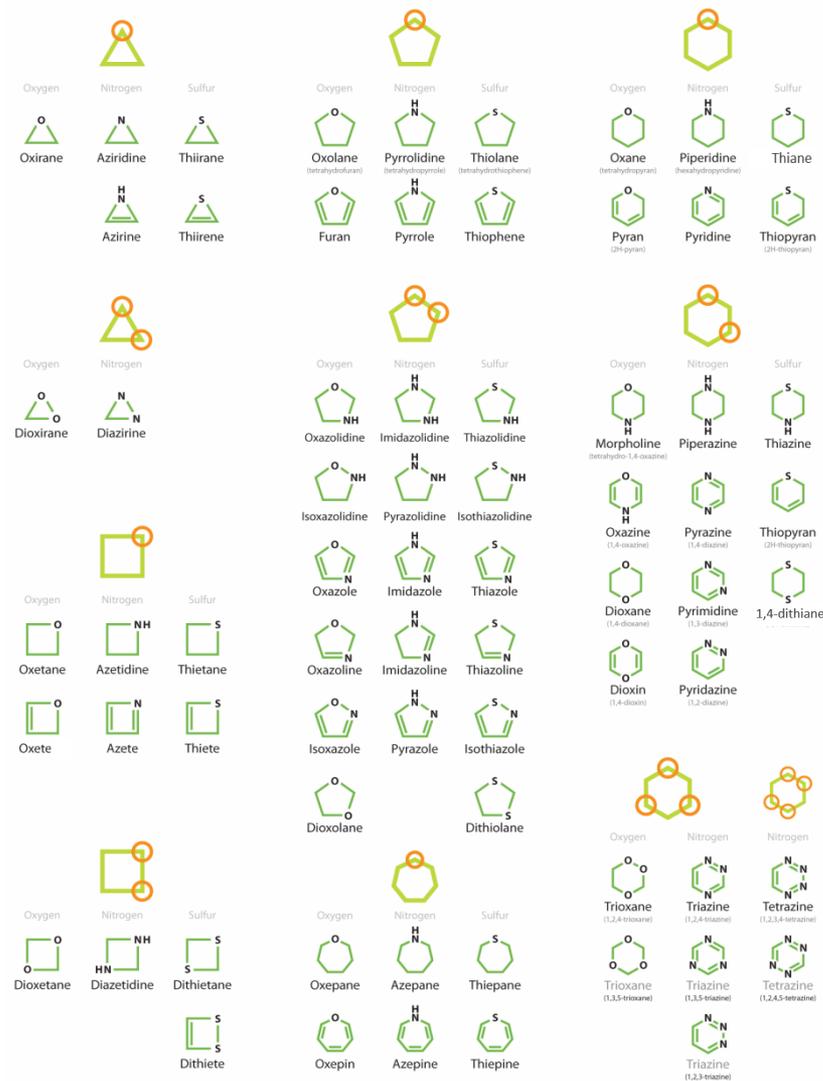


- ❑ Introduction
- ❑ Nomenclature des hétérocycles
- ❑ Les hétérocycles en Chimie Médicinale
- ❑ Les hétérocycles à 3 chaînons
- ❑ Les hétérocycles à 4 chaînons
- ❑ Les hétérocycles à 5 chaînons
- ❑ Les hétérocycles à 6 chaînons
- ❑ Les hétérocycles à >6 chaînons



INTRODUCTION

Définition : les hétérocycles forment une classe de composés organiques comportant un cycle constitué d'atomes d'**au moins deux éléments différents**.

Il s'agit généralement de carbone C et d'un hétéroatome tel que l'oxygène O, l'azote N ou le soufre S.

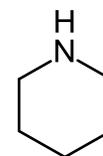
1/3 des publications modernes

2/3 des composés organiques sont hétérocycliques et leur nombre est en constante évolution.



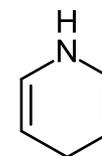
Les hétérocycles sont classés en deux grandes catégories :

- Les **hétérocycles saturés** (totalement hydrogénés)
- Les **hétérocycles partiellement saturés** (possèdent au moins une double liaison dans le cycle) et **insaturés** (les hétérocycles aromatiques satisfont à la règle de Hückel « $4n+2$ électrons π »)



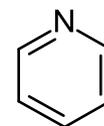
saturé

pipéridine



partiellement saturé

1,4-dihydropyridine



insaturé

pyridine

INTRODUCTION

De nombreux hétérocycles possèdent des propriétés particulières (optiques, électroniques, mécaniques, biologiques...) qui expliquent leurs utilisations dans de nombreux domaines comme colorants, agents fluorescents, conducteurs, réactifs analytiques, révélateurs photographiques, cosmétiques, médicaments etc....

Les hétérocycles sont présents dans un nombre pléthorique de produits de synthèse, de produits naturels et de matériaux :

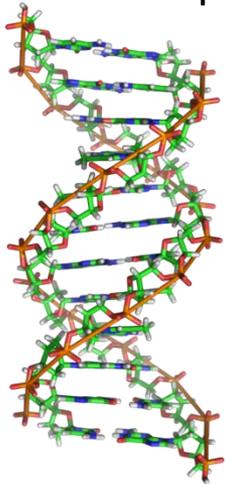
- Vitamines
- Hormones
- Antibiotiques
- Alcaloïdes
- Produits pharmaceutiques
- Herbicides, pesticides, fongicides
- Sondes moléculaires
- Molécules garantes de l'hérédité (ADN)
- Matériaux d'architecture des plantes
- Macromolécules telles que les enzymes
- Conducteurs organiques
- Matériaux supraconducteurs
- etc...

Les hétérocycles ont aussi une grande valeur comme outils de synthèse en tant qu'intermédiaires, groupements protecteurs, auxiliaires chiraux, catalyseurs etc...

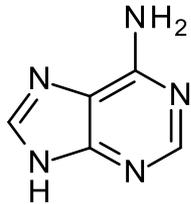
INTRODUCTION

Les hétérocycles sont présents dans une grande variété de médicaments, la plupart des vitamines, de nombreux composés naturels, des biomolécules et des composés biologiquement actifs.

➤ composants majoritaires des molécules biologiques comme l'ADN et l'ARN



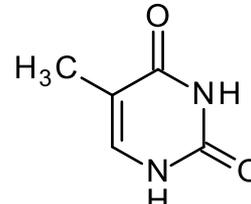
Double hélice
d'ADN



Adénine



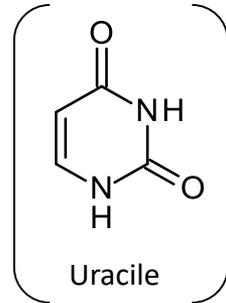
Guanine



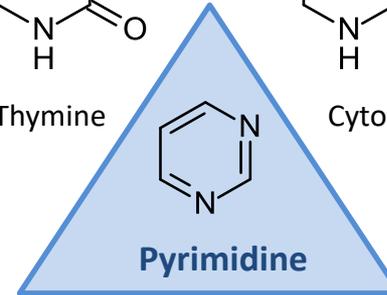
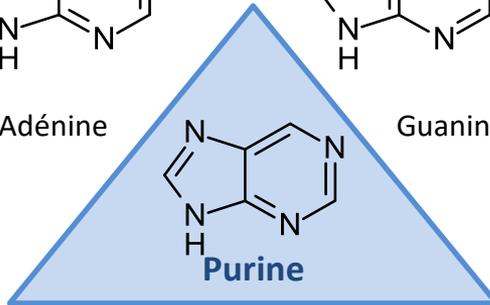
Thymine



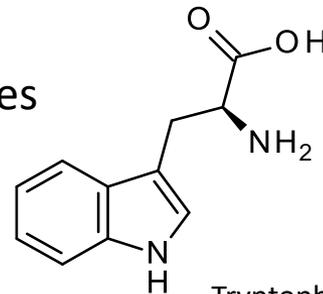
Cytosine



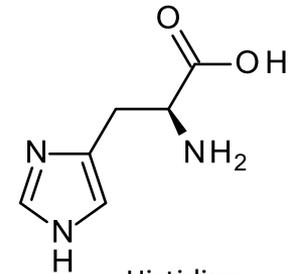
Uracile



➤ 2 acides aminés essentiels sont hétérocycliques



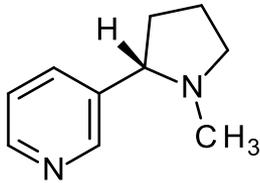
Tryptophane



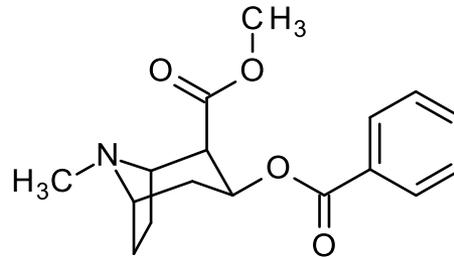
Histidine

INTRODUCTION

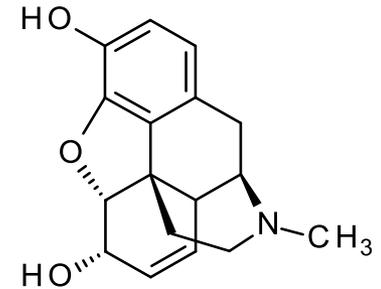
- Alcaloïdes (molécules à bases azotées, le plus souvent hétérocycliques, très majoritairement d'origine végétale)



Nicotine

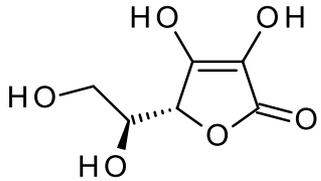


Cocaïne

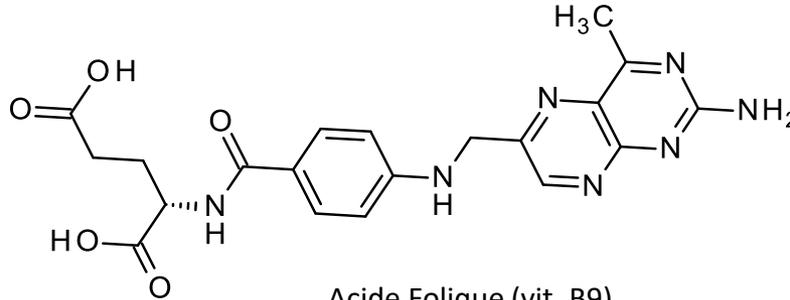


Morphine

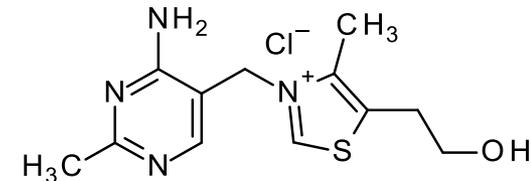
- Vitamines



Acide Ascorbique (vit. C)



Acide Folique (vit. B9)

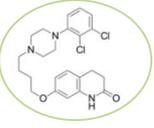
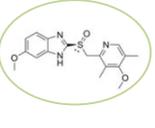
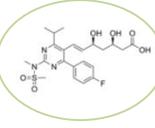
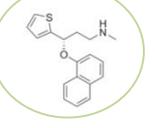
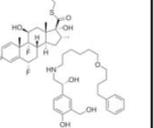
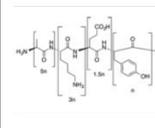
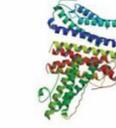
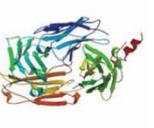
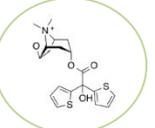
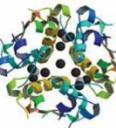
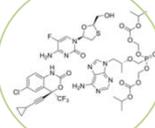
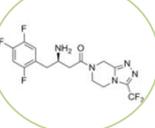
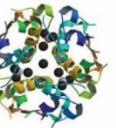
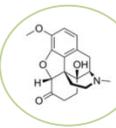
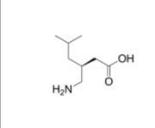
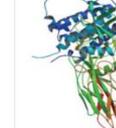


Thiamine (vit. B1)



INTRODUCTION

➤ Top 20 US Pharmaceutical Products (2013)

1 Abilify (Aripiprazole)  Nervous System Approved 2002	2 Nexium (Esomeprazole)  Alimentary Tract & Metabolism Approved 2001	3 Humira (Adalimumab)  Musculo-Skeletal System Approved 2002	4 Crestor (Rosuvastatin)  BBO CAR Approved 2003	5 Cymbalta (Duloxetine)  Nervous System Approved 2004	6 Advair Diskus (Fluticasone Propionate & Salmeterol)  Respiratory System Approved 2000	7 Enbrel (Etanercept)  Musculo-Skeletal System Approved 1998	8 Remicade (Infliximab)  END MSK Approved 1998	9 Copaxone (Glatiramer Acetate)  Musculo-Skeletal System Approved 1996	10 Neulasta (Pegfilgrastim)  BBO ONC Approved 2002
11 Rituxan (Rituximab)  BBO ONC Approved 1997	12 Spiriva (Tiotropium)  Respiratory System Approved 2004	13 Lantus SoloSTAR (Insulin Glargine)  Endocrine System Approved 2000	14 Atripla (Emtricitabine, Tenofvir Disoproxil & Efavirenz)  Alimentary Tract & Metabolism Approved 2006	15 Januvia (Sitagliptin)  Endocrine System Approved 2006	16 Avastin (Bevacizumab)  ALM ONC Approved 2004	17 Lantus (Insulin Glargine)  Endocrine System Approved 2000	18 OxyContin (Oxycodone)  END MSK Approved 2010	19 Lyrica (Pregabalin)  MSK NER Approved 2004	20 Epogen (Epoetin Alfa)  Blood & Blood Forming Organs Approved 1989

Dans l'industrie pharmaceutique, >75% des 200 premiers médicaments sur le marché possèdent des fragments hétérocycliques dans leur structure.

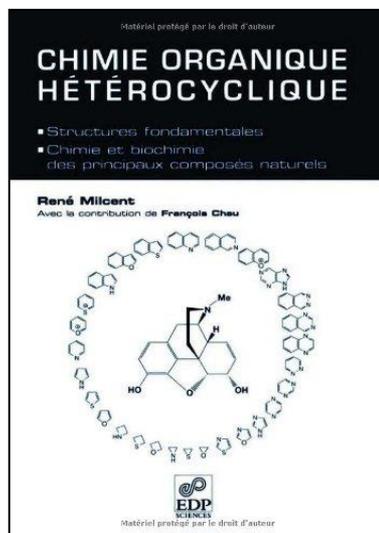
Une des caractéristiques principales inhérentes aux hétérocycles réside dans leur capacité à orienter divers substituants du noyau central dans les 3 dimensions de l'espace.

Ref : *J. Chem. Ed.* **2010**, *87*, 1348

NOMENCLATURE DES HÉTÉROCYCLES

⇒ 3 systèmes différents pour nommer les composés hétérocycliques

- **nom IUPAC** (International Union of Pure and Applied Chemistry) :
Les règles de **Hantzsch-Widman**
- **nom trivial**, utilisé le plus fréquemment
- **nom dit « de remplacement »** (utilisation du nom du carbocycle correspondant en y ajoutant le préfixe correspondant à(aux) hétéroatome(s) présent(s))



Références Bibliographiques :

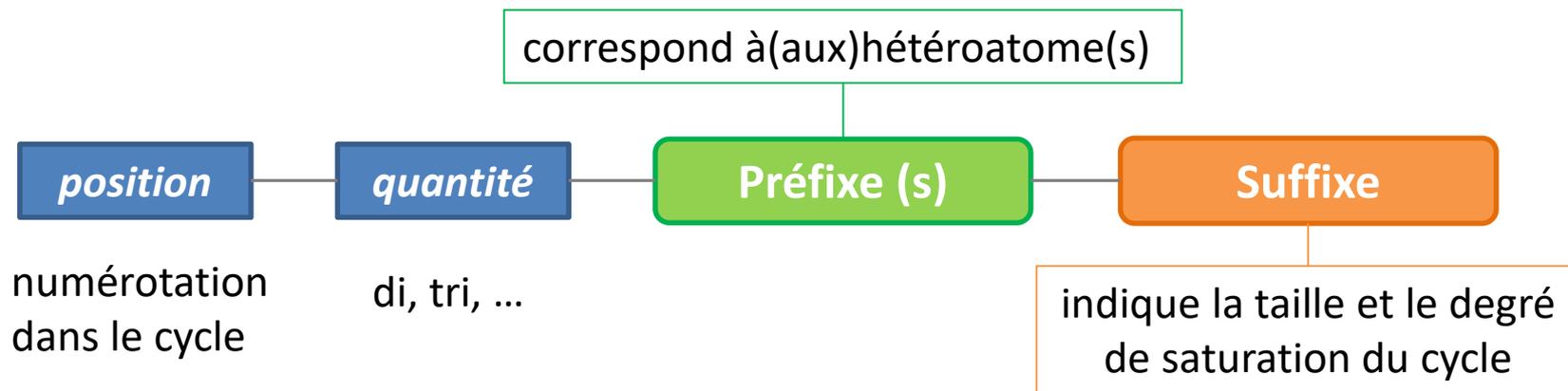
- Chimie Organique Hétérocyclique (Structures Fondamentales)
René Milcent et François Chau, EDP Sciences (2002)

NOMENCLATURE DES HÉTÉROCYCLES : NOM IUPAC



Les règles de **Hantzsch-Widman** (1887-88) s'appliquent en particulier aux hétérocycles dont le nombre d'atomes du cycle est compris entre **3-10**.

Arthur Hantzsch (1857-1935)



NOMENCLATURE DES HÉTÉROCYCLES : NOM IUPAC

À chaque hétéroatome est attribué un **Préfixe**

Un ordre relatif indique la préséances des atomes O > S > Se > N...,
de haut en bas dans une colonne du tableau périodique, puis de droite à gauche.

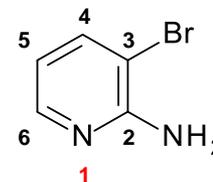
Hétéroatome		Préfixe
Oxygène	O	oxa
Soufre	S	thia
Sélénium	Se	séléna
Azote	N	aza
Phosphore	P	phospha
Silicium	Si	sila
Bore	B	bora

3	IIIA	14	IVA	15	VA	16	VIA	17	VIIA
5	10.811	6	12.011	7	14.007	8	15.999	9	18.998
B		C		N		O		F	
BORE		CARBONE		AZOTE		OXYGÈNE		FLUOR	
13	26.982	14	28.086	15	30.974	16	32.065	17	35.453
Al		Si		P		S		Cl	
ALUMINIUM		SILICIUM		PHOSPHORE		SOUFRE		CHLORE	
31	69.723	32	72.64	33	74.922	34	78.96	35	79.904
Ga		Ge		As		Se		Br	
GALLIUM		GERMANIUM		ARSENIC		SÉLÉNIUM		BROME	
49	114.82	50	118.71	51	121.76	52	127.60	53	126.90
In		Sn		Sb		Te		I	
INDIUM		ETAÏN		ANTIMOÏNE		TELLURE		IODE	
81	204.38	82	207.2	83	208.98	84	(209)	85	(210)
Tl		Pb		Bi		Po		At	
THALLIUM		PLOMB		BISMUTH		POLONIUM		ASTATE	

NOMENCLATURE DES HÉTÉROCYCLES : NOM IUPAC

La position d'un hétéroatome seul contrôle la numérotation des positions du cycle.

L'hétéroatome est toujours en position **1** puis les substituants sont numérotés de telle sorte que leurs numéros soient les plus bas possibles. Les substituants sont listés dans l'ordre alphabétique.

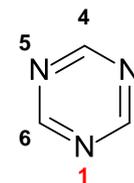


2-amino-3-bromo-aza...

(3-bromopyridin-2-amine)

Si plusieurs hétéroatomes de nature identique sont présents dans le cycle, on utilise un préfixe multiplicatif : **di, tri, tétra...**

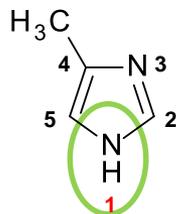
Les chiffres signalant les positions de ces atomes sont placés au tout début du nom et sont choisis de telle sorte que leur somme soit la plus faible possible.



1,3,5-triaza...

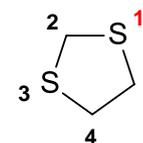
(1,3,5-triazine)

La numérotation débute de préférence sur l'hétéroatome saturé.



4-méthyl-1,3 -diaz...

(4-méthyl-1H-imidazole)



1,3-dithia... et pas 1,4-dithia...

(1,3-dithiolane)

NOMENCLATURE DES HÉTÉROCYCLES : NOM IUPAC

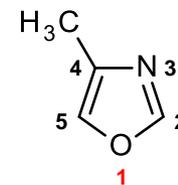
Si plusieurs hétéroatomes de nature différente sont présents dans le cycle, on indique plusieurs préfixes précédés de leur position relative.

Remarque : en combinant plusieurs préfixes (par ex. oxa et aza), 2 voyelles se retrouvent côte à côte. Dans ce cas, **la voyelle terminant la 1^{ère} partie est omise**. (ex. oxaza).

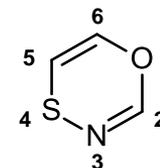
(c'est vrai aussi pour la combinaison 'préfixe+suffixe')

La numérotation d'hétéroatomes différents commence toujours sur l'hétéroatome de plus haute priorité et attribue les numéros les plus bas possibles aux autres hétéroatomes.

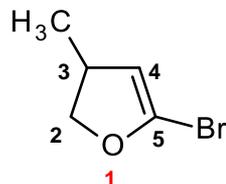
Les monocycles partiellement saturés sont nommés en utilisant le suffixe du cycle insaturé en incluant les préfixes **dihydro, tétrahydro...** précédés des chiffres indiquant la ou les positions des saturations.



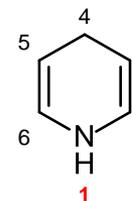
4-méthyl-1,3-oxaza...
(4-méthyl-oxazole)



1,4,3-oxathiaza...
(1,4,3-oxathiazine)



5-bromo-3-méthyl-2,3-dihydro...
(5-bromo-3-méthyl-2,3-dihydrofurane)



1,4-dihydro...
(1,4-dihydropyridine)

NOMENCLATURE DES HÉTÉROCYCLES : NOM IUPAC

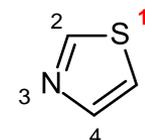
Le nombre de chaînons constituant le cycle est indiqué par un **Suffixe**
Pour chaque taille de cycle, le suffixe est fonction du degré d'insaturation du composé (composé insaturé ou saturé).

Il dépend également pour les cycles à 3, 4 ou 5 chaînons, de la présence ou non d'atome(s) d'azote.

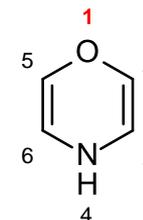
Taille du cycle	Insaturé		Saturé	
	N = 0	N ≥ 1	N = 0	N ≥ 1
3	irène	irine	irane	iridine
4	ète		étane	étidine
5	ole		olane	olidine
6	ine		ane	
7	épine		épane	
8	ocine		ocane	
9	onine		onane	
10	écine		écane	



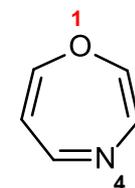
oxirane



1,3-thiazole



1,4-oxazine



1,4-oxazépine

NOMENCLATURE DES HÉTÉROCYCLES : NOM TRIVIAL (NOM IUPAC)

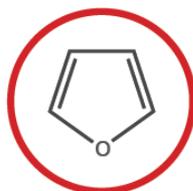
Dans certains cas, les dénominations triviales sont préférées à celles des règles énoncées précédemment (hétérocycles **oxygénés**, **azotés**, **soufrés**, **multi-hétéroatomes**).



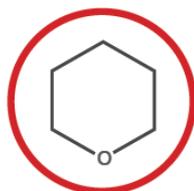
ETHYLENE OXIDE
Oxirane
 C_2H_4O



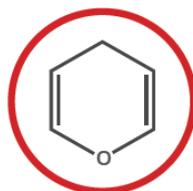
TETRAHYDROFURAN
Oxolane
 C_4H_8O



FURAN
Oxole
 C_4H_4O



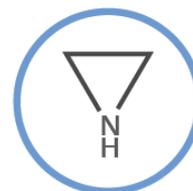
TETRAHYDROPYRAN
Oxane
 $C_5H_{10}O$



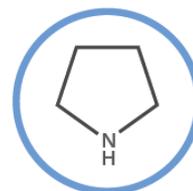
4H-PYRAN
4H-Oxine
 C_5H_6O



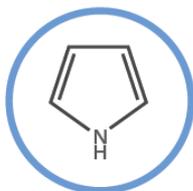
1,4-DIOXANE
p-Dioxane
 $C_4H_8O_2$



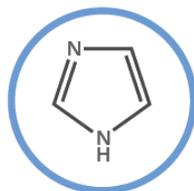
ETHYLENE IMINE
Aziridine
 C_2H_5N



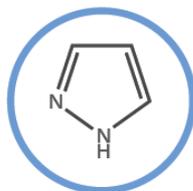
PYRROLIDINE
Azolidine
 C_4H_9N



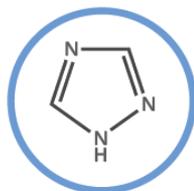
PYRROLE
Azole
 C_4H_5N



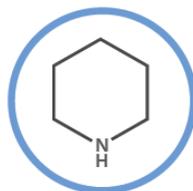
IMIDAZOLE
1,3-diazole
 $C_3H_4N_2$



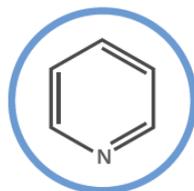
PYRAZOLE
1,2-diazole
 $C_3H_4N_2$



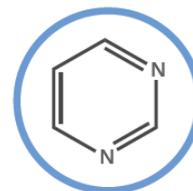
TRIAZOLE
1,2,4-triazole
 $C_2H_3N_3$



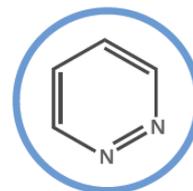
PIPERIDINE
Azinane
 $C_5H_{11}N$



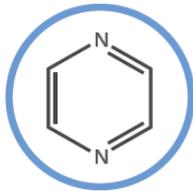
PYRIDINE
Azine
 C_5H_5N



PYRIMIDINE
1,3-diazine
 $C_4H_4N_2$



PYRIDAZINE
1,2-diazine
 $C_4H_4N_2$



PYRAZINE
1,4-diazine
 $C_4H_4N_2$



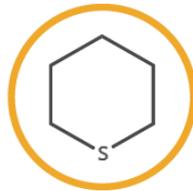
ETHYLENE SULFIDE
Thiirane
 C_2H_4S



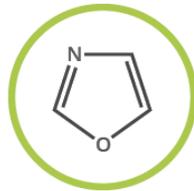
TETRAHYDROTHIOPHENE
Thiolane
 C_4H_8S



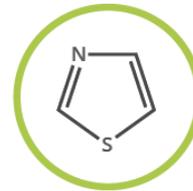
THIOPHENE
Thiole
 C_4H_4S



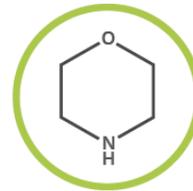
TETRAHYDROTHIOPYRAN
Thiane
 $C_5H_{10}S$



OXAZOLE
1,3-oxazole
 C_3H_3NO

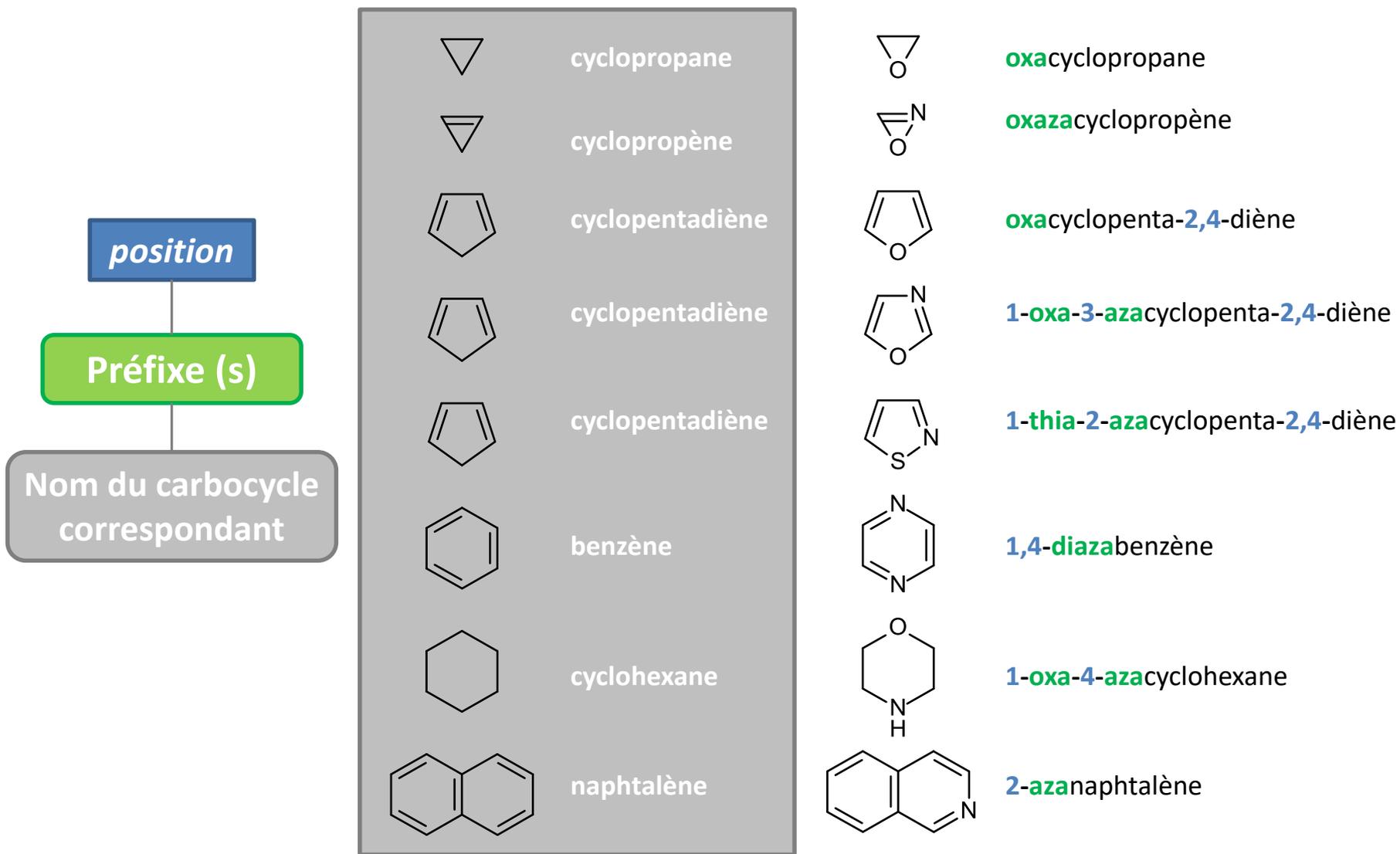


THIAZOLE
1,3-thiazole
 C_3H_3NS



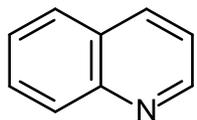
MORPHOLINE
Tetrahydro-1,4-oxazine
 C_4H_9NO

NOMENCLATURE DES HÉTÉROCYCLES : NOM DIT « DE REMPLACEMENT »

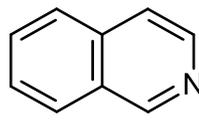


Hétérocycle accolé à un cycle benzénique

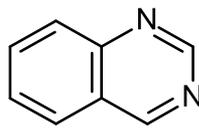
- dans la plupart des cas, ces composés possèdent des noms triviaux



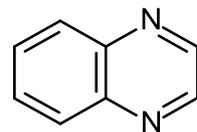
quinoléine



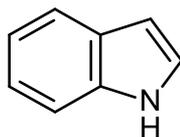
isoquinoléine



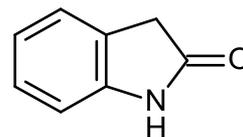
quinazoline



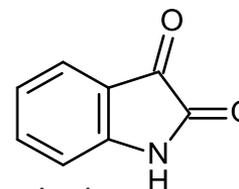
quinoxaline



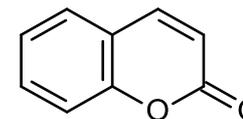
indole



oxindole



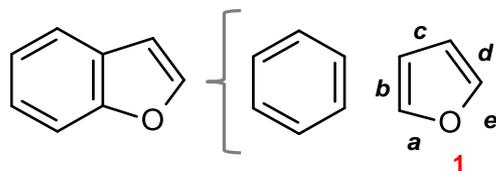
isatine



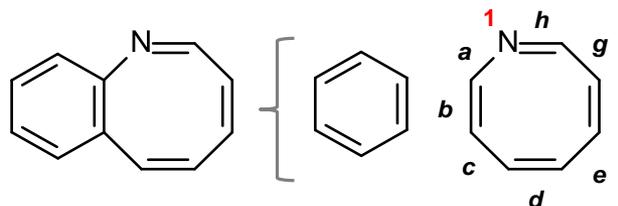
coumarine

- si l'hétérocycle a un nom trivial, ou pour un système ne comportant qu'un hétéroatome, chaque liaison de l'hétérocycle est alors désignée par une lettre en partant de «a» pour la liaison hétéroatome–carbone la plus proche du cycle benzénique.

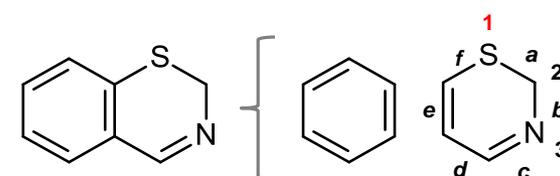
Le nom de l'hétérocycle est précédé du préfixe «benzo» suivi d'une [**lettre entre crochets**] qui désigne la liaison commune aux deux cycles définie à partir de l'hétérocycle.



benzo[b]furane



benzo[b]azocine



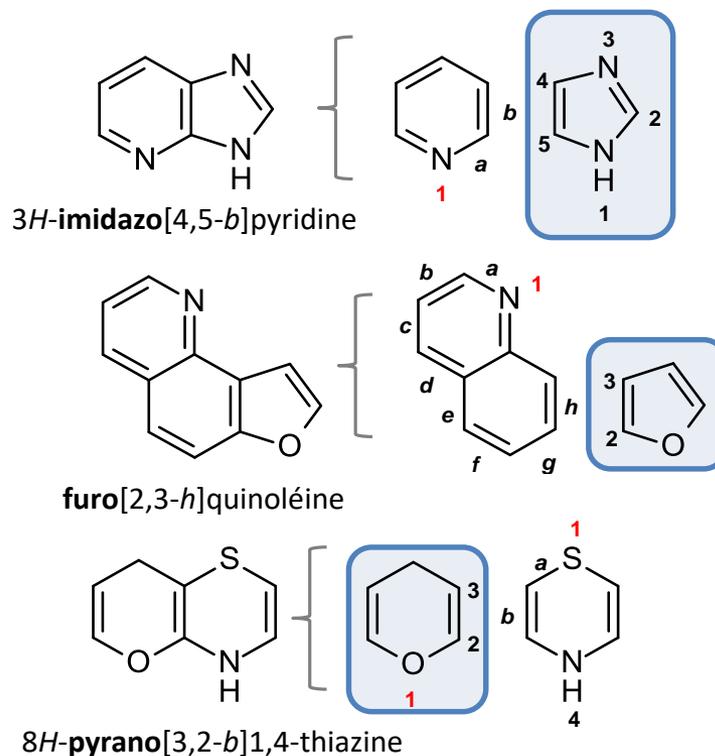
2H-1,3-benzo[e]thiazine

Composés formés de plusieurs hétérocycles accolés

Ces molécules sont souvent complexes et nécessitent l'usage de nombreuses règles particulières.

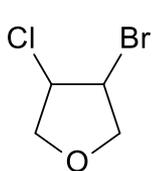
Il faut d'abord définir quel hétérocycle sera considéré comme la structure « principale ». Son nom sera alors précédé du préfixe qui désigne l'hétérocycle « secondaire ».

