^\circ$ (c 1.95, CHCl_3); Pf 116.6-119.1 °C; IR (KBr) 2979, 1995, 1778, 1722, 1601, 1456, 1368, 1282, 1155 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.20 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz), 6.80-6.61 (m, 3H), 5.75-5.60 (m, 1H), 5.01-4.80 (m, 2H), 4.43 (s, 1H), 3.76 (d, 3H, $J = 1.1$ Hz), 2.93-2.79 (m, 1H), 2.74-2.63 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 1H), 2.41-2.28 (m, 1H), 2.06-1.86 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.37 (s, 9H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.4, 169.6, 159.0, 151.8, 142.6, 133.6, 129.0, 118.7, 117.0, 112.5, 111.3, 82.6, 81.2, 57.9, 54.3, 48.5, 40.1, 33.0, 31.9, 27.0, 26.9; SMHR: $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_6$, Calculé: 445.24644, trouvé: 4.23624 $[\text{M}+\text{Na}^+]$.

(2S,4S,5R)-5-(3-Méthoxybenzyl)-6-Oxo-4-phényl-pipéridine-N-tert-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de tert-butyle (106):

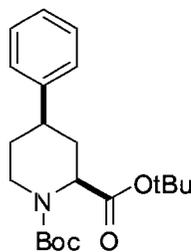


A partir de **102** (54 mg, 0.14 mmol) est obtenu **106** sous forme d'une gomme incolore (56 mg, 79%) après purification par chromatographie éclair (éluant: 9/1 Hexane/EtOAc); $[\alpha]_D -60.5^\circ$ (c 1.08, CHCl_3); IR (sec) 2979, 2934, 1777, 1722, 1601, 1584, 1489, 1455, 1368, 1291, 1261, 1224, 1153, 1048 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.37 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.11 (t, 1H, $J =$

7.8 Hz), 6.71 (dd, 1H, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 6.63-6.56 (m, 2H), 4.36 (dd, 1H, $J = 10.4, 6.2$ Hz), 3.74 (s, 3H), 3.25 (dd, 1H, $J = 13.8, 3.3$ Hz), 3.03 (ddd, 1H, $J = 11.7, 5.6, 3.5$ Hz), 2.80 (dt, 1H, $J = 11.8, 3.7$ Hz), 2.69 (dd, 1H, $J = 13.8, 5.7$ Hz), 2.34 (ddd, 1H, $J = 13.7, 6.1, 3.8$ Hz), 1.94 (ddd, 1H, $J = 13.6, 11.9, 10.5$ Hz), 1.55 (s, 9H), 1.42 (s, 9H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 172.1, 169.6, 158.5, 151.3, 141.0, 139.1, 128.1, 126.7, 126.4, 121.2, 114.2, 111.2, 82.6, 81.1, 57.9, 54.1, 50.3, 39.9, 33.8, 33.5, 27.0, 26.9; SMHR: $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO}_6$, Calculé: 495.26209, trouvé: 518.24971 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

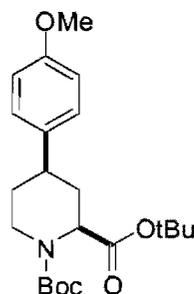
**Composés synthétisés selon la méthode générale de décarbonylation
(Méthode D):**

(2*S*,4*R*)-4-Phényl-pipéridine-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de *tert*-butyle (109):



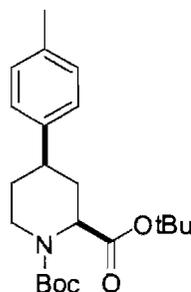
A partir de **102** (30 mg, 0.08 mmol) est obtenu **109** sous forme d'une huile incolore (25 mg, 93%); $[\alpha]_{\text{D}} -15.6^\circ$ (c 0.95, CHCl_3); IR (NaCl) 2976, 1738, 1699, 1602, 1478, 1454, 1393, 1366, 1249, 1150, 1028 cm^{-1} ; (mélange de rotamères) ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.35-7.31 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 3H), 4.25-4.21 (m, 1H), 3.75-3.56 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.42 (s, 9H); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.3, 155.4, 144.6, 128.2, 126.6, 126.0, 80.6, 79.7, 56.1, 37.1, 32.4, 29.8, 28.0, 27.6; SMHR: $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_4$, Calculé: 361.22531, trouvé: 362.23232 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

(2*S*,4*R*)-4-(4-Méthoxyphényl)-pipéridine-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de *tert*-butyle (110):



A partir de **107** (25 mg, 0.06 mmol) est obtenu **110** sous forme d'une huile incolore (13 mg, 52%); $[\alpha]_D -6.8^\circ$ (c 0.63, CHCl_3); IR (NaCl) 2976, 2933, 1738, 1699, 1612, 1514, 1393, 1366, 1249, 1175, 1150, 1036 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.19-7.07 (m, 2H), 6.92-6.72 (m, 2H), 4.18 (dd, 1H, $J = 9.1, 6.6$ Hz), 3.77 (s, 3H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 2.86-2.64 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.82-1.67 (m, 1H), 1.61 (s, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.40 (s, 9H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.4, 157.8, 136.8, 127.6, 113.7, 80.6, 79.7, 56.2, 55.0, 28.1, 27.7; SMHR: $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_5$, Calculé: 392.24315, trouvé: 392.24369 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

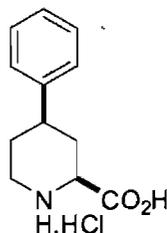
(2*S*,4*R*)-4-(*p*-Tolyl)-pipéridine-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-2-carboxylate de *tert*-butyle (111):



A partir de **108** (25 mg, 0.06 mmol) est obtenu **111** sous forme d'une huile incolore (14 mg, 57%); $[\alpha]_D -10.6^\circ$ (c 0.68, CHCl_3); IR (NaCl) 2979, 2931, 1738, 1699, 1599, 1478, 1455, 1393, 1366, 1248, 1172, 1150, 1040 cm^{-1} ; ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.12 (m, 4H), 4.20 (dd, 1H, $J = 9.3, 6.6$ Hz), 3.77-3.63 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.84-2.70 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.65 (s, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.40 (s, 9H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.2, 155.3, 141.5,

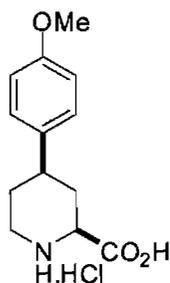
135.5, 128.7, 126.4, 80.4, 79.5, 56.1, 29.8, 27.9, 27.4, 20.5; SMHR: $C_{22}H_{33}NO_4$, Calculé: 375.24096, trouvé: 376.24850 $[M+H^+]$.

Chlorhydrate de l'acide (2S,4R)-4-phénylpipéridin-2-oïque (112):



À une solution de **109** (20 mg, 0.055 mmol) dans le MeOH (2 mL) est ajoutée une solution de HCl 6N dans le MeOH (184 μ L, 1.107 mmol). La réaction est suivie par MS. Lorsque la réaction est terminée (environ 3h), le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner **112** sous forme d'une huile orange (13 mg, quantitatif); $[\alpha]_D + 5.8^\circ$ (c 0.44, DMSO); IR (NaCl) 3400, 3029, 2961, 2809, 2720, 2509, 1727, 1677, 1454, 1420, 1288, 1251, 1201, 1135, 1048, 1025, 1001 cm^{-1} ; (mélange de rotamères) 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9.37 (bs, 1H), 9.10 (bs, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 3H), 4.10 (t, 1H, $J = 10.8$ Hz), 3.38 (d, 1H, $J = 12.3$ Hz), 3.08-2.89 (m, 2H), 2.25 (d, 1H, $J = 13.4$ Hz), 1.96-1.73 (m, 3H); ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 170.0, 143.8, 128.6, 126.6, 126.4, 56.0, 43.2, 32.6, 28.3; SMHR: $C_{12}H_{15}NO_2$, Calculé: 205.11028, trouvé: 206.11761 $[M+H^+]$.

Chlorhydrate de l'acide (2S,4R)-4-(*p*-anisyl)-pipéridin-2-oïque (113):



A partir de **110** (12 mg, 0.03 mmol) est obtenu **113** sous forme d'une huile jaune (8 mg, 96%); $[\alpha]_D + 2.3^\circ$ (c 0.4, MeOH); IR (NaCl) 3401, 2956, 1995, 1740, 1611, 1515, 1440, 1363, 1293, 1247, 1180, 1030 cm^{-1} ; (mélange de rotamères) 1H (300 MHz,

DMSO-6D) δ (ppm) 9.55 (bs, 1H), 7.22-6.98 (m, 2H), 7.00-6.72 (m, 2H), 6.63-6.31 (m, 1H), 4.32-4.04 (m, 1H), 3.93-3.56 (m, 4H), 3.06-2.71 (m, 3H), 2.28-1.98 (m, 1H), 1.98-1.56 (m, 2H); ^{13}C (75 MHz, DMSO-6D) δ (ppm) 168.2, 157.3, 135.0, 126.8, 113.3, 55.3, 54.5, 52.4, 32.2, 27.8; SMHR: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$, Calculé: 235.12084 trouvé: 236.12853 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

BIBLIOGRAPHIE ET REFERENCES

1. www.afm-france.org/ewb_pages/f/fiche_maladie_Glycogenoses_musculaires.php.
2. Yanagisawa, M.; Kurihara, H.; Kimura, S.; Tomobe, Y.; Kobayashi, M.; Mitsui, Y.; Yazaki, Y.; Goto, K.; Masaki, T., A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* **1988**, 332, (6163), 411-5.
3. Palmer, T., *Understanding enzymes*. Second Edition ed.; Ellis Horwood Limited: 1985.
4. Roques, B., Le rôle de la chimie dans l'élucidation de mécanismes biologiques et le développement des médicaments: l'exemple des métallopeptidases à zinc. *L'actualité chimique* **2003**, 85-90.
5. Rubanyi, G. M., *Endothelin*. Oxford University press: New York, 1992.
6. Hickey, K. A.; Rubanyi, G.; Paul, R. J.; Highsmith, R. F., Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells. *Am J Physiol* **1985**, 248, (5 Pt 1), C550-6.
7. Turner, A. J.; Tanzawa, K., Mammalian membrane metallopeptidases: NEP, ECE, KELL, and PEX. *Faseb J* **1997**, 11, (5), 355-64.
8. Turner, A. J.; Murphy, L. J., Molecular pharmacology of endothelin converting enzymes. *Biochem Pharmacol* **1996**, 51, (2), 91-102.
9. Brooks, D. P., Endothelin: the "prime suspect" in kidney disease. *News in Physiological Sciences* **1997**, 12, 83-89.
10. Doherty, A. M., Endothelin: a new challenge. *J Med Chem* **1992**, 35, (9), 1493-508.
11. Giannessi, D.; Del Ry, S.; Vitale, R. L., The role of endothelins and their receptors in heart failure. *Pharmacol Res* **2001**, 43, (2), 111-26.
12. Hosoda, K.; Nakao, K.; Hiroshi, A.; Suga, S.; Ogawa, Y.; Mukoyama, M.; Shirakami, G.; Saito, Y.; Nakanishi, S.; Imura, H., Cloning and expression of human endothelin-1 receptor cDNA. *FEBS Lett* **1991**, 287, (1-2), 23-6.
13. Becker, W. M.; J., K. L.; J., J. H., *The World Of The Cell*. 6th edition ed.; Pearson education, Benjamin Cummings: 2005.