Hétérocycle « secondaire »	Préfixe
pyrrole	pyrrolo
furane	furo
thiophène	thiéno
imidazole	imidazo
pyridine	pyrido
quinoléine	quino
isoquinoléine	isoquino



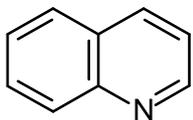
NOMENCLATURE DES HÉTÉROCYCLES : TRAVAUX DIRIGÉS

Quel(s) nom(s) peut(peuvent) être donné(s) à l'hétérocycle suivant ?



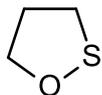
- 1-Chloro-2-bromooxolane
- 3-Bromo-4-chlorooxolane
- 3-Bromo-4-chlorooxacyclopentane
- 3-Bromo-4-chlorooxolidine
- 3-Bromo-4-chloro-tétrahydrofurane

Relier le nom du composé au type de nomenclature utilisé :

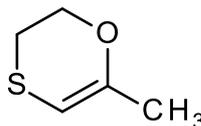


- quinoléine
- nom dit de remplacement
- 1-azanaphtalène
- nom IUPAC
- benzo[*b*]pyridine
- nom trivial

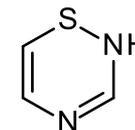
Nommer les hétérocycles suivants selon la nomenclature de Hantzsch-Widman :



...



...



...

NOMENCLATURE DES HÉTÉROCYCLES : TRAVAUX DIRIGÉS

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

c1ccoc1

c1ccc2ncncc2c1

C1CCNCC1

C1CCN1

c1ccsc1

c1ccncc1

C1CCOCC1

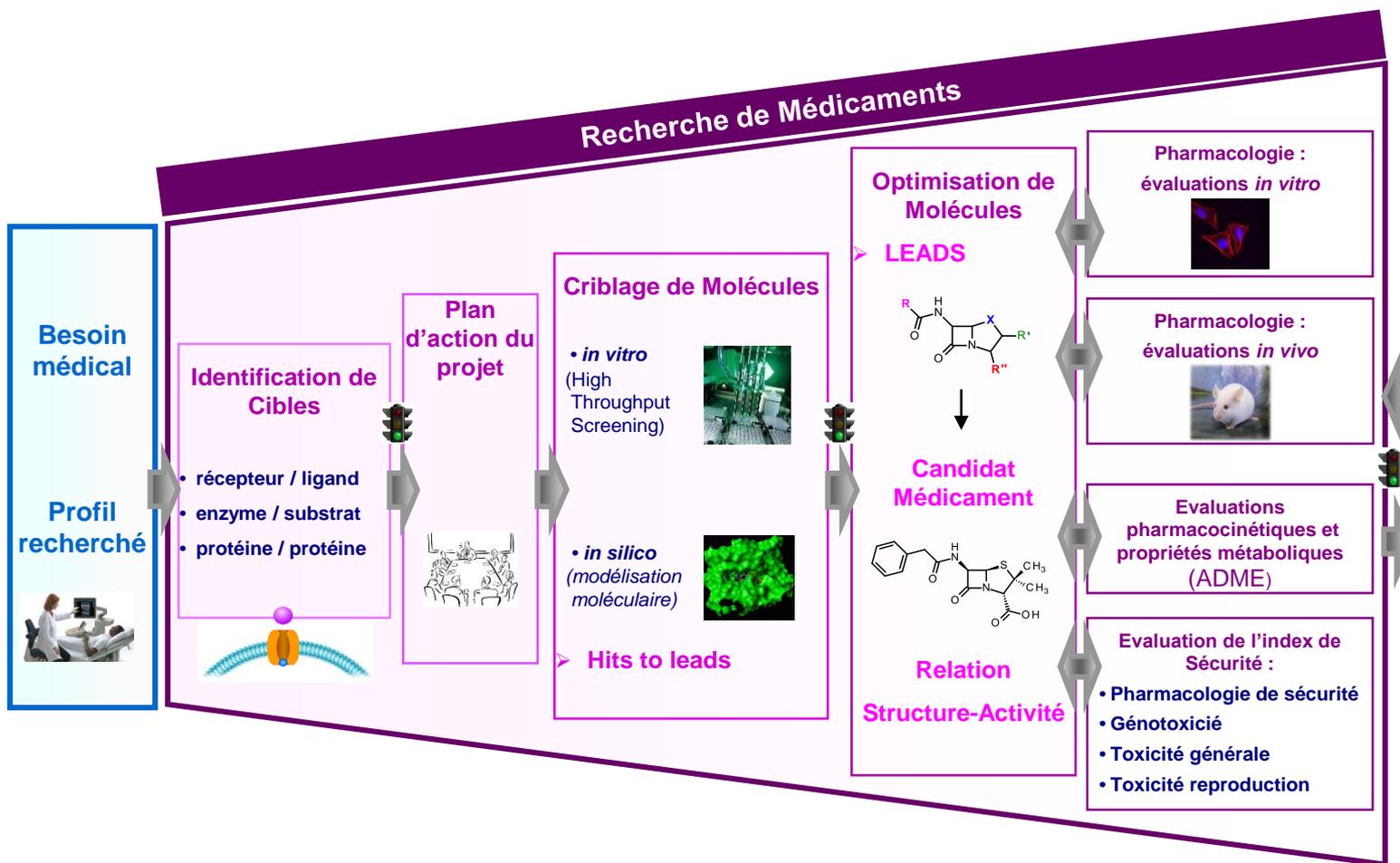
C1CCN1

c1ccc2ncncc2c1

c1ccncc1

C1=CN=CN1

c1ccc2c(c1)c[nH]2

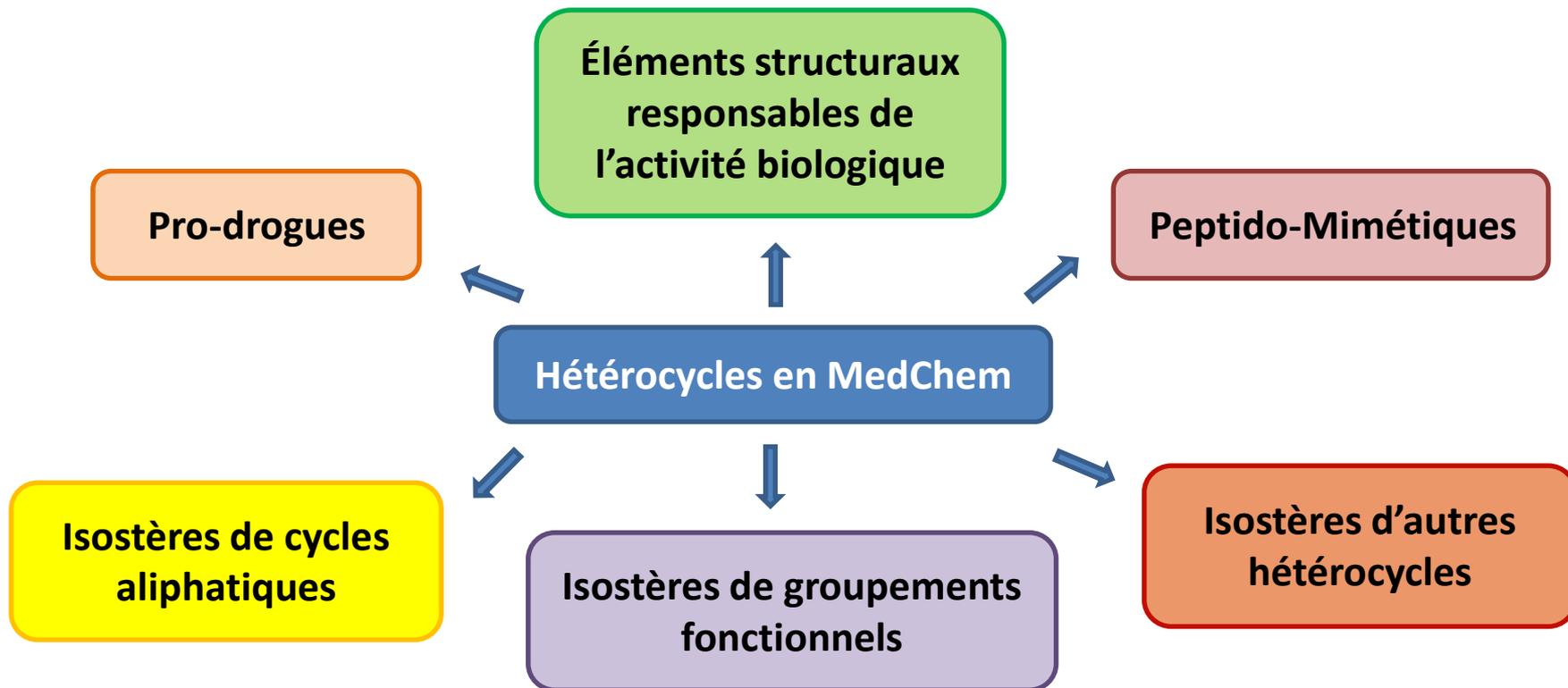


Il y a 2 raisons majeures pour expliquer la haute valeur des hétérocycles dans le processus d'**optimisation de Lead(s)** dans l'industrie pharmaceutique et l'agrochimie :

- ➔ Les hétérocycles sont des (bio-)isostères parfaits d'autres cycles (iso- ou hétérocycliques) de même que de différents groupes fonctionnels. Cela leur permet de délivrer à travers une similarité structurale et une distribution électronique semblable, une efficacité biologique identique voire améliorée.
- ➔ Le scaffold hétérocyclique d'une drogue a souvent un impact positif sur son accessibilité synthétique et ses propriétés physicochimiques. Il permet souvent d'améliorer les valeurs de lipophilie et de solubilité pour tendre vers un optimum concernant l'absorption et la biodisponibilité du composé.

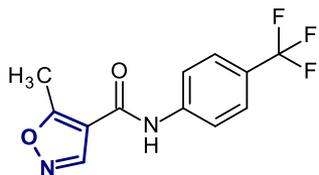
Définition : en chimie pharmaceutique, un **bioisostère** est un groupe fonctionnel ou un composé chimique possédant des propriétés physiques, chimiques ou biochimiques semblables à celles d'un résidu ou d'un composé parent, ce qui lui confère une action biologique ou physiologique comparable.

On utilise les bioisostères en conception de médicaments afin d'accroître l'effet biologique ou physiologique recherché ou de réduire la toxicité du composé parent sans altérer significativement sa structure chimique.

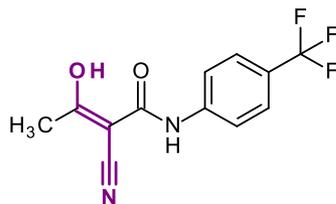


- ➔ Les hétérocycles permettent de faire du « fine-tuning » grâce à des **propriétés physicochimiques particulières**.
- ➔ L'introduction d'hétérocycles permet aussi d'accroître la diversité structurale des molécules et d'**originaliser les composés** à breveter.

❑ hétérocycles utilisés comme **pro-drogues**

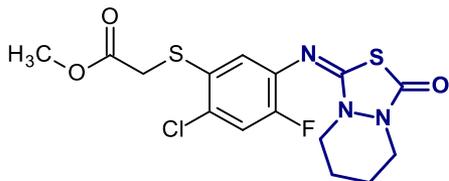


Léflunomide
dérivé **isoxazole**



métabolite actif
= immunomodulateur

Le Léflunomide, utilisé dans le traitement de polyarthrites rhumatoïdes par ex., a un cycle isoxazole qui s'ouvre quantitativement dans le milieu cellulaire pour donner le dérivé **hydroxypropenamide**, responsable de l'activité immunosuppressive.



Fluthiacet-Methyl
dérivé **5,6,7,8-tétrahydro-
[1,3,4]thiadiazolo[3,4-a]
pyridazin-3-one**

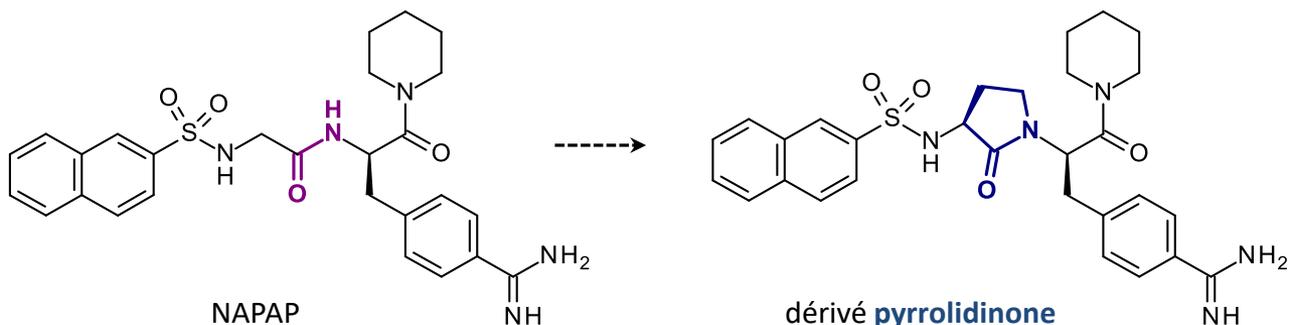


iso-urazole, métabolite actif
= herbicide

Le Fluthiacet-Methyl, utilisé comme herbicide, est isomérisé *in vivo* pour donner le dérivé **iso-urazole** correspondant qui est responsable de la forte activité herbicide.

Définition : Une **pro-drogue** (également appelé *promédicament*) est une substance pharmacologique (un médicament) qui est administrée sous une forme inactive (ou beaucoup moins active que son métabolite). Une fois administrée, la pro-drogue est métabolisée *in vivo* en un métabolite actif.

□ hétérocycles utilisés comme **peptidomimétiques**

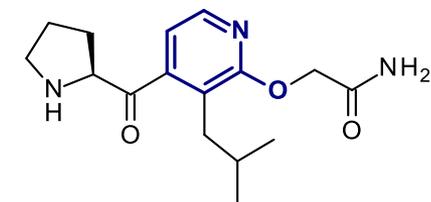


NAPAP
N α -(2-naphthyl-sulphonyl-glycyl)-DL-
p-amidinophénylalanyl-pipéridine,
inhibiteur de Thrombine
= anticoagulant

dérivé **pyrrolidinone**
= anticoagulant 100 x plus actif

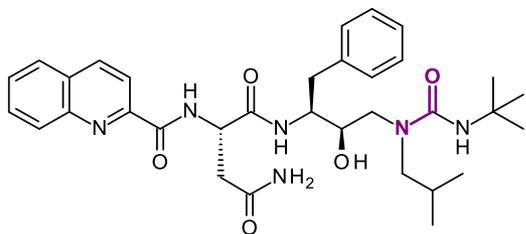


tripeptide endogène
PLG (Proline-Leucine-Glycine-NH₂)

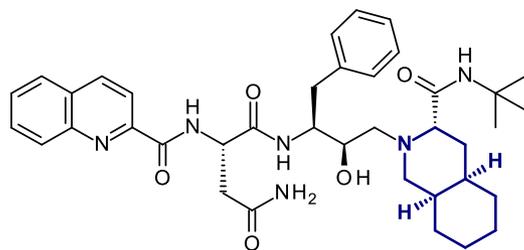


analogue de type **pyridine**
actif au niveau du SNC
= modulateur des récepteurs
dopaminergiques

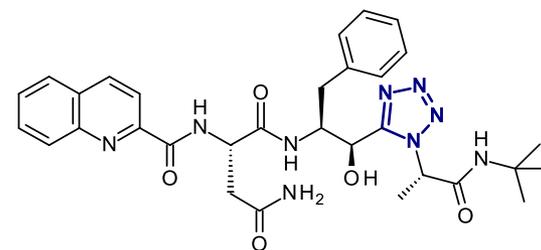
□ hétérocycles utilisés comme **peptidomimétiques**



Telinavir
= anti-HIV

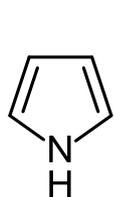


Saquinavir
dérivé **décahydroisoquinoléine**
= anti-HIV

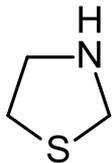


dérivé **tétrazole**
= anti-HIV

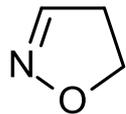
D'autres hétérocycles ont été utilisés avec succès comme isostères de la fonction amide : il s'agit des pyrroles, thiazolidines, isoxazolines, imidazolines, oxazoles, triazoles, oxadiazoles et des benzimidazoles.



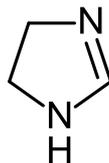
pyrrole



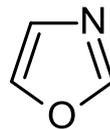
thiazolidine



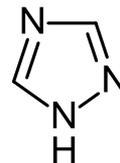
isoxazoline



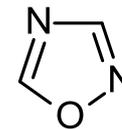
imidazoline



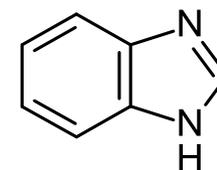
oxazole



triazole



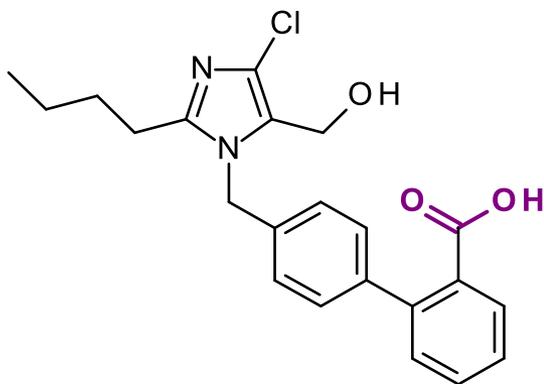
oxadiazole



benzimidazole

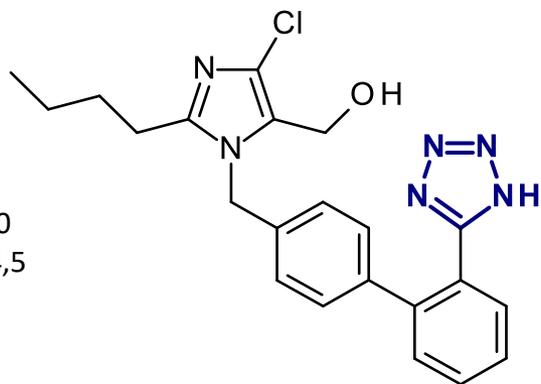
□ hétérocycles utilisés comme **isostères de groupes fonctionnels**

➤ un des exemples classiques est l'utilisation du cycle tétrazole comme isostère de la fonction acide carboxylique COOH



drogue parent

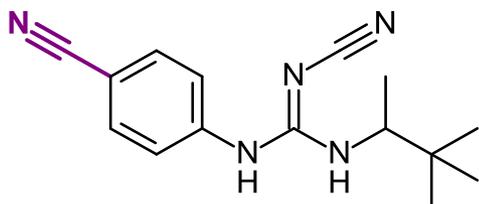
pKa = 5,0
log P = 4,5



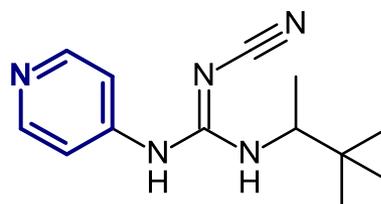
Losartan (dérivé **tétrazole**)
antagoniste des récepteurs de l'Angiotensine II
= anti-hypertenseur

pKa = 4,5 (acidité similaire)
log P = **1,2** (lipophilicité plus élevée)

➤ absorption orale nettement améliorée



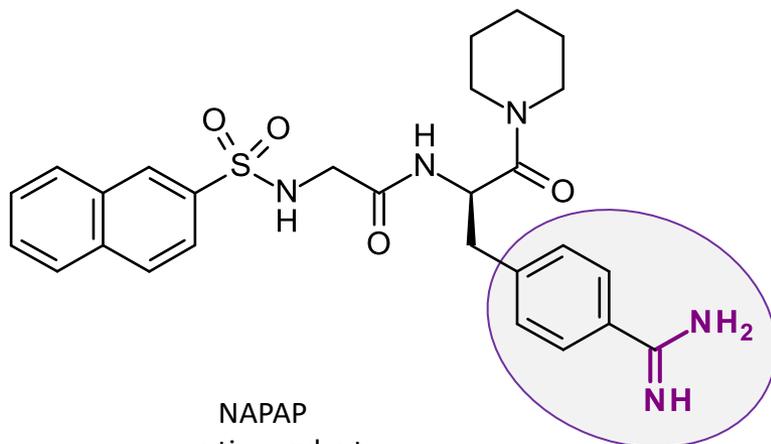
BMS182264
= vasodilatateur



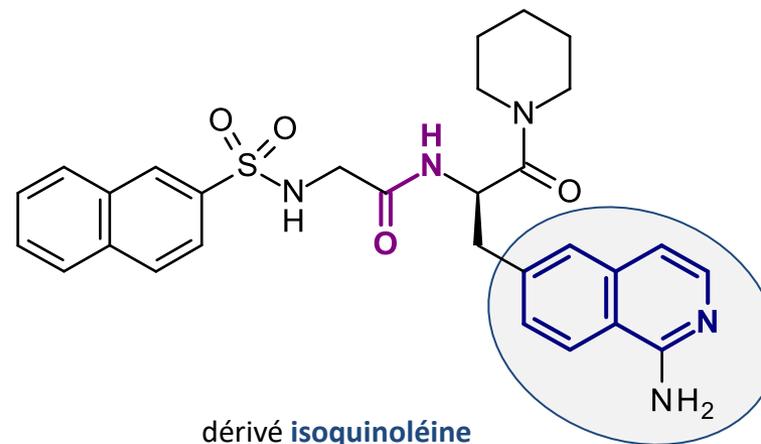
Pinacidil
dérivé **pyridine**
= vasodilatateur

➤ une autre astuce souvent utilisée repose sur l'isostérie d'un atome de carbone portant un groupement cyano avec un azote d'un hétérocycle aromatique.

□ hétérocycles utilisés comme **isostères de groupes fonctionnels**



groupement benzamidine
hautement basique

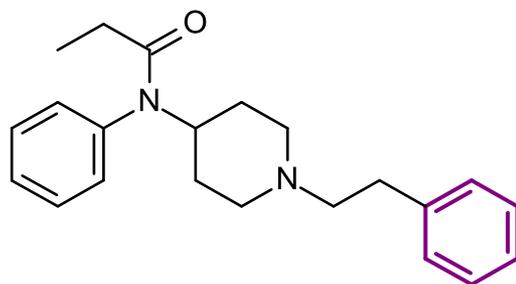


groupement 1-aminoisoquinoléine
beaucoup moins basique

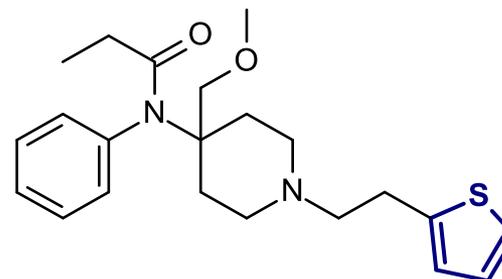
- amélioration significative du transport membranaire du composé et de son absorption orale par rapport au NAPAP

□ hétérocycles utilisés comme **isostères du groupement phényle**

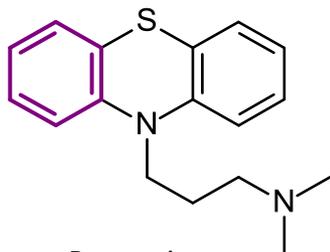
- Un groupement phényle présent dans un composé biologiquement actif peut souvent être remplacé par un thiophène sans aucune perte d'activité car l'atome de soufre est équivalent à un groupement éthylénique du point de vue de la taille, de la masse et de sa capacité à fournir une paire électronique.



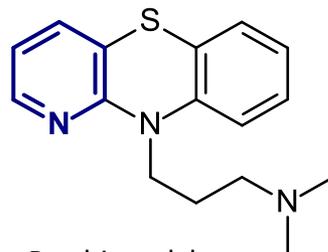
Fentanyl
= analgésique



Sufentanil
dérivé **thiophène**
= analgésique 5X plus puissant



Promazine
= neuroleptique

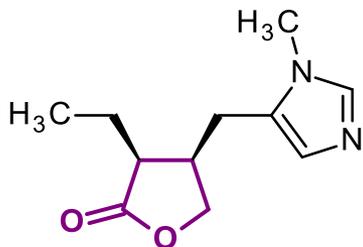


Prothipendyl
dérivé **pyridine**
= neuroleptique

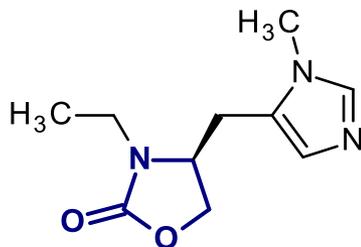
- activité antipsychotique améliorée et diminution des effets secondaires indésirables (ex. sédation).

□ hétérocycles utilisés comme isostères d'autres hétérocycles

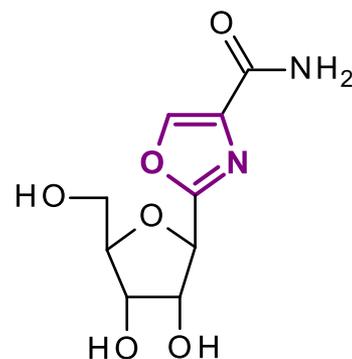
- L'Oxazofurine et la Sélénazofurine entraînent une inhibition de la synthèse de l'ADN ce qui leur confère une activité antivirale. En plus, la Sélénazofurine est aussi très active contre certains types de leucémies. La plus forte basicité du cycle sélénazole, explique pourquoi ce composé est facilement métabolisé en un analogue du NAD.



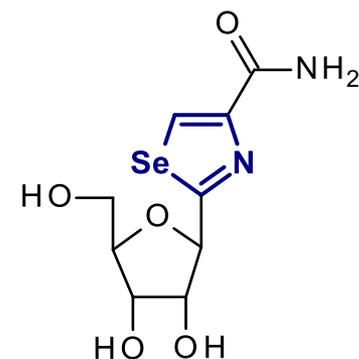
Pilocarpine
= traitement du glaucome



dérivé carbamate cyclique
oxazolidin-2-one



Oxazofurine
= antiviral



Sélénazofurine
= antiviral, antitumoral

- La durée d'action de la Pilocarpine comme agent permettant de diminuer la pression intraoculaire est limitée à 3h. L'instabilité de la lactone sensible à l'hydrolyse en est la cause. Le remplacement d'un atome de carbone chiral par un azote permet l'obtention d'un carbamate cyclique. Ce dérivé oxazolidinone est équipotent avec la Pilocarpine mais beaucoup moins sujet à l'hydrolyse.

Ref : *Bioactive Heterocyclic Compound Classes, The Significances of Heterocycles for Pharmaceuticals and Agrochemicals*
C. Lambeth and J. Dinges, **2012** Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

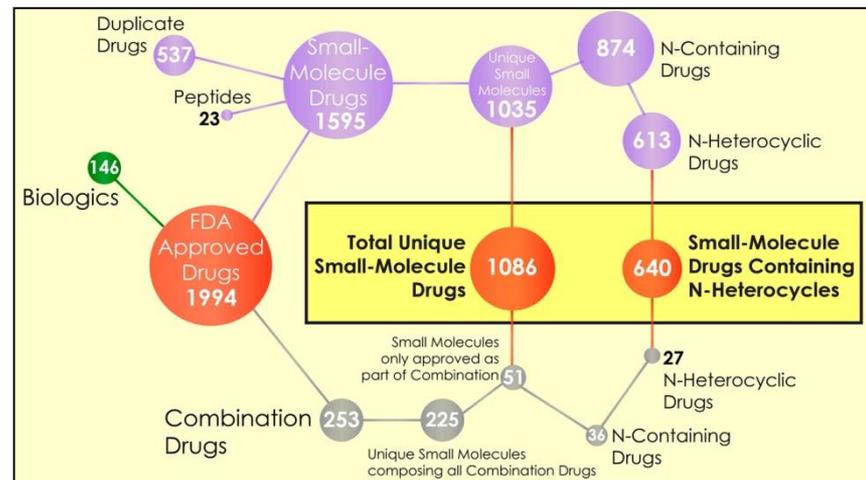
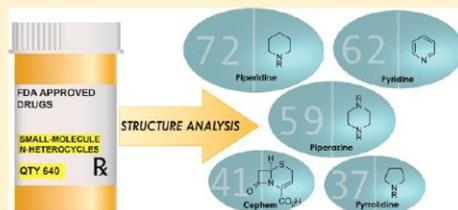
Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals

Miniperspective

Edon Vitaku, David T. Smith, and Jon T. Njardarson*

Department of Chemistry and Biochemistry, 1306 E. University Boulevard, University of Arizona, Tucson, Arizona 85721, United States

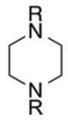
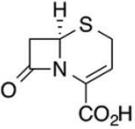
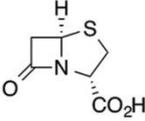
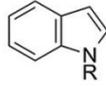
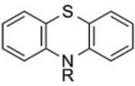
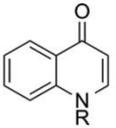
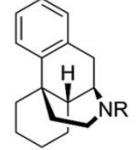
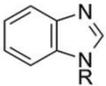
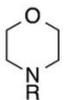
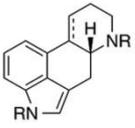
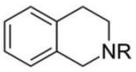
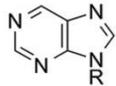
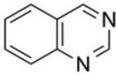
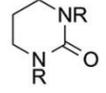
ABSTRACT: Nitrogen heterocycles are among the most significant structural components of pharmaceuticals. Analysis of our database of U.S. FDA approved drugs reveals that 59% of unique small-molecule drugs contain a nitrogen heterocycle. In this review we report on the top 25 most commonly utilized nitrogen heterocycles found in pharmaceuticals. The main part of our analysis is divided into seven sections: (1) three- and four-membered heterocycles, (2) five-, (3) six-, and (4) seven- and eight-membered heterocycles, as well as (5) fused, (6) bridged bicyclic, and (7) macrocyclic nitrogen heterocycles. Each section reveals the top nitrogen heterocyclic structures and their relative impact for that ring type. For the most commonly used nitrogen heterocycles, we report detailed substitution patterns, highlight common architectural cores, and discuss unusual or rare structures.



59% des médicaments approuvés par la FDA (Food & Drug Administration) contiennent un hétérocycle azoté
→ structures privilégiées

RQ : base de données contenant tous les médicaments approuvés par la FDA jusqu'en 2012

LES HÉTÉROCYCLES : TOP 25 DES HÉTÉROCYCLES AZOTÉS DANS LES MÉDICAMENTS APPROUVÉS PAR LA FDA

#1  Piperidine 72	#2  Pyridine 62	#3  Piperazine 59	#4  Cephem 41	#5  Pyrrolidine 37	#6  Thiazole 30	#7  Imidazole 24
#8  Penam 22	#9  Indole 17	#10  Tetrazole 16	#10  Phenothiazine 16	#10  Pyrimidine 16	#13  4-Quinolinone 14	#13  Morphinan 14
#15  Benzimidazole 13	#15  Tropane 13	#17  Morpholine 12	#17  Ergoline 12	#19  Imidazolidine 11	#19  Tetrahydroisoquinoline 11	#21  Imidazoline 10
#21  1,4-Dihydropyridine 10	#21  Purine 10	#24  1,2,4-Triazole 9	#24  Isoxazole 9	#24  Quinazoline 9	#24  Tetrahydro-2-pyrimidinone 9	

Three and Four

Five - Aromatic

Five - Nonaromatic

Six - Aromatic

Six - Nonaromatic

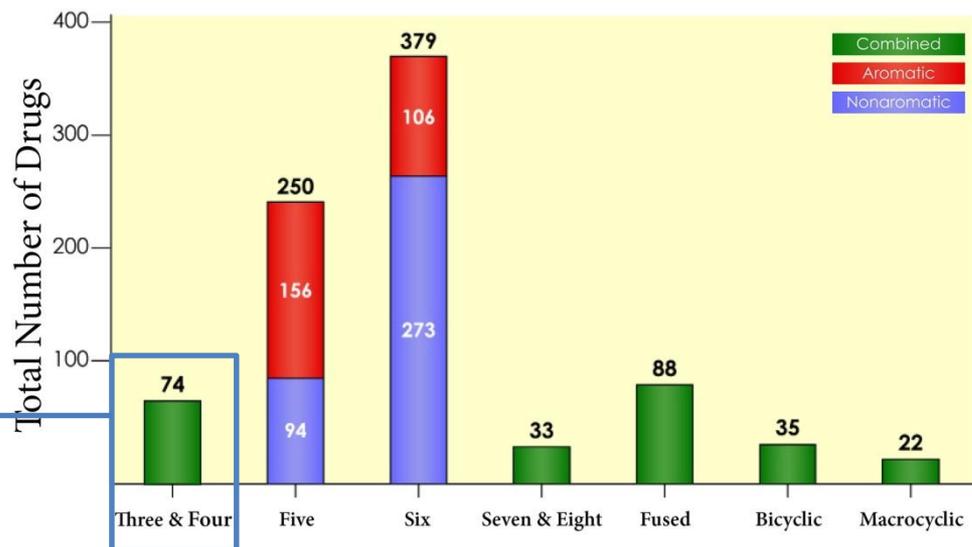
Seven and Eight

Fused

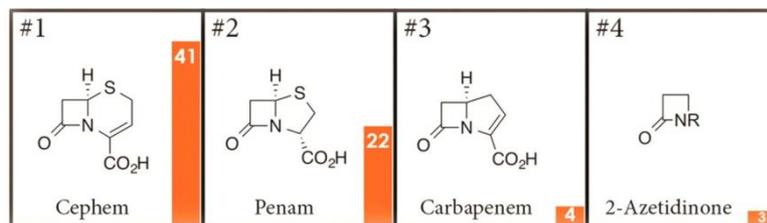
Bicyclic

LES HÉTÉROCYCLES : TOP 25 DES HÉTÉROCYCLES AZOTÉS DANS LES MÉDICAMENTS APPROUVÉS PAR LA FDA

Les hétérocycles azotés à 3 et 4 chaînons



Top 4 des hétérocycles azotés à 4 chaînons aromatiques

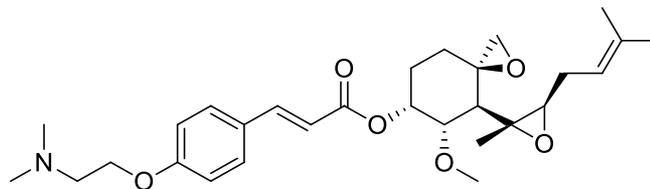


J. Med. Chem. **2014**, *57*, 10257–10274

LES HÉTÉROCYCLES À 3 CHAÎONS: INTRODUCTION

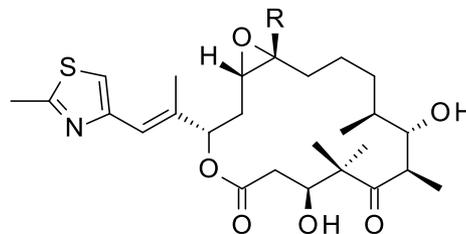
- hétérocycles peu répandus dans les principes actifs même si quelques produits naturels existent

➤ Utilisation principalement en tant qu'intermédiaires de synthèse

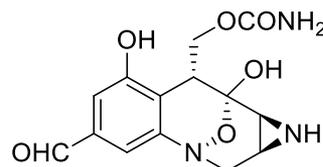


- Le Beloranib, un analogue du produit naturel fumagilline, est un inhibiteur de l'enzyme METAP2. Actuellement en Phase 2 dans le traitement de l'obésité et du cancer.

- Issus de myxobactéries, les épothilones (A: R=H, B: R=Me) sont une nouvelle classe de molécules cytotoxiques, comprenant l'épothilone A, l'épothilone B, et l'épothilone D, ayant un potentiel en tant que traitement chimiothérapeutique. Plusieurs composés sont en phase clinique (phase 3 pour le plus avancé).