14. Aramori, I.; Nakanishi, S., Coupling of two endothelin receptor subtypes to differing signal transduction in transfected Chinese hamster ovary cells. *J Biol Chem* **1992**, *267*, (18), 12468-74.
15. de Cotret . R Système Renine-Angiotensine. <http://www.fmed.ulaval.ca/med-17105/pdf/Cours%20ra.pdf> (07/07/06),
16. Levy, B. I., Can angiotensin II type 2 receptors have deleterious effects in cardiovascular disease? Implications for therapeutic blockade of the renin-angiotensin system. *Circulation* **2004**, *109*, (1), 8-13.
17. Michel, J., Système rénine-angiotensine et remodelage vasculaire. *Médecine/Sciences* **2004**, *20*, (4), 409-413.
18. Kerr, M. A.; Kenny, A. J., The molecular weight and properties of a neutral metallo-endopeptidase from rabbit kidney brush border. *Biochem J* **1974**, *137*, (3), 489-95.
19. Devault, A.; Sales, V.; Nault, C.; Beaumont, A.; Roques, B.; Crine, P.; Boileau, G., Exploration of the catalytic site of endopeptidase 24.11 by site-directed mutagenesis. Histidine residues 583 and 587 are essential for catalysis. *FEBS Lett* **1988**, *231*, (1), 54-8.
20. Vijayaraghavan, J.; Scicli, A. G.; Carretero, O. A.; Slaughter, C.; Moomaw, C.; Hersh, L. B., The hydrolysis of endothelins by neutral endopeptidase 24.11 (enkephalinase). *J Biol Chem* **1990**, *265*, (24), 14150-5.
21. Lotersztajn, S., Endothelins and their non-vascular effects. *Pathol Biol (Paris)* **1993**, *41*, (2), 143-8.
22. Turner, A. J.; Isaac, R. E.; Coates, D., The neprilysin (NEP) family of zinc metalloendopeptidases: genomics and function. *Bioessays* **2001**, *23*, (3), 261-9.
23. Gradman, A. H., AT(1)-receptor blockers: differences that matter. *J Hum Hypertens* **2002**, *16* Suppl 3, S9-S16.
24. Motte, S.; McEntee, K.; Naeije, R., Endothelin receptor antagonists. *Pharmacol. Ther.* **2006**, *110*, (3), 386-414.
25. Ikeda, T.; Ohta, H.; Okada, M.; Kawai, N.; Nakao, R.; Siegl, P. K.; Kobayashi, T.; Miyauchi, T.; Nishikibe, M., Antihypertensive effects of a mixed endothelin-A- and -B-receptor antagonist, J-104132, were augmented in the presence

- of an AT1 -receptor antagonist, MK-954. *J Cardiovasc Pharmacol* **2000**, 36, (5 Suppl 1), S337-41.
26. Walsh, T. F.; Fitch, K. J.; Williams, D. L.; Murphy, K. L.; Nolan, N. A.; Pettibone, D. J.; Chang, R. S. L.; O'Malley, S. S.; Clineschmidt, B. V.; Veber, D. F.; Greenlee, W. J., Potent dual antagonists of endothelin and angiotensin II receptors derived from a-phenoxyphenylacetic acids (Part III). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1995**, 5, (11), 1155-1158.
27. Naqui, A., What does I₅₀ mean? *Biochem J* **1983**, 215, (2), 429-30.
28. Natesh, R.; Schwager, S. L. U.; Sturrock, E. D.; Acharya, K. R., Crystal structure of the human angiotensin-converting enzyme-lisinopril complex. *Nature* **2003**, 421, (6922), 551-554.
29. Cockcroft, J. R., ACE Inhibition in Hypertension: Focus on Perindopril. *American Journal of Cardiovascular Drugs* **2007**, 7, 303-317.
30. Spyroulias, G.; P, C., Current Inhibition Concepts of Zinc Metallopeptidases Involved in Blood Pressure Regulation. *Current Enzyme Inhibition* **2005**, I, 29-42.
31. Jeng, A. Y.; Mulder, P.; Kwan, A. L.; Battistini, B., Nonpeptidic endothelin-converting enzyme inhibitors and their potential therapeutic applications. *Can J Physiol Pharmacol* **2002**, 80, (5), 440-9.
32. Bur, D.; Dale, G. E.; Oefner, C., A three-dimensional model of endothelin-converting enzyme (ECE) based on the X-ray structure of neutral endopeptidase 24.11 (NEP). *Protein Eng* **2001**, 14, (5), 337-41.
33. Ksander, G. M.; Savage, P.; Trapani, A. J.; Balwierczak, J. L.; Jeng, A. Y., Benzofused Macrocyclic Lactams as Triple Inhibitors of Endothelin-Converting Enzyme, Neutral Endopeptidase 24.11, and Angiotensin-Converting Enzyme. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1998** 31 (Suppl. 1, Endothelin V), S71-S73.
34. Milewska M. J, P. T., A Facile Synthesis of (S)-Isoleucine from (S)-Malic Acid. *Synthesis* **1988**, (1988), 475.
35. Gulácsi, K.; Litkei, G.; Antus, S.; Szántay, C.; Darkó, L.; Szelényi, J.; Haskó, G.; Vizi, S., Synthesis and Biological Activity of the Structural Analogues of (-)-Cabeneprin A-I. *Archiv der Pharmazie* **2001**, 334, (2), 53-61.

36. Tao, B.; Boykin, D. W., Simple Amine/Pd(OAc)₂-Catalyzed Suzuki Coupling Reactions of Aryl Bromides under Mild Aerobic Conditions. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, (13), 4330-4335.
37. Clark-Lewis, J. W., Mortimer, P. I., Occurrence of 4-hydroxypipelic acid in Acacia species. *Nature* **1959**, *184* (Suppl 16), 1234-5.
38. Kicha, A. A.; Ivanchina, N. V.; Kalinovskiy, A. I.; Dmitrenok, P. S.; Stonik, V. A., Alkaloidosteroids from the starfish *Lethasterias nanimensis chelifera*. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, (9), 1935-1937.
39. Vezina, C. K., A. Sehgal, S. N., Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *J. Antibiot (Tokyo)* **1975**, *28*, (10), 721-6.
40. Plunkett, A. O., Pyrrole, pyrrolidine, pyridine, piperidine, and azepine alkaloids. *Nat Prod Rep* **1994**, *11*, (6), 581-90.
41. Lognay, G.; Hemptinne, J. L.; Chan, F. Y.; Gaspar, C. H.; Marlier, M.; Braekman, J. C.; Daloz, D.; Pasteels, J. M., Adalinine, a New Piperidine Alkaloid from the Ladybird Beetles *Adalia bipunctata* and *Adalia decempunctata*. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, (5), 510-511.
42. Reynolds, T., Hemlock alkaloids from *Socrates* to poison aloes. *Phytochemistry* **2005**, *66*, (12), 1399-1406.
43. Bisai, A.; Singh, V. K., An efficient approach to 2-substituted N-tosylpiperidines: asymmetric synthesis of 2-(2-hydroxy substituted)piperidine alkaloids. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, (11), 1907-1910.
44. Burchard, F., Sedum-Alkaloide, II. Alkaloide in *Sedum acre* und verwandten Sedumarten. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, (12), 2803-2818.
45. Sanchez-Sancho, F.; Herradon, B., Short syntheses of (*S*)-pipelic acid, (*R*)-coniine, and (*S*)- δ -coniceine using biocatalytically-generated chiral building blocks. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, (11), 1951-1965.
46. Guengerich, F. P.; DiMari, S. J.; Broquist, H. P., Isolation and characterization of a 1-pyridine fungal alkaloid. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, (6), 2055-2056.

47. Kusumoto, S., Nupharidine, an alkaloid from *Nupher japonicum*. II. Structure of deoxynupharidine. *Nippon Kagaku Zasshi* **1957**, 78, 488-90.
48. Kotake, M.; Kawasaki, I.; Matsutani, S.; Kusumoto, S.; Kaneko, T., Resolution of dl-deoxynupharidine; the total synthesis of nupharidine. . *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1962**, 35, (4), 698-699.
49. Woodward, R. B.; Doering, W. E., The total synthesis of Quinine. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, (5), 849-849.
50. Jeffrey, I. S., The Woodward-Doering/Rabe-Kindler Total Synthesis of Quinine: Setting the Record Straight. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2007**, 46, (9), 1378-1413.
51. Kaufman T. S., R. E. A., The Quest for Quinine: Those Who Won the Battles and Those Who Won the War. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2005**, 44, (6), 854-885.
52. Raheem, I. T., Goodman, S. N., Jacobsen, E. N., Catalytic Asymmetric Total Syntheses of Quinine and Quinidine. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, (3), 706-707.
53. Stork, G.; Niu, D.; Fujimoto, A.; Koft, E. R.; Balkovec, J. M.; Tata, J. R.; Dake, G. R., The First Stereoselective Total Synthesis of Quinine. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, (14), 3239-3242.
54. Stotter, P. L.; Friedman, M. D.; Minter, D. E., Model studies of a conceptually new approach to the total synthesis of Quinine. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, (1), 29-31.
55. Gutzwiller, J.; Uskokovic, M. R., Total synthesis of Cinchona alkaloids. 2. Stereoselective total syntheses of Quinine and Quinidine. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, (2), 576-581.
56. Smith, A. C.; Williams, R. M., Rabe Rest in Peace: Confirmation of the Rabe-Kindler Conversion of *d*-Quinotoxine Into Quinine: Experimental Affirmation of the Woodward-Doering Formal Total Synthesis of Quinine. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2008**, 47, (9), 1736-1740.
57. Pinhey, J. T.; Ritchie, E.; Taylor, W. C.; Binns, S. D., The chemical constituents of *Himantandra* (*Galbulimima*) species. IV. The structures of himbacine, himbeline, himandravine, and himgravine. . *Aust. J. Chem.* **1961**, 14, 106-34.
58. Hilpert, K.; Ackermann, J.; Banner, D. W.; Gast, A.; Gubernator, K.; Hadvary, P.; Labler, L.; Mueller, K.; Schmid, G.; et al., Design and Synthesis of

Potent and Highly Selective Thrombin Inhibitors. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, (23), 3889-3901.

59. Beaulieu, P. L.; Lavalley, P.; Abraham, A.; Anderson, P. C.; Boucher, C.; Bousquet, Y.; Duceppe, J. S.; Gillard, J.; Gorys, V.; Grand-Maitre, C.; Grenier, L.; Guindon, Y.; Guse, I.; Plamondon, L.; Soucy, F.; Valois, S.; Wernic, D.; Yoakim, C., Practical, Stereoselective Synthesis of Palinavir, a Potent HIV Protease Inhibitor. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, (11), 3440-3448.

60. Yao, W.; Zhuo, J.; Burns, D. M.; Xu, M.; Zhang, C.; Li, Y. L.; Qian, D. Q.; He, C.; Weng, L.; Shi, E.; Lin, Q.; Agrios, C.; Burn, T. C.; Caulder, E.; Covington, M. B.; Fridman, J. S.; Friedman, S.; Katiyar, K.; Hollis, G.; Li, Y.; Liu, C.; Liu, X.; Marando, C. A.; Newton, R.; Pan, M.; Scherle, P.; Taylor, N.; Vaddi, K.; Wasserman, Z. R.; Wynn, R.; Yeleswaram, S.; Jalluri, R.; Bower, M.; Zhou, B. B.; Metcalf, B., Discovery of a Potent, Selective, and Orally Active Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Sheddase Inhibitor for the Treatment of Cancer. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, (4), 603-606.

61. De Lucca, G. V., Synthesis and evaluation of delta lactams as nonpeptide HIV-protease inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, (5), 501-504.

62. Padma-Nathan, H.; McMurray, J. G.; Pullman, W. E.; Whitaker, J. S.; Saoud, J. B.; Ferguson, K. M.; Rosen, R. C., On-demand IC351 (CialisTM) enhances erectile function in patients with erectile dysfunction. *The International Journal of Impotence Research: The Journal of Sexual Medicine* **2001**, *13*, (1), 2-9.

63. Kobayashi, S.; Ueno, M.; Suzuki, R.; Ishitani, H.; Kim, H. S.; Wataya, Y., Catalytic Asymmetric Synthesis of Antimalarial Alkaloids Febrifugine and Isofebrifugine and Their Biological Activity. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, (18), 6833-6841.

64. Madar, D. J.; Kopecka, H.; Pireh, D.; Yong, H.; Pei, Z.; Li, X.; Wiedeman, P. E.; Djuric, S. W.; VonGeldern, T. W.; Fickes, M. G.; Bhagavatula, L.; McDermott, T.; Wittenberger, S.; Richards, S. J.; Longenecker, K. L.; Stewart, K. D.; Lubben, T. H.; Ballaron, S. J.; Stashko, M. A.; Long, M. A.; Wells, H.; Zinker, B. A.; Mika, A. K.; Beno, D. W. A.; Kempf-Grote, A. J.; Polakowski, J.; Segreti, J.; Reinhart, G. A.; Fryer, R. M.; Sham, H. L.; Trevillyan, J. M., Discovery of 2-[4-{{2-(2*S*,5*R*)-2-Cyano-

5-ethynyl-1-pyrrolidinyl]-2-oxoethyl]amino]-4-methyl-1-piperidinyl]-4-pyridinecarboxylic Acid (ABT-279): A Very Potent, Selective, Effective, and Well-Tolerated Inhibitor of Dipeptidyl Peptidase-IV, Useful for the Treatment of Diabetes. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, (21), 6416-6420.

65. Asberom, T.; Zhiqiang Zhao; Thomas A. Bara; John W. Clader, W. J. G.; Lynn A. Hyde; Hubert B. Josien; Wei Li; Andrew T. McPhail; Amin A. Nomeir; Eric M. Parker; Murali Rajagopalan; Lixin Song; Wong, G. T.; Zhang, L.; Zhang, Q.; Pissamitski, D. A., Discovery of γ -secretase inhibitors efficacious in a transgenic animal model of Alzheimer's disease. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, (2), 511-516.

66. Fuller, R. W., Serotonin uptake inhibitors: Uses in clinical therapy and in laboratory research. *Prog. Drug Res.* **1995**, 45, 167-204.

67. Nazabadioko, S.; Perez, R. J.; Brieva, R.; Gotor, V., Chemoenzymatic synthesis of (*S*)-2-cyanopiperidine, a key intermediate in the route to (*S*)-pipecolic acid and 2-substituted piperidine alkaloids. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, (9), 1597-1604.

68. Di Nardo, C.; Varela, O., Enantioselective Synthesis of (2*R*,4*S*)- and (2*S*,4*R*)-4-Hydroxypipicollic Acid from D-Glucoheptono-1,4-lactone. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, (17), 6119-6125.