- FR-900482 est un antibactérien et a aussi des propriétés anticancéreuses. Il est produit par *Streptomyces sandaensis*.



Oxygen

Nitrogen

Sulfur



Oxirane



Aziridine



Thiirane



Azirine



Thiirene



Oxygen

Nitrogen



Dioxirane



Diazirine

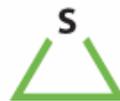
LES HÉTÉROCYCLES À 3 CHAÎONS: INTRODUCTION



Oxirane

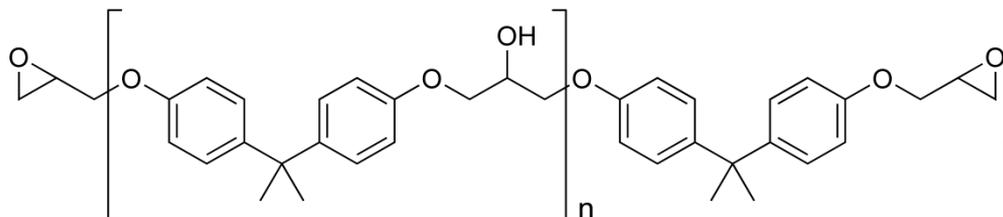


Aziridine



Thiirane

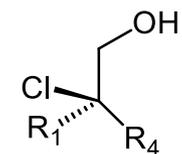
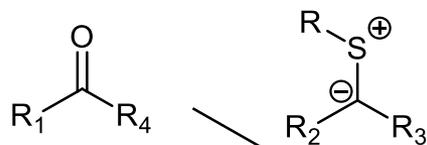
- Les angles de liaisons sont d'environ 60° dans ces systèmes à 3 chaîons, beaucoup plus petits que ceux des hydrocarbures ($109,5^\circ$) d'où la réactivité de ces systèmes.



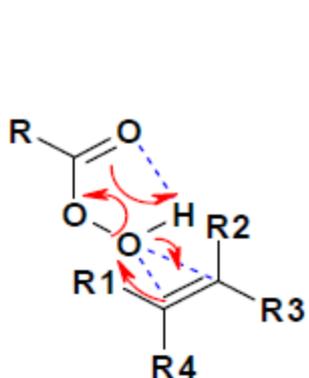
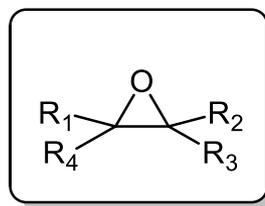
- Les polyépoxydes, encore appelés polymères époxyde ou improprement « époxy », sont fabriqués par polymérisation de monomères époxyde avec un durcisseur (agent de réticulation) qui peut être à base d'anhydride d'acide, de phénol ou le plus souvent d'amine (polyamine, aminoamide) : ce sont des polymères tridimensionnels.
- Le représentant le plus connu des polymères époxyde est la colle Araldite.

LES HÉTÉROCYCLES À 3 CHAÎONS: PRÉPARATION DES ÉPOXIDES

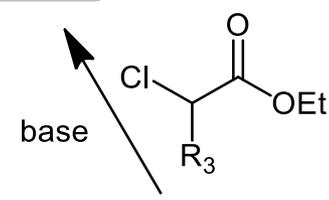
Réaction de **JOHNSON-COREY-CHAYKOVSKY**



Réaction de **WILLIAMSON**



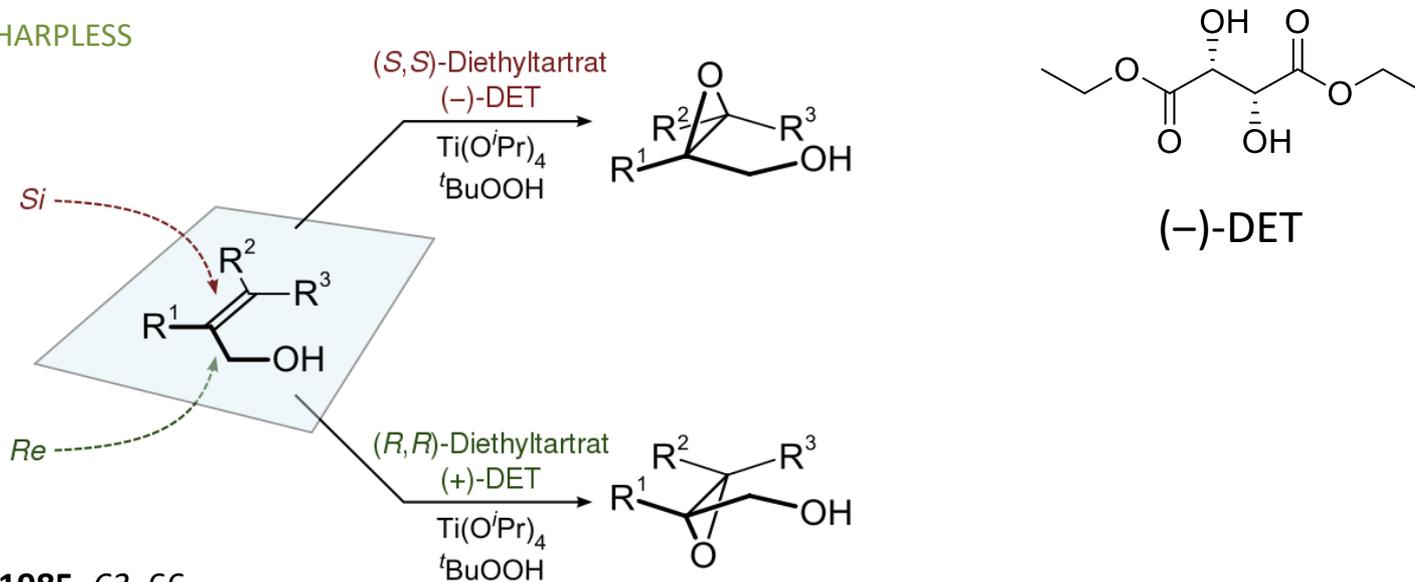
hydroperoxyde
solvant aprotique



Réaction de **DARZENS**

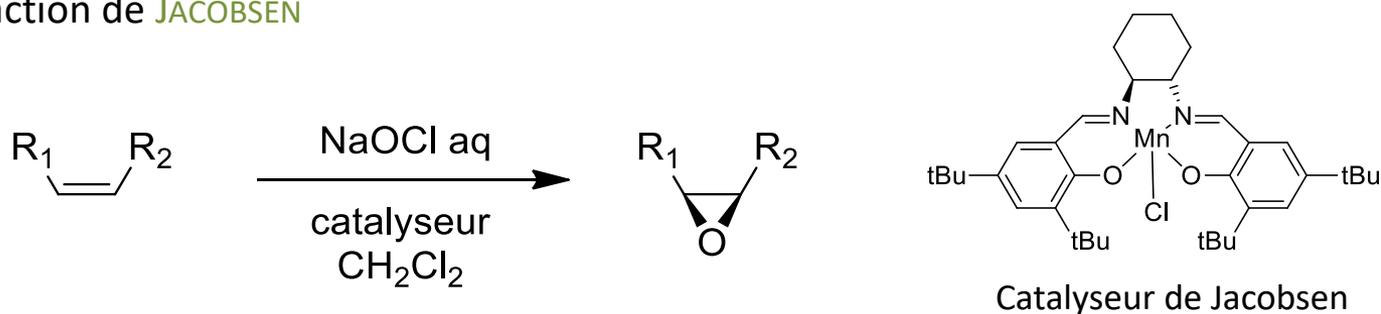
mécanisme

□ Réaction de SHARPLESS



Org. Synth. **1985**, 63, 66

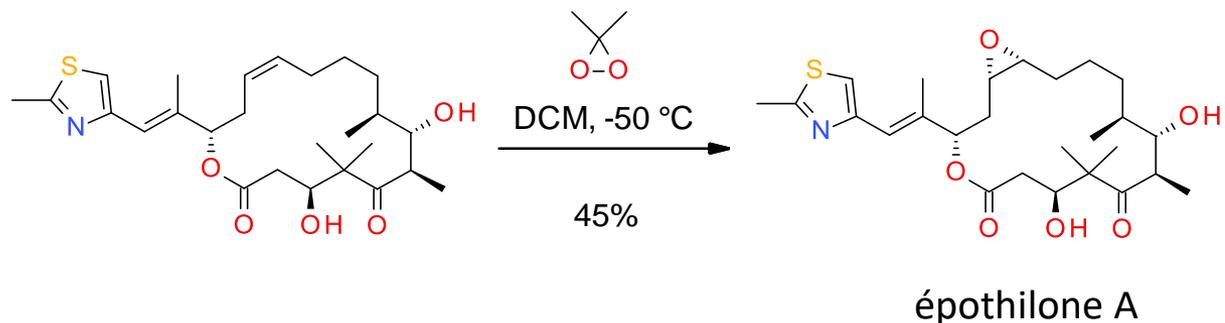
□ Réaction de JACOBSEN



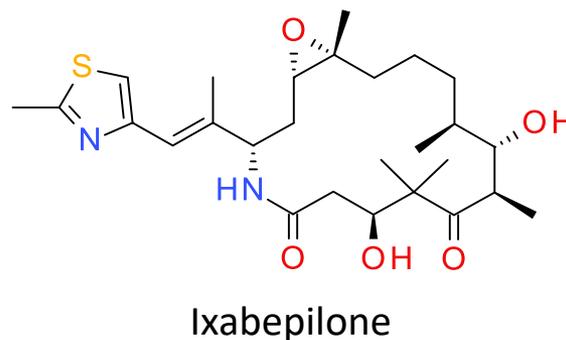
J. Am. Chem. Soc. **1991**, 113, 7063.

LES HÉTÉROCYCLES À 3 CHAÎNS: PRÉPARATION DES ÉPOXIDES

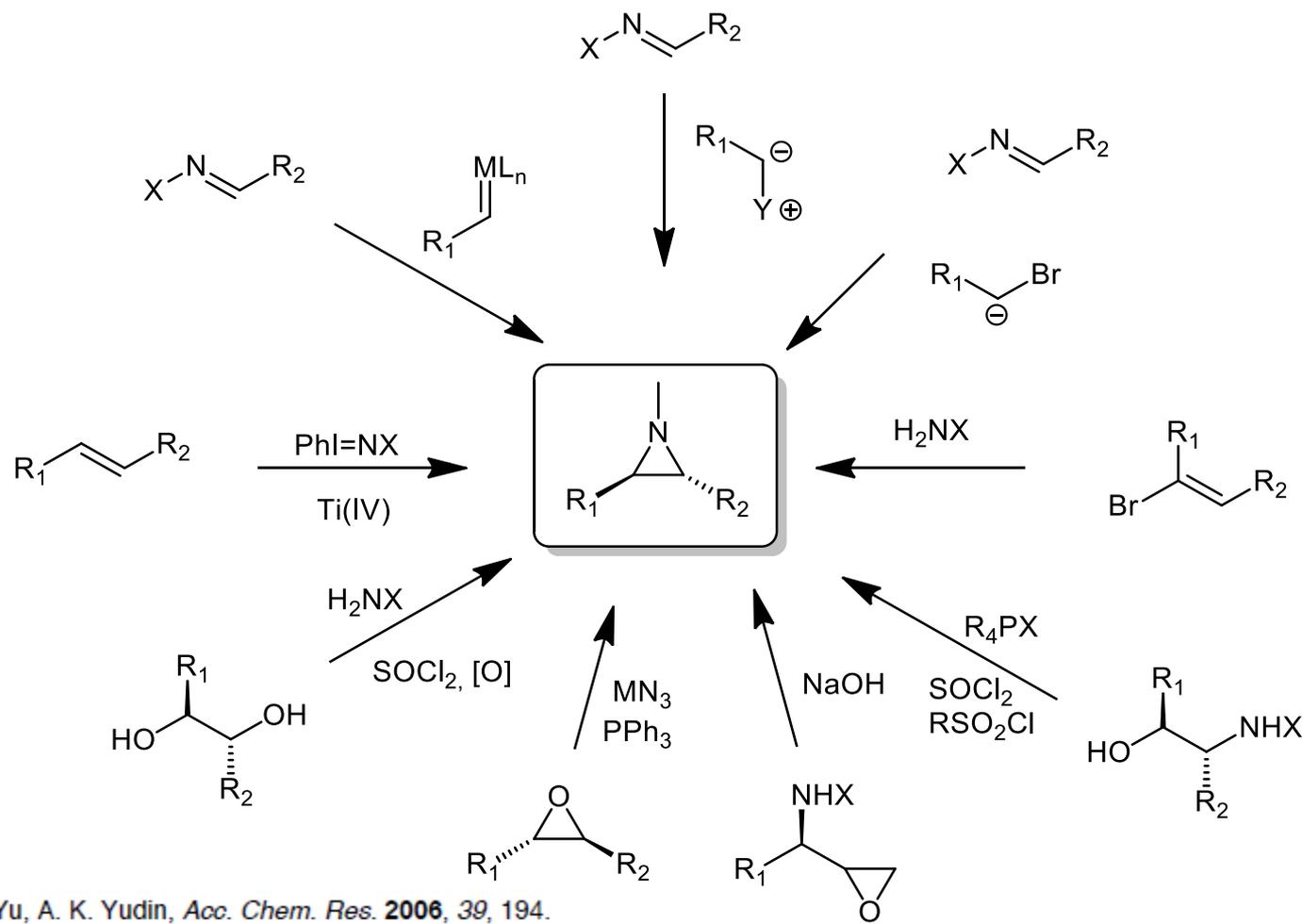
Les épothilones furent d'abord identifiées comme des métabolites produits par *Sorangium cellulosum*, une myxobactérie.



- Ixabepilone est un analogue de l'épothilone B développé par Bristol-Myers Squibb dans le traitement du cancer du sein. Autorisation de mise sur le marché aux US en 2007; Refusée en Europe en 2008.



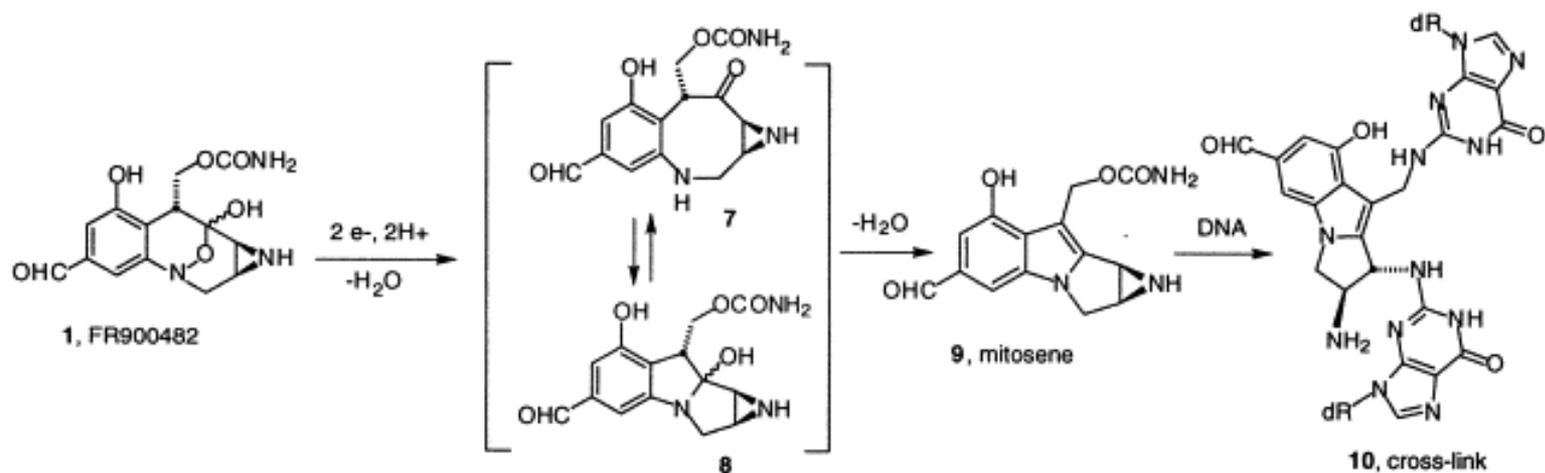
□ Synthèses



I. D. G. Watson, L. Yu, A. K. Yudin, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 194.
 T. Ibuka, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 145.

LES HÉTÉROCYCLES À 3 CHAÎONS: MÉCANISME D'ACTION DES AZIRIDINES

- FR-900482 est un antibactérien et a aussi des propriétés anticancéreuses. Il est produit par *Streptomyces sandaensis*. FR-900482 agit en réticulant 2 brins d'ADN au niveau des bases désoxyguanosines.

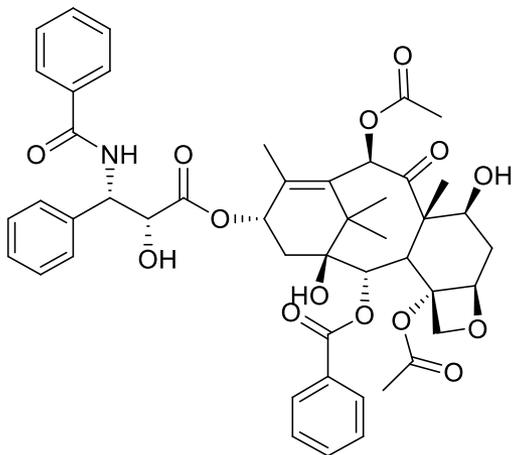
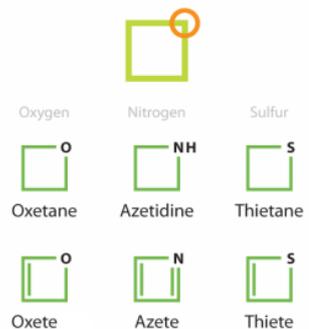


Chemistry & Biology **2000**, 7, 805.

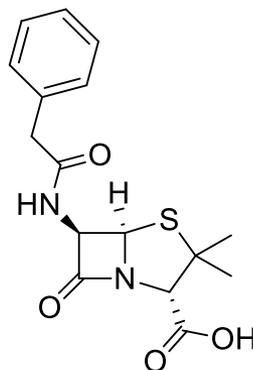
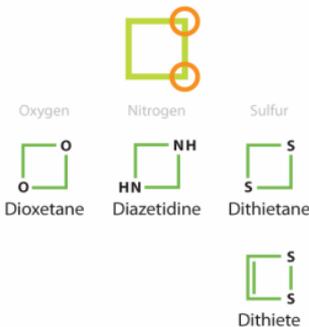
Chem. Soc. Rev. **2002**, 31, 247.

LES HÉTÉROCYCLES À 4 CHAÎNS: INTRODUCTION

- ❑ Hétérocycles peu répandus dans les principes actifs bien que présents dans des produits de grand intérêt (antibiotiques, anticancéreux)



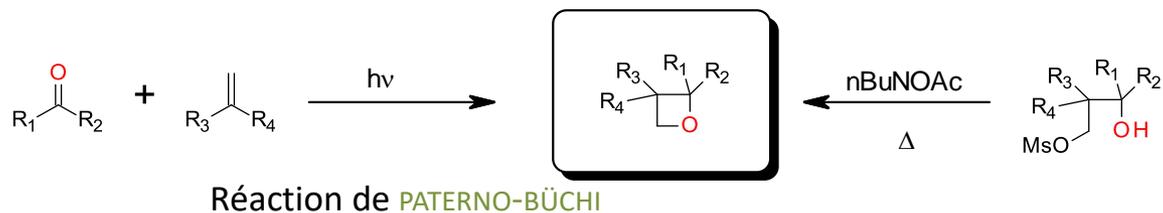
- Le taxol est une molécule produite par certaines espèces d'ifs. C'est une molécule utilisée en chimiothérapie. Le paclitaxel est un poison du fuseau mitotique. Il inhibe la dépolymérisation des microtubules, bloquant le mécanisme de la mitose.



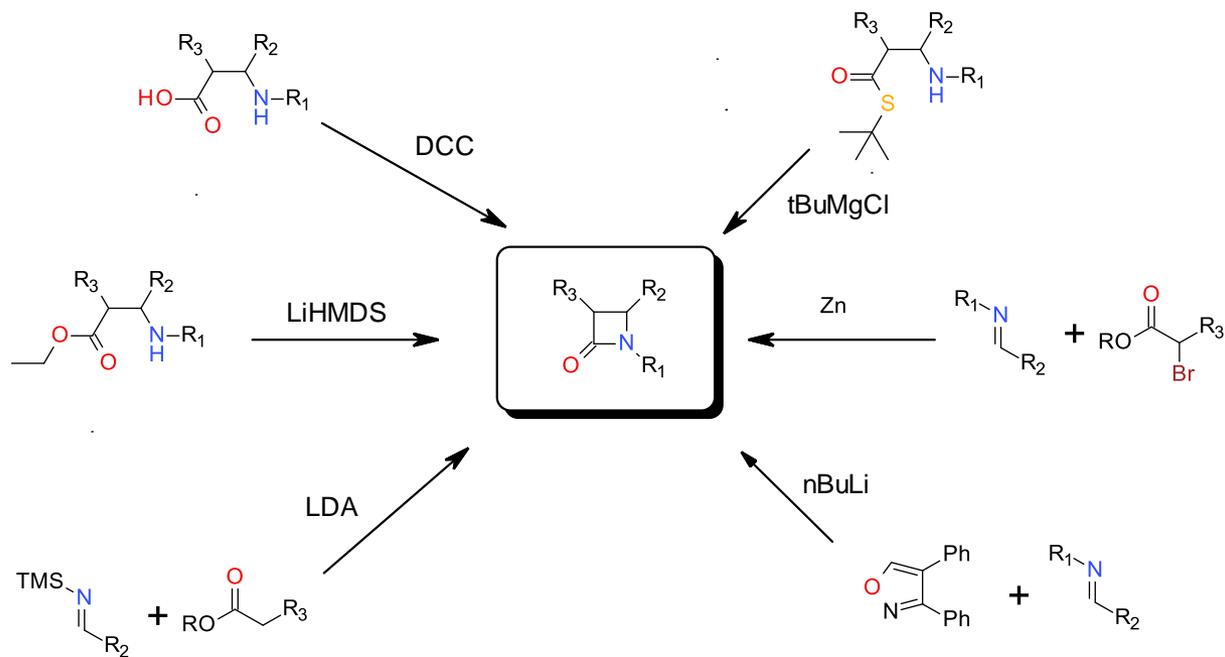
- Les pénicillines sont des antibiotiques bêta-lactamines. Elles sont utilisées dans le traitement d'infections bactériennes, principalement contre des bactéries à Gram positif.
- La pénicilline (pénicilline G) fut découverte le 3 septembre 1928 par le britannique Alexander Fleming.

LES HÉTÉROCYCLES À 4 CHAÎONS: PRÉPARATION

□ Oxétanes



□ Bêta-lactames



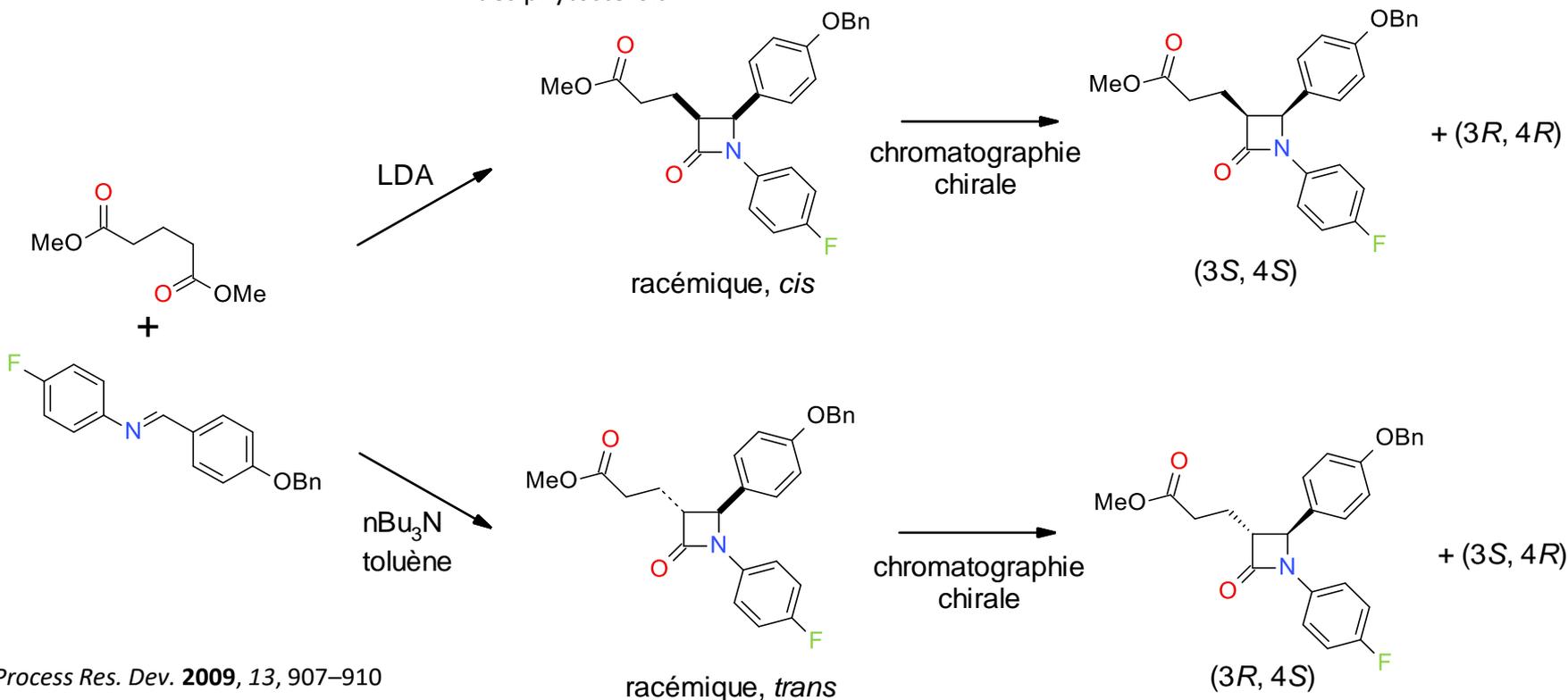
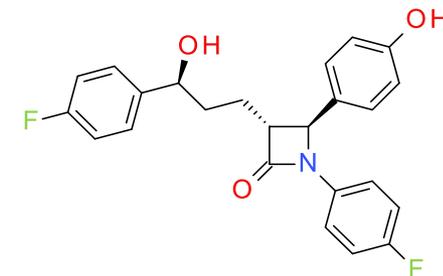
Chem. Rev. 2008, 108, 3988–4035

□ Synthèse de l'ézétimibe (1)



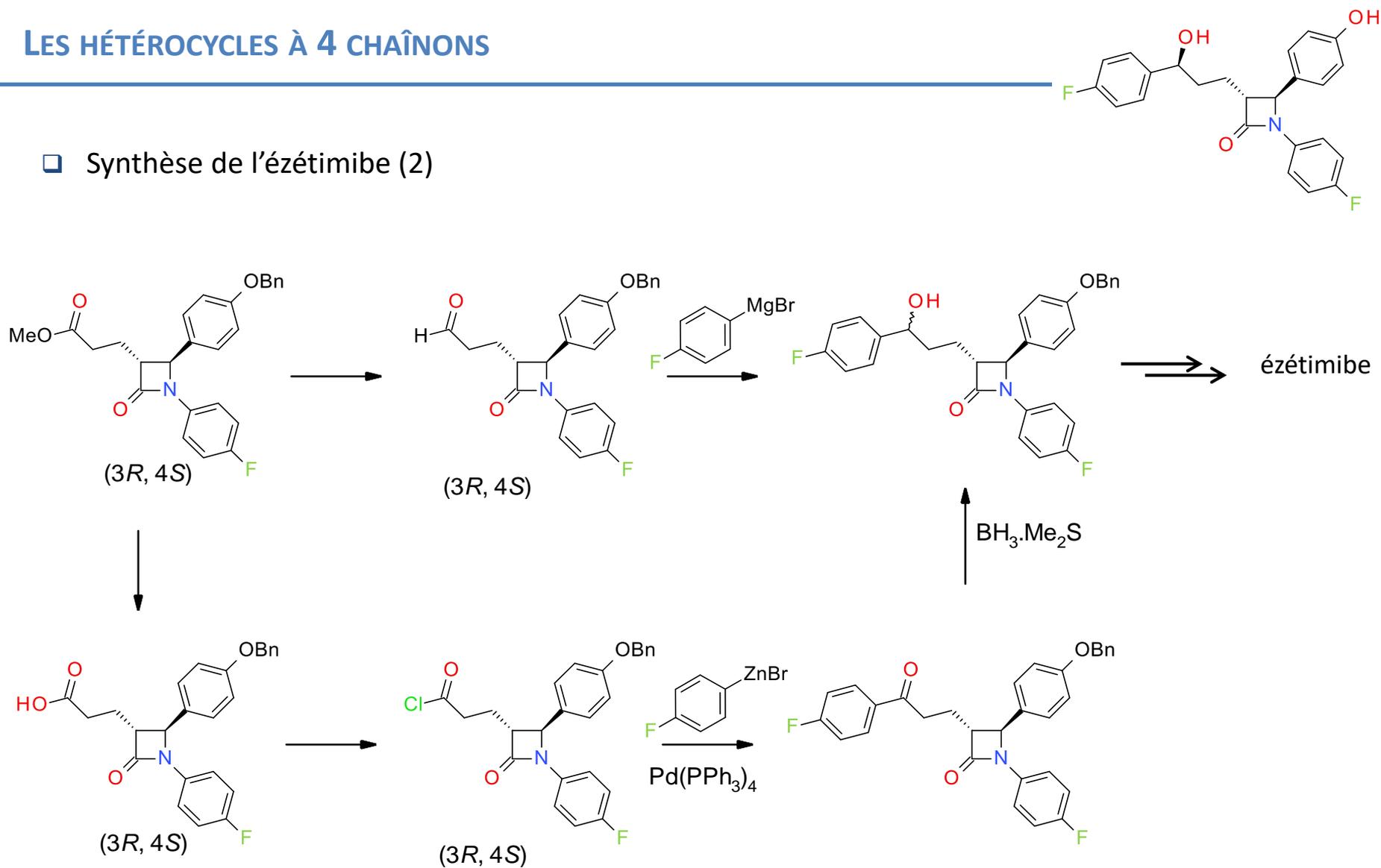
L'ezetimibe est un médicament utilisé dans le traitement des hypercholestérolémies et agissant en diminuant l'absorption du cholestérol ingéré par le tube digestif.

- La cible moléculaire de l'ézetimibe est le transporteur de stérols, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), qui est responsable de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols.



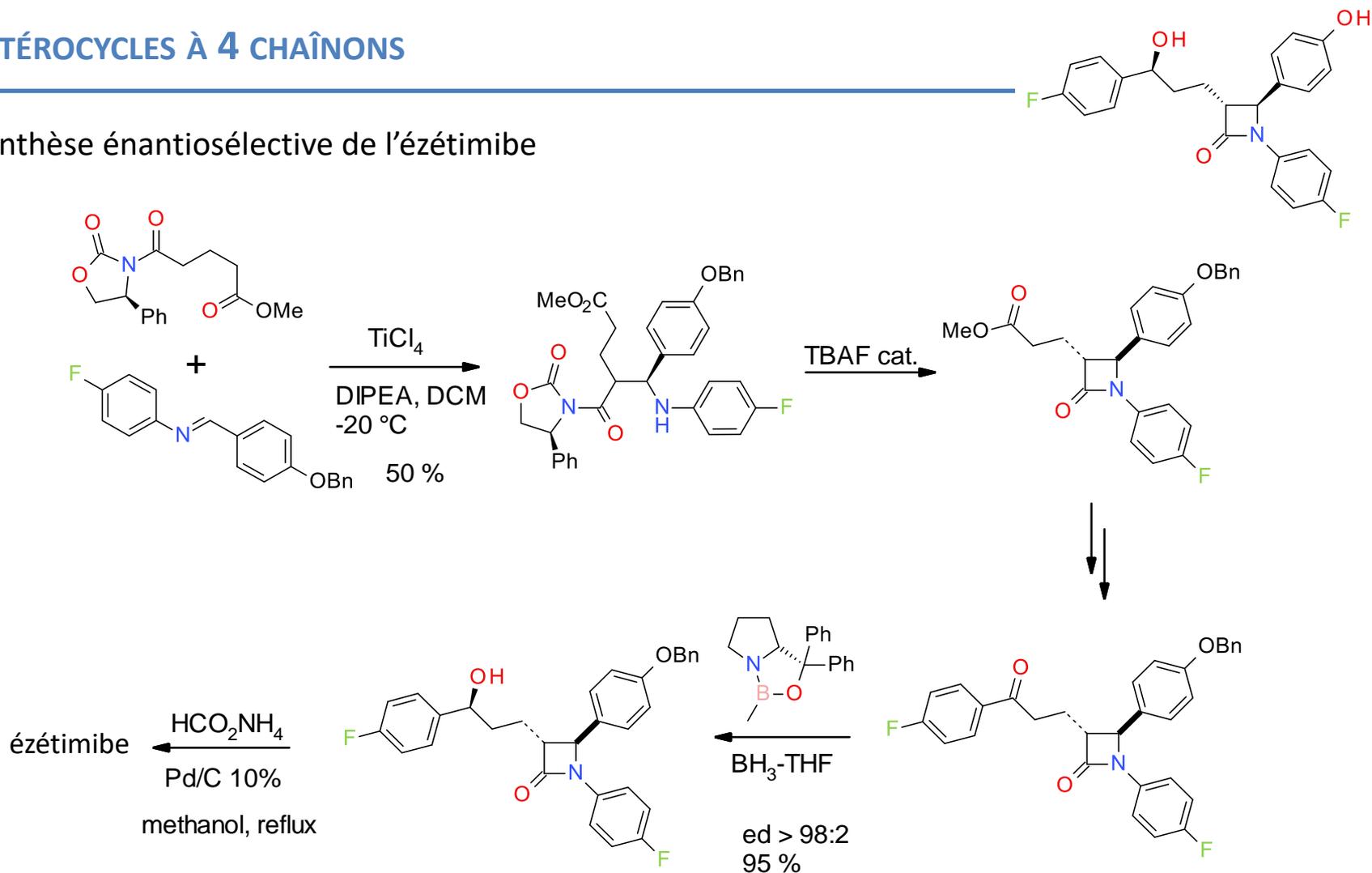
LES HÉTÉROCYCLES À 4 CHAÎNS

□ Synthèse de l'ézétimibe (2)



Org. Process Res. Dev. 2009, 13, 907–910

□ Synthèse énantiosélective de l'ézétimibe



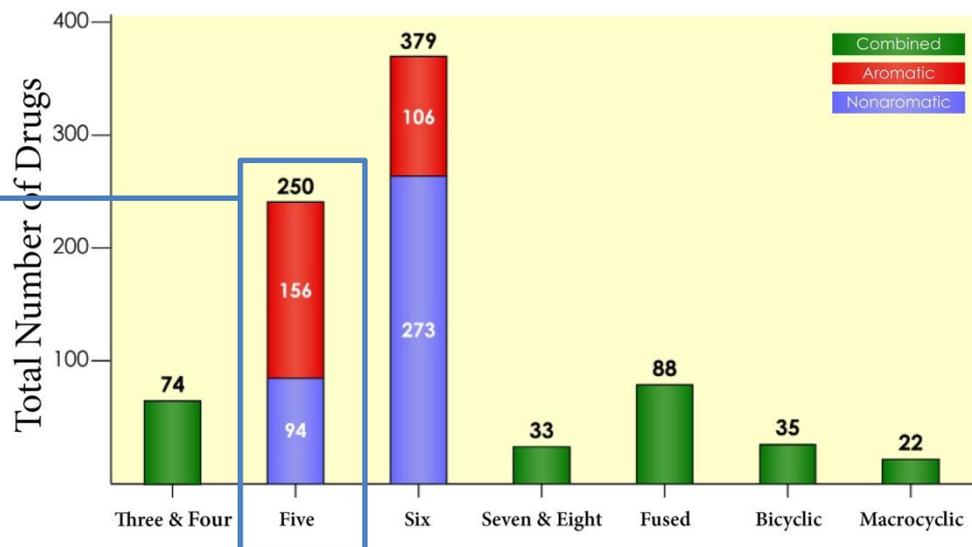
1^{ère} campagne de synthèse de l'ézétimibe : 5 kg produit par cette voie de synthèse

Rosenblum, S. B. (1995). Patent WO9508532

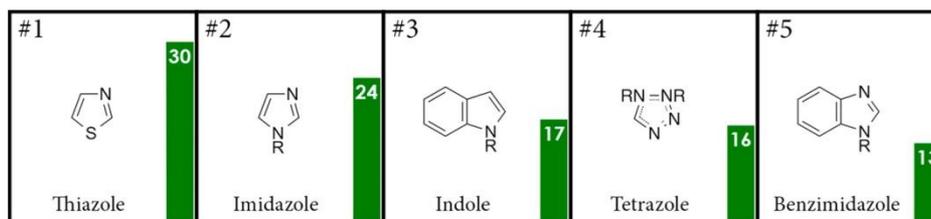
Rosenblum, S. B. (1997). U.S. 5,631,365.

LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHÂÎONS

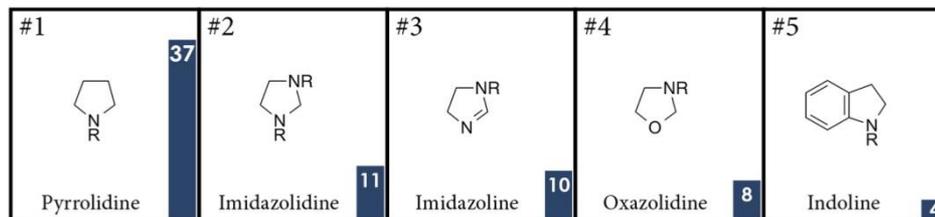
Les hétérocyces azotés à 5 chaînons



Top 5 des hétérocyces azotés à 5 chaînons aromatiques

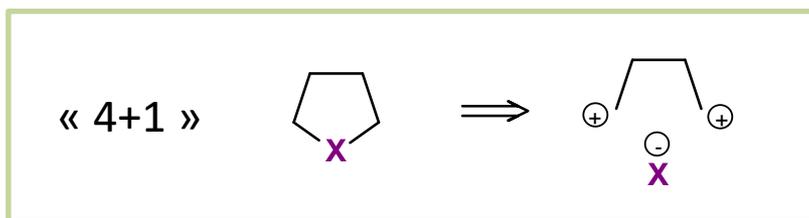
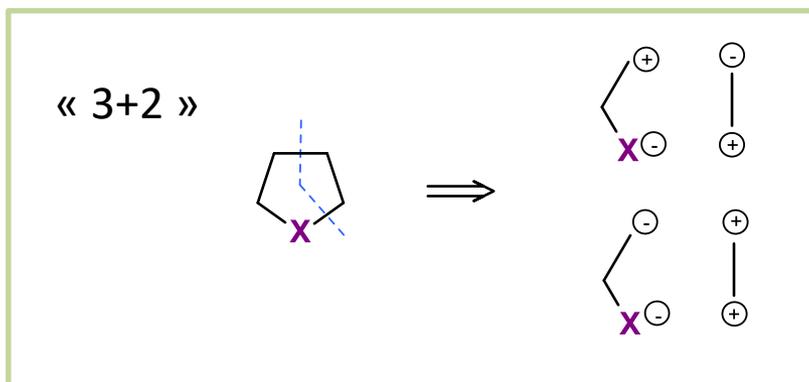


Top 5 des hétérocyces azotés à 5 chaînons non-aromatiques

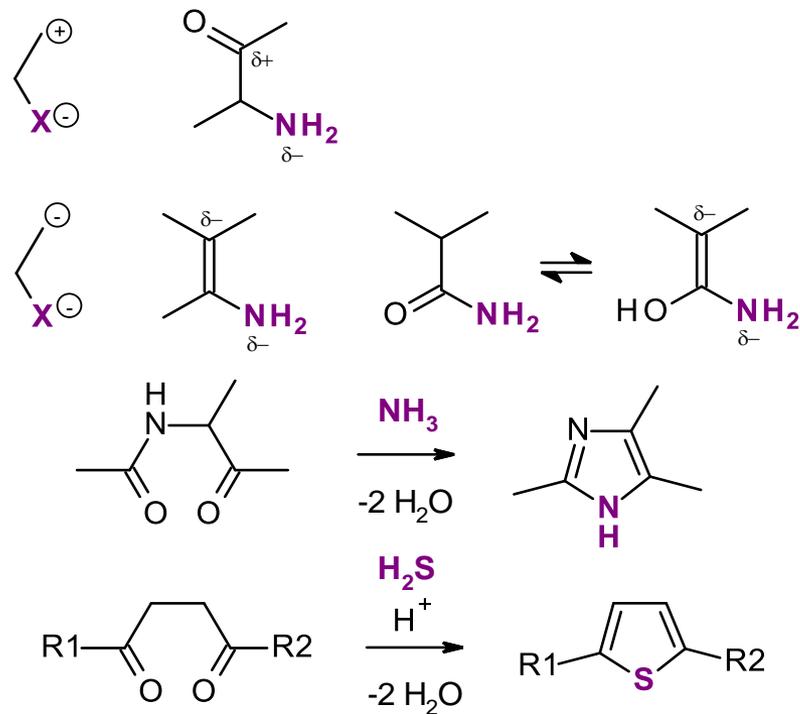


J. Med. Chem. **2014**, *57*, 10257–10274

LES HÉTÉROCYCLES : STRATÉGIES DE SYNTHÈSE, LES CYCLES À 5

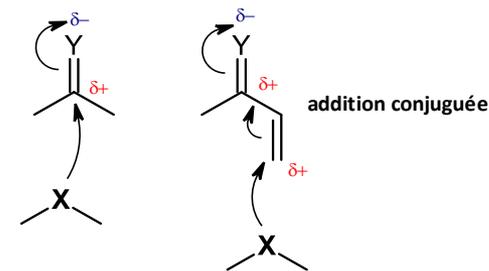


exemples :



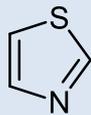
Les formations de cycles à 5 & 6 chaînons sont les plus faciles à réaliser.

La formation de la liaison C-X ($\text{X} = \text{O}, \text{S}, \text{NR}$) nécessite la réaction d'un hétéroatome **nucléophile** avec un C **électrophile**.

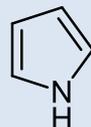


LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHÂÎONS AROMATIQUES

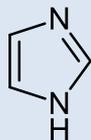
Thiazole



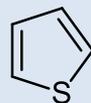
Pyrrole



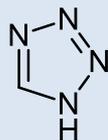
Imidazole



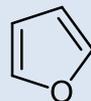
Thiophène



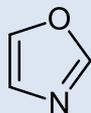
Tétrazole



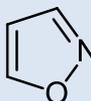
Furane



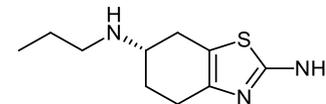
Oxazole



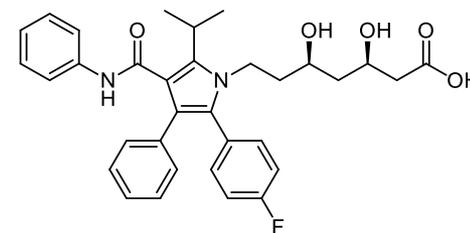
Isoxazole



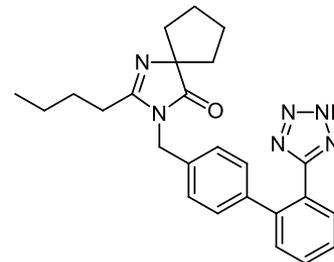
Pramipexole (MIRAPEX)



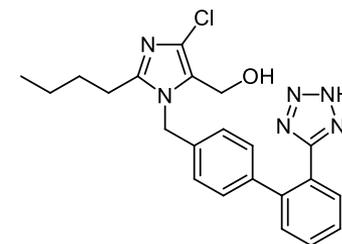
Atorvastatine (TAHOR/LIPITOR)



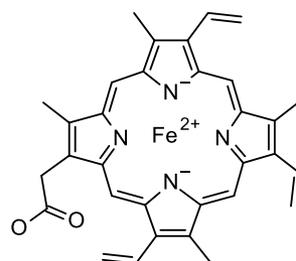
Irbésartan (APROVEL)



Losartan (COZAAR)



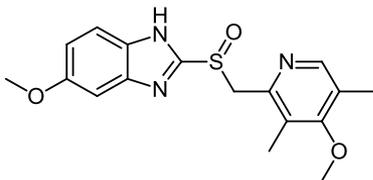
Hème



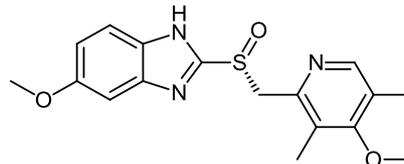
An Overview of the synthetic routes to the best selling drugs containing 5-membered heterocycles
 Beilstein J. Org. Chem. **2011**, 7, 442-495, M. Baumann; I. R. Baxendale; S. V. Ley and N. Nikbin

LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHAÎONS ACCOLÉS À UN CYCLE BENZÉNIQUE

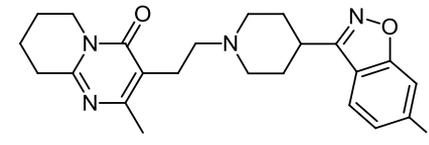
Oméprazole (MOPRAL)



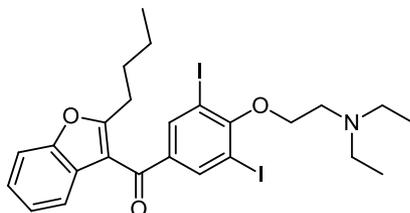
Esoméprazole (NÉXIUM)



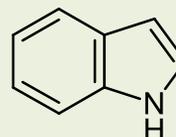
Rispéridone (RISPERDAL)



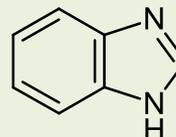
Amiodarone (CORDARONE)



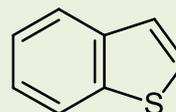
Indole



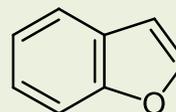
Benzimidazole



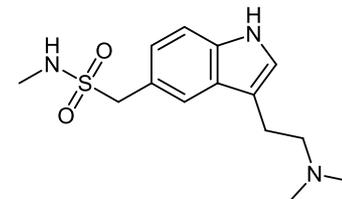
Benzothiophène



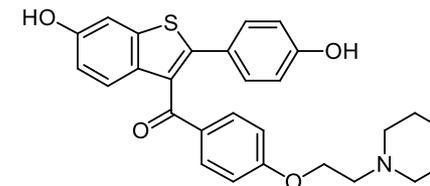
Benzofurane



Sumatriptan (IMIGRAN)

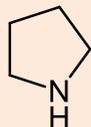


Raloxifène (EVISTA)

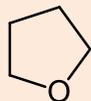


An Overview of the synthetic routes to the best selling drugs containing 5-membered heterocycles
Beilstein J. Org. Chem. **2011**, 7, 442-495, M. Baumann; I. R. Baxendale; S. V. Ley and N. Nikbin

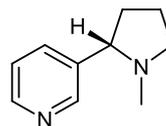
Pyrrolidine



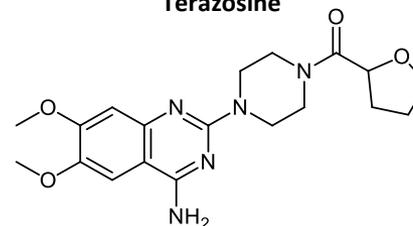
Tétrahydrofurane



Nicotine



Térazosine

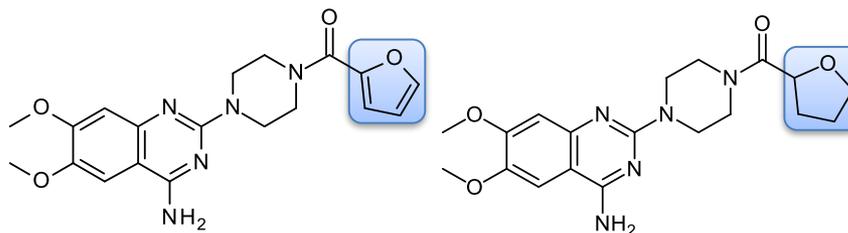


- Les hétérocycles saturés tels que la pyrrolidine ou le tétrahydrofurane sont présents dans de nombreux composés d'intérêt pharmaceutique. Ils ne sont pas souvent synthétisés de toutes pièces mais proviennent de réactifs commerciaux.

An Overview of the synthetic routes to the best selling drugs containing 5-membered heterocycles
Beilstein J. Org. Chem. **2011**, 7, 442-495, M. Baumann; I. R. Baxendale; S. V. Ley and N. Nikbin

LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHAÎNONS SATURÉS

- Impact important de l'aromaticité sur le profil des composés.

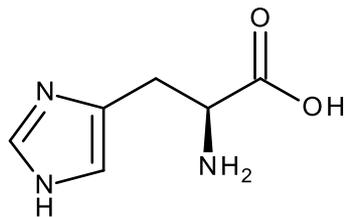


	Prazosine	Térazosine
Solubilité	1.1 mg/mL	28.1 mg/mL
Biodisponibilité	57%	90%
Administration	2x par jour	1x par jour

Follow-on drugs: how far should chemist look? *Drug Discovery Today* **2011**, 16, 722-732.

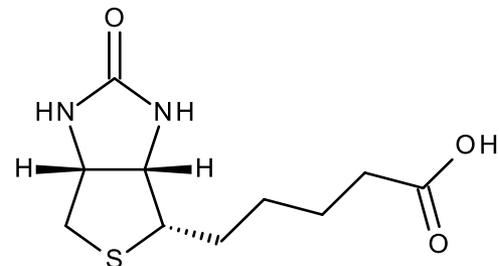
LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHÂÎONS INSATURÉS: IMIDAZOLES

- Le cycle imidazole est présent dans de nombreux produits naturels



L-histidine

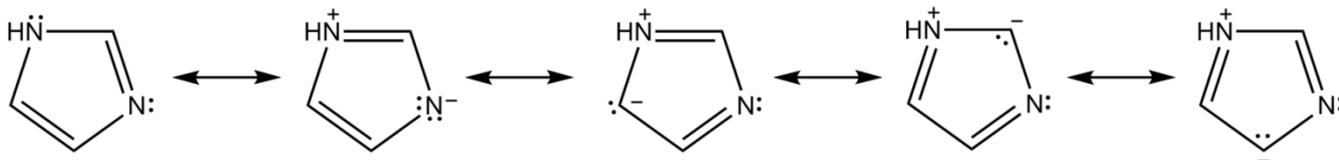
L'histidine est un des 20 acides aminés codés génétiquement dans l'ADN. Dans l'hémoglobine, les histidines présentes dans la protéine participent au maintien du pH sanguin, en agissant comme molécule tampon. On trouve par exemple une histidine comme ligand axial du fer dans la myoglobine et l'hémoglobine et deux histidines dans la complexation du Zinc présent dans la collagénase, une protéase qui dégrade le collagène.



Biotine ou vitamine B8

La biotine est une coenzyme qui participe au métabolisme des acides gras, des glucides et des acides aminés, ainsi qu'à la biosynthèse des vitamines B9 et B12. On la retrouve donc, d'un point de vue biologique, dans toutes les espèces vivantes.

- L'imidazole est un cycle aromatique à 5 chaîons. Il existe sous deux formes tautomères équivalentes, parce que le proton peut être situé sur l'un des deux atomes d'azote. Il est très soluble dans l'eau.

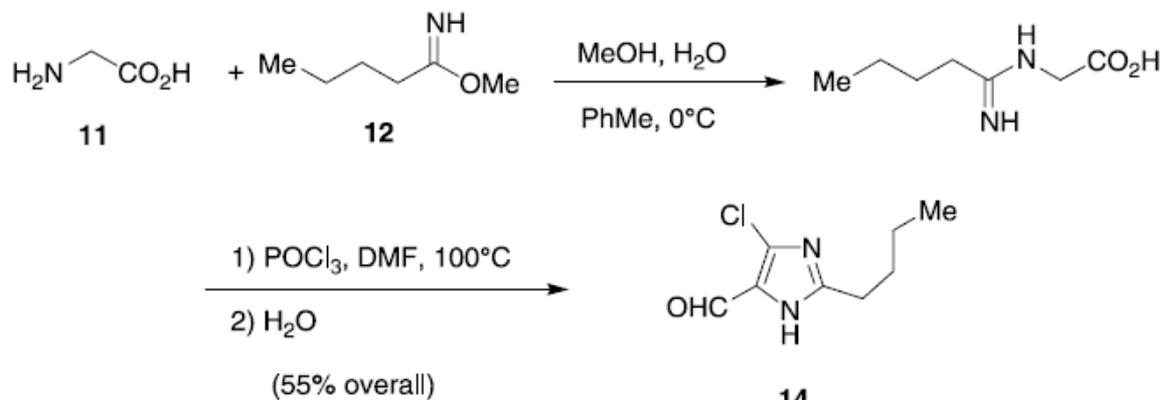
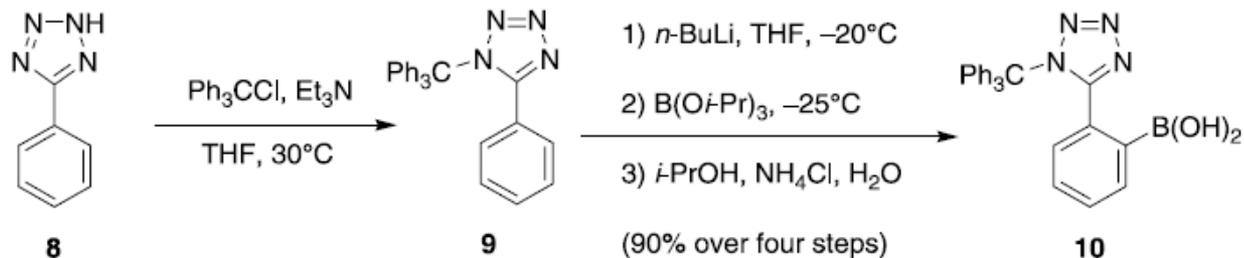
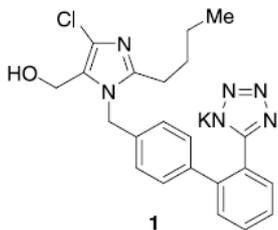


LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHAÎNONS INSATURÉS: IMIDAZOLES

☐ Synthèse du Losartan potassium développée par Merck

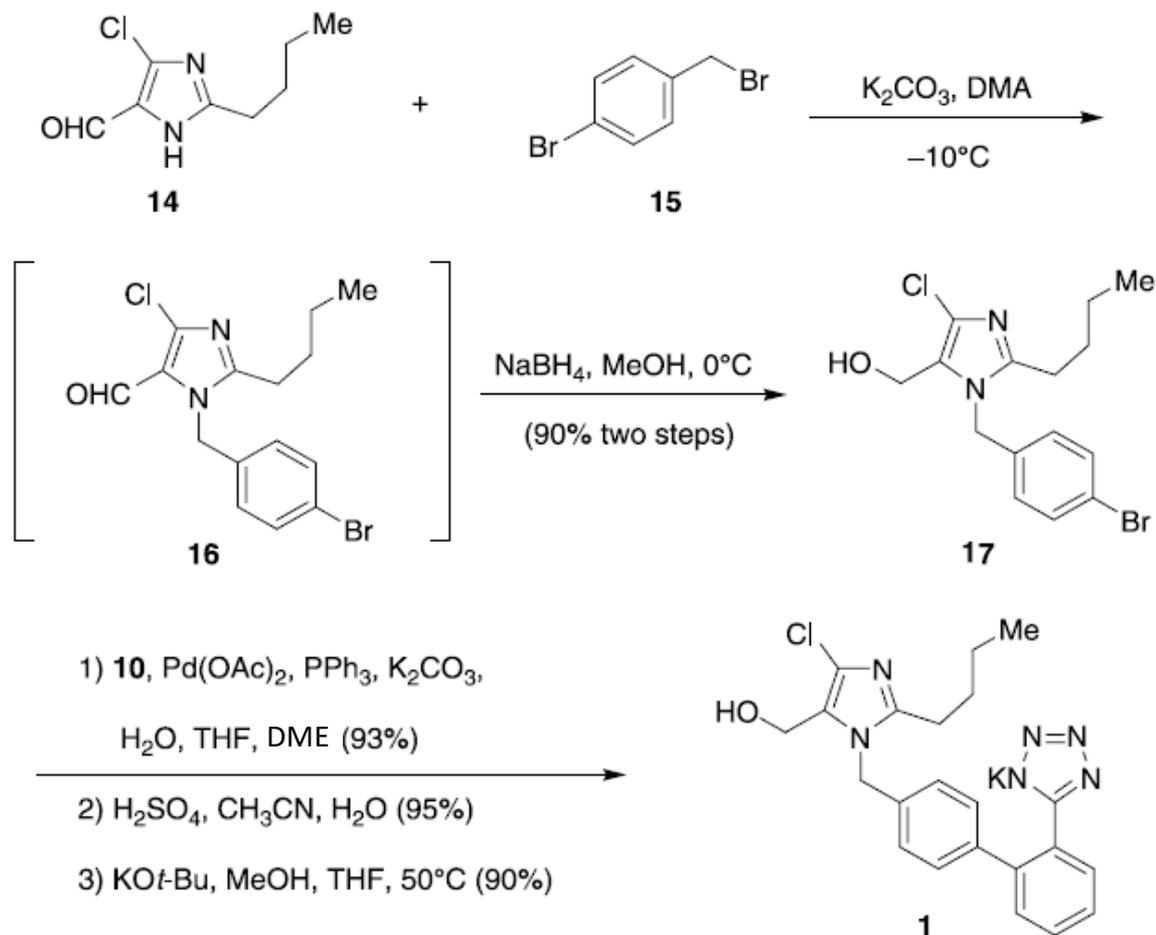


- Merck, Sharp & Dohm
- Le losartan est un médicament visant à diminuer la tension artérielle, prévenir la dégradation de la fonction rénale chez le diabétique et traiter l'insuffisance cardiaque chronique.
- Le losartan fait partie de la famille des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II). Son action intervient au niveau du système dit «Système rénine-angiotensine-aldostérone», impliqué dans la régulation hydro-sodée au niveau de l'organisme (équilibre entre quantité d'eau et de sel).



LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHÂÎONS INSATURÉS: IMIDAZOLES

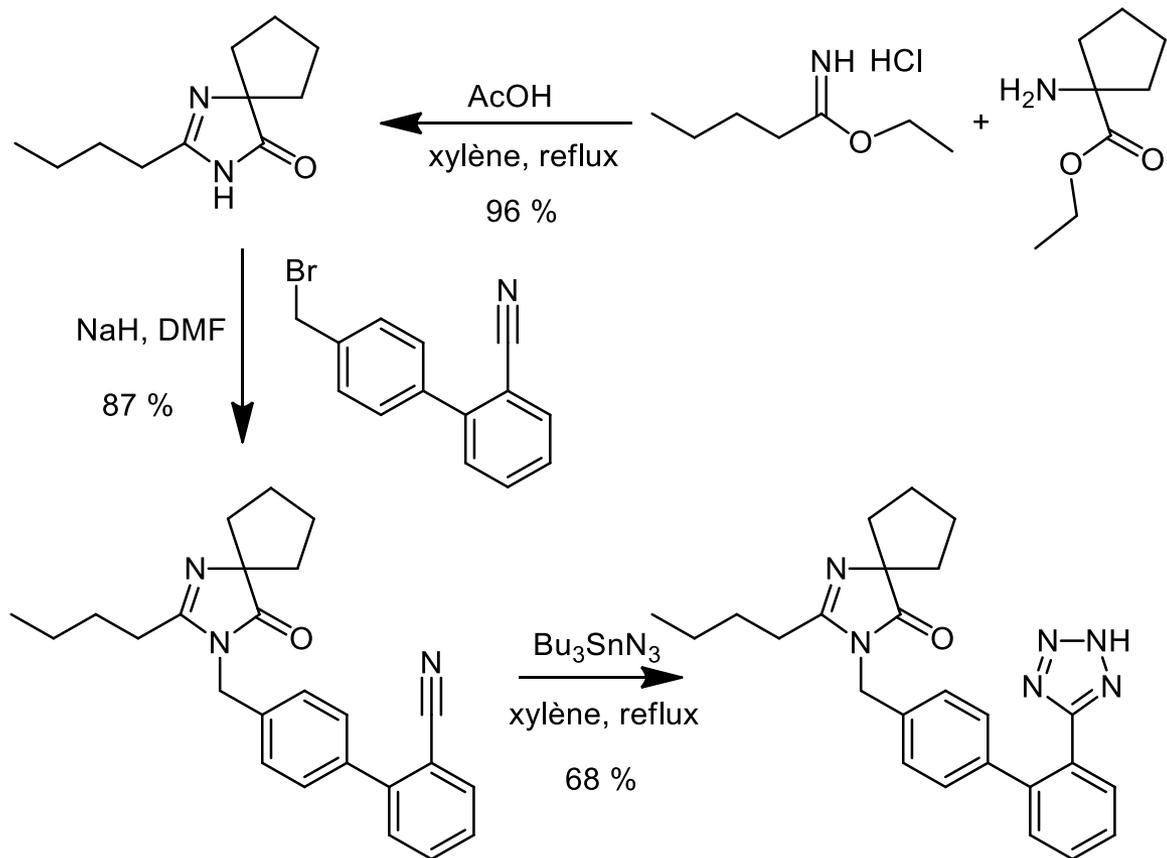
□ Synthèse du Losartan potassium développée par Merck



Tétrazole = bioisostère d'acide carboxylique

LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHAÎNONS INSATURÉS : IMIDAZOLINONES ET TETRAZOLES

- Synthèse développée par Sanofi de l'Irbésartan



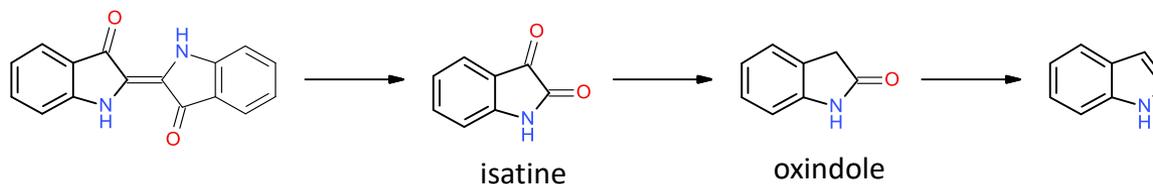
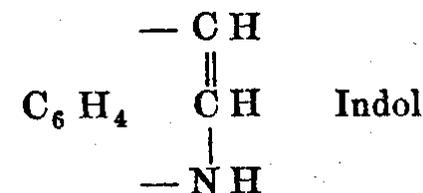
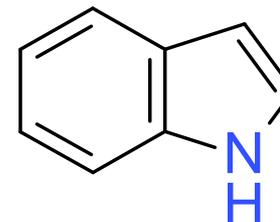
Tétrazole = bioisostère d'acide carboxylique

J. Med. Chem. **1993**, 36, 3371–3380.

LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHÂÎONS INSATURÉS: INDOLES

□ Découverte de l'indole

- L'indole est un composé organique aromatique hétérocyclique. Le nom indole est dérivé de l'indigo, un pigment bleu dont la molécule contient deux groupements indoles soudés. Il peut être décrit schématiquement comme étant formé d'un cycle benzénique et d'un cycle pyrrole accolés.

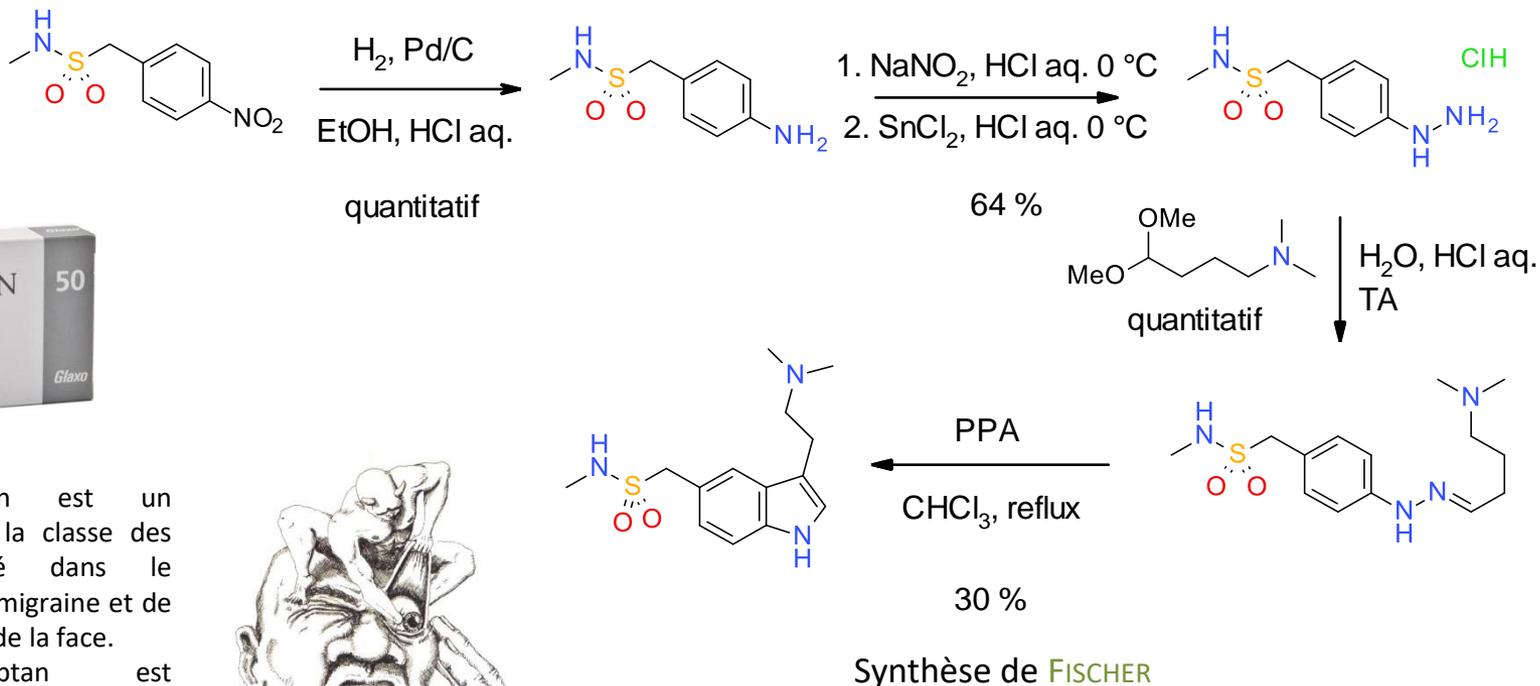


- La chimie de l'indole a commencé à se développer avec l'étude de l'indigo, pigment de couleur bleue. Celui-ci était transformé en isatine puis en oxindole (oxyde d'indole). En 1866, Adolf von Baeyer (prix Nobel de chimie en 1905), parvint à réduire l'oxindole en indole en utilisant de la poussière de zinc comme réducteur. Il proposa une formule chimique pour ce nouveau composé en 1869.

A. Baeyer, A. Emmerling, *Chem. Ber.* **1869**, 2, 679.

LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHAÎONS INSATURÉS: INDOLES

□ Synthèse du sumatriptan



- GlaxoSmithKline
- Le sumatriptan est un médicament de la classe des triptans, utilisé dans le traitement de la migraine et de l'algie vasculaire de la face.
- Le sumatriptan est structuellement similaire à la sérotonine (5HT), et est un agoniste des récepteurs 5-HT (types 5-HT_{1D} and 5-HT_{1B}).