69. Ishitani, H.; Komiyama, S.; Hasegawa, Y.; Kobayashi, S., Catalytic Asymmetric Strecker Synthesis. Preparation of Enantiomerically Pure α -Amino Acid Derivatives from Aldimines and Tributyltin Cyanide or Achiral Aldehydes, Amines, and Hydrogen Cyanide Using a Chiral Zirconium Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, (5), 762-766.

70. Muller, M.; Schoenfelder, A.; Didier, B.; Mann, A.; Wermuth, C.-G., The synthesis of α -amino- γ -substituted adipic acids: stereoelectronic effects during the 1,4-addition of organocuprates to methyl N-tert-butoxy-6-oxo-1,2,3,6-tetrahydropyridine-2-carboxylate. *Chem. Commun.* **1999**, 683 - 684.

71. Hanessian, S.; Seid, M.; Nilsson, I., Stereocontrolled synthesis of enantiopure diversely functionalized prototypical piperidinone libraries, and constrained analogs of 4-substituted 2-amino adipic acid. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, (11), 1991-1994.

72. Hanessian, S.; van Otterlo, W. A. L.; Nilsson, I.; Bauer, U., Stereocontrolled synthesis of a prototype library of enantiopure 2,4-disubstituted 4-aryl-6-piperidinones and piperidines. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, (11), 1995-1998.
73. Acherki, H.; Alvarez-Ibarra, C.; de Dios, A.; Gutierrez, M.; Quiroga, M. L., Diastereoselective synthesis of 4-substituted 5-(*p*-tolylsulfinyl)-5,6-dehydropiperidin-2-ones. A new approach to methyl -(2*S*,4*S*)-4-methyl-6-oxopipicolate. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, (22), 3173-3183.
74. LeBourdonnec, B.; Goodman, A. J.; Graczyk, T. M.; Belanger, S.; Seida, P. R.; DeHaven, R. N.; Dolle, R. E., Synthesis and Pharmacological Evaluation of Novel Octahydro-1*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrazine as μ -Opioid Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, (25), 7290-7306.
75. Keenan, T. P.; Yaeger, D.; Holt, D. A., Synthesis of chiral nonracemic 4-trans-substituted pipercolic acid derivatives. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, (22), 4331-4341.
76. Nazih, A.; Schneider, M.-R.; Mann, A., Synthesis of (\pm)-4-Substituted Pipercolinic Acids from 4-Alkylpyridines. *Synlett* **1998**, (12), 1337-1338.
77. Murray, P. J.; Starkey, I. D., The enantiospecific synthesis of functionalised pipercolic acids as constrained analogues of lysine. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, (11), 1875-1878.
78. Marin, J.; Didierjean, C.; Aubry, A.; Casimir, J. R.; Briand, J. P.; Guichard, G., Synthesis of Enantiopure 4-Hydroxypipicolate and 4-Hydroxylysine Derivatives from a Common 4,6-Dioxopiperidinecarboxylate Precursor. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, (1), 130-141.
79. Ripin, D. H.; Evans, D. A. pKa's of CH bonds in Hydrocarbons and Carbonyl Compounds. http://daecr1.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf (21 juin 2007),
80. Chemler, S. R.; Trauner, D.; Danishefsky, S. J., The β -Alkyl Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction: Development, Mechanistic Study, and Applications in Natural Product Synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, 40, (24), 4544-4568.
81. Miyaura, N.; Suzuki, A., Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* **1995**, 95, (7), 2457-2483.

82. Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D., Recent applications of the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction in organic synthesis. *Tetrahedron* **2002**, *58*, (48), 9633-9695.
83. Occhiato, E. G.; Trabocchi, A.; Guarna, A., Suzuki Reaction of Vinyl Triflates from Six- and Seven-Membered N-Alkoxy carbonyl Lactams with Boronic Acids and Esters. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, (7), 2459-2465.
84. Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C., Versatile Catalysts for the Suzuki Cross-Coupling of Arylboronic Acids with Aryl and Vinyl Halides and Triflates under Mild Conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, (17), 4020-4028.
85. Molander, G. A.; Ito, T., Cross-Coupling Reactions of Potassium Alkyltrifluoroborates with Aryl and 1-Alkenyl Trifluoromethanesulfonates. *Org. Lett.* **2001**, *3*, (3), 393-396.
86. Yin, J.; Buchwald, S. L., Palladium-Catalyzed Intermolecular Coupling of Aryl Halides and Amides. *Org. Lett.* **2000**, *2*, (8), 1101-1104.
87. Johnson, T. A.; Jang, D. O.; Slafer, B. W.; Curtis, M. D.; Beak, P., Asymmetric Carbon-Carbon Bond Formations in Conjugate Additions of Lithiated *N*-Boc Allylic and Benzylic Amines to Nitroalkenes: Enantioselective Synthesis of Substituted Piperidines, Pyrrolidines, and Pyrimidinones. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, (39), 11689-11698.
88. Johnson, F., Allylic strain in six-membered rings. *Chem. Rev.* **1968**, *68*, (4), 375-413.
89. Hoffmann, R. W., Allylic 1,3-strain as a controlling factor in stereoselective transformations. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, (8), 1841-1860.
90. Hoffmann, R., W., Flexible Molecules with Defined Shape - Conformational Design. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, (9), 1124-1134.
91. Broeker, J. L.; Hoffmann, R. W.; Houk, K. N., Conformational analysis of chiral alkenes and oxonium ions: ab initio molecular orbital calculations and an improved MM2 force field. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, (13), 5006-5017.
92. Pandiarajan K., M. A., Kalaiselvi N., Conformational Studies of Some *t*-(4)-Acetoxy-*r*(2),*c*-(6)-diphenyl-*N*-acetylpiperidines Using ¹H NMR Spectra. Evidence

for Contribution of Boat Forms with a Substituent in the Flagpole Position. *Magnetic Resonance in Chemistry* **1997**, 35, (6), 372-378.

93. Beak, P.; Zajdel, W. J., Dipole-stabilized carbanions: the α -lithiation of piperidides. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, (4), 1010-1018.

94. Allinger, N. L.; Hirsch, J. A.; Miller, M. A.; Tyminski, I. J., Conformational analysis. LXIV. Calculation of the structures and energies of unsaturated hydrocarbons by the Westheimer method. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, (21), 5773-5780.

95. Aydin, R.; Loux, J.-P.; Günther, H., Karplus Curve for $^3J(^{13}\text{C},^1\text{H})$ in Hydrocarbons. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, (6), 449.

96. Andruszkiewicz, R.; Wyszogrodzka, M., Efficient Synthesis of N-Benzyloxycarbonyl- and N-tert-Butoxycarbonyl-(S)-Isoleucine and their Derivatives. *Synlett* **2002**, (12).

97. Beresford, K. J. M.; Young, D. W., Versatile synthesis of L- α -amino acids stereospecifically labelled on the β -carbon atom. *Tetrahedron* **1996**, 52, (29), 9891-9900.

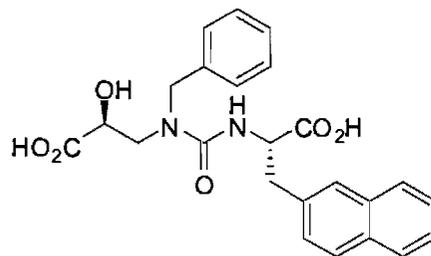
98. Schmidt, U.; Meyer, R.; Leitenberger, V.; Stäbler, F.; Lieberknecht, A., Total Synthesis of the Biphenomyces; II.1 Synthesis of Protected (2S,4R)-4-Hydroxyornithines. *Synthesis* **1991**, (05), 409-413.

99. Jacobsen, E. J.; Mitchell, M. A.; Hendges, S. K.; Belonga, K. L.; Skaletzky, L. L.; Stelzer, L. S.; Lindberg, T. J.; Fritzen, E. L.; Schostarez, H. J.; O'Sullivan, T. J.; Maggiora, L. L.; Stuchly, C. W.; Laborde, A. L.; Kubicek, M. F.; Poorman, R. A.; Beck, J. M.; Miller, H. R.; Petzold, G. L.; Scott, P. S.; Truesdell, S. E.; Wallace, T. L.; Wilks, J. W.; Fisher, C.; Goodman, L. V.; Kaytes, P. S.; Ledbetter, S. R.; Powers, E. A.; Vogeli, G.; Mott, J. E.; Trepod, C. M.; Staples, D. J.; Baldwin, E. T.; Finzel, B. C., Synthesis of a Series of Stromelysin-Selective Thiadiazole Urea Matrix Metalloproteinase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, (9), 1525-1536.

100. van Herwijnen, H. W. G.; Brinker, U. H., Meta Selectivity in the Friedel-Crafts Reaction Induced by a Faujasite-Type Zeolite. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, (8), 2874-2876.

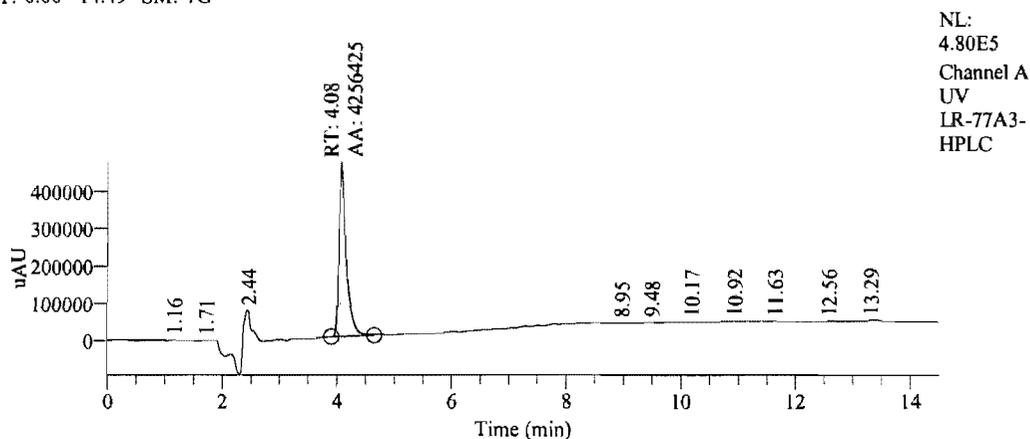
ANNEXES

ANNEXE A



Data File: LR-77A3-HPLC
 Original Data Path: LR-77A3-HPLC.RAW
 Current Data Path: E:\dal\
 Sample ID: 1
 Operator:
 Acquisition Date: 01/13/2006 04:06:10 PM
 Run Time (min): 14.49
 Comments: 20-80B%, A=H2O/0.1%TFA, B=ACN0.1%TFA, Flow=0.5 ml/mn, inj vol :10uL, col: C-18 50x4.6mm, Channel A =214, B=254, C =280
 Vial: 1
 Injection Volume (µl): 10.00
 Scans: 8694
 Low Mass (m/z): 280.00
 High Mass (m/z): 280.00
 Instrument Method: C:\Ana LCMS\Method\YMC
 COLUMN\LCMS_100_800.meth
 Processing Method: C:\Ana LCMS\Method\INTEGRATION METHOD\UV

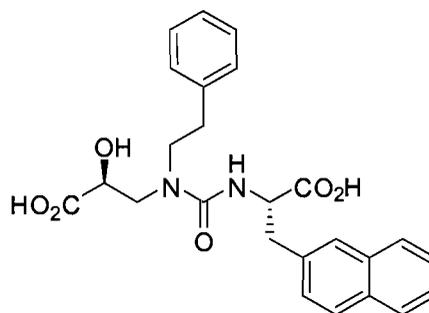
RT: 0.00 - 14.49 SM: 7G



NL:
 4.80E5
 Channel A
 UV
 LR-77A3-
 HPLC

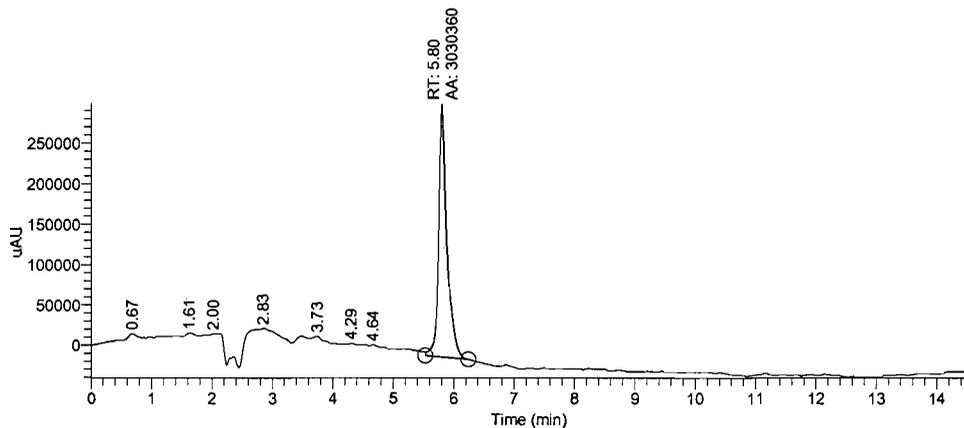
RT	Peak Area	Peak Height	Area%
4.08	4256425	469994	100.00