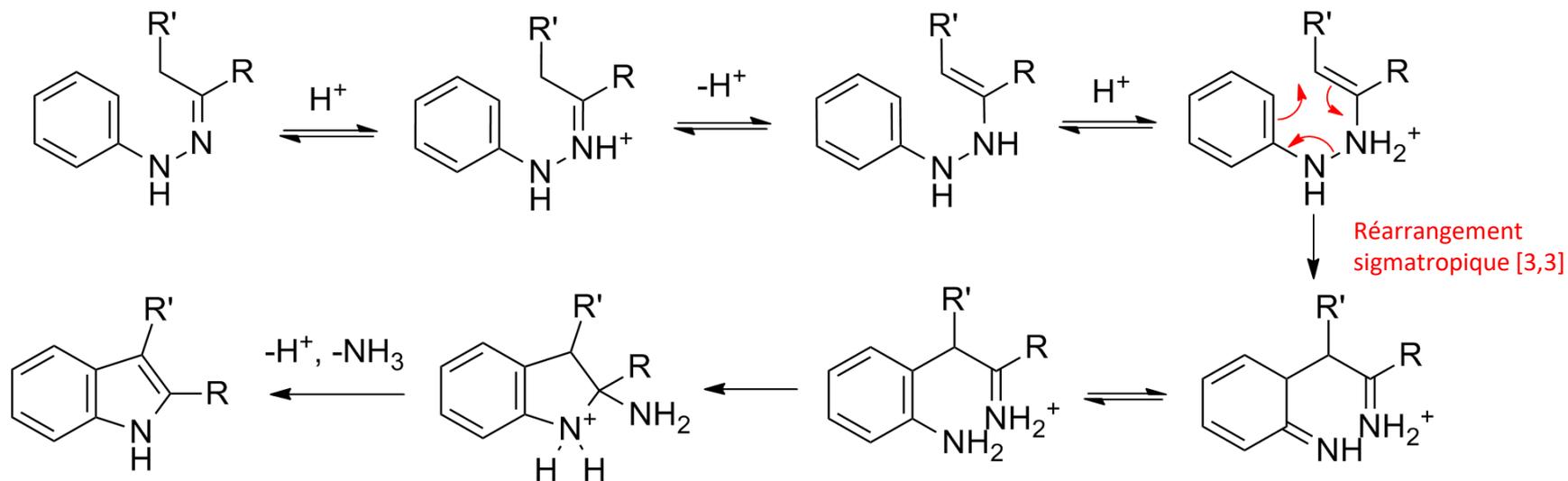


AROWMAKER ART WORKS

Brevets: US4816470 et US5037845

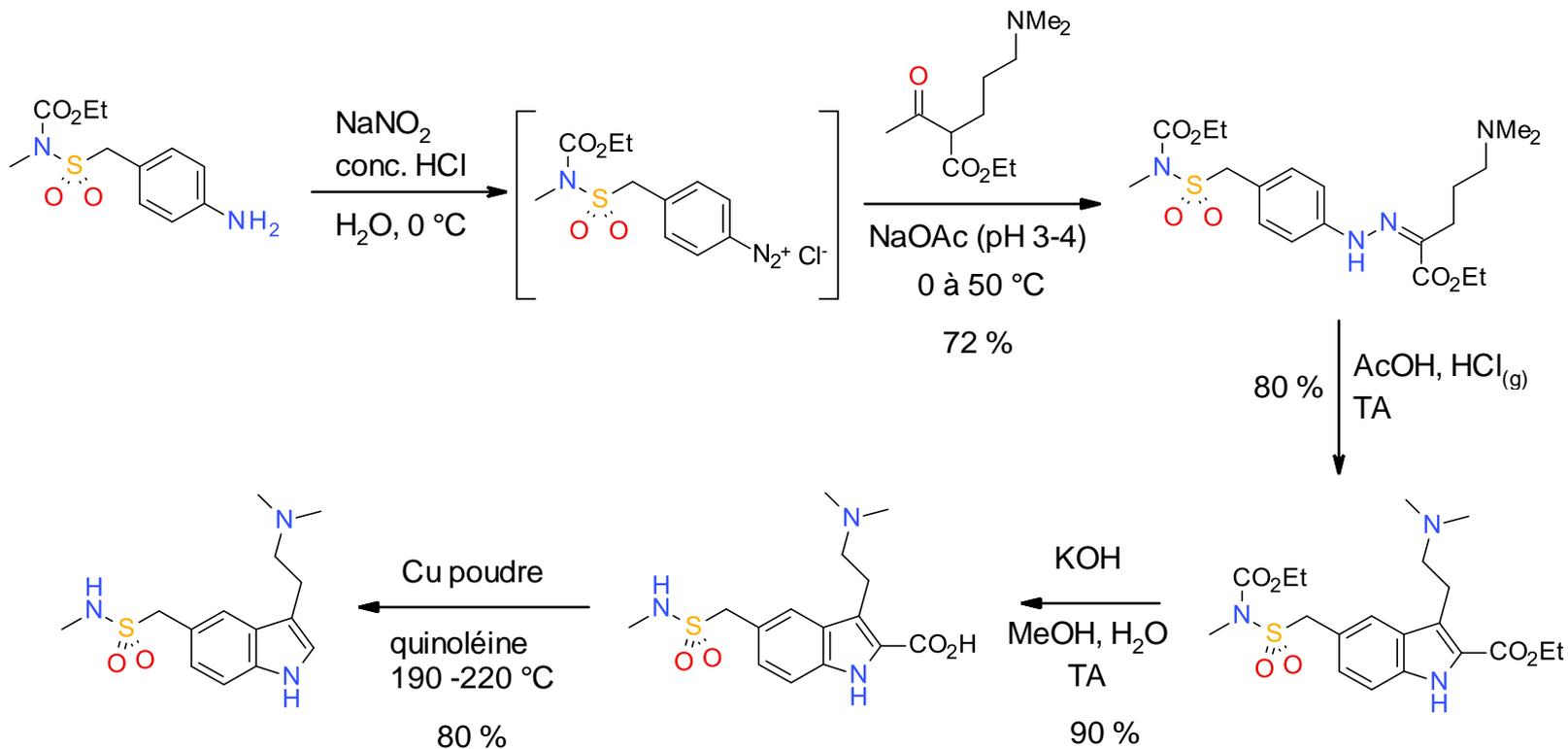
LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHAÎONS INSATURÉS: INDOLES

□ Mécanisme de la formation des indoles selon Fischer



LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHÂÎONS INSATURÉS: INDOLES

□ Synthèse du sumatriptan: Réaction de JAPP-KLINGEMANN

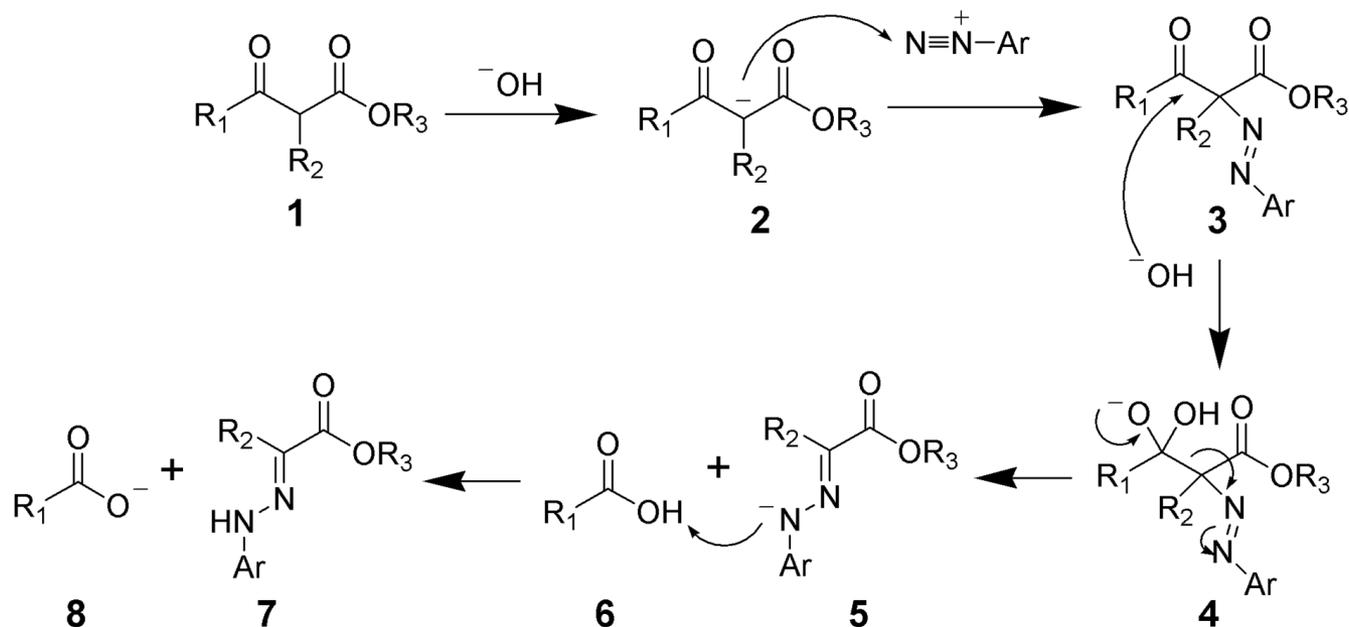


"Synthesis of 5-Substituted Indole Derivatives, Part II. Synthesis of Sumatriptan through the Japp-Klingemann Reaction".

Heterocycles **2000**, 53, 665

LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHAÎNONS INSATURÉS: INDOLES

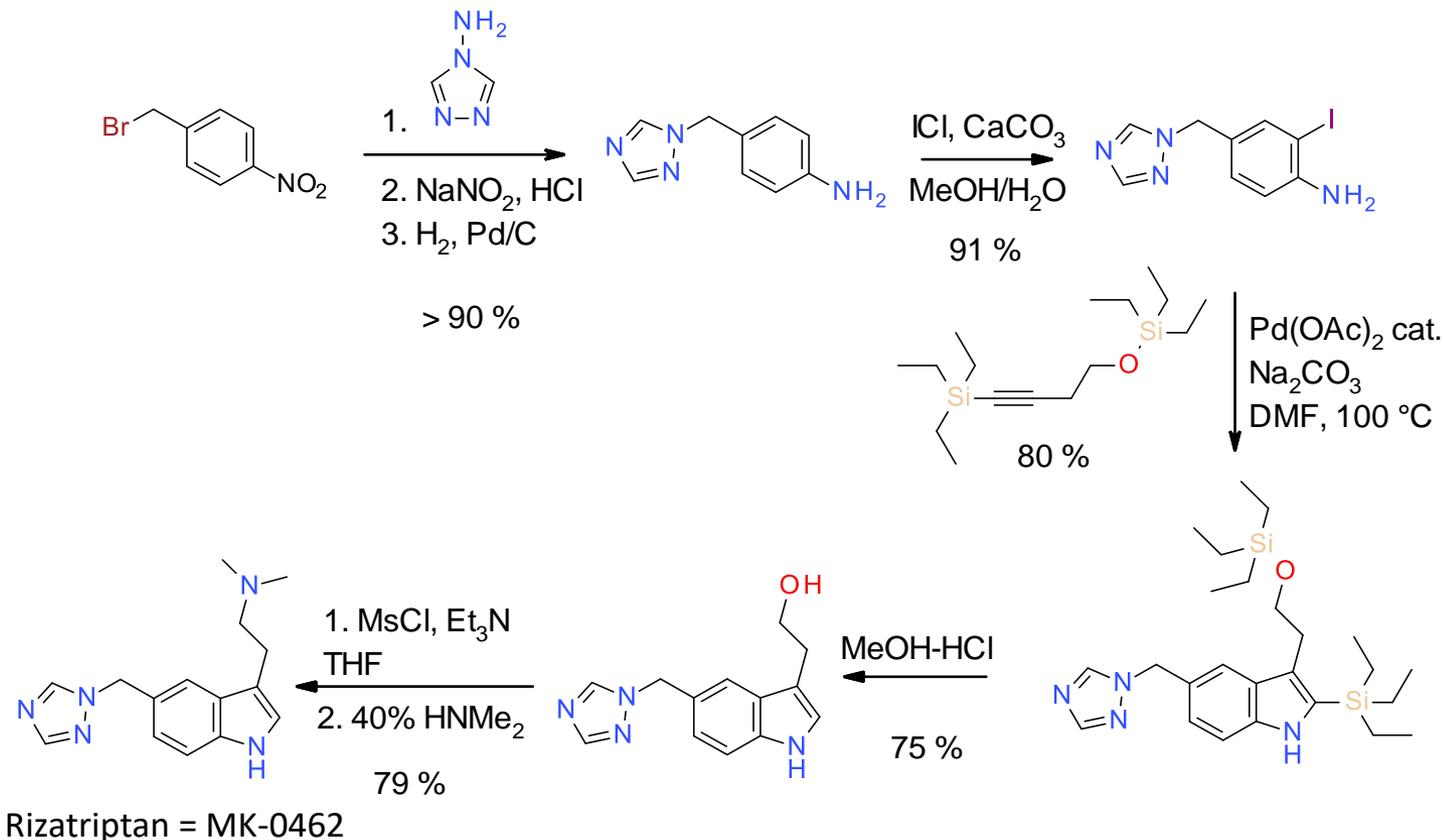
❑ Mécanisme de la réaction de JAPP-KLINGEMANN



Les hydrazones, produits de réaction de Japp – Klingemann, sont le plus souvent utilisées comme intermédiaires dans la synthèse de molécules organiques plus complexes. Par exemple, une phénylhydrazone peut être chauffée en présence d'un acide fort pour produire un indole par l'intermédiaire de la synthèse d'indole de Fischer .

LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHAÎNONS INSATURÉS: INDOLES

□ Synthèse du rizatriptan : Réaction de LAROCK



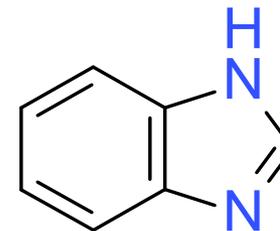
Synthesis of the 5-HT_{1D} receptor agonist MK-0462 via a Pd-catalyzed coupling reaction

Tetrahedron Lett. **1994**, 35, 6981–6984

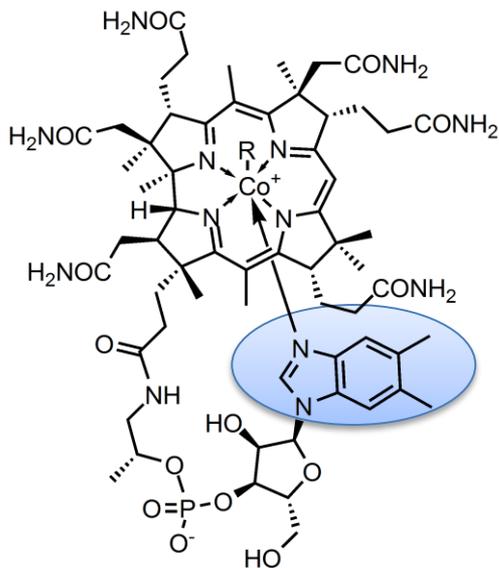
J. Org. Chem. **1989**, 54, 731–732

LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHAÎONS INSATURÉS: BENZIMIDAZOLES

- Le benzimidazole est un composé hétérocyclique aromatique résultant de la fusion d'un cycle de benzène et d'un cycle imidazole. Les composés partageant cette structure sont appelés benzimidazoles, l'un des plus importants d'entre eux étant sans doute le *N*-ribozydimméthylbenzimidazole, qui sert de ligand pour le cobalt dans la vitamine B12.



- La vitamine B12, également appelée cobalamine, est une vitamine hydrosoluble essentielle au fonctionnement normal du cerveau (elle participe à la synthèse de neuromédiateurs), du système nerveux (elle est indispensable au maintien de l'intégrité du système nerveux et tout particulièrement de la gaine de myéline qui protège les nerfs et optimise leur fonctionnement) et à la formation du sang.



R = 5'-deoxyadenosyl, Me, OH, CN



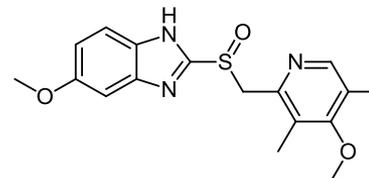
Top 10 aliments riches en vitamine B12

LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHÂÎONS INSATURÉS: BENZIMIDAZOLES

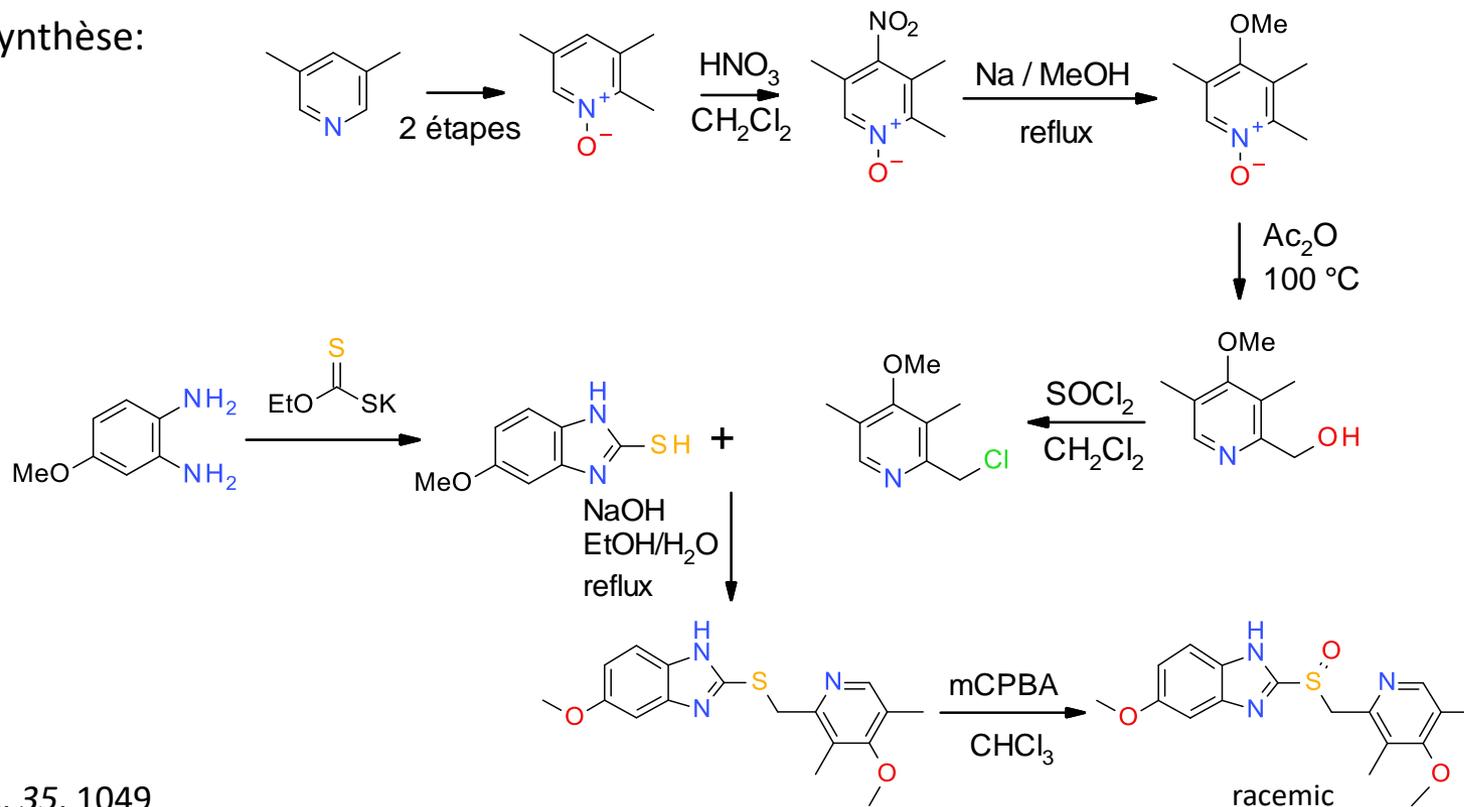
Oméprazole

- AstraZeneca (1985)
- Inhibiteur de la pompe à protons qui réduit la sécrétion acide de l'estomac.
- Chiffres d'affaire: \$5 milliards (2007)
- Perte du brevet en 2004

Oméprazole (MOPRAL)



Première synthèse:

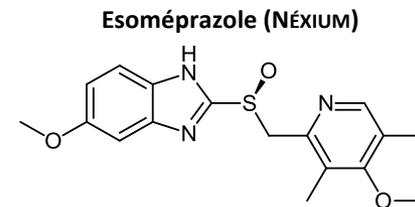
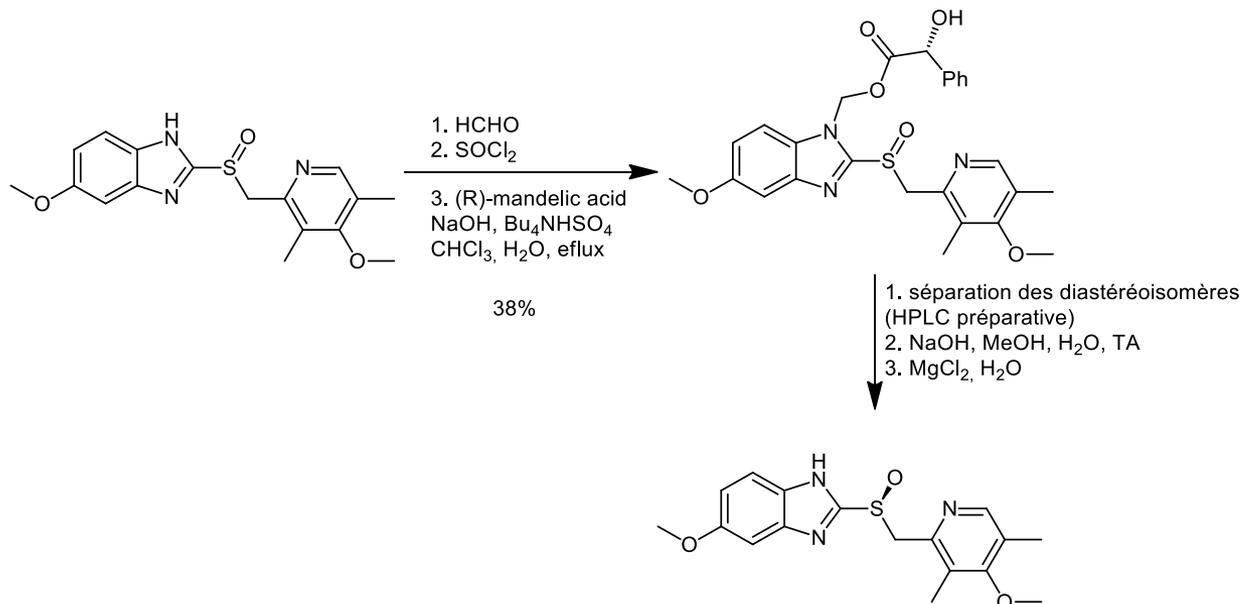


J. Med. Chem. **1992**, *35*, 1049

LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHAÎONS INSATURÉS: BENZIMIDAZOLES

Amélioration: de l'oméprazole à l'ésoméprazole

En 1989, un programme de back-up est lancé afin d'améliorer le profil de l'oméprazole. Pendant 5 ans, une trentaine de scientifiques et quelques centaines d'analogues synthétisés, le meilleur composé identifié est l'ésoméprazole, l'énantiomère S de l'oméprazole!



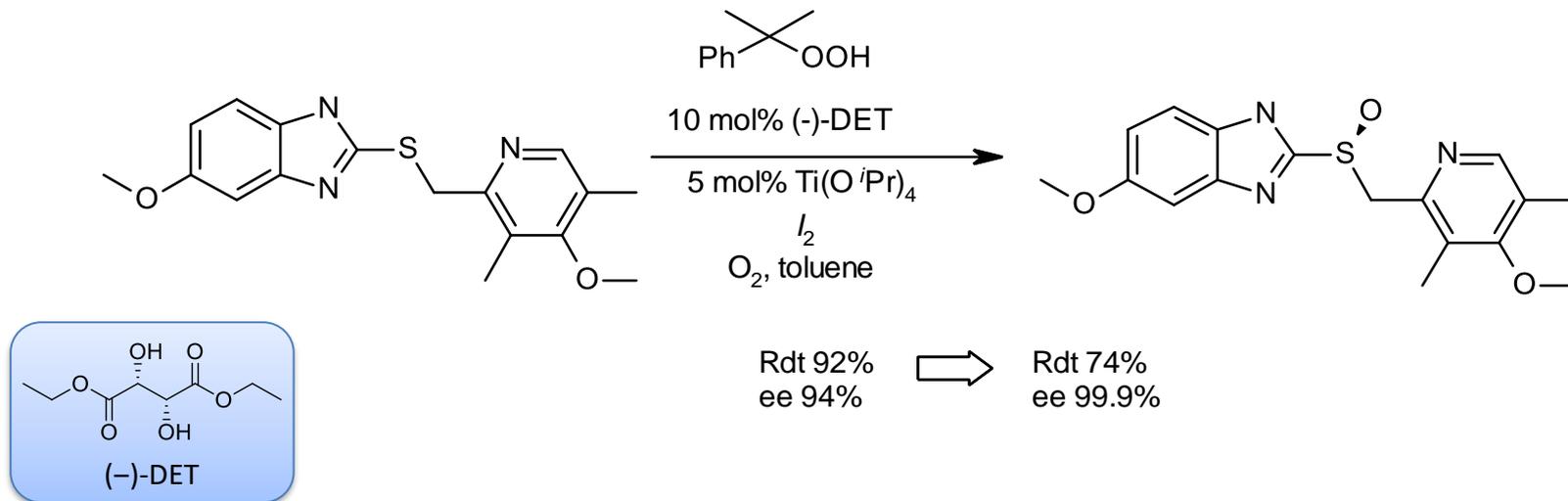
1^{ère} campagne de synthèse: **40 kg** d'oméprazole est converti en **500 g** d'ésoméprazole énantiomériquement pur.

- 6 semaines pour 3 étapes dans un réacteur de 250 L
- 5.5 kg de mandélate non résolu
- et seulement 430 injections sur une colonne HPLC (15x100 cm)

La campagne suivante de 5 kg aurait nécessité 60000L d'éluant pour réaliser la prep HPLC....

LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHAÎONS INSATURÉS: BENZIMIDAZOLES

- Amélioration: de l'oméprazole à l'ésoméprazole
 - Formation du sulfoxyde en utilisant une oxydation de Kagan (oxydation de Sharpless modifiée)



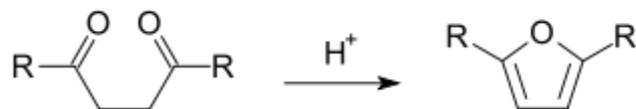
Stratégie	Nbre d'étapes	Synthèse de l'oméprazole (5 kg)
Chimie médicinale	6	14 semaines
Nouvelle voie	1	2 semaines

LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHAÎNONS INSATURÉS: SYNTHÈSES DE PAAL-KNORR

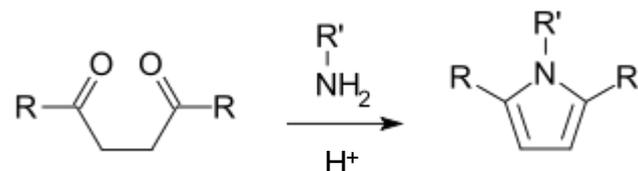
- ❑ La synthèse de Paal-Knorr est une méthode d'obtention des furanes, des pyrroles et des thiophènes à partir des 1,4-dicétones.
- ❑ Cette synthèse tient son nom des chimistes allemands Carl Paal et Ludwig Knorr qui l'ont décrite en 1884 pour la synthèse de furanes. Elle a ensuite été adaptée pour la synthèse des pyrroles et des thiophènes.



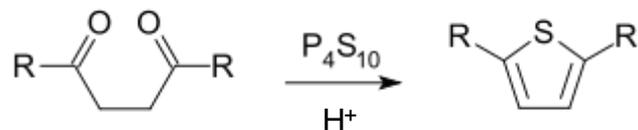
- ❑ L'obtention de furanes nécessite une catalyse acide



- ❑ Une amine primaire est nécessaire pour obtenir des pyrroles



- ❑ Dans le cas des thiophènes, le pentasulfure de diphosphore est utilisé comme agent soufrant

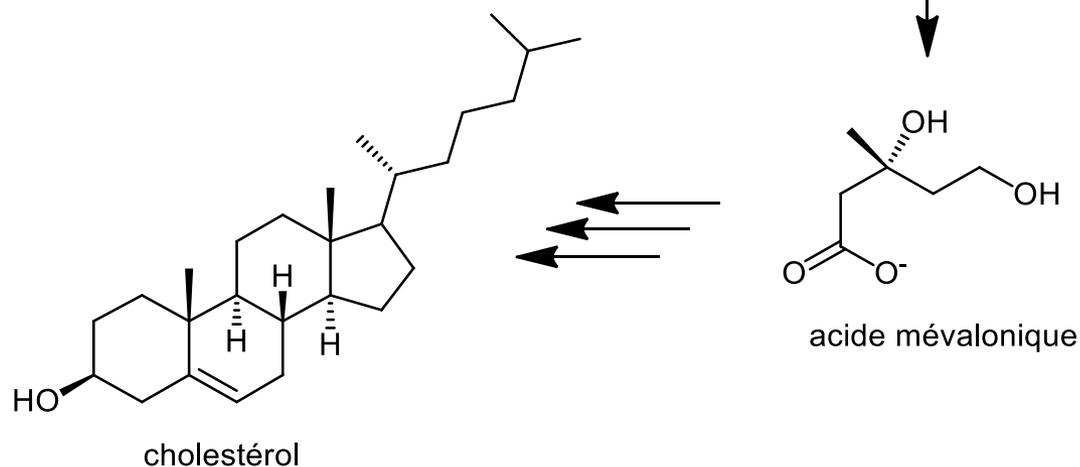
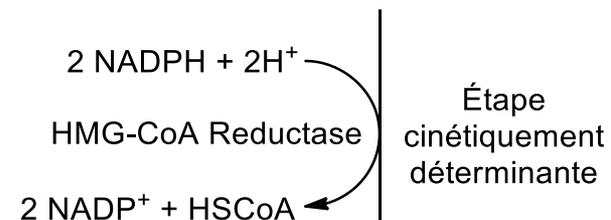
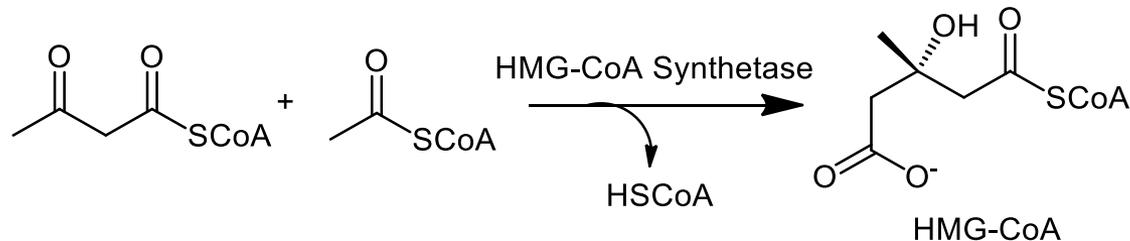
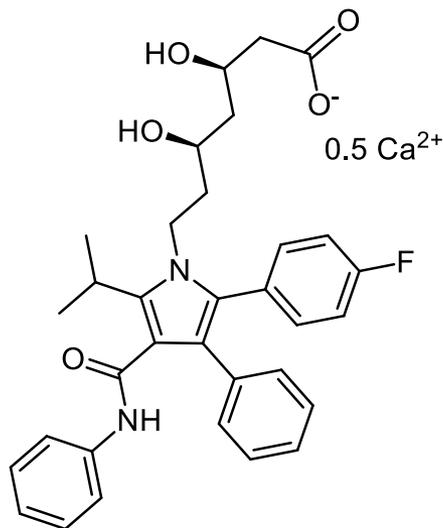


1. Ueber die Derivate des Acetophenonacetessigesters und des Acetonylacetessigesters. Paal, C., *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1884**, 17, 2756

2. Synthese von Furfuranderivaten aus dem Diacetbernsteinsäureester. Knorr, L. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1884**, 17, 2863

LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHAÎONS INSATURÉS: PYRROLES

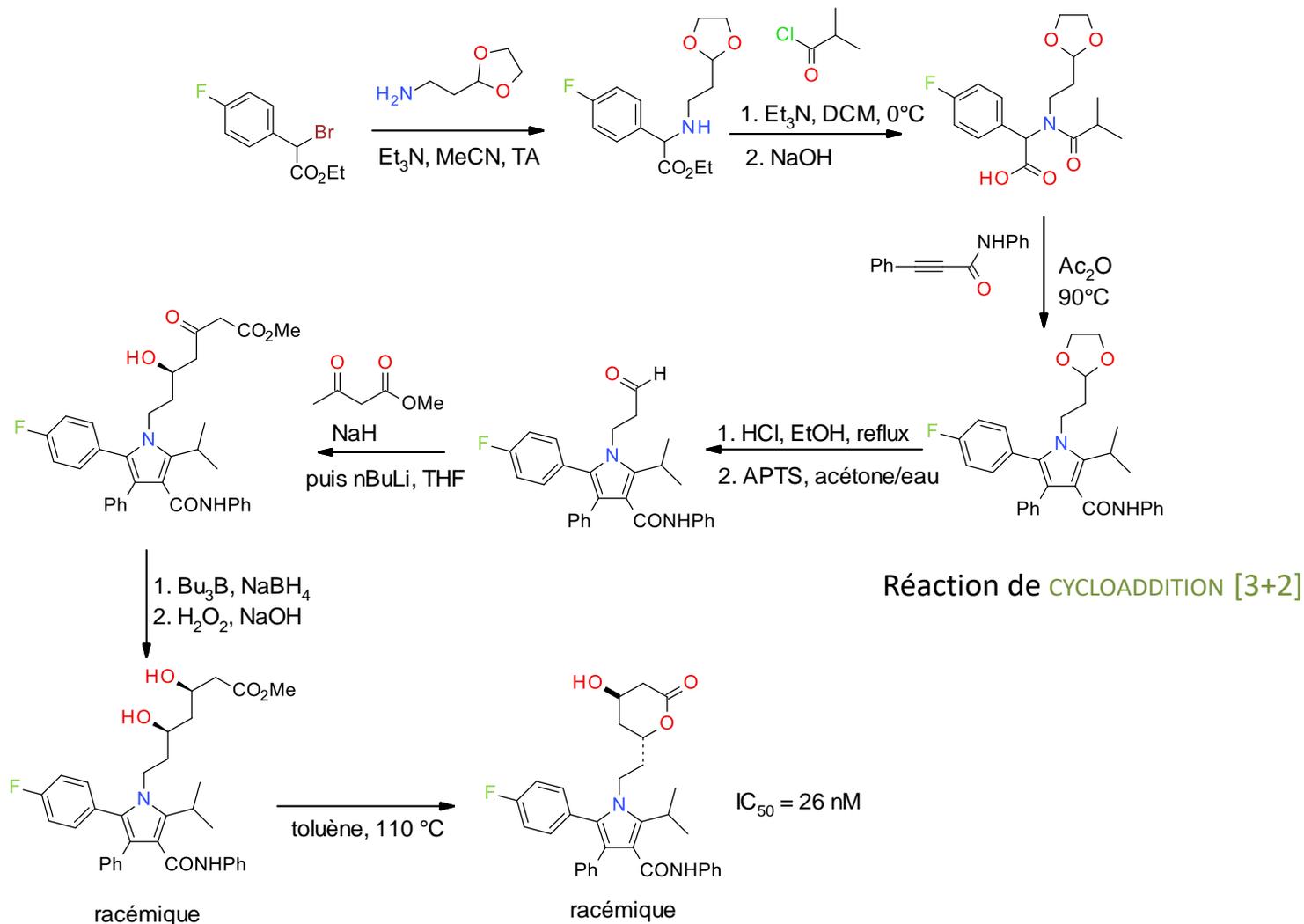
Atorvastatine (Tahor/Lipitor)



- Pfizer (1997)
- Traitement de l'hypercholestérolémie par inhibition de HMG-CoA Reductase, étape cinétiquement déterminante dans la biosynthèse du cholestérol
- Chiffres d'affaire: \$12.7 milliards (2007)
- Perte du brevet en 2011

LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHAÎONS INSATURÉS: PYRROLES

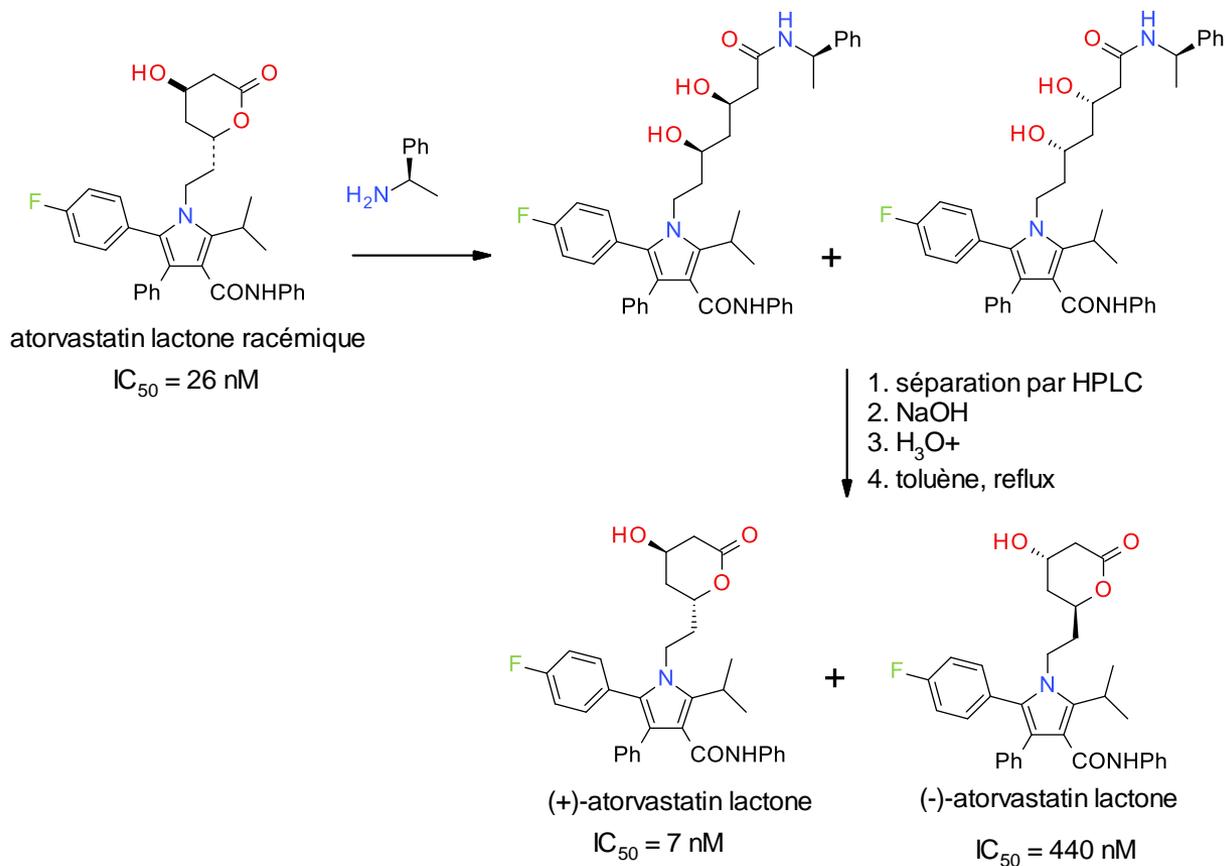
□ Synthèse de l'atorvastatine lactone racémique



US Patent 4681893, **1987**
J. Med. Chem. **1991**, *34*, 357

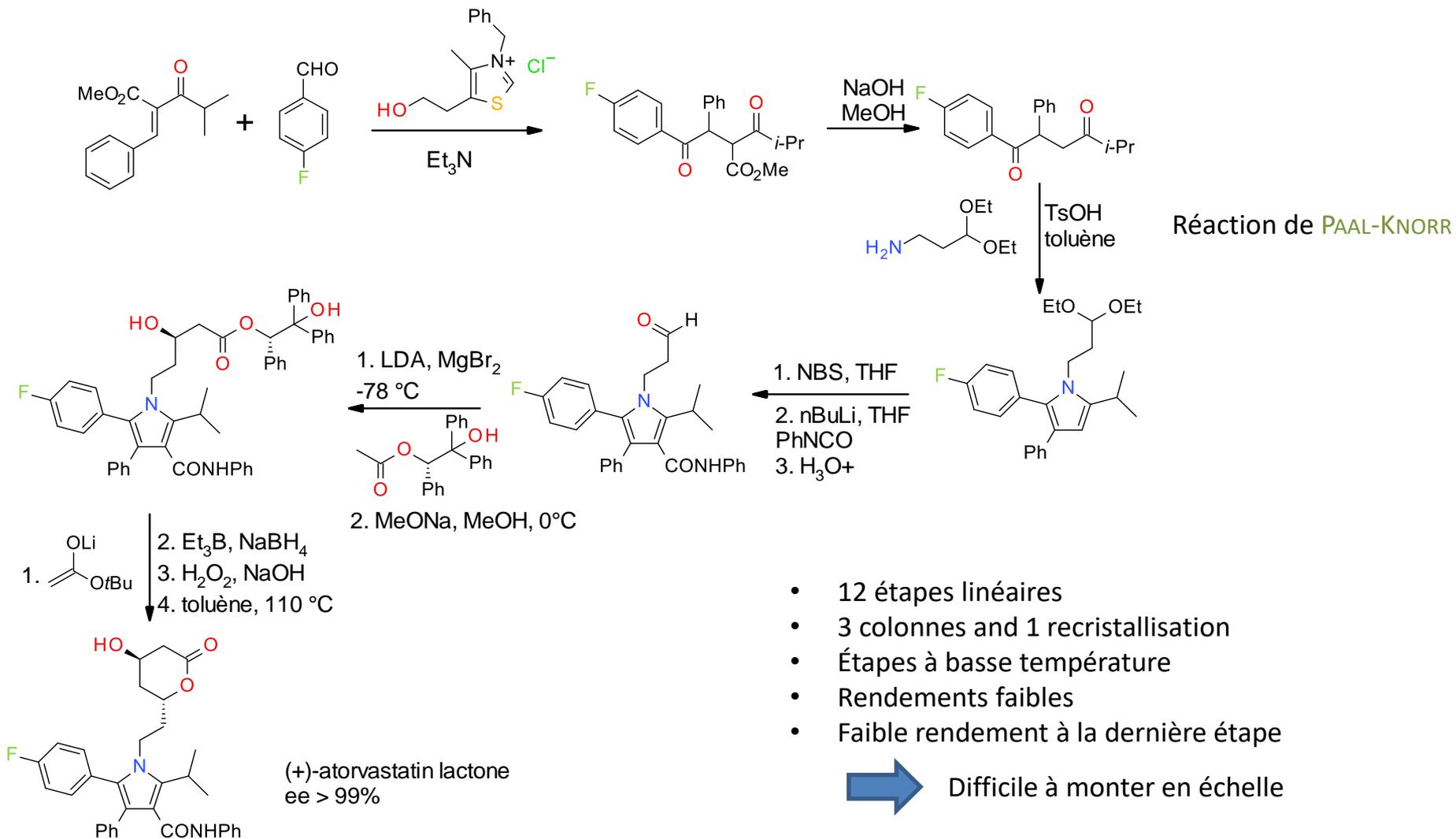
LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHAÎNONS INSATURÉS: PYRROLES

□ Synthèse de l'atorvastatine lactone (séparation des énantiomères)



LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHÂÎNONS INSATURÉS: PYRROLES

□ Synthèse énantiosélective de l'atorvastatine lactone

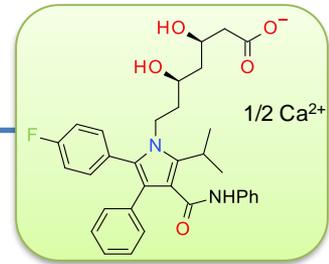


- 12 étapes linéaires
- 3 colonnes and 1 recrystallisation
- Étapes à basse température
- Rendements faibles
- Faible rendement à la dernière étape

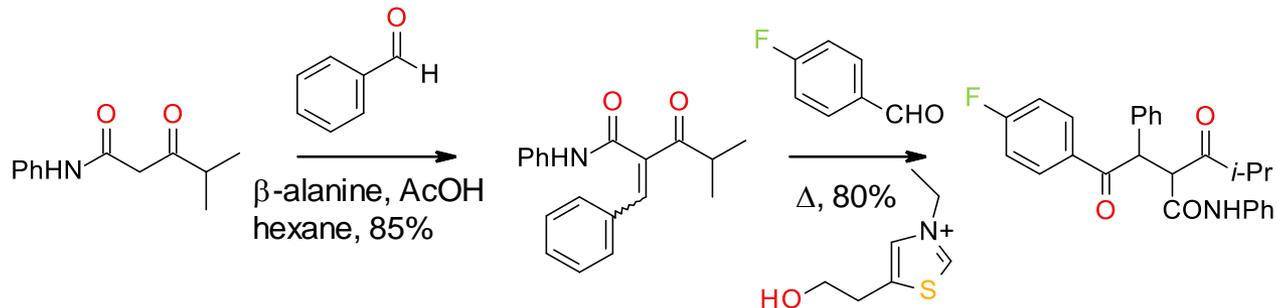
➡ Difficile à monter en échelle

LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHÂÎONS INSATURÉS: PYRROLES

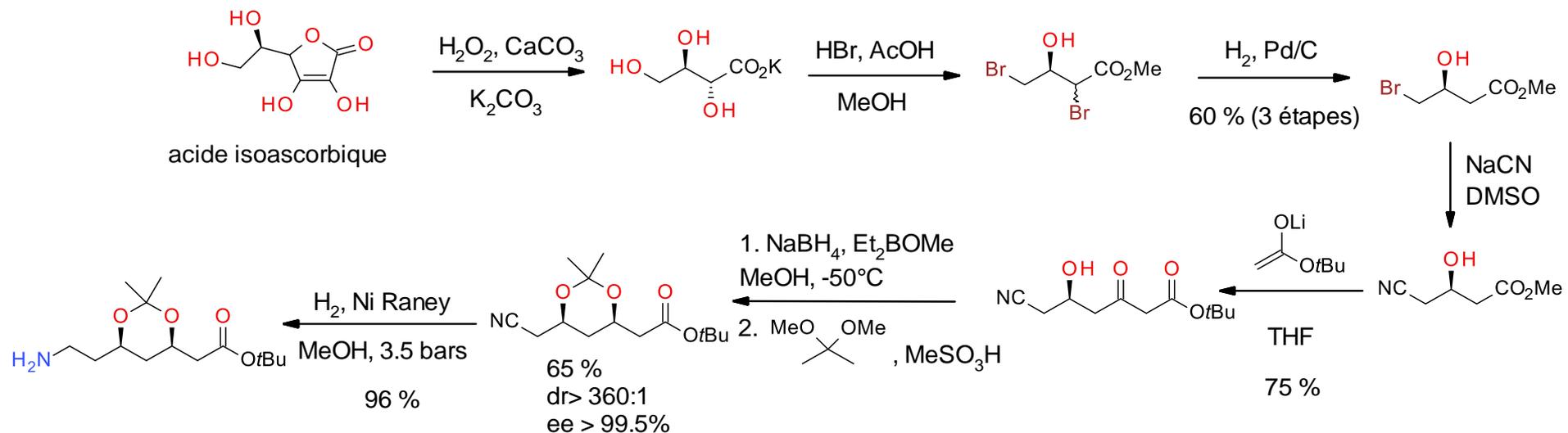
□ Synthèse énantiosélective de l'atorvastatine calcium (1)



□ Synthèse du précurseur de la réaction de Paal-Knorr 1

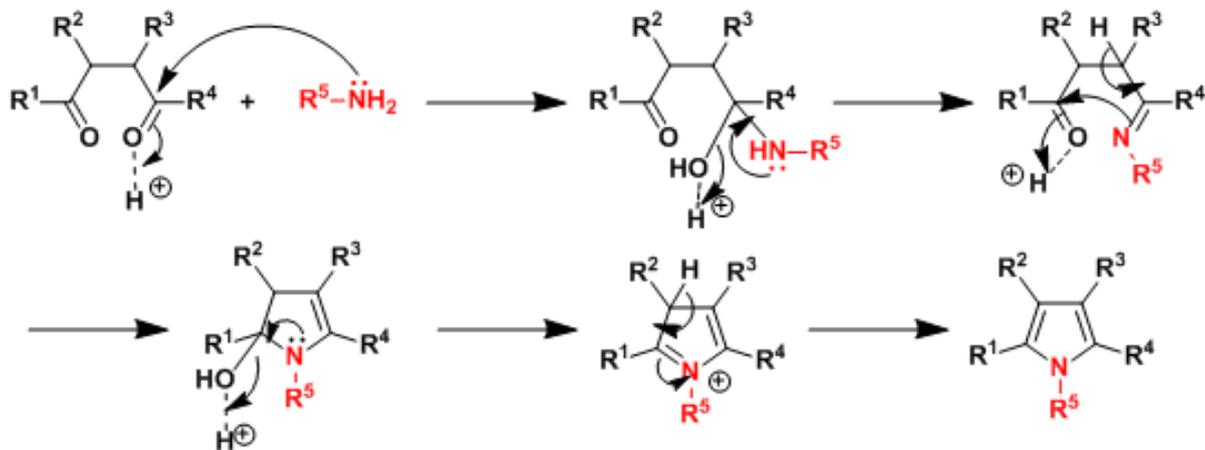
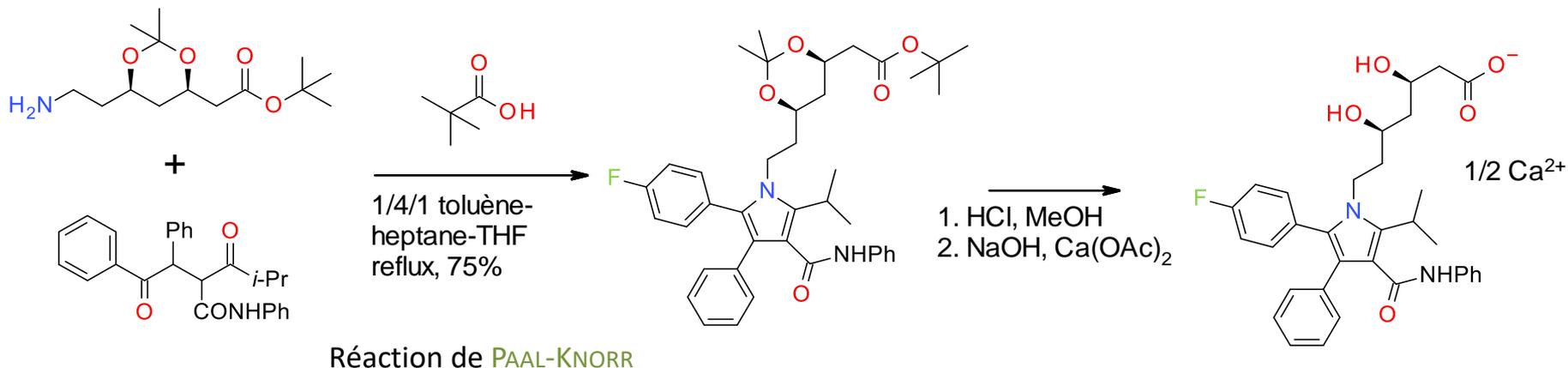


□ Synthèse du précurseur de la réaction de Paal-Knorr 2



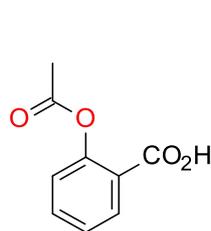
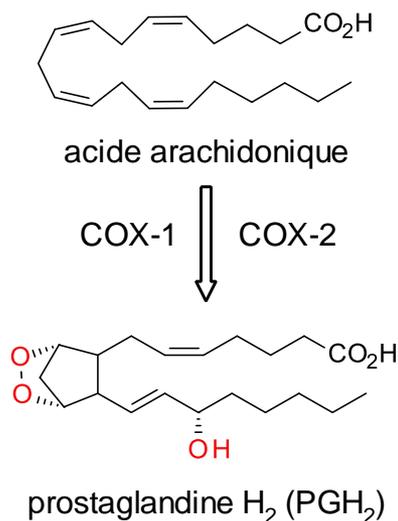
LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHÂÎONS INSATURÉS: PYRROLES

□ Synthèse énantiosélective de l'atorvastatine calcium (2)

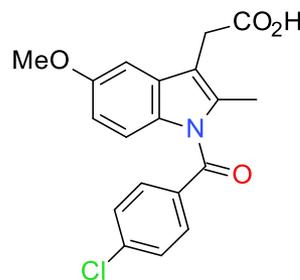


LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHÂÎONS INSATURÉS : PYRAZOLES

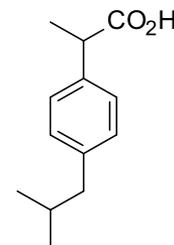
- Cascade de l'acide arachidonique
 - L'inhibition de la production de prostaglandines, en particulier PGG₂, PGH₂ et PGE₂, a été une approche fertile pour la découverte de médicaments anti-inflammatoires.



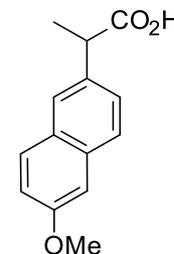
aspirine



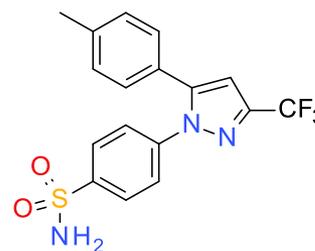
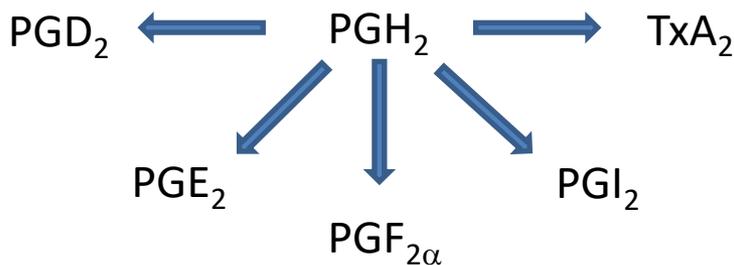
indométacine



ibuprofène



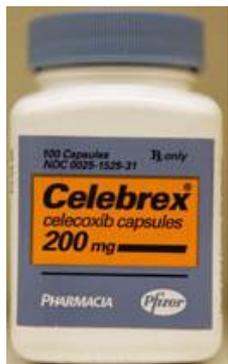
naproxène



célécoxib

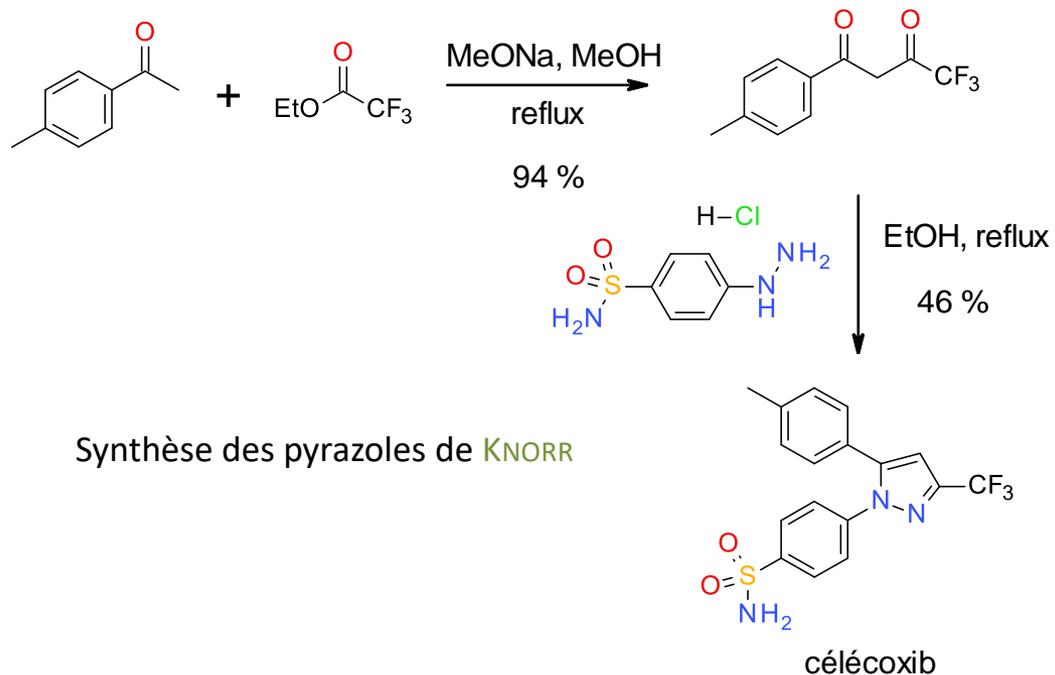
LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHAÎNONS INSATURÉS : PYRAZOLES

□ Synthèse du célécoxib



le célécoxib est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) de la famille des coxib (inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2).

➤ Traitement symptomatique d'affections rhumatismales (arthrose et polyarthrite rhumatoïde).



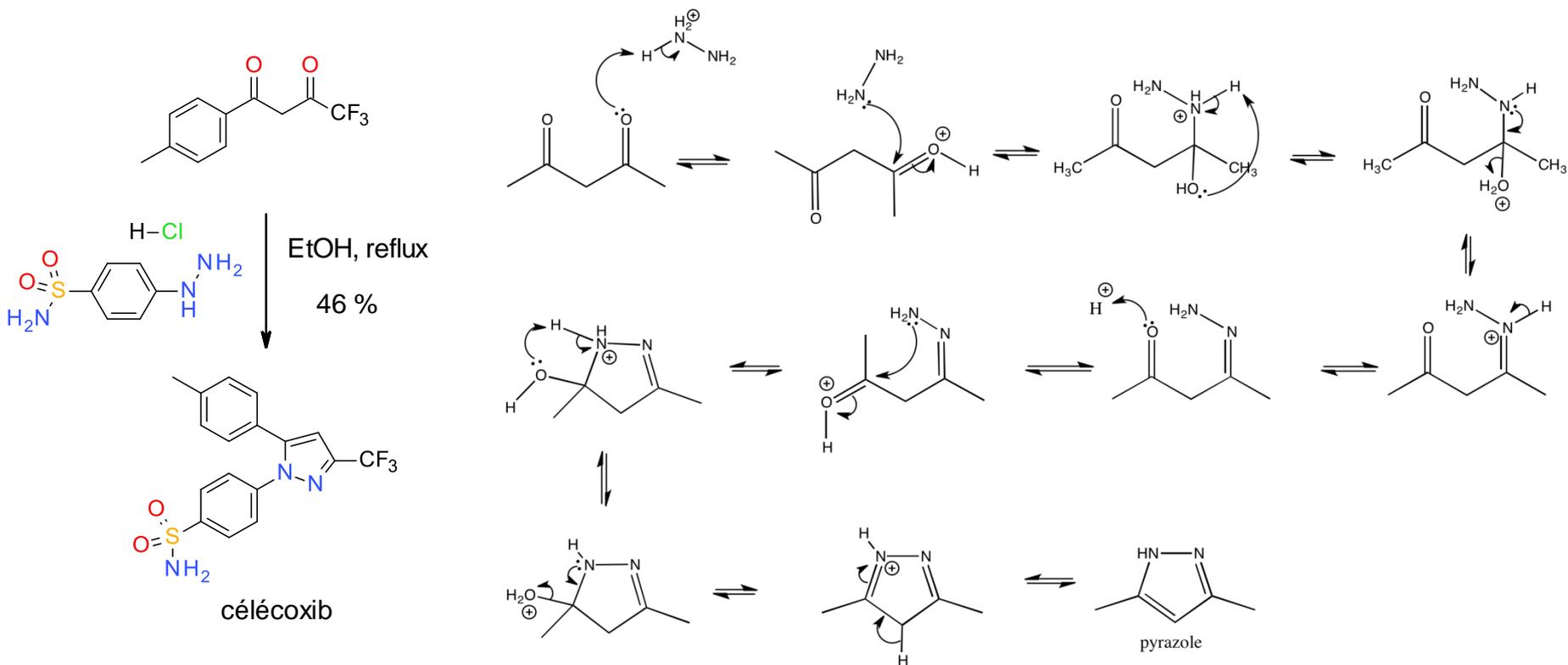
J. Med. Chem. **1997**, *40*, 1347-1365.

Knorr, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2597-2599.

LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHAÎONS INSATURÉS : PYRAZOLES

❑ Synthèse du célécoxib : mécanisme de formation du pyrazole

Synthèse des pyrazoles de KNORR



❑ Dans le cas du célécoxib, un mélange de régioisomères est obtenu.

J. Med. Chem. **1997**, *40*, 1347-1365.

Knorr, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2597-2599.

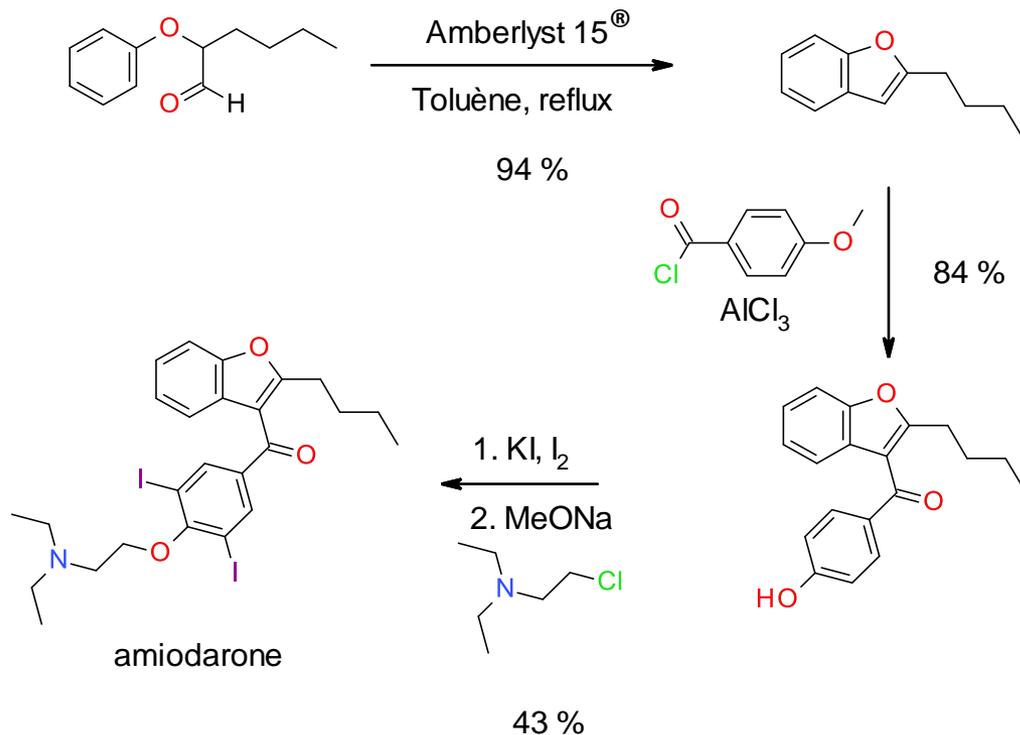
LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHAÎNONS INSATURÉS : BENZOFURANES

□ Synthèse de l'amiodarone



L'amiodarone est un médicament antiarythmique de classe III.

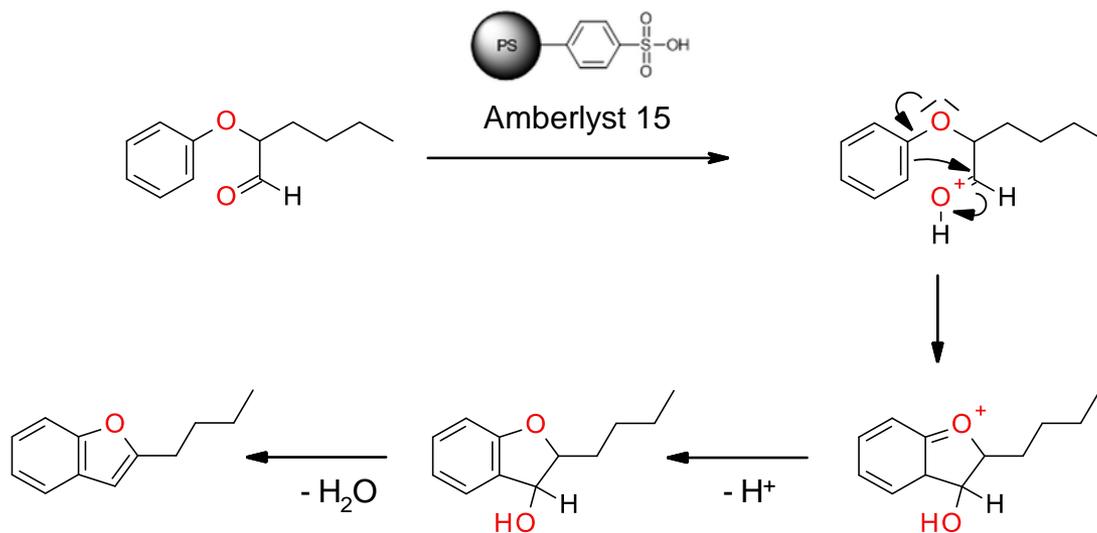
- Traitement de nombreux troubles du rythme cardiaque, notamment supraventriculaires et/ou dans un objectif antiangineux



Synth. Commun. 2005, 35, 2223.

LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHAÎONS INSATURÉS : BENZOFURANES

- Synthèse de l'amiodarone : mécanisme de formation du benzofurane



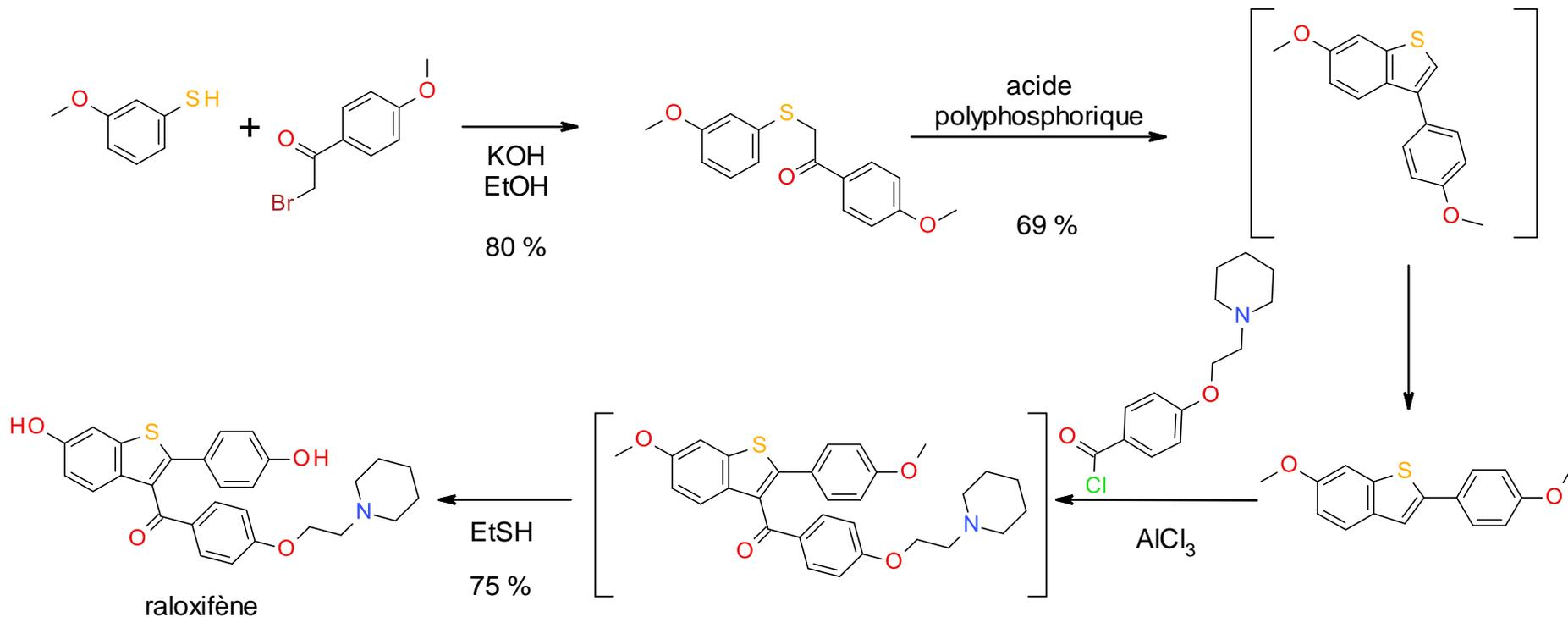
Synth. Commun. **2005**, *35*, 2223.

LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHAÎNONS INSATURÉS : BENZOTHIOPHENES

□ Synthèse du raloxifène

Le raloxifène (Evista) est un modulateur sélectif du récepteur à l'estrogène.

➤ Prévention de l'ostéoporose chez la femme ménopausée



J. Med. Chem. **1984**, *27*, 1057.

LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHÂÎONS INSATURÉS : THIAZOLES

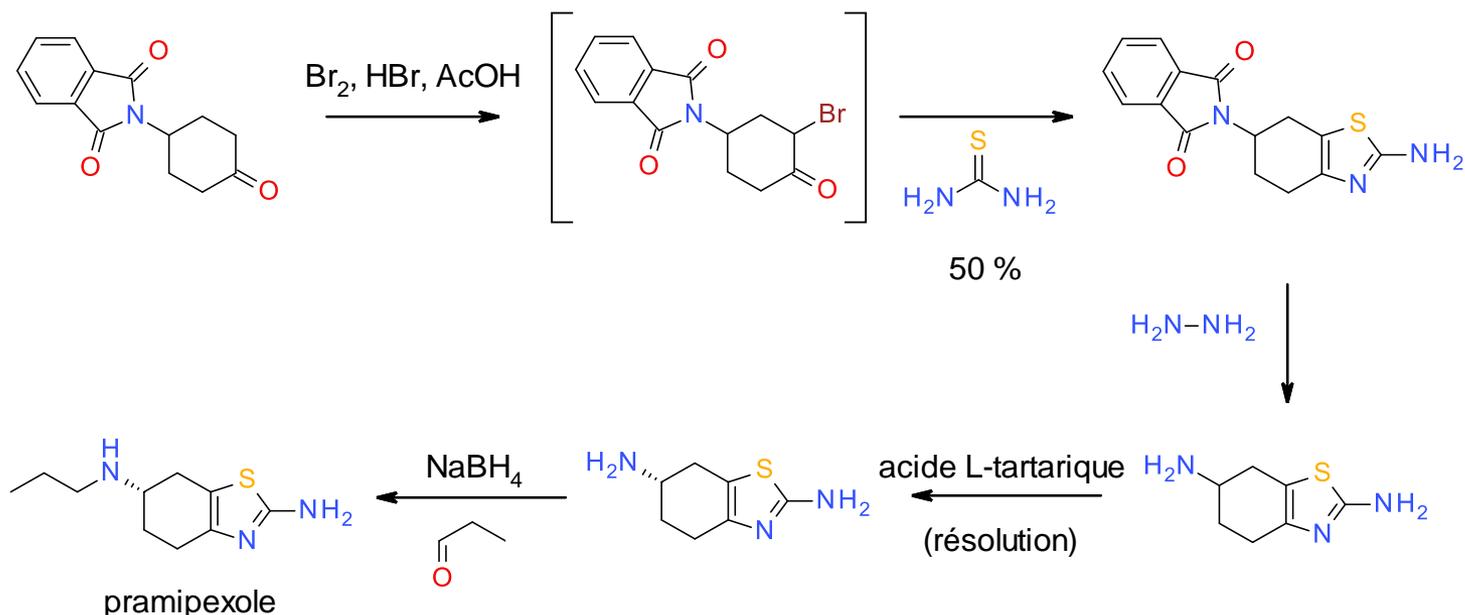
□ Synthèse du pramipexole

Le pramipexole (Sifrol) est un agoniste partiel ou complet des récepteurs à la dopamine D₂, D₃ et D₄.