ANNEXE B



Data File: LRI-128A1P
 Original Data Path: LRI-128A1P.RAW
 Current Data Path: C:\Ana LCMS\DATA\
 Sample ID: 1
 Operator:
 Acquisition Date: 04/03/06 14:49:07
 Run Time (min): 14.49
 Comments: 20-80B% , A=H2O/0.1%TFA, B=ACN0.1%TFA, Flow=0.5 ml/mn, inj vol :10uL, col: C-18 50x4.6mm, Channel A =214, B=254, C =280
 Vial: 1
 Injection Volume (µl): 10.00
 Scans: 8694
 Low Mass (m/z): 280.00
 High Mass (m/z): 280.00
 Instrument Method: C:\Ana LCMS\Method\YMC COLUMN\LCMS_50_800.meth
 Processing Method: C:\Ana LCMS\Method\INTEGRATION METHOD\UV

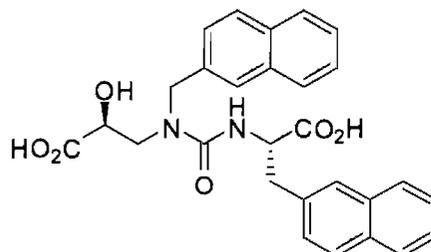
RT: 0.00 - 14.49 SM: 15G



NL:
 2.98E5
 Channel A
 UV
 LRI-128A1P

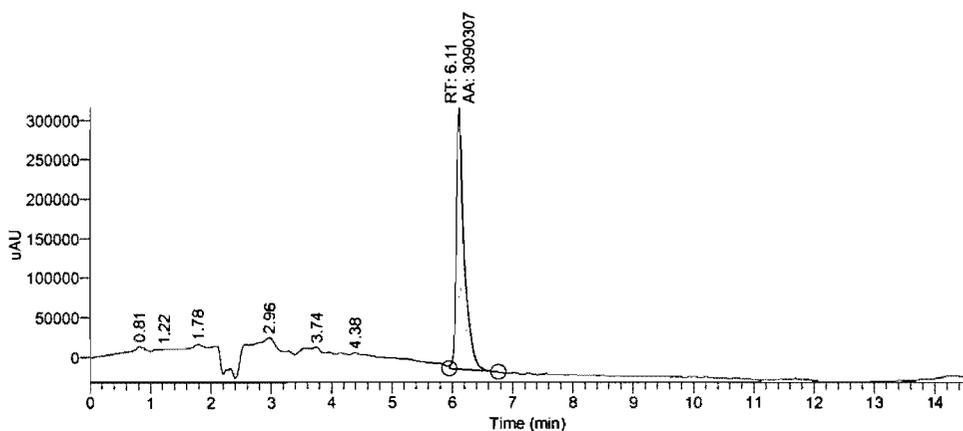
RT	Peak Area	Peak Height	Area %
5.80	3030360	313509	100.00

ANNEXE C



Data File: LRI-128B1P
 Original Data Path: LRI-128B1P.RAW
 Current Data Path: C:\Ana LCMS\DATA\
 Sample ID: 1
 Operator:
 Acquisition Date: 04/03/06 15:05:10
 Run Time (min): 14.49
 Comments: 20-80B% , A=H2O/0.1%TFA, B=ACN0.1%TFA, Flow=0.5 ml/mn, inj vol :10uL, col: C-18 50x4.6mm, Channel A =214, B=254, C =280
 Vial: 1
 Injection Volume (μ l): 10.00
 Scans: 8694
 Low Mass (m/z): 280.00
 High Mass (m/z): 280.00
 Instrument Method: C:\Ana LCMS\Method\YMC COLUMN\LCMS_50_800.meth
 Processing Method: C:\Ana LCMS\Method\INTEGRATION METHOD\UV

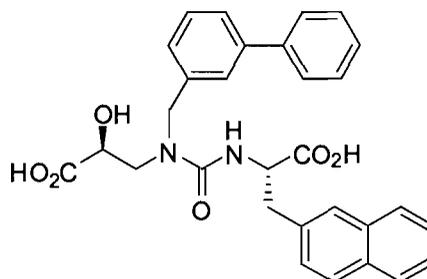
RT: 0.00 - 14.49 SM: 15G



NL:
 3.16E5
 Channel A
 UV
 LRI-128B1P

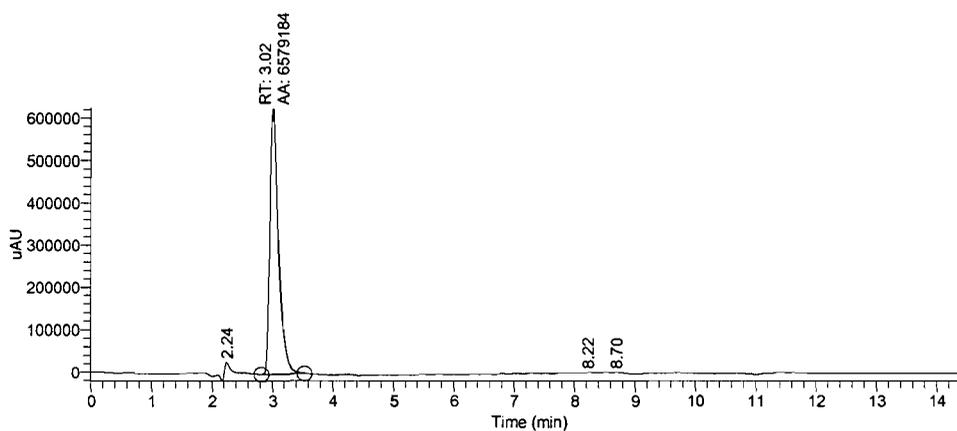
RT	Peak Area	Peak Height	Area %
6.11	3090307	332091	100.00

ANNEXE D



Data File: LRI-164A-R1
 Original Data Path: LRI-164A-R1.RAW
 Current Data Path: C:\Ana LCMS\DATA\
 Sample ID: 1
 Operator:
 Acquisition Date: 05/17/06 11:09:20
 Run Time (min): 14.49
 Comments: 40-80B% , A=H2O/0.1%TFA, B=ACN0.1%TFA, Flow=0.5 ml/mn, inj vol :10uL, col: C-18 50x4.6mm, Channel A =214, B=254, C =280
 Vial: 1
 Injection Volume (µl): 10.00
 Scans: 8694
 Low Mass (m/z): 280.00
 High Mass (m/z): 280.00
 Instrument Method: C:\Ana LCMS\Method\YMC
 COLUMN\LCMS_100_800.meth
 Processing Method: None

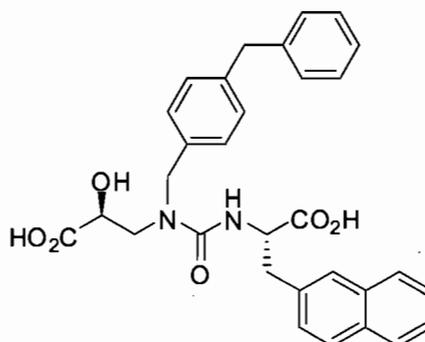
RT: 0.00 - 14.49 SM: 15G



NL:
 6.24E5
 Channel A
 UV
 LRI-164A-
 R1

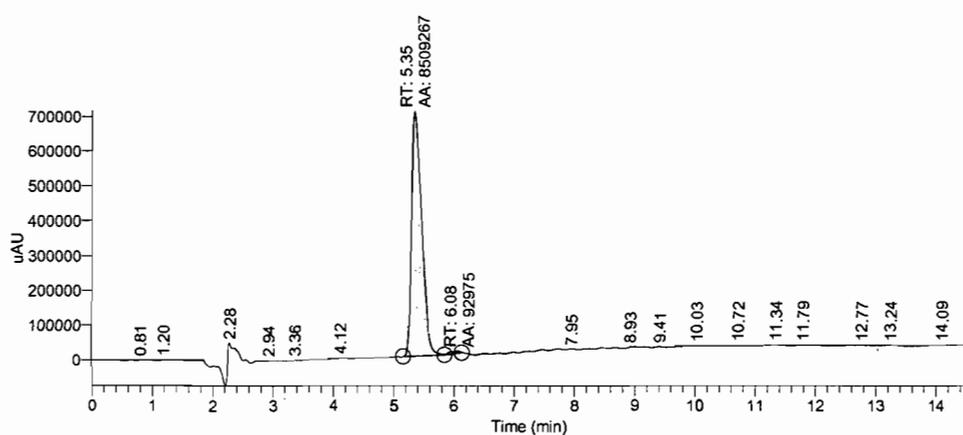
RT	Peak Area	Peak Height	Area %
3.02	6579184	629172	100.00

ANNEXE E



Data File: LRI-194A1--P
 Original Data Path: LRI-194A1-P_060620125007.RAW
 Current Data Path: C:\Ana LCMS\Archive\Hanesian group\
 Sample ID: 1
 Operator:
 Acquisition Date: 06/20/06 12:50:07
 Run Time (min): 14.49
 Comments: 40-80%B
 Vial: 1
 Injection Volume (µl): 10.00
 Scans: 8694
 Low Mass (m/z): 280.00
 High Mass (m/z): 280.00
 Instrument Method: C:\Ana LCMS\Method\YMC
 COLUMN\LCMS_100_800.meth
 Processing Method: C:\Ana LCMS\Method\INTEGRATION METHOD\UV

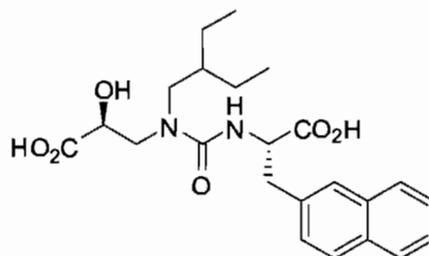
RT: 0.00 - 14.49 SM: 15G



NL:
 7.16E5
 Channel A
 UV
 LRI-194A1-
 -P

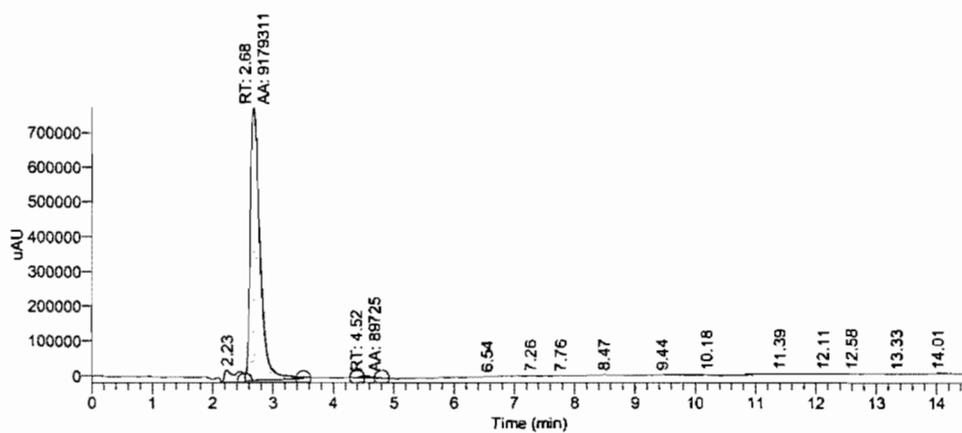
RT	Peak Area	Peak Height	Area %
5.35	8509267	704680	98.92
6.08	92975	6262	1.08

ANNEXE F



Data File: LRI-164B-R1
 Original Data Path: LRI-164B-R1.RAW
 Current Data Path: C:\Ana LCMS\DATA\
 Sample ID: 1
 Operator:
 Acquisition Date: 05/17/06 11:25:14
 Run Time (min): 14.49
 Comments: 40-80B%, A=H2O/0.1%TFA, B=ACN0.1%TFA, Flow=0.5 ml/mn, inj vol :10uL, col: C-18 50x4.6mm, Channel A =214, B=254, C =280
 Vial: 1
 Injection Volume (µl): 10.00
 Scans: 8694
 Low Mass (m/z): 280.00
 High Mass (m/z): 280.00
 Instrument Method: C:\Ana LCMS\Method\YMC COLUMN\LCMS_100_800.meth
 Processing Method: None

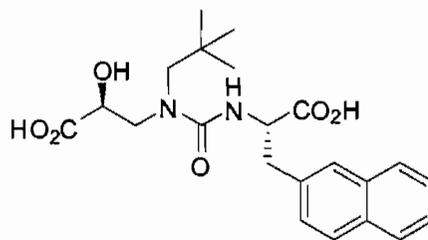
RT: 0.00 - 14.49 SM: 15G



NL:
 7.70E5
 Channel A
 UV
 LRI-164B-
 R1

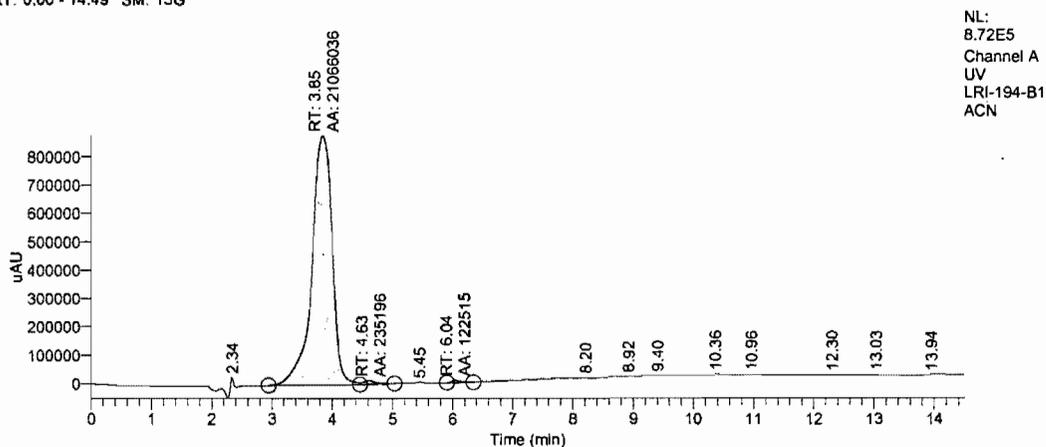
RT	Peak Area	Peak Height	Area %
2.68	9179311	784539	99.03
4.52	89725	7655	0.97

ANNEXE G

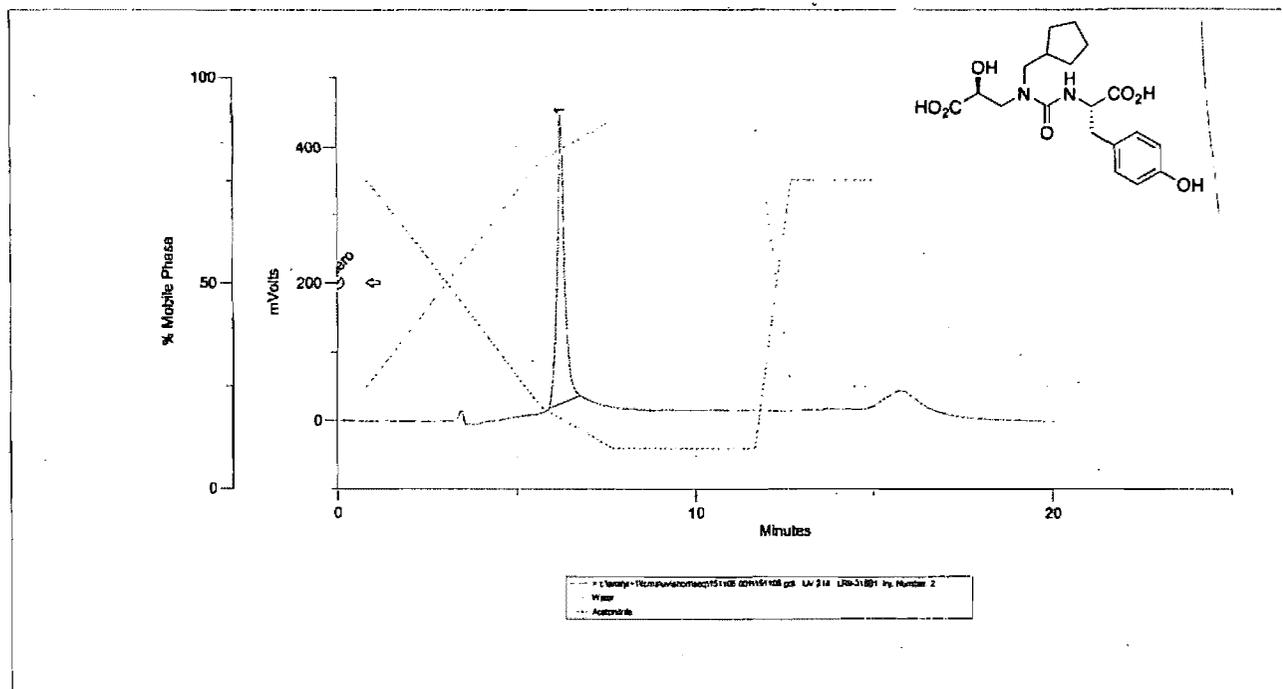


Data File: LRI-194-B1 ACN
 Original Data Path: LRI-194-B1 ACN.RAW
 Current Data Path: C:\Ana LCMS\Archive\Hanesian group\
 Sample ID: 1
 Operator:
 Acquisition Date: 06/21/06 12:07:17
 Run Time (min): 14.49
 Comments: 40-80%B
 Vial: 1
 Injection Volume (µl): 10.00
 Scans: 8694
 Low Mass (m/z): 280.00
 High Mass (m/z): 280.00
 Instrument Method: C:\Ana LCMS\Method\YMC
 COLUMN\LCMS_100_800.meth
 Processing Method: C:\Ana LCMS\Method\INTEGRATION METHOD\UV

RT: 0.00 - 14.49 SM: 15G

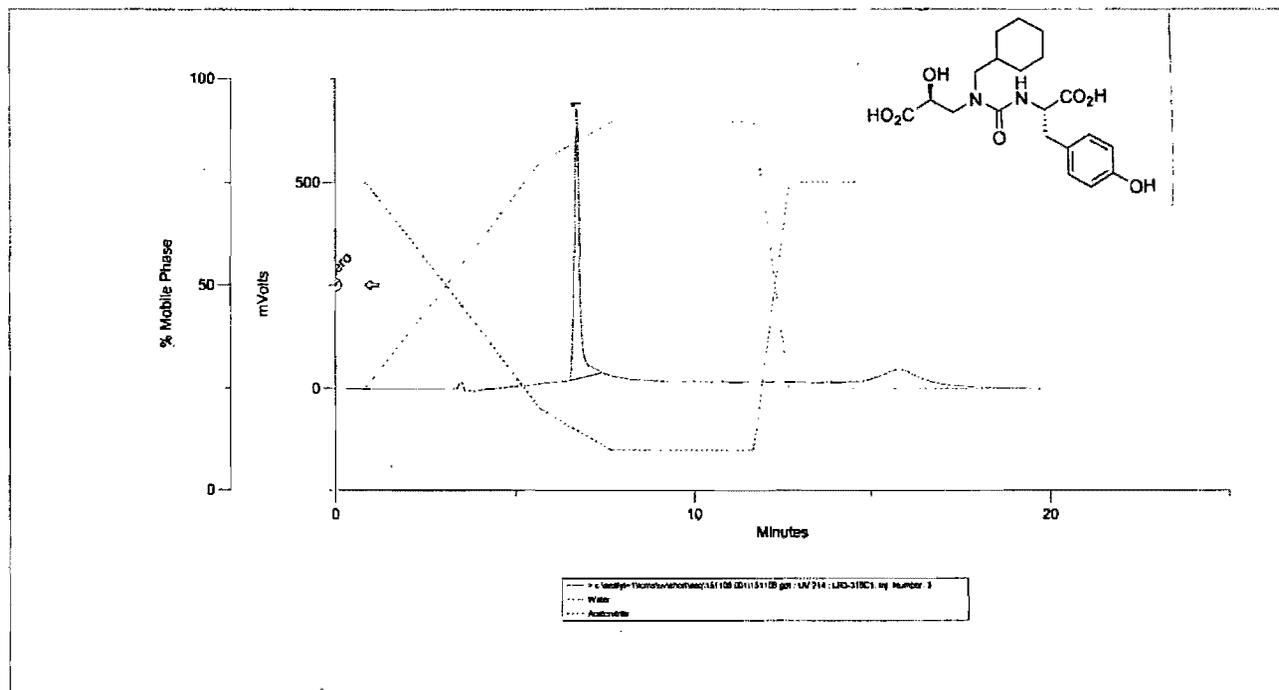


RT	Peak Area	Peak Height	Area %
3.85	21066036	878188	98.33
4.63	235196	14899	1.10
6.04	122515	10647	0.57



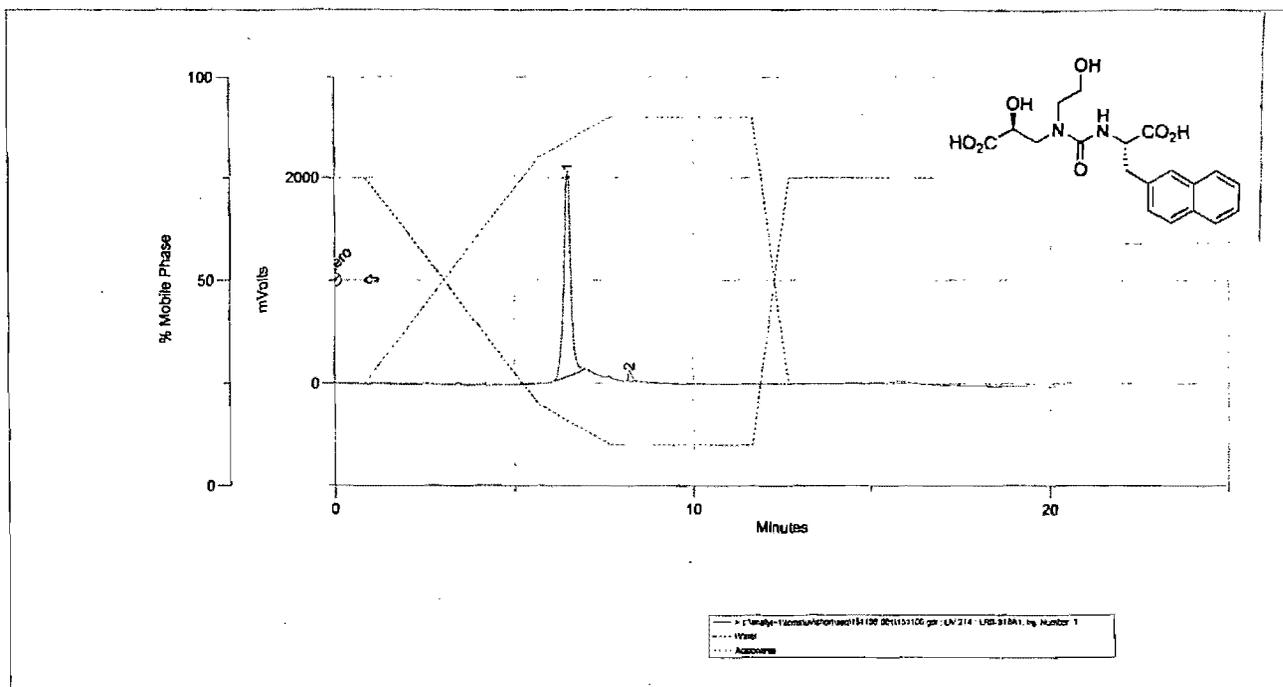
Inj. Number	Peak Name	R. Time	Area	Sample Descrip	Area %								
1	1	6.21	8868402.00	LR11-318B1	100.00								

ANNEXE H



Inj. Number	Peak Name	R. Time	Area	Sample Descrip	Area %						
1	3.00	1	6.70	11796704.00	LR11-318C1	100.00					

ANNEXE I

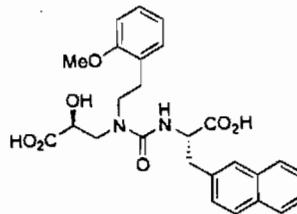
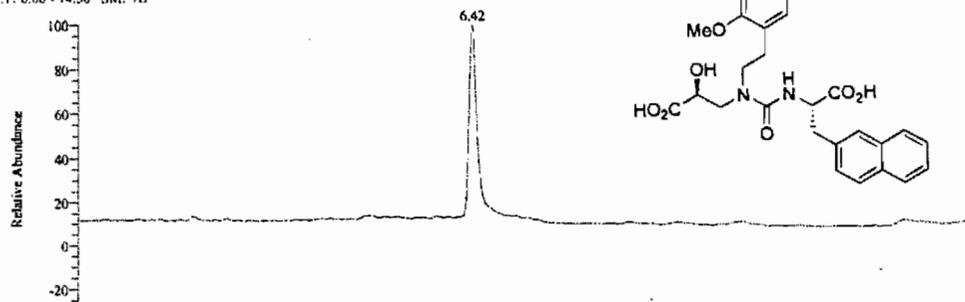


ANNEXE K

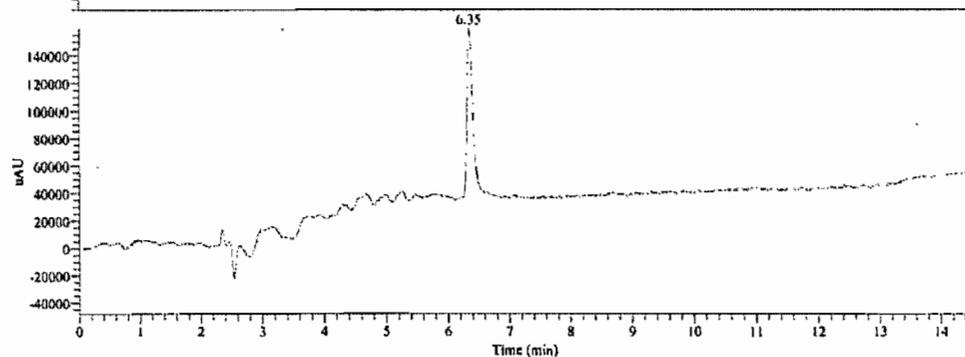
Inj. Number	Peak Name	R. Time	Area	Sample Descrip.	Area %						
1	1	6.47	45698168.00	LRII-318A1	97.54						
2	2	8.22	1158797.38	LRII-318A1	2.46						