- Traitement à un stade précoce la maladie de Parkinson et le syndrome des jambes sans repos



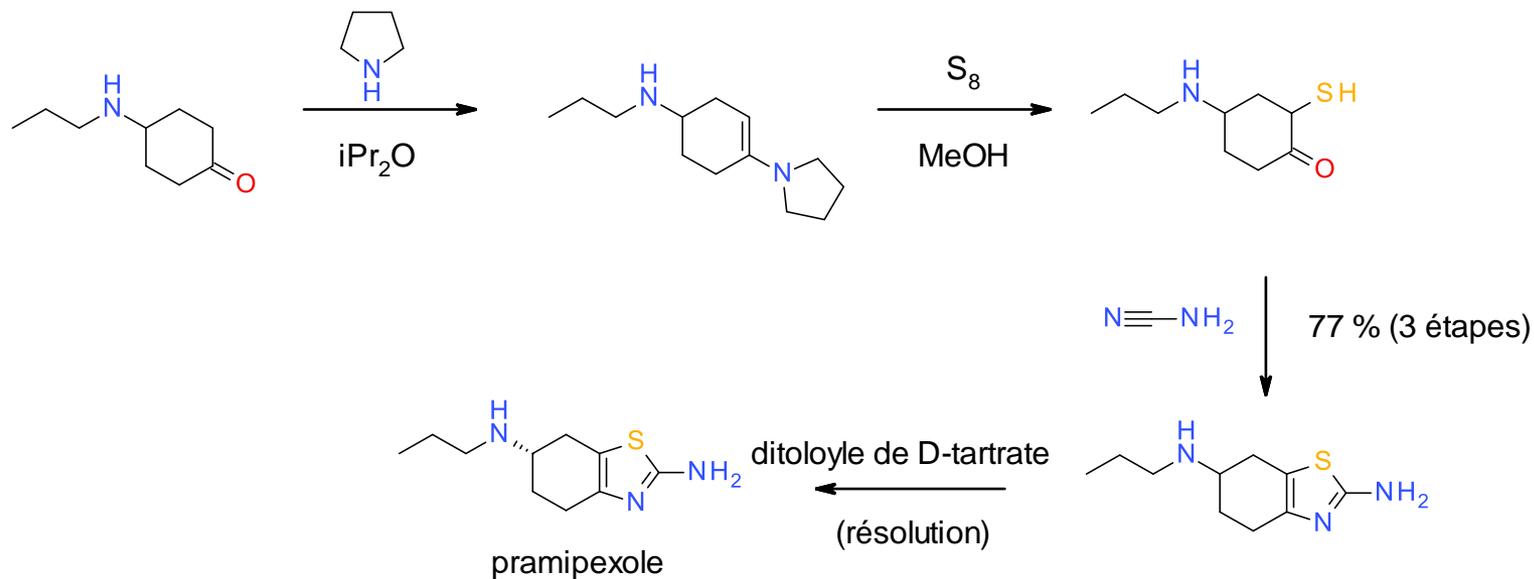
Synthèse des thiazoles de HANTZSCH



Eur. Patent 186087B1, 1986

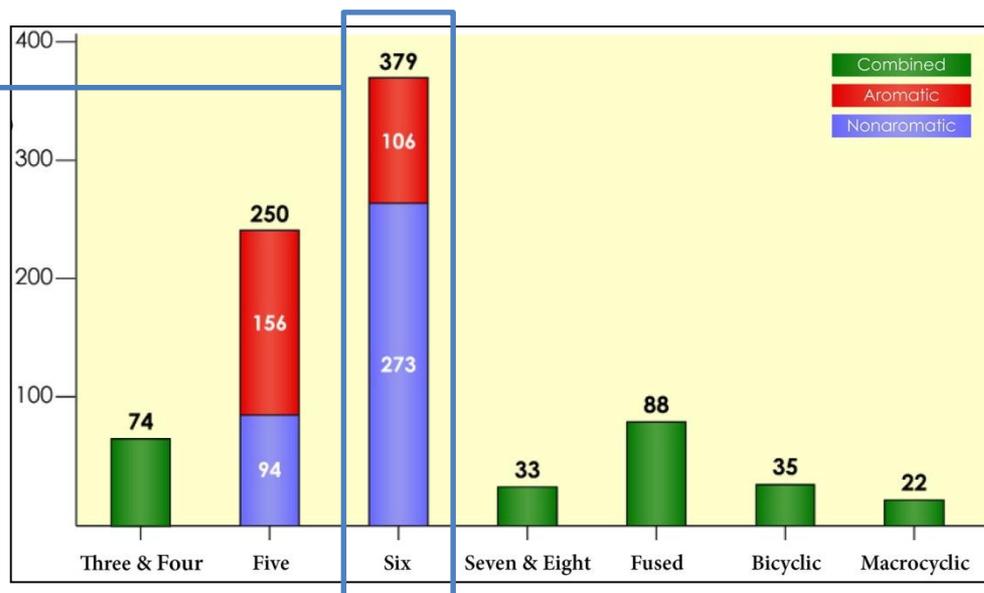
LES HÉTÉROCYCLES À 5 CHAÎNONS INSATURÉS : THIAZOLES

□ Synthèse alternative du pramipexole

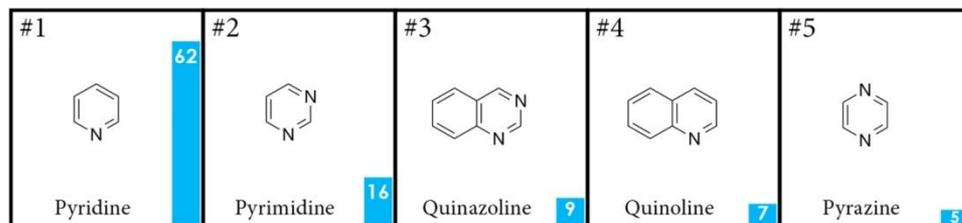


LES HÉTÉROCYCLES : TOP 25 DES HÉTÉROCYCLES AZOTÉS DANS LES MÉDICAMENTS APPROUVÉS PAR LA FDA

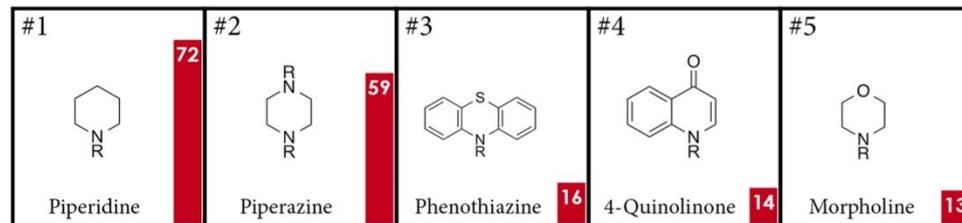
Les hétérocyces azotés à 6 chaînons



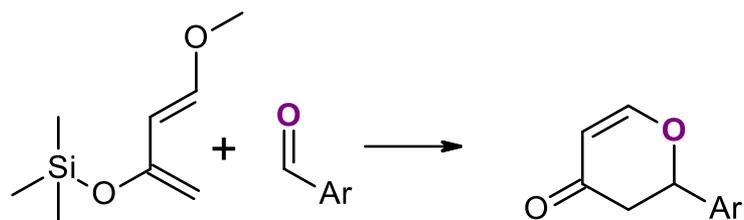
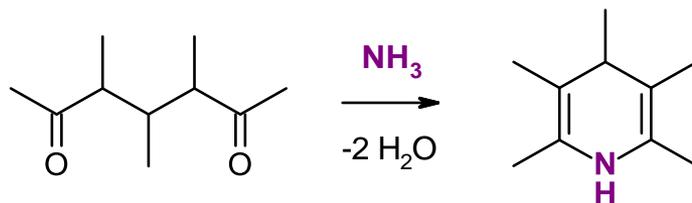
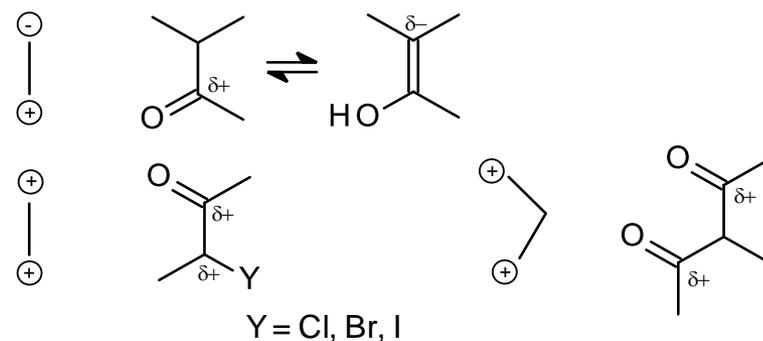
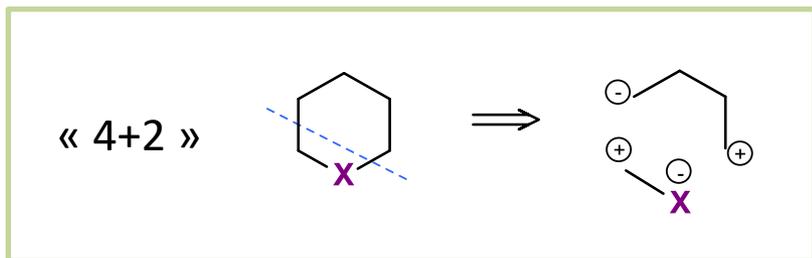
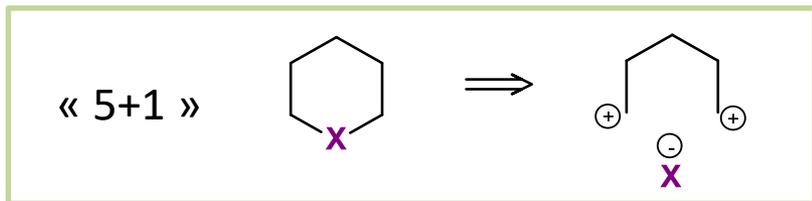
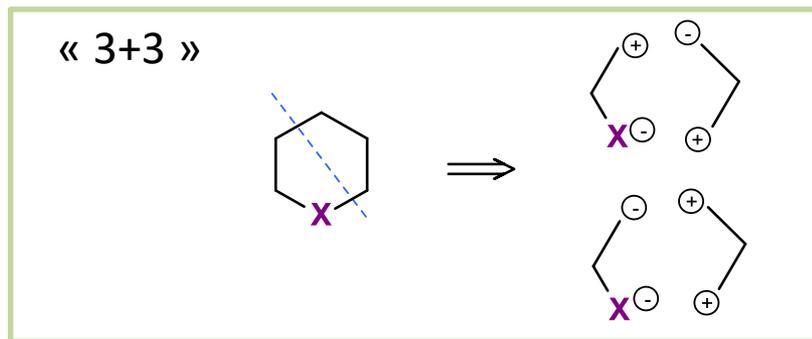
Top 5 des hétérocyces azotés à 6 chaînons aromatiques



Top 5 des hétérocyces azotés à 6 chaînons non-aromatiques

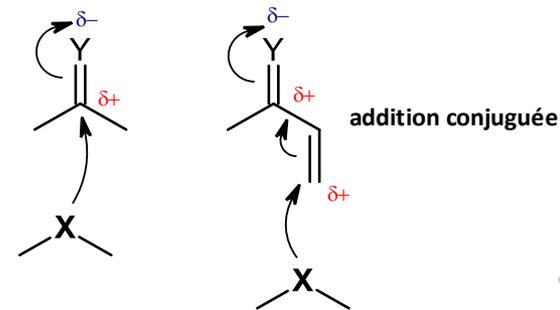


LES HÉTÉROCYCLES : STRATÉGIES DE SYNTHÈSE, LES CYCLES À 6



Les formations de cycles à 5 & 6 chaînons sont les plus faciles à réaliser.

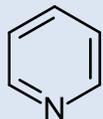
La formation de la liaison C-X (X = O, S, NR) nécessite la réaction d'un hétéroatome **nucléophile** avec un C **électrophile**.



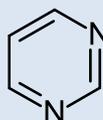
LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHÂÎONS

hétérocycles complètement
insaturés, aromatiques

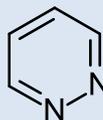
Pyridines



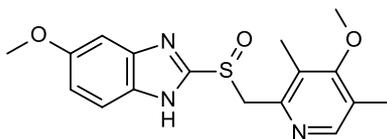
Pyrimidines



Pyridazines

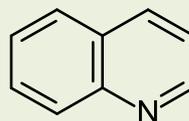


Oméprazole (MOPRAL)

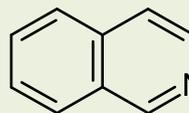


hétérocycles accolés
à un cycle benzénique

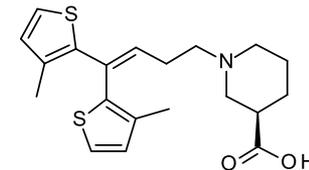
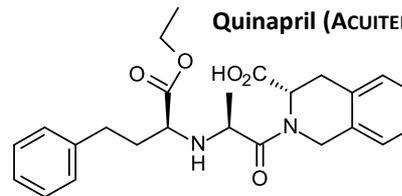
Quinoléines



Isoquinoléines



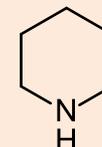
Quinapril (ACUITEL)



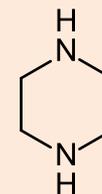
Tiagabine (GABITRIL)

hétérocycles saturés et
partiellement insaturés

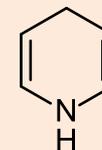
Pipéridines



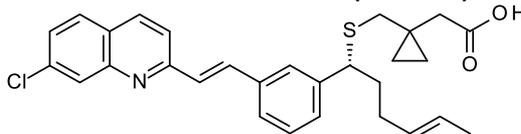
Pipérazines



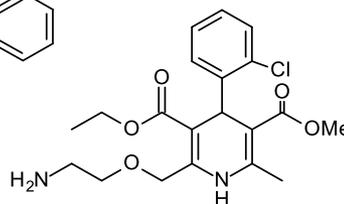
Dihydropyridines



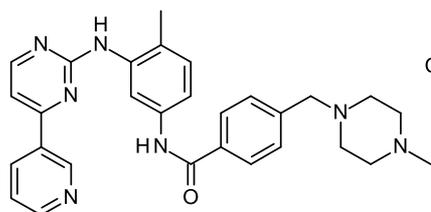
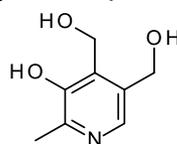
Montélukast (SINGULAIR)



Amlodipine (AMLOR)



Pyridoxine (VITAMINE B6)



Imatinib (GLIVEC)

Ref : « An Overview of the synthetic routes to the best selling drugs containing 6-membered heterocycles »
Beilstein J. Org. Chem., 2013, 9, 2265-2319, M. Baumann and I. R. Baxendale

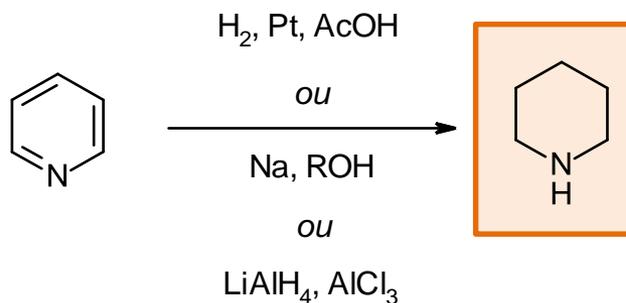
LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHAÎONS AROMATIQUES : PIPÉRIDINES

Il s'agit de l'un des hétérocyces le plus fréquemment rencontré dans les composés pharmaceutiques (souvent disubstitué en positions 1,2- ou 1,4-).

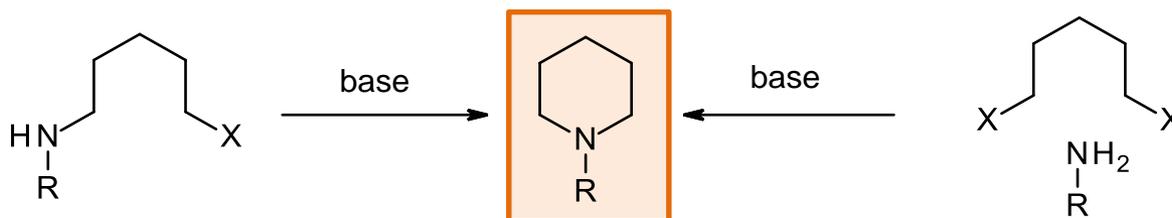
Il est utilisé comme linker ; permet d'améliorer les propriétés pharmacocinétiques de la molécule (ex : augmentation de la solubilité dans les conditions physiologiques) et peut faire partie intégrale du pharmacophore.

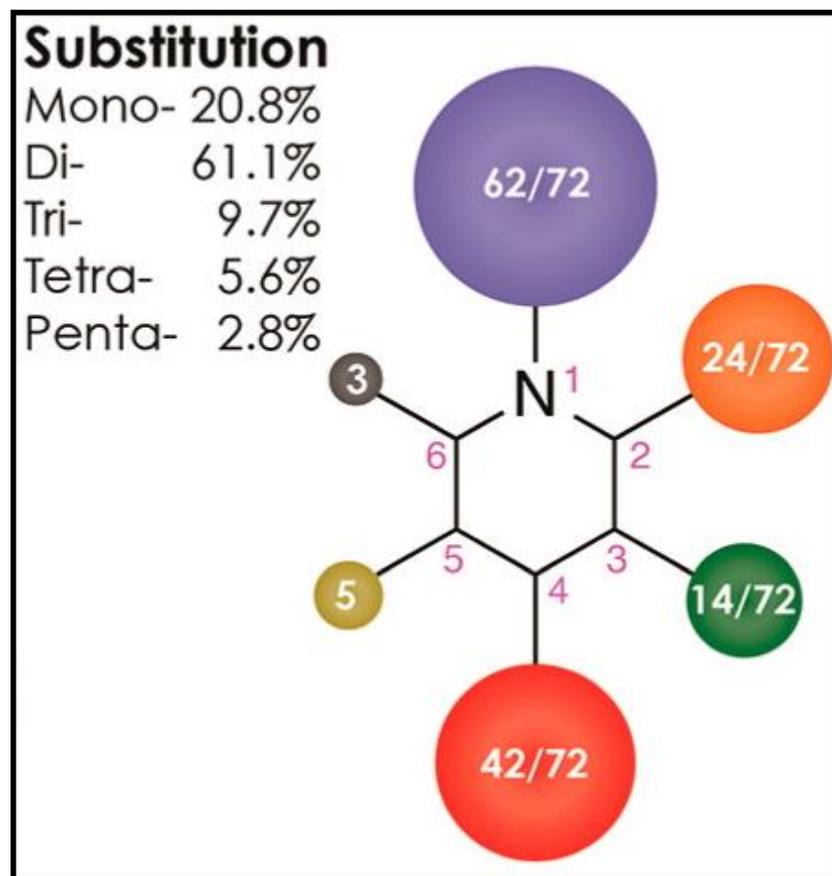
⇒ Méthodes classiques de préparation des pipéridines :

Réduction de pyridines



Cyclisation en milieu basique

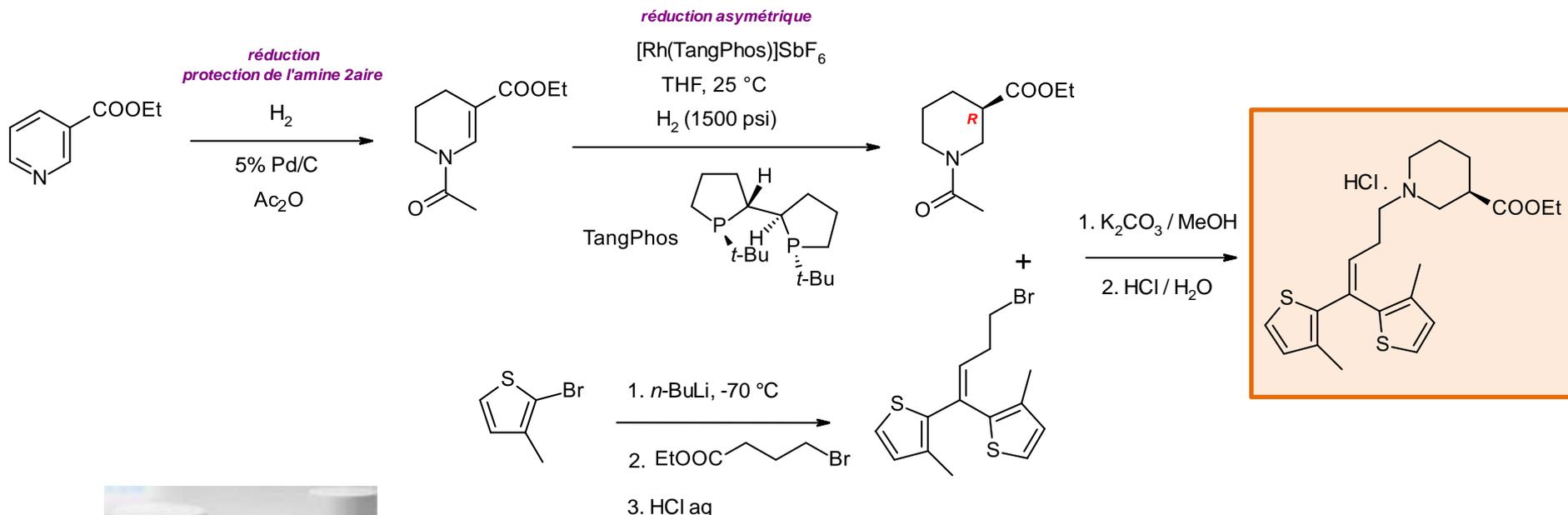




LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHAÎONS AROMATIQUES : PIPÉRIDINES

Ex : synthèse de la Tiagabine (GABITRIL) :

→ dans ce cas, le noyau pipéridine fait partie intégrale du pharmacophore



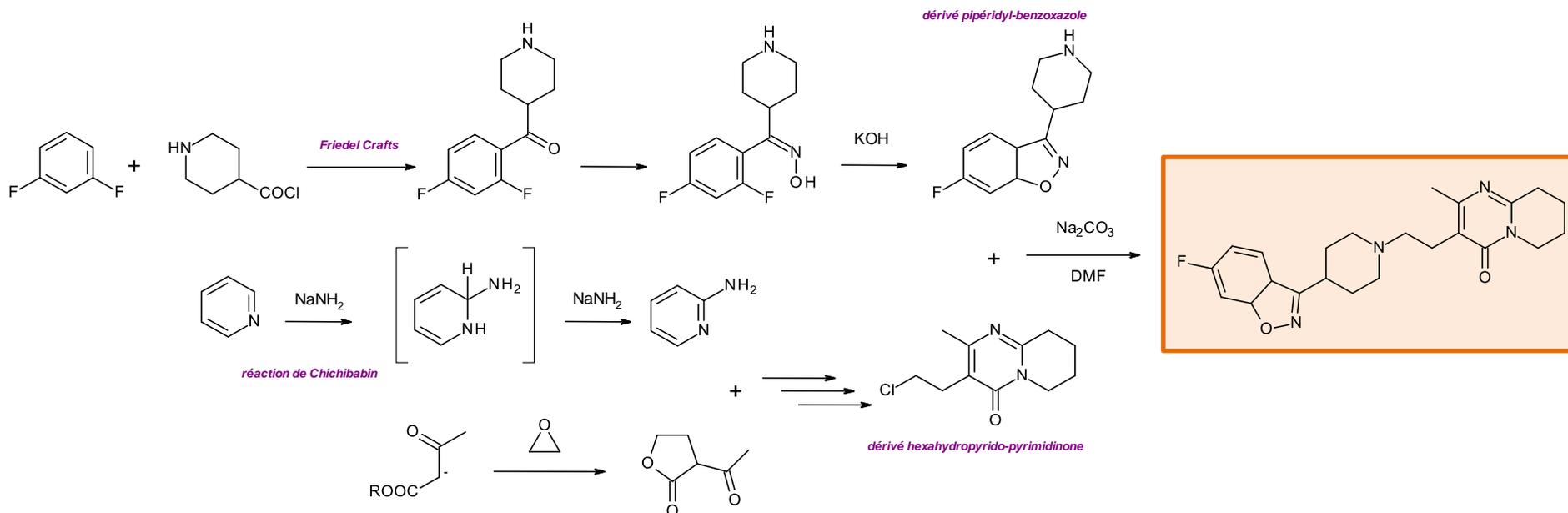
Inhibiteur puissant et sélectif du captage du GABA, à la fois neuronal et glial. L'administration de tiagabine entraîne une augmentation de la concentration de GABA intra cérébral, principal neurotransmetteur inhibiteur.

➤ Traitement des crises épileptiques

LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHÂÎONS AROMATIQUES : PIPÉRIDINES

Ex : synthèse de la Risperidone (RISPERDAL) :

→ dans ce cas, le noyau pipéridine est utilisé comme linker

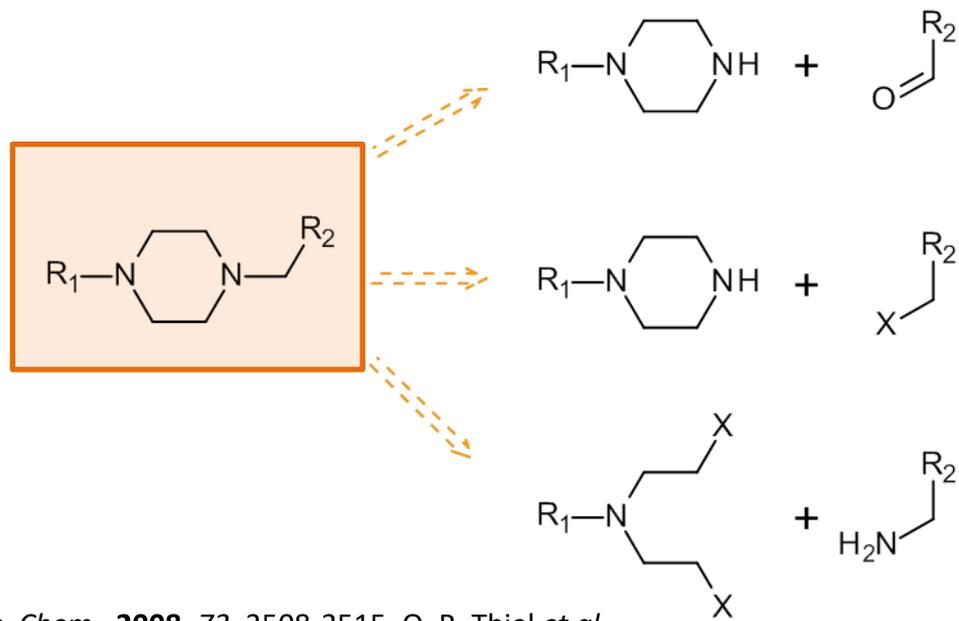


Ce médicament est un neuroleptique dit « atypique ». Certains de ses effets indésirables sont moins marqués que ceux des neuroleptiques classiques. Il a des propriétés antipsychotiques.

- Schizophrénie et autres psychoses
- Troubles bipolaires

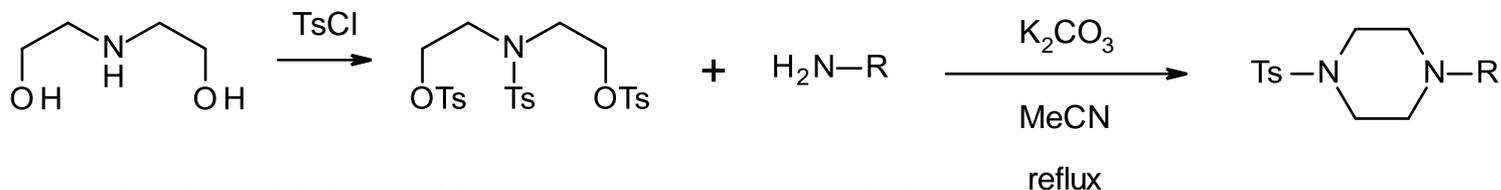
LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHAÎONS AROMATIQUES : PIPÉRAZINES

⇒ Analyse rétrosynthétique : voies d'accès aux pipérazines dissymétriques

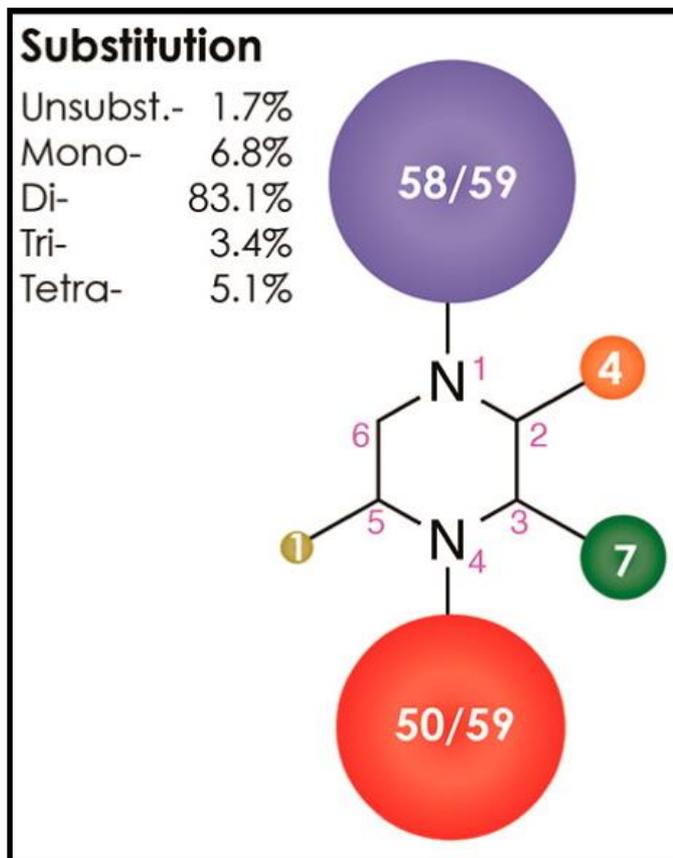


Ref : *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 3508-3515, O. R. Thiel *et al.*

⇒ Synthèse de *N*-hétéroalkyl-*N'*-tosylpipérazines : cyclisation « one-step »

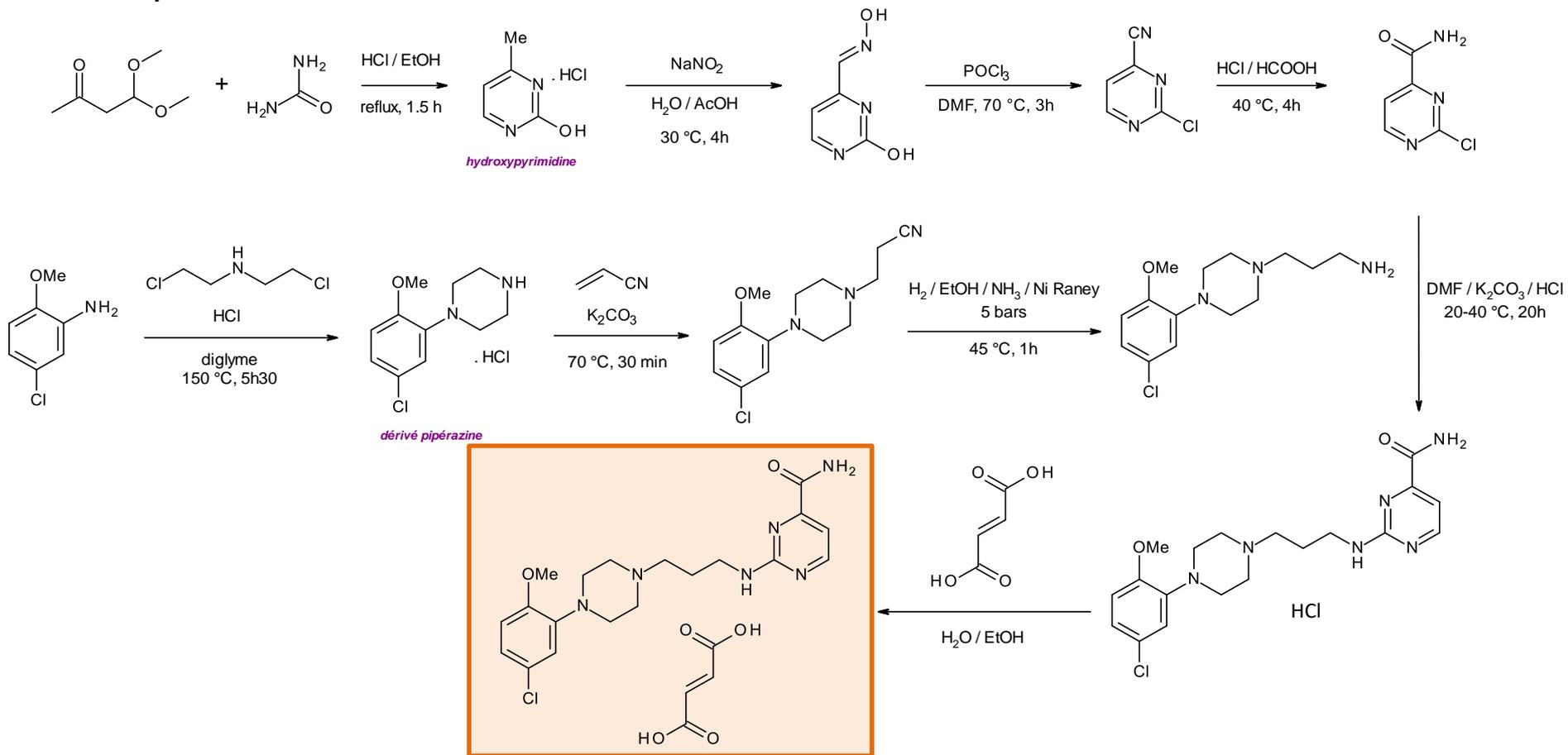


Ref : *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 7506-7511, J. Huang, W. Xu, H. Xie, S. Li



LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHÂÎONS AROMATIQUES : PIPÉRAZINES

Ex : synthèse du SL89.0591-08



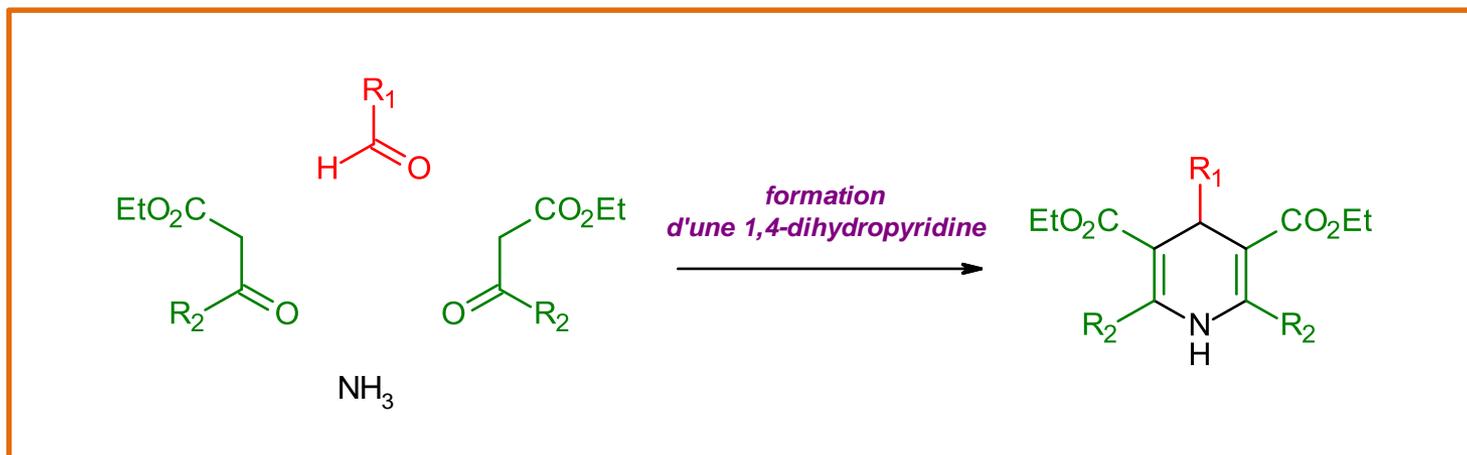
Antagoniste sélectif de l'alpha(1)-adrénorécepteur
➤ Traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate

⇒ **Condensation de HANTZSCH** : synthèse de 1,4-dihydropyridines symétriques

Il s'agit de la méthode classique (1882) pour préparer les 1,4-dihydropyridines.