ANNEXE L

368
 Ana LCMS...LR11-389A1
 0-800), A:0.1% FA in H2O, 0.1%FA in ACN, Flow:0.5ml/min, Inj:10ul., Col:Gemini C-18, 5u, 50X4.6mm
 T: 0.00 - 14.50 SM: 7B

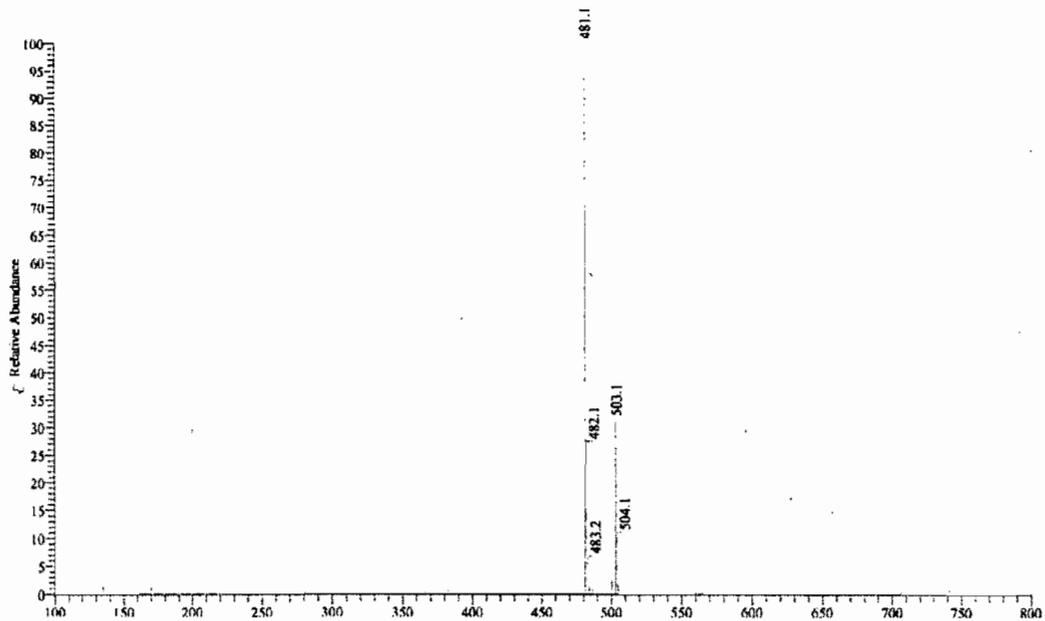


NL:
 4.10E8
 TIC MS
 LR11-389A1

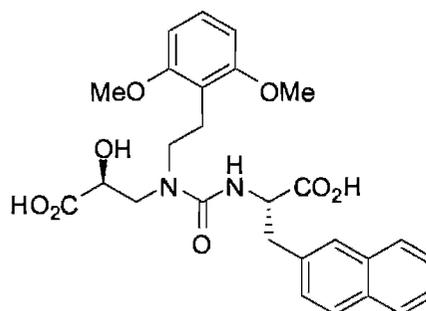


NL:
 1.09E5
 Channel A
 UV
 LR11-389A1

LR11-389A1 #494 RT: 6.41 AV: 1 SB: 293 0.23-1.93, 12.28-14.37 NL: 2.17E8
 [+c FSI Full ms [100.00-800.00]]

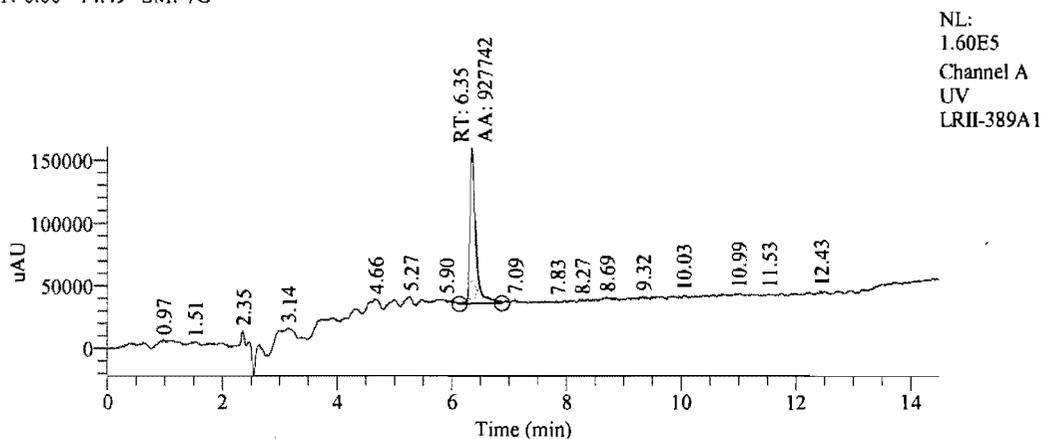


ANNEXE M



Data File: LRII-389A1
 Original Data Path: MEOH_070221122233.RAW
 Current Data Path: C:\Ana LCMS\Archive\Mass spec centre\
 Sample ID: 1
 Operator:
 Acquisition Date: 02/21/2007 12:22:33 PM
 Run Time (min): 14.49
 Comments: 20-80B, A:0.1% FA in H2O, 0.1%FA in ACN, Flow:0.5ml/min,
 Inj:10uL, Col:Gemini C-18, 5u, 50X4.6mm
 Vial: 1
 Injection Volume (µl): 10.00
 Scans: 8694
 Low Mass (m/z): 280.00
 High Mass (m/z): 280.00
 Instrument Method: C:\Ana LCMS\Method\GIMINI
 COLUMN\LCMS_100_800.meth
 Processing Method: C:\Ana LCMS\Method\INTEGRATION METHOD\UV

RT: 0.00 - 14.49 SM: 7G



NL:
 1.60E5
 Channel A
 UV
 LRII-389A1

RT	Peak Area	Peak Height	Area %
6.35	927742	124853	100.00

ANNEXE N

Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, **2008** (18), 3, 1058-1062



Targeting ACE and ECE with dual acting inhibitors

Stephen Hanessian,^{a,*} Sébastien Guesné,^a Ludivine Riber,^a Julien Marin,^a Alain Benoist,^b Philippe Mennequier,^c Alain Rupin,^c Tony J. Verbeuren^c and Guillaume De Nanteuil^b

^aDepartment of Chemistry, Université de Montréal, PO Box 6128, Station Centre-Ville, Montréal, Que., Canada H3C 3J7

^bDivision D of Medicinal Chemistry, Institut de Recherches Servier, 11 rue des Moulineaux, 92150 Suresnes, France

^cDivision of Angiology, Institut de Recherches Servier, 11 rue des Moulineaux, 92150 Suresnes, France

Received 8 November 2007; accepted 6 December 2007

Available online 21 December 2007

Abstract—A series of urea analogues related to SA6817 and a GSK phosphonic acid with reported ACE inhibitory activity were prepared and tested for dual ACE and ECE activities. Although excellent ACE and NEP inhibition was achieved, only modest ECE inhibition was observed with one analogue.

© 2008 Published by Elsevier Ltd.

Cardiovascular disease manifests itself in a number of clinically relevant ways, affecting a large segment of the adult population regardless of geographic location.¹ The market for a variety of drugs prescribed for two of the more prevalent indications, namely hypertension² and hypercholesterolemia,³ accounts for several billion dollars annually. In spite of the availability of highly effective drugs to lower blood pressure and control levels of cholesterol in humans, the quest for newer entities with improved therapeutic profiles and overall better tolerance is an on-going objective.⁴ Inhibition of angiotensin converting enzyme (ACE) has been a highly successful program in the pharmaceutical industry resulting in a number of effective antihypertensive drugs.⁵ Elegant studies relying on structure-based design have laid a strong foundation for early pioneering efforts in the development of Captopril⁶ and several of its variants.⁷ Another enzyme that has been identified in relation to hypertension is endothelin converting enzyme (ECE),^{8,14a} which cleaves big-endothelin into endothelin, a highly vasoconstricting peptide. The absence of X-ray crystallographic information on ECE has hampered progress in the development of inhibitors with clinical potential, although the literature is abound with synthetic compounds showing promising inhibitory activity.⁹

A third enzyme, neutral endopeptidase (NEP),¹⁰ is also a potential target in the field of hypertension. However the clinical development of dual ACE–NEP inhibitors as well as triple ACE–ECE–NEP inhibitors has been the subject of many failures, mainly due to unwanted NEP-inhibition related side-effects such as angioedema. Thus, the overall benefits of developing NEP inhibitors are not as evident as with ACE, ECE, or renin¹¹ which is well known for its hypertensive activity in humans.

The development of a dual acting inhibitor toward ACE and ECE and selective versus NEP presents a veritable challenge. Toward this end we selected two known inhibitors exemplified by SA6817¹² **1** and **2** (GSK)^{9c,13} (Fig. 1) which are structurally unrelated except for the presence of Zn binding groups, a hallmark of small molecule inhibitors of metalloproteases.¹⁴ They formed the basis of our choice toward the synthesis of hybrid structures with potential dual inhibitory activity against ACE and ECE. Herein we report the results of our efforts toward this goal.

Our main focus was to prepare a series of substituted urea congeners of SA6817 **1** in which we systematically varied the hydrophobic substituent R₁, and probed the nature of the amino acid residue R₂ (Fig. 1).

The readily available L-isoserine **4** was transformed in three steps into the *N,O*-protected ester **5** (Scheme 1). Removal of the *N*-Cbz group by hydrogenolysis afforded the corresponding amine which was subjected to

Keywords: SA6817 analogues; Dual ECE–ACE enzyme inhibitors.

* Corresponding author. Tel.: +1 514 343 6738; fax: +1 514 343 5728; e-mail: [REDACTED]

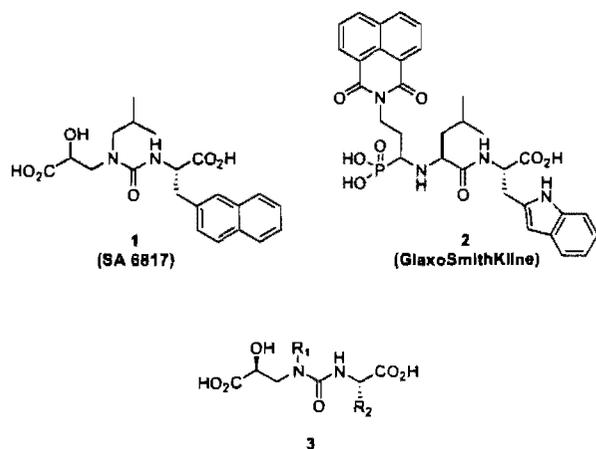


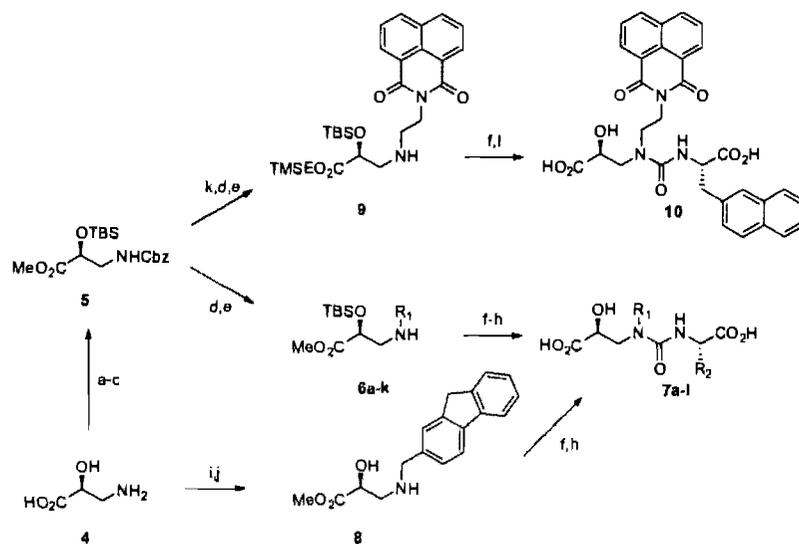
Figure 1.

reductive amination with a variety of aldehydes to afford intermediates **6a–k**. The formation of dialkylated products was minimized by addition of Et₃N. Conversion of the secondary amines to the intended ureas was accomplished in the presence of carbonyldiimidazole and an amino acid ester. Removal of the TBS protective group and hydrolysis with LiOH gave a series of analogues **7a–k**. Alternatively, L-isoserine was converted to the *N*-alkyl analogue **8**, then coupled to the amino acid as the methyl ester, followed by hydrolysis to afford the analogue **7l**. Final products were purified by preparative HPLC and isolated as the free dicarboxylic acids. To access a ‘hybrid’ analogue in which the original *isobutyl* group was replaced by *N*-alkyl naphthylamide residues, we adopted an alternative sequence. The ester group of choice was trimethylsilylethyl rather than methyl. Thus, **5** was transesterified, the product converted to

the secondary amine, and the latter was treated with appropriate naphthylamide *N*-alkanals under reductive amination conditions to give the adduct exemplified by the *N*-ethyl analogue **9**. Activation of the amine as the isocyanate and coupling with L-naphthylalanine followed by deprotection gave **10** as a prototype of this class.

The phosphonic acid hybrid analogues of SA 6817 were prepared in a standard fashion from aminoalkyl phosphonic acid esters **11** and **12** (Scheme 2). Installation of the *N*-isobutyl group by reductive amination led to **13** and **14**, which were converted to the phosphonic acid analogues **15** and **16**.

Preliminary enzyme inhibitory studies identified a number of individual hits toward one or more of the three target enzymes.¹⁵ Of these, we selected those that exhibited measurable IC₅₀ nM inhibition against at least ACE, ECE, or NEP and combinations thereof. For purposes of comparison, we list the compounds grouped according to the R₁ and R₂ variations in Table 1. The known SA 6817 **1** showed potent ACE and NEP inhibitory activities at IC₅₀ 52 and 4 nM, respectively, while it was barely active as an ECE inhibitor with an IC₅₀ of 2.5 μM (Table 1, entry 1). Variation of the R₂ group as in analogues **7a–e** maintained NEP activity at the expense of ACE with the exception of **7c** and **7e**, but the minimal activity against ECE was lost. Next we varied the R₁, *N*-alkyl substituent in the naphthylalanine series (Table 1, entries 8–11 and 14–15, compounds **7f–i**, **7l**, and **10**). Increasing the bulk of R₁ led to good ACE inhibition while eradicating NEP as exemplified by compounds **7h–i** and **7l**. Surprisingly the naphthylamide analogue **10** restored some ECE activity at the expense of ACE (Table 1, entry 15).

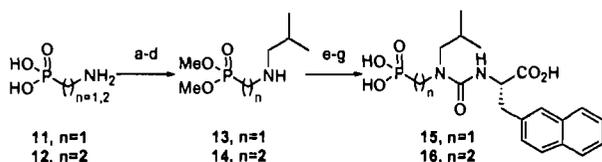


Scheme 1. Typical synthesis of inhibitors. Reagents and conditions: (a) 1 M NaOH, CbzCl, 0 °C to rt, 5 h; (b) TMSCHN₂, MeOH, 0 °C; (c) TBSCl, ImH, DMAP, DCM, rt, 70% (3 steps); (d) H₂, Pd/C, MeOH, rt, 2 h, quantitative; (e) MgSO₄, DCM, aldehyde, Et₃N, NaHB(OAc)₃, 5 h, rt, 50–90%; (f) amino acid, CDI, ImH, THF, rt then reflux; (g) TBAF, AcOH (1:1), THF, rt, 0.5 h; (h) LiOH 1 M, MeOH, 0 °C to rt; (i) fluorene-2-carboxaldehyde, KOH, H₂O/EtOH (1:1, v/v), NaBH₄; (j) SOCl₂, MeOH; (k) TMSEtOH, Ti(O_i-Pr)₄, 80 °C, 75%; (l) TFA/H₂O (9:1, v/v), 0 °C to rt, 3 h.

Table 1. IC₅₀ values for compounds 1, 7a–l, and 10

Entry	Compounds	R ₁	R ₂	IC ₅₀ (nM)		
				ACE	ECE	NEP
1	1			52	2500	4
2	7a			103	16,500	8
4	7b			110	— ^a	9
5	7c			35	3490	10
6	7d			60	—	6
7	7e			23	—	19
8	7f			191	—	5
9	7g			—	—	36
10	7h			39	—	—
11	7i			40	—	—
12	7j			—	—	90
13	7k			—	—	1540
14	7l			150	—	19,000
15	10			1980	600	650

^aIC₅₀ were not calculated, but enzymatic inhibitions at 0.1 and 10 μM were obtained (see Supporting Information).



Scheme 2. Synthesis of phosphonic acid analogues. Reagents and conditions: (a) NaOH 2 N, NaHCO₃, Na₂CO₃, CbzCl, 0 °C to rt; (b) TMSCHN₂, MeOH, 0 °C to rt, 1 h; (c) H₂, Pd/C, MeOH, rt, 2 h, quantitative; (d) MgSO₄, *iso*-butyraldehyde, NaBH(OAc)₃, DCM, 1 h; (e) naphthylalanine methyl ester, CDI, 1mH, THF, rt then reflux; (f) LiOH·H₂O, THF:H₂O:MeOH, 0 °C, 2 h, quantitative; (g) TMSI, DCM, 0 °C to rt, 2 h then CH₃CN, H₂O, 4 °C, 16 h.

Lengthening the alkyl chain by one and two methylene groups resulted in loss of activity against the three enzymes.¹⁵ Variation of R₁ and R₂ as in **7j** and **7k** (Table 1, entries 12 and 13) resulted in loss of ACE and ECE activity, but maintained NEP. The 15-fold improvement in going from an *N*-cyclohexyl to *N*-cyclopentyl is inexplicably odd.

Compound **15**, the phosphonate deshydroxy analogue of SA 6817 **1**, was a potent inhibitor of ACE and NEP. Although the homologue **16** maintained an excellent NEP activity, the ACE activity was lost. Neither analogue was active against ECE (Table 2). A total of 43 analogues with R₁ and R₂ variations were also prepared and tested against the three enzymes at concentrations of 0.1 and 10 μM. Disappointingly none exhibited activities at these concentrations.¹⁵ In spite of the diversity in the nature of R₁ and R₂, it was not possible to find any logical SAR within each series.

Seemingly small variations resulted in extensive erosion of inhibitory activity. The aromatic tricyclic R₁ series eliminated NEP activity which was encouraging with regard to ACE/NEP selectivity. However, ECE activity was also lost. The most promising analogue **10** with IC₅₀ 600 nM against ECE could not be further optimized, since lengthening the alkyl tether of the naphthyl-imide unit was detrimental to all activities.¹⁵

In conclusion, we have prepared a series of analogues related to SA 6817 **1** as well as hybrid analogues in which the R₁ and R₂ groups were derived from SA 6817 **1** and the GSK inhibitor **2**. Potent inhibitors of ACE and NEP

Table 2. IC₅₀ values for compounds **15** and **16**

Entry	Compounds	n	IC ₅₀ (nM)		
			ACE	ECE	NEP
1	15	1	29	—	2
2	16	2	—	—	6

were found among these analogues, but our desire to achieve dual acting inhibitors against ACE and ECE in particular was not realized.

Acknowledgments

We thank NSERC, FQRNT, and Servier for financial support.

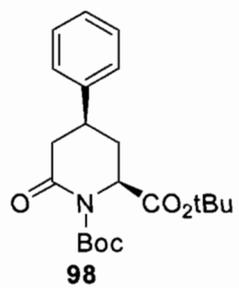
Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.bmcl.2007.12.013.

References and notes

- (a) Bays, H.; Stein, E. A. *Expert Opin. Pharmacol.* **2003**, *4*, 1901; (b) Schiffrin, E. L. *Am. J. Hypertens.* **2001**, *14*, 83S; (c) Douglas, S. A.; Ohlstein, E. H. *Handb. Exp. Pharmacol.* **2001**, *152*, 405; (d) Geneva World Health Organization, The World Health Report 2001. Mental Health: New Understanding, New Hope (cited 3 June 2002); (e) American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics. American Heart Association: Dallas, TX, 2005; (f) American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics-2006 update. American Heart Association: Dallas, TX, 2006.
- (a) Dikalov, S.; Griendling, K. K.; Harrison, D. G. *Hypertension* **2007**, *49*, 717; (b) Wong, J. *Curr. Hypertens. Rev.* **2007**, *3*, 216.
- Tamargo, J.; Caballero, R.; Gómez, R.; Núñez, L.; Vaquero, M.; Delpón, E. *Pharmacol. Ther.* **2007**, *114*, 107.
- (a) Mangat, S.; Agarwal, S.; Rosendorff, C. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* **2007**, *12*, 112; (b) Dahlöf, B.; Devereux, R. B.; de Faire, U., et al. *Am. J. Hypertens.* **1997**, *10*, 705; (c) Devereux, R. B.; de Faire, U.; Fyhrquist, F. *Curr. Med. Res. Opin.* **2007**, *23*, 259; (d) Wiviott, S. D.; Cannon, C. P. *Curr. Opin. Lipidol.* **2006**, *17*, 626; (e) Ripley, T. L. *Ann. Pharmacother.* **2005**, *39*, 460; (f) Sunkara, G.; Reynold, C. V.; Pommier, F.; Humbert, H.; Yeh, C.; Prasad, P. *Curr. Med. Res. Opin.* **2007**, *23*, 631.
- (a) Lazartigues, E.; Feng, Y.; Lavoie, J. L. *Curr. Pharm. Des.* **2007**, *13*, 1231; (b) Donnelly, R.; Manning, G. *JRAAS* **2007**, *8*, 13; (c) Ryan, M. J.; Sigmund, C. D. *Circulation Res.* **2004**, *94*, 1; (d) White, M. C. *Pharmacotherapy* **1998**, *18*, 588; (e) Natesh, R.; Schwager, S. L. U.; Sturrock, E. D.; Acharaya, K. R. *Nature* **2003**, *421*, 551.
- (a) Kubo, S. H.; Cody, R. J. *Clin. Pharmacokinet.* **1985**, *10*, 377; (b) Atkinson, A. B.; Lever, A. F.; Brown, J. J.; Robertson, J. I. S. *Lancet* **1980**, *2*, 105.
- Song, J. S.; White, C. M. *Clin. Pharmacokinet.* **2002**, *41*, 207.
- (a) Yanagisawa, M.; Kurihara, H.; Kimura, S.; Tomobe, Y.; Kobayashi, M.; Mitsui, Y.; Goto, K.; Masaki, T. *Nature* **1998**, *332*, 411; (b) Inoue, A.; Yanagisawa, M.; Kimura, S.; Kasuya, Y.; Miyachi, T.; Goto, K.; Masaki, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1989**, *86*, 2863.
- (a) Navarrete, C.; Suguihara, C. *Curr. Enzyme Inhib.* **2006**, *2*, 373; (b) Battistini, B.; Daull, P.; Jeng, A.-Y. *Cardiovasc. Drug Rev.* **2005**, *23*, 317; (c) Jeng, A. Y.; Mulder, P.; Kwan, A.-L.; Battistini, B. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **2002**, *80*, 440.

10. (a) Iyengar, S.; Abraham, W. T. *Heart Failure Clin.* **2005**, *1*, 95; (b) Kam, J.-D. *J. Hum. Hypertens.* **2006**, *20*, 478.
11. (a) Van Tassel, B. W.; Munger, M. A. A. *Ann. Pharmacother.* **2007**, *41*, 456; (b) Stanton, A. *Am. J. Cardio. Drugs* **2003**, *3*, 389; (c) Rachuel, J.; Rasetti, V.; Maibaum, J.; Rüger, H.; Göschke, R.; Cohen, N.-C.; Stutz, S.; Cumin, F.; Fuhrer, W.; Wood, J. M.; Grütter, M. G. *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 493.
12. Fujita, Y.; Satoh, C.; Tsukahara, Y.; Miyawaki, N. *Jpn. Pharmacol. Soc.* **1994**, *28*, Japanese Pharmacological Society, Kyoto University, Kyoto, Japan.
13. (a) Fukami, T.; Hayama, T.; Amano, Y.; Nakaruma, Y.; Arai, Y.; Matsuyama, K.; Yano, M.; Ishikawa, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1257; (b) Keller, P. M.; Lee, C.-P.; Fenwick, A. E.; Atkinson, S. T.; Elliott, J. D.; DeWolf, W. E. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1996**, *223*, 372.
14. (a) Spyroulias, G. A.; Cordopatis, P. *Curr. Enzyme Inhib.* **2005**, *1*, 29; (b) Turner, A. J. *Biochem. Soc. Trans.* **2003**, *31*, 3; (c) Leung, D.; Abbenante, G.; Fairlie, D. P. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 305.
15. See Supporting Information.

ANNEXE O**Rapport cristallographique du composé 102**

CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF

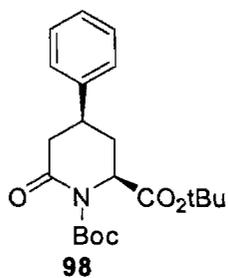
C21 H29 N O5 COMPOUND (HAN443)

Wednesday, July 02, 2008

Equipe Hanessian

Département de chimie, Université de Montréal,

C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)



Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction
Université de Montréal by Michel Simard

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₂₁ H₂₉ N O₅.

Identification code	HAN443	
Empirical formula	C ₂₁ H ₂₉ N O ₅	
Formula weight	375.45	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Unit cell dimensions	a = 8.78140(10) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 11.45490(10) Å	$\beta = 90^\circ$
	c = 20.5050(2) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	2062.60(4) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.209 g/cm ³	
Absorption coefficient	0.698 mm ⁻¹	
F(000)	808	
Crystal size	0.32 x 0.12 x 0.08 mm	
Theta range for data collection	4.42 to 67.75°	
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 8, -13 ≤ k ≤ 13, -24 ≤ l ≤ 24	
Reflections collected	32503	
Independent reflections	3518 [R _{int} = 0.034]	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9600 and 0.7900	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3518 / 0 / 250	
Goodness-of-fit on F ²	1.032	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0255, wR ₂ = 0.0672	
R indices (all data)	R ₁ = 0.0261, wR ₂ = 0.0677	
Absolute structure parameter	-0.05(12)	
Largest diff. peak and hole	0.140 and -0.134 e/Å ³	

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C21 H29 N O5.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
O(1)	6213(1)	1537(1)	942(1)	28(1)
O(2)	4012(1)	517(1)	909(1)	26(1)
O(3)	3802(1)	3387(1)	693(1)	27(1)
O(4)	5398(1)	4601(1)	149(1)	23(1)
O(5)	4180(1)	-357(1)	-300(1)	27(1)
N	4776(1)	1505(1)	10(1)	20(1)
C(1)	5427(2)	2647(1)	-168(1)	20(1)
C(2)	5089(2)	3020(1)	-872(1)	23(1)
C(3)	5189(2)	1998(1)	-1345(1)	22(1)
C(4)	3996(2)	1107(1)	-1126(1)	24(1)
C(5)	4300(1)	664(1)	-443(1)	22(1)
C(6)	5095(2)	1180(1)	666(1)	22(1)
C(7)	4150(2)	62(1)	1584(1)	30(1)
C(8)	4131(2)	1071(1)	2059(1)	41(1)
C(9)	5564(2)	-687(1)	1643(1)	40(1)
C(10)	2733(2)	-684(2)	1640(1)	49(1)
C(11)	4764(2)	3575(1)	288(1)	20(1)
C(12)	4805(2)	5695(1)	439(1)	25(1)
C(13)	3114(2)	5805(1)	317(1)	34(1)
C(14)	5682(2)	6625(1)	68(1)	34(1)
C(15)	5197(2)	5719(1)	1160(1)	31(1)
C(16)	4973(2)	2379(1)	-2048(1)	22(1)
C(17)	5950(2)	1965(1)	-2527(1)	28(1)
C(18)	5813(2)	2342(1)	-3170(1)	32(1)
C(19)	4710(2)	3133(1)	-3341(1)	29(1)
C(20)	3711(2)	3534(1)	-2870(1)	33(1)
C(21)	3841(2)	3157(1)	-2229(1)	30(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C21 H29 N O5.

	x	y	z	U_{eq}
H(1)	6556	2617	-106	24
H(2A)	4055	3362	-893	27
H(2B)	5825	3630	-1004	27
H(3)	6220	1635	-1302	26
H(4A)	2975	1472	-1140	28
H(4B)	3995	439	-1432	28
H(8A)	5084	1511	2021	62
H(8B)	4025	771	2504	62
H(8C)	3270	1585	1958	62
H(9A)	5579	-1264	1290	60
H(9B)	5558	-1090	2065	60
H(9C)	6471	-192	1613	60
H(10A)	1828	-188	1602	73
H(10B)	2726	-1079	2064	73
H(10C)	2727	-1268	1291	73
H(13A)	2902	5658	-145	52
H(13B)	2777	6594	432	52
H(13C)	2567	5233	584	52
H(14A)	6776	6521	143	50
H(14B)	5370	7399	221	50
H(14C)	5466	6554	-399	50
H(15A)	4695	5065	1381	46
H(15B)	4848	6456	1351	46
H(15C)	6303	5651	1214	46
H(17)	6720	1418	-2415	34
H(18)	6488	2048	-3493	39
H(19)	4634	3402	-3778	35
H(20)	2931	4070	-2986	40
H(21)	3145	3436	-1910	35

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C21 H29 N O5.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	26(1)	34(1)	24(1)	3(1)	-4(1)	-6(1)
O(2)	27(1)	30(1)	20(1)	6(1)	-3(1)	-6(1)
O(3)	29(1)	27(1)	26(1)	-1(1)	8(1)	-2(1)
O(4)	26(1)	20(1)	22(1)	-2(1)	4(1)	-2(1)
O(5)	37(1)	20(1)	25(1)	-1(1)	3(1)	-1(1)
N	23(1)	20(1)	18(1)	1(1)	-2(1)	-3(1)
C(1)	21(1)	21(1)	19(1)	0(1)	1(1)	-3(1)
C(2)	27(1)	23(1)	18(1)	0(1)	0(1)	-3(1)
C(3)	22(1)	23(1)	20(1)	-1(1)	0(1)	2(1)
C(4)	28(1)	21(1)	21(1)	-2(1)	-1(1)	-2(1)
C(5)	22(1)	22(1)	21(1)	-3(1)	2(1)	1(1)
C(6)	24(1)	20(1)	22(1)	0(1)	-1(1)	1(1)
C(7)	34(1)	33(1)	22(1)	11(1)	-3(1)	-2(1)
C(8)	49(1)	53(1)	22(1)	0(1)	4(1)	7(1)
C(9)	46(1)	30(1)	45(1)	10(1)	-9(1)	3(1)
C(10)	42(1)	62(1)	42(1)	32(1)	-9(1)	-18(1)
C(11)	21(1)	23(1)	18(1)	0(1)	-3(1)	-1(1)
C(12)	31(1)	19(1)	24(1)	-2(1)	2(1)	3(1)
C(13)	33(1)	31(1)	40(1)	-1(1)	-3(1)	7(1)
C(14)	44(1)	22(1)	35(1)	3(1)	7(1)	0(1)
C(15)	41(1)	25(1)	26(1)	-5(1)	0(1)	1(1)
C(16)	26(1)	21(1)	20(1)	-1(1)	-1(1)	-4(1)
C(17)	29(1)	31(1)	24(1)	-1(1)	0(1)	3(1)
C(18)	34(1)	42(1)	22(1)	-2(1)	4(1)	-2(1)
C(19)	41(1)	27(1)	20(1)	2(1)	-3(1)	-10(1)
C(20)	46(1)	26(1)	28(1)	-1(1)	-9(1)	7(1)
C(21)	35(1)	31(1)	23(1)	-3(1)	0(1)	6(1)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C21 H29 N O5

O(1)-C(6)	1.2050(15)	C(11)-C(1)-C(2)	107.88(9)
O(2)-C(6)	1.3146(14)	C(3)-C(2)-C(1)	111.94(9)
O(2)-C(7)	1.4843(13)	C(16)-C(3)-C(2)	112.16(9)
O(3)-C(11)	1.2040(14)	C(16)-C(3)-C(4)	112.61(10)
O(4)-C(11)	1.3308(13)	C(2)-C(3)-C(4)	106.65(10)
O(4)-C(12)	1.4822(13)	C(5)-C(4)-C(3)	111.95(10)
O(5)-C(5)	1.2107(14)	O(5)-C(5)-N	121.92(10)
N-C(5)	1.4013(14)	O(5)-C(5)-C(4)	122.22(10)
N-C(6)	1.4236(14)	N-C(5)-C(4)	115.84(9)
N-C(1)	1.4739(14)	O(1)-C(6)-O(2)	127.35(10)
C(1)-C(11)	1.5306(15)	O(1)-C(6)-N	121.09(11)
C(1)-C(2)	1.5334(14)	O(2)-C(6)-N	111.5(1)
C(2)-C(3)	1.5225(15)	O(2)-C(7)-C(8)	109.33(10)
C(3)-C(16)	1.5178(15)	O(2)-C(7)-C(10)	101.68(10)
C(3)-C(4)	1.5311(17)	C(8)-C(7)-C(10)	111.92(13)
C(4)-C(5)	1.5117(15)	O(2)-C(7)-C(9)	109.92(11)
C(7)-C(8)	1.5112(19)	C(8)-C(7)-C(9)	113.01(12)
C(7)-C(10)	1.514(2)	C(10)-C(7)-C(9)	110.38(11)
C(7)-C(9)	1.5144(19)	O(3)-C(11)-O(4)	126.79(10)
C(12)-C(13)	1.511(2)	O(3)-C(11)-C(1)	124.32(10)
C(12)-C(14)	1.5184(17)	O(4)-C(11)-C(1)	108.87(9)
C(12)-C(15)	1.5186(16)	O(4)-C(12)-C(13)	110.4(1)
C(16)-C(21)	1.3861(18)	O(4)-C(12)-C(14)	102.35(9)
C(16)-C(17)	1.3882(18)	C(13)-C(12)-C(14)	110.91(11)
C(17)-C(18)	1.3924(17)	O(4)-C(12)-C(15)	109.08(9)
C(18)-C(19)	1.372(2)	C(13)-C(12)-C(15)	112.54(11)
C(19)-C(20)	1.383(2)	C(14)-C(12)-C(15)	111.08(11)
C(20)-C(21)	1.3887(17)	C(21)-C(16)-C(17)	118.21(11)
		C(21)-C(16)-C(3)	121.94(11)
C(6)-O(2)-C(7)	119.84(9)	C(17)-C(16)-C(3)	119.83(11)
C(11)-O(4)-C(12)	120.92(9)	C(16)-C(17)-C(18)	120.74(12)
C(5)-N-C(6)	120.36(9)	C(19)-C(18)-C(17)	120.54(12)
C(5)-N-C(1)	124.16(9)	C(18)-C(19)-C(20)	119.25(11)
C(6)-N-C(1)	112.90(9)	C(19)-C(20)-C(21)	120.34(13)
N-C(1)-C(11)	108.54(9)	C(16)-C(21)-C(20)	120.89(12)
N-C(1)-C(2)	113.89(9)		

Table 6. Torsion angles [°] for C21 H29 N O5.

C(5)-N-C(1)-C(11)	138.79(11)	C(6)-O(2)-C(7)-C(9)	-60.19(14)
C(6)-N-C(1)-C(11)	-59.43(13)	C(12)-O(4)-C(11)-O(3)	-8.18(18)
C(5)-N-C(1)-C(2)	18.61(16)	C(12)-O(4)-C(11)-C(1)	170.29(9)
C(6)-N-C(1)-C(2)	-179.61(10)	N-C(1)-C(11)-O(3)	-4.15(16)
N-C(1)-C(2)-C(3)	-39.58(15)	C(2)-C(1)-C(11)-O(3)	119.71(12)
C(11)-C(1)-C(2)-C(3)	-160.13(10)	N-C(1)-C(11)-O(4)	177.33(9)
C(1)-C(2)-C(3)-C(16)	-175.69(11)	C(2)-C(1)-C(11)-O(4)	-58.81(13)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	60.59(14)	C(11)-O(4)-C(12)-C(13)	-53.30(13)
C(16)-C(3)-C(4)-C(5)	175.41(10)	C(11)-O(4)-C(12)-C(14)	-171.42(10)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-61.15(13)	C(11)-O(4)-C(12)-C(15)	70.85(14)
C(6)-N-C(5)-O(5)	-1.71(19)	C(2)-C(3)-C(16)-C(21)	-44.10(16)
C(1)-N-C(5)-O(5)	158.80(12)	C(4)-C(3)-C(16)-C(21)	76.22(14)
C(6)-N-C(5)-C(4)	-179.90(11)	C(2)-C(3)-C(16)-C(17)	134.40(12)
C(1)-N-C(5)-C(4)	-19.39(17)	C(4)-C(3)-C(16)-C(17)	-105.28(14)
C(3)-C(4)-C(5)-O(5)	-137.29(12)	C(21)-C(16)-C(17)-C(18)	1.35(19)
C(3)-C(4)-C(5)-N	40.90(14)	C(3)-C(16)-C(17)-C(18)	-177.21(12)
C(7)-O(2)-C(6)-O(1)	-4.28(18)	C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	0.2(2)
C(7)-O(2)-C(6)-N	178.56(9)	C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	-1.5(2)
C(5)-N-C(6)-O(1)	135.46(12)	C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	1.3(2)
C(1)-N-C(6)-O(1)	-27.10(15)	C(17)-C(16)-C(21)-C(20)	-1.55(19)
C(5)-N-C(6)-O(2)	-47.18(15)	C(3)-C(16)-C(21)-C(20)	176.97(12)
C(1)-N-C(6)-O(2)	150.27(10)	C(19)-C(20)-C(21)-C(16)	0.3(2)
C(6)-O(2)-C(7)-C(8)	64.40(15)		
C(6)-O(2)-C(7)-C(10)	-177.14(11)		

REFERENCES

Bruker (1997). SHELXTL (1997). Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, USA.

Bruker (2006). SAINT Release 7.34A. Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, USA.

Bruker (2006). APEX2 Release 2.1-0; Bruker Molecular Analysis Research Tool, Bruker AXS Inc., Madison, USA.

Flack, H. D. (1983). Acta Cryst. A39, 876-881.

Sheldrick, G. M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, USA.

Sheldrick, G. M. (2004). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, USA.

Sheldrick, G. M. (1997a). SHELXS97. Program for Crystal Structure solution. University of Göttingen, Germany.

Sheldrick, G. M. (1997b). SHELXL97. Program for crystal structure refinement. University of Göttingen, Germany.

Spek, A. L. (2000). PLATON, 2000 version; Molecular Geometry Program, University of Utrecht, Utrecht, Holland.