Cette synthèse nécessite :

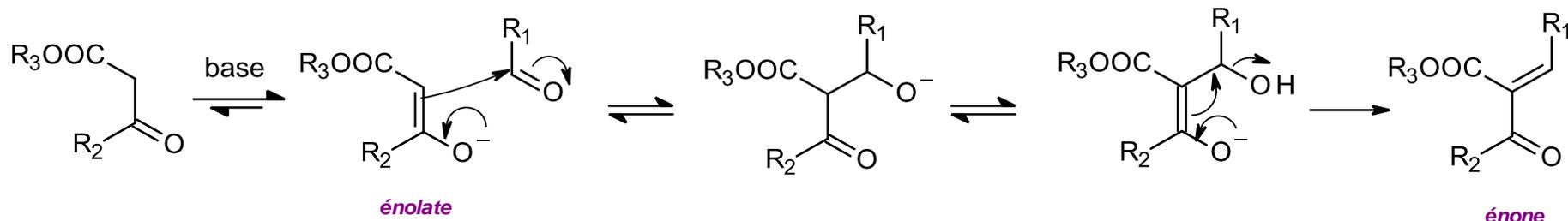
- 2 moles de composé 1,3-dicarbonylé
- 1 mole d'aldéhyde
- 1 mole d'ammoniac



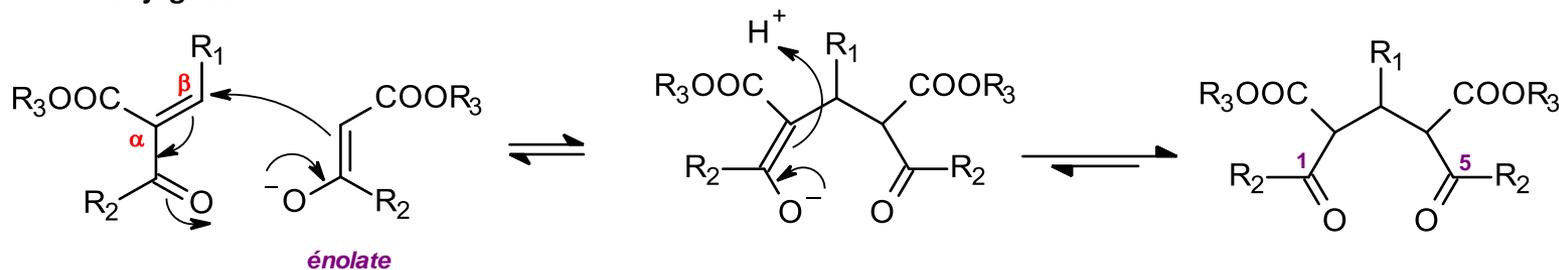
LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHAÎONS PARTIELLEMENT INSATURÉS : DIHYDROPYRIDINES

⇒ Condensation de HANTZSCH : synthèse de 1,4-dihydropyridines symétriques

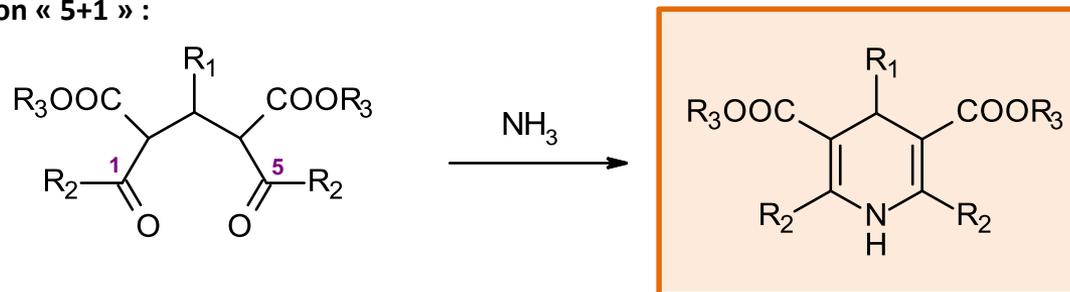
Condensation aldolique :



Addition conjuguée :



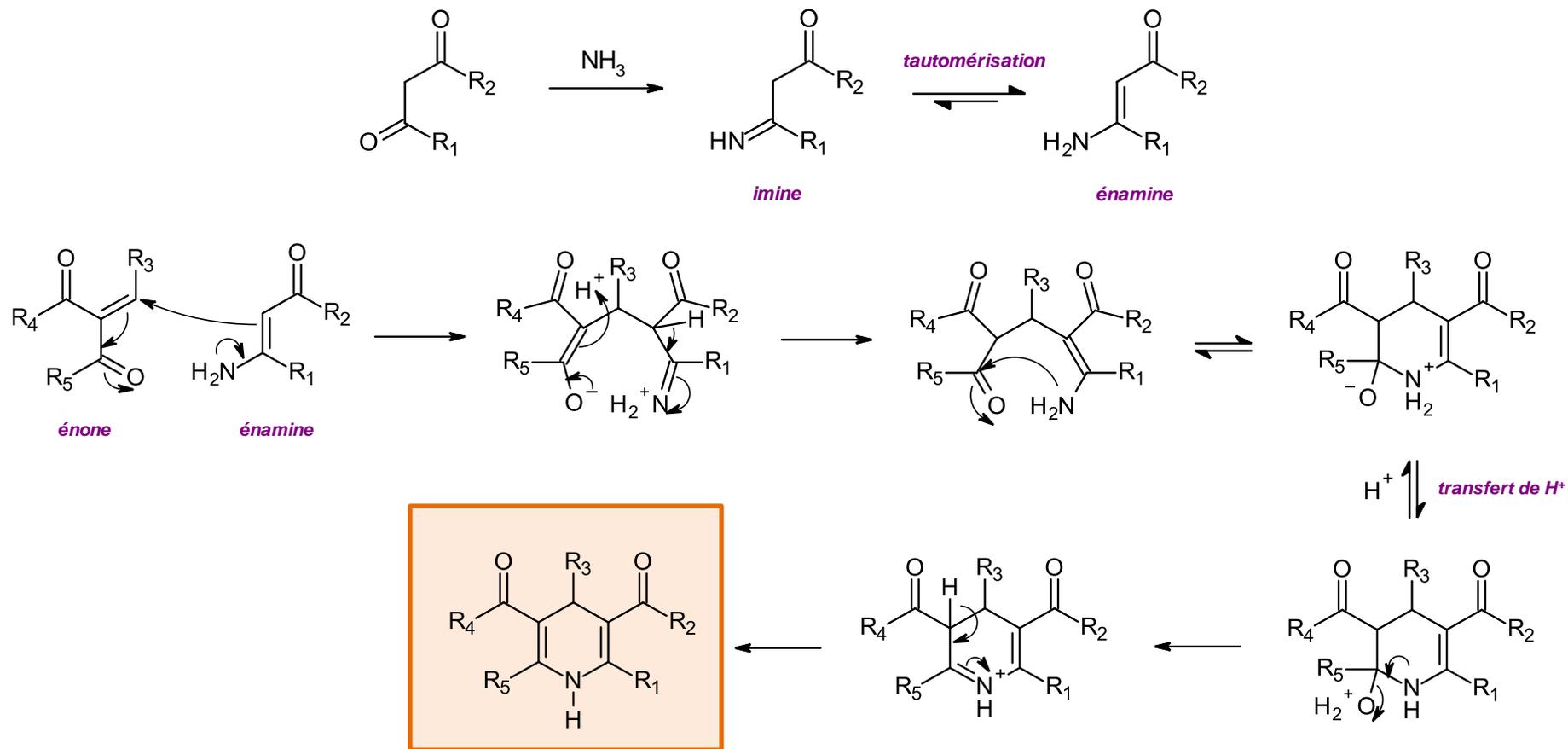
Cyclisation « 5+1 » :



LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHAÎNONS PARTIELLEMENT INSATURÉS : DIHYDROPYRIDINES

⇒ Condensation de HANTZSCH : synthèse de 1,4-dihydropyridines dissymétriques

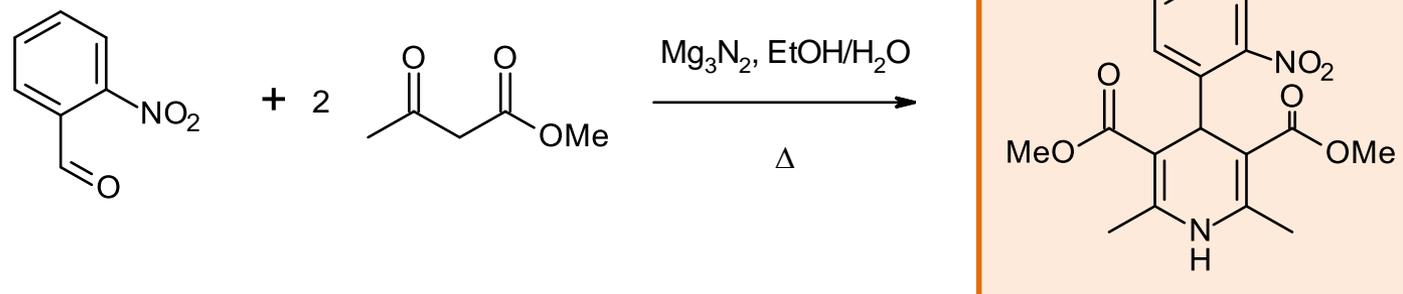
Via une addition conjuguée entre une énamine et une énone



LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHAÎONS PARTIELLEMENT INSATURÉS : DIHYDROPYRIDINES

Ex : synthèse de la Nifédipine (ADALAT)

→ condensation du 2-nitrobenzaldéhyde avec le méthyl acétoacétate en présence d'une source d'ammoniac



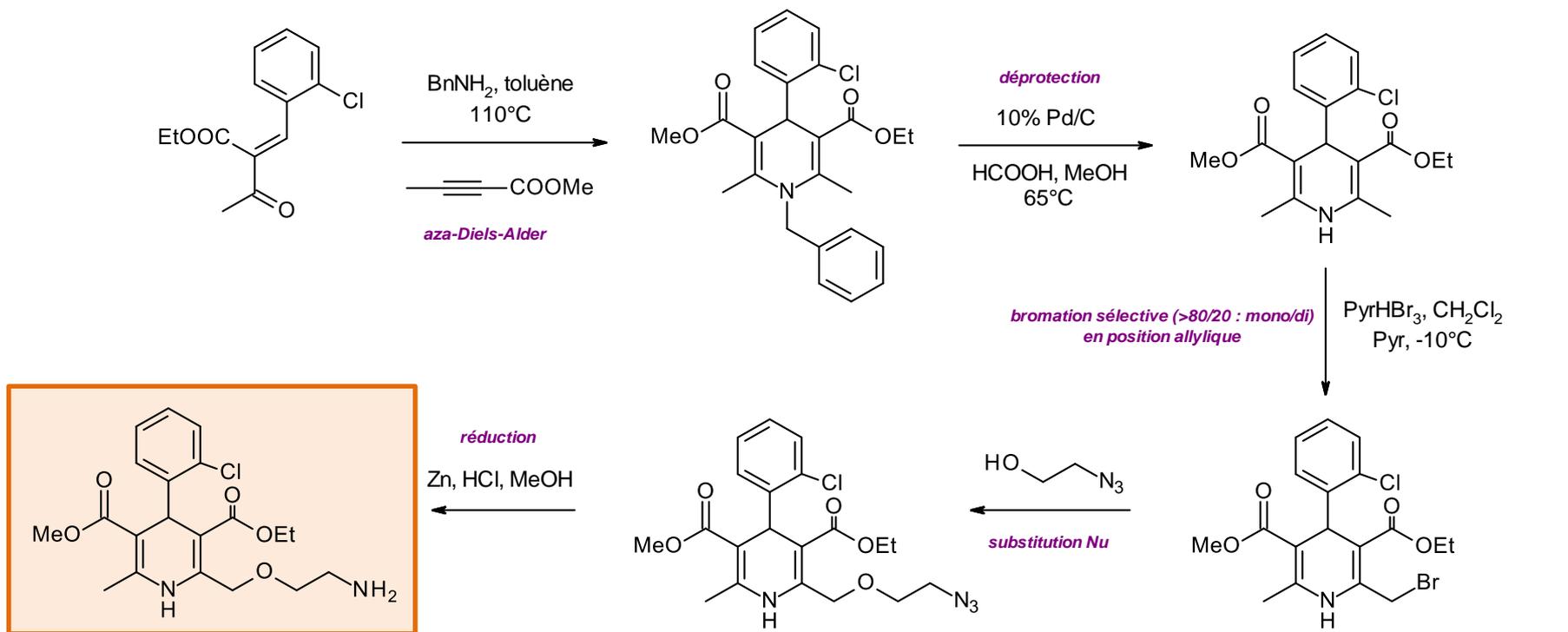
Ce médicament appartient à la famille des inhibiteurs calciques. Il agit en relâchant les vaisseaux sanguins. Il dilate également les artères coronaires, ce qui assure une augmentation des apports en oxygène au cœur.

- Angine de poitrine
- Hypertension artérielle



LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHAÎNONS PARTIELLEMENT INSATURÉS : DIHYDROPYRIDINES

Ex : synthèse de l'Amlodipine (AMLOR) -2



Synthesis, **1984**, 617
TL, **1988**, 29, 6835-6838



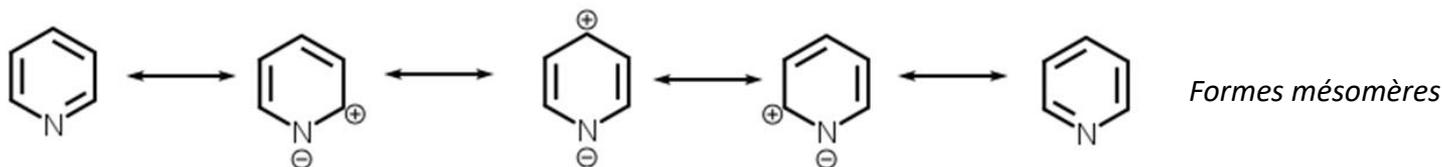
LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHÂÎONS SATURÉS : PYRIDINES

La pyridine est isoélectronique avec le benzène.

Le doublet non liant de l'azote n'est pas engagé dans l'aromaticité.

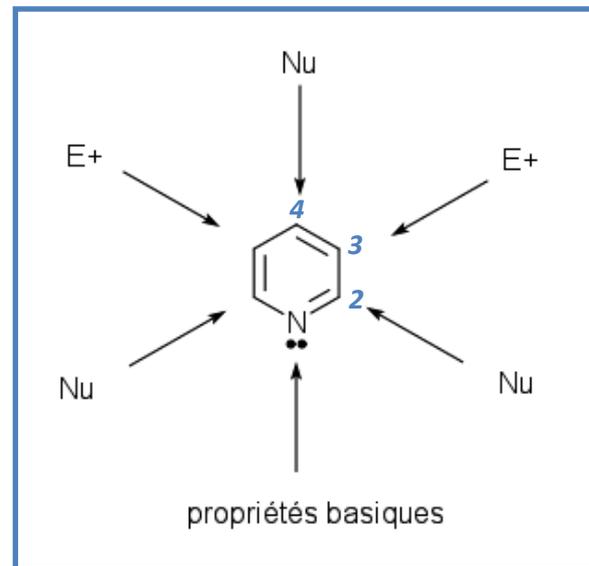
Base faible ; $pK_a \sim 5.2$ dans H_2O

Du fait de l'appauvrissement en électrons π par l'azote, les réactions de **SEAr** sont **plus difficiles** qu'avec le benzène, mais les **SNAr** sont **plus faciles**.

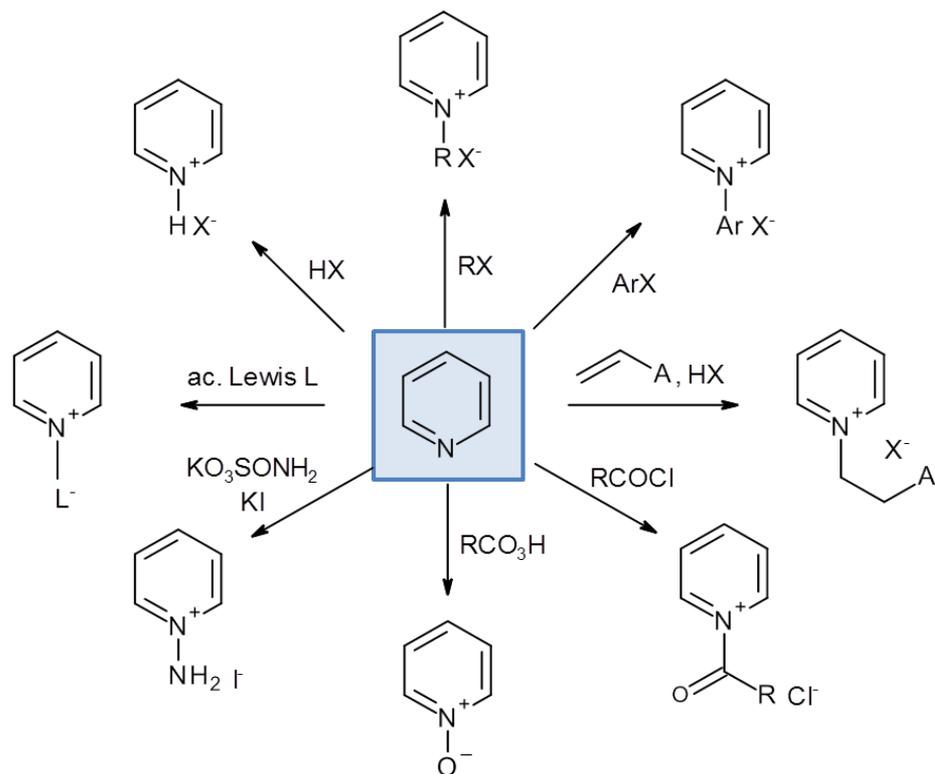


La **SEAr** : elle demande en général des conditions drastiques pour avoir lieu. Elle s'effectue régiosélectivement en position **3**. Elle est facilitée si des groupements électrodonneurs sont présents.

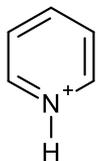
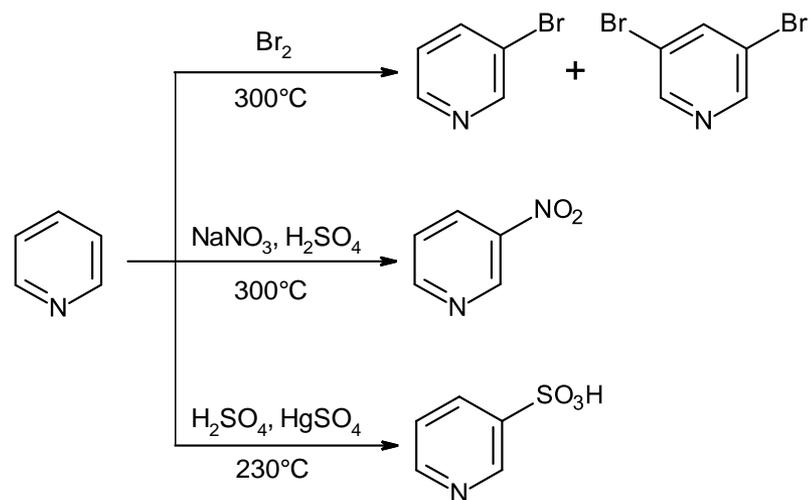
La **SNAr** : les nucléophiles s'additionnent préférentiellement sur les carbones en position **2** et **4**, puis le groupement partant est éliminé. Avec les nucléophiles durs, parfois même sans groupement partant, il y a substitution nucléophile.



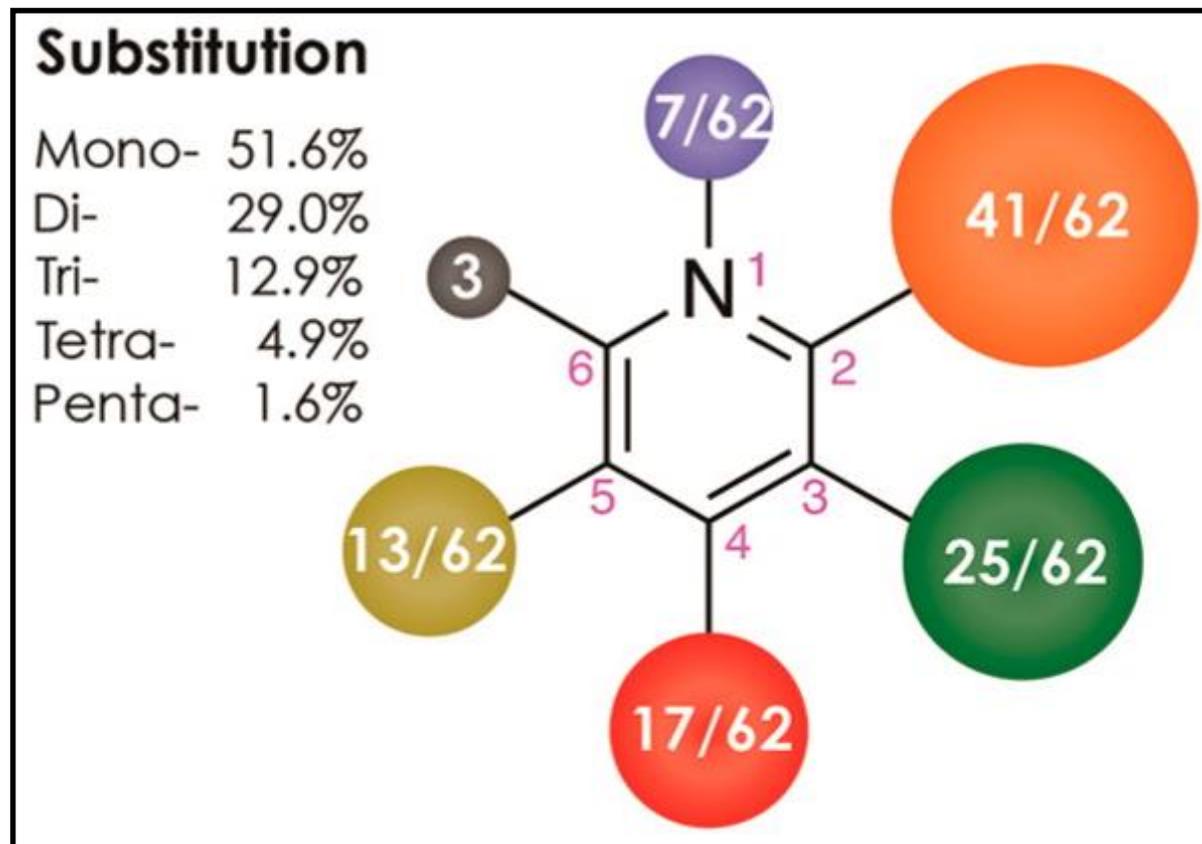
Réactions avec les réactifs électrophiles : N substitution >> C substitution



Réactions difficiles et lentes, conditions réactionnelles drastiques
Remarque : en général, les réactions de Friedel-Crafts ne sont pas possibles sur le noyau pyridine.



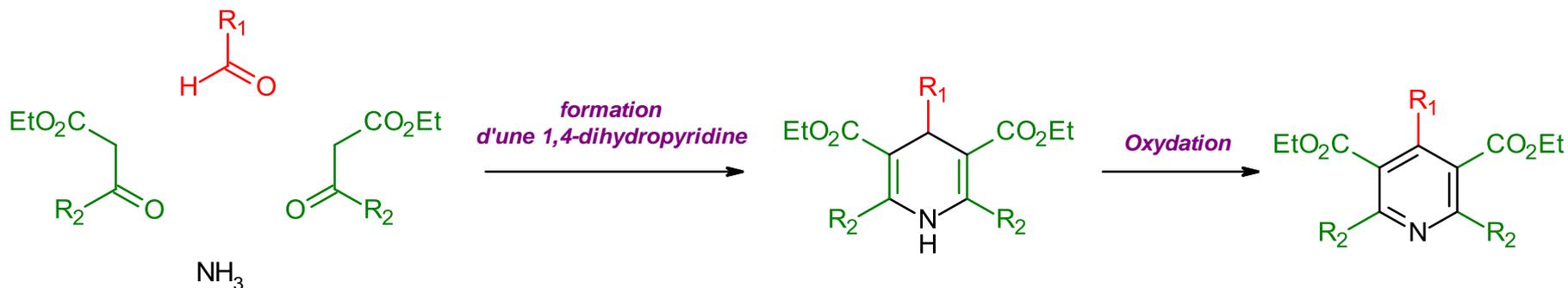
L'ion pyridinium : l'effet de la charge portée par l'azote affecte les atomes du cycle et plus particulièrement ceux situés en α et γ de N. Cela facilite les réactions avec les réactifs nucléophiles et rend très difficile les réactions avec les réactifs électrophiles.



LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHAÎNONS SATURÉS : PYRIDINES

⇒ Condensation de HANTZSCH :

une 1,4-dihydropyridine est d'abord formée puis oxydée pour donner la pyridine correspondante

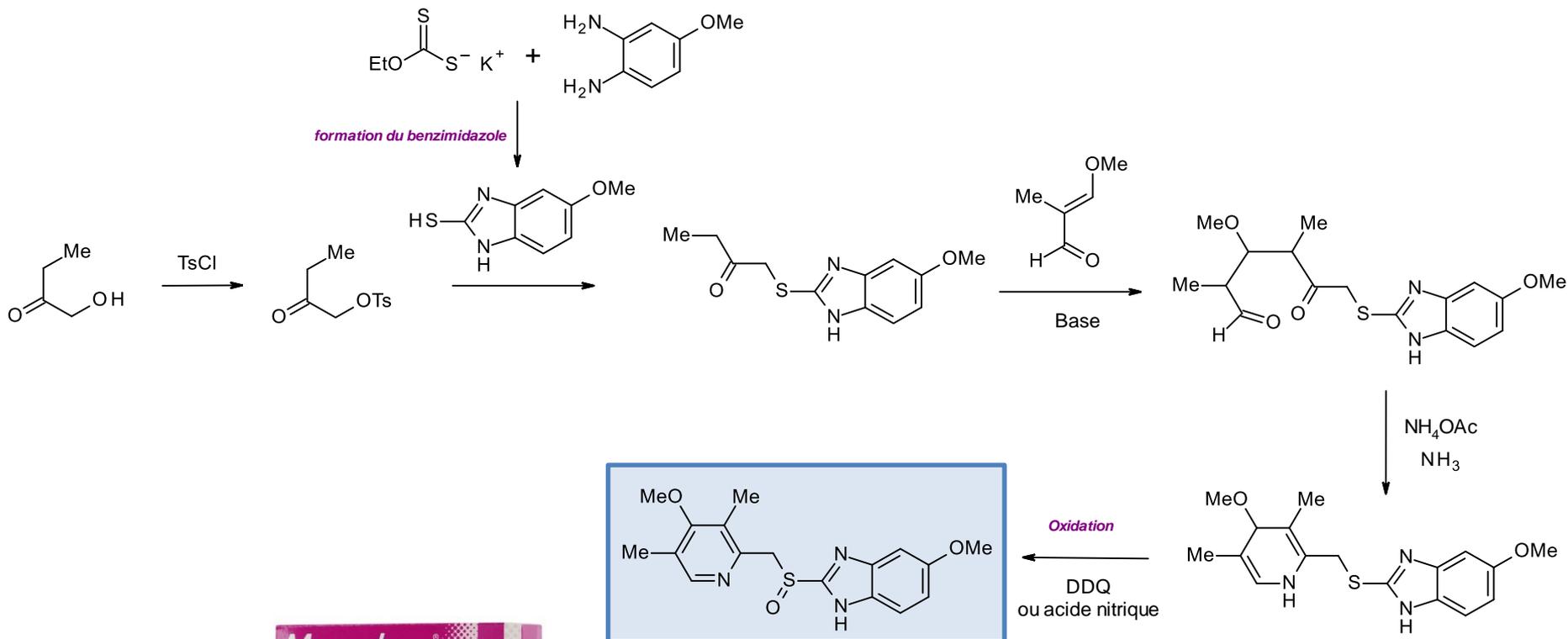


Oxydants fréquemment utilisés :

- acide nitrique HNO₃
- acide nitreux HNO₂
- Montmorillonite
- Quinones (DDQ)
- oxydants métalliques ; Cu(NO₃)₂, MnO₂, FeCl₃

LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHAÎNONS SATURÉS : PYRIDINES

Ex : synthèse de l'Oméprazole (MOPRAL) - 1 : passage par une 1,4-dihydropyridine

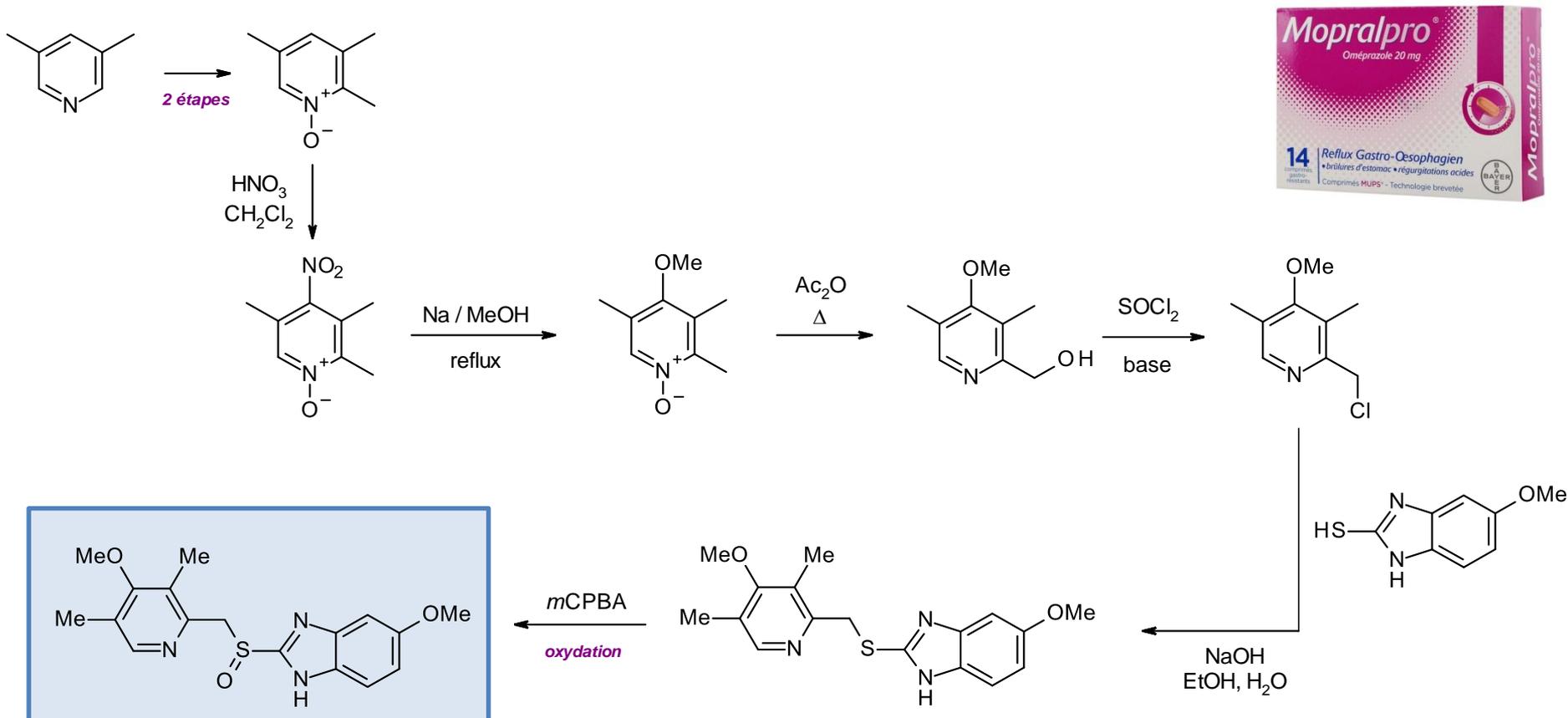


Ce médicament appartient à la famille des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Il diminue la sécrétion des acides gastriques et permet ainsi de combattre les troubles liés à l'acidité de l'estomac.

- Brûlures d'estomac et RGO (reflux gastro-œsophagien)

LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHAÎNONS SATURÉS : PYRIDINES

Ex : synthèse de l'Oméprazole (MOPRAL) - 2 : utilisation d'un précurseur pyridine commercial



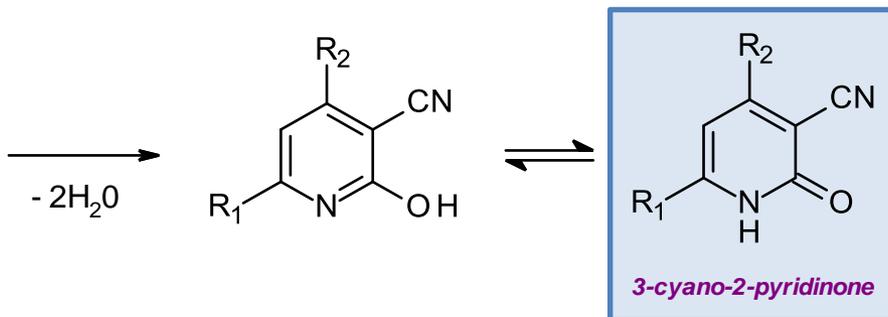
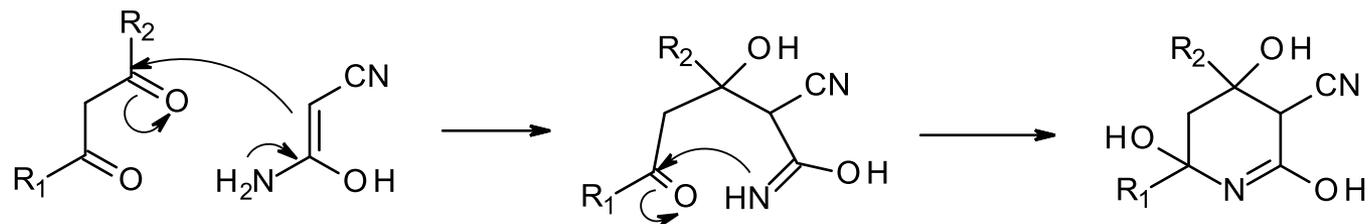
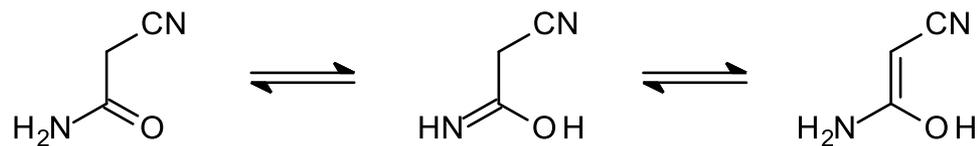
LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHAÎNONS SATURÉS : PYRIDINES

⇒ Synthèse de GUARESCHI-THORPE :

condensation de cyanoacétamide avec un composé 1,3-dicarbonylé

→ formation d'une 3-cyano-2-pyridone substituée

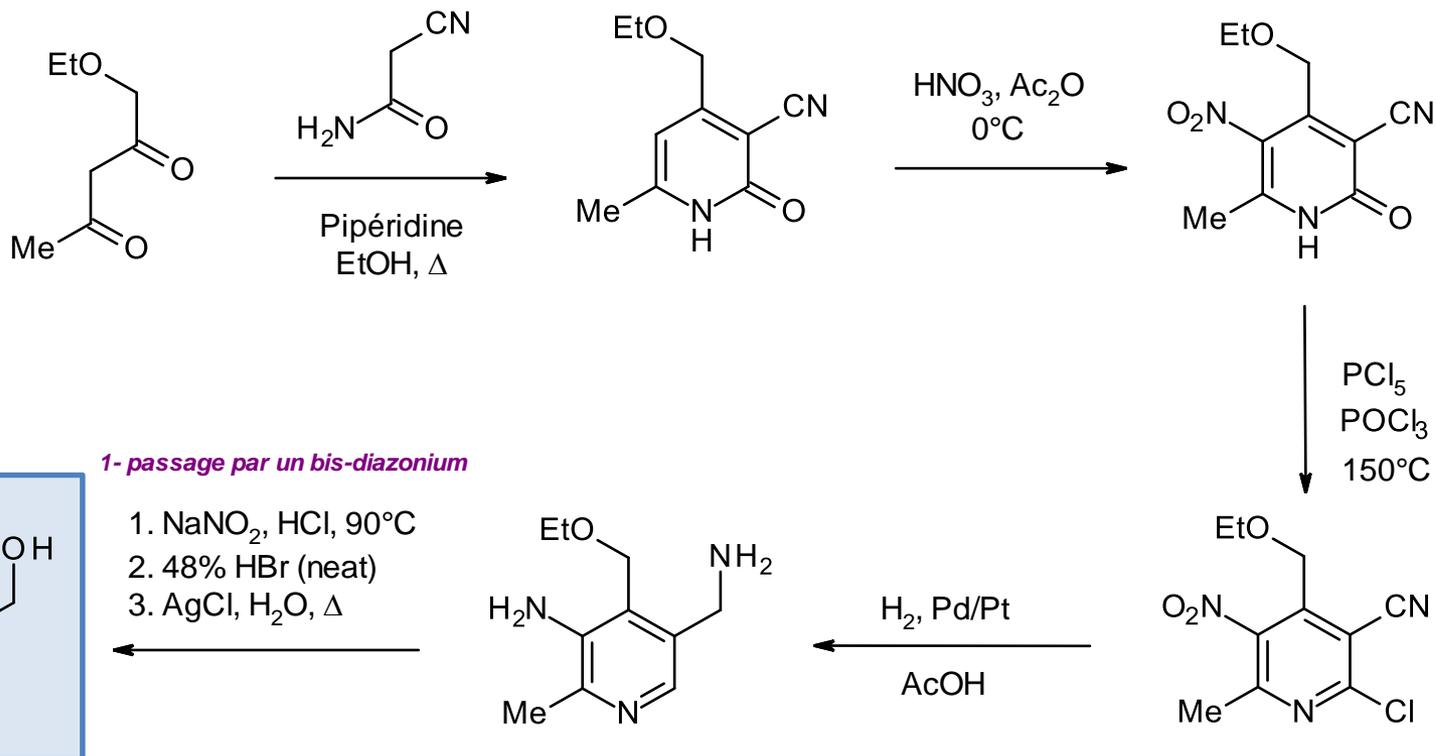
3 formes tautomères en équilibre



⇒ Cette méthode est la plus utilisée car elle permet la préparation de pyridines dissymétriques variées à partir de composés d'accès faciles

LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHAÎNONS SATURÉS : PYRIDINES

Ex : synthèse de la Pyridoxine (VITAMINE B6)



Substance essentielle à notre métabolisme, non produite par notre organisme.
Vitamine hydrosoluble, rapidement éliminée dans les urines.

Apports journaliers recommandés : 1,4mg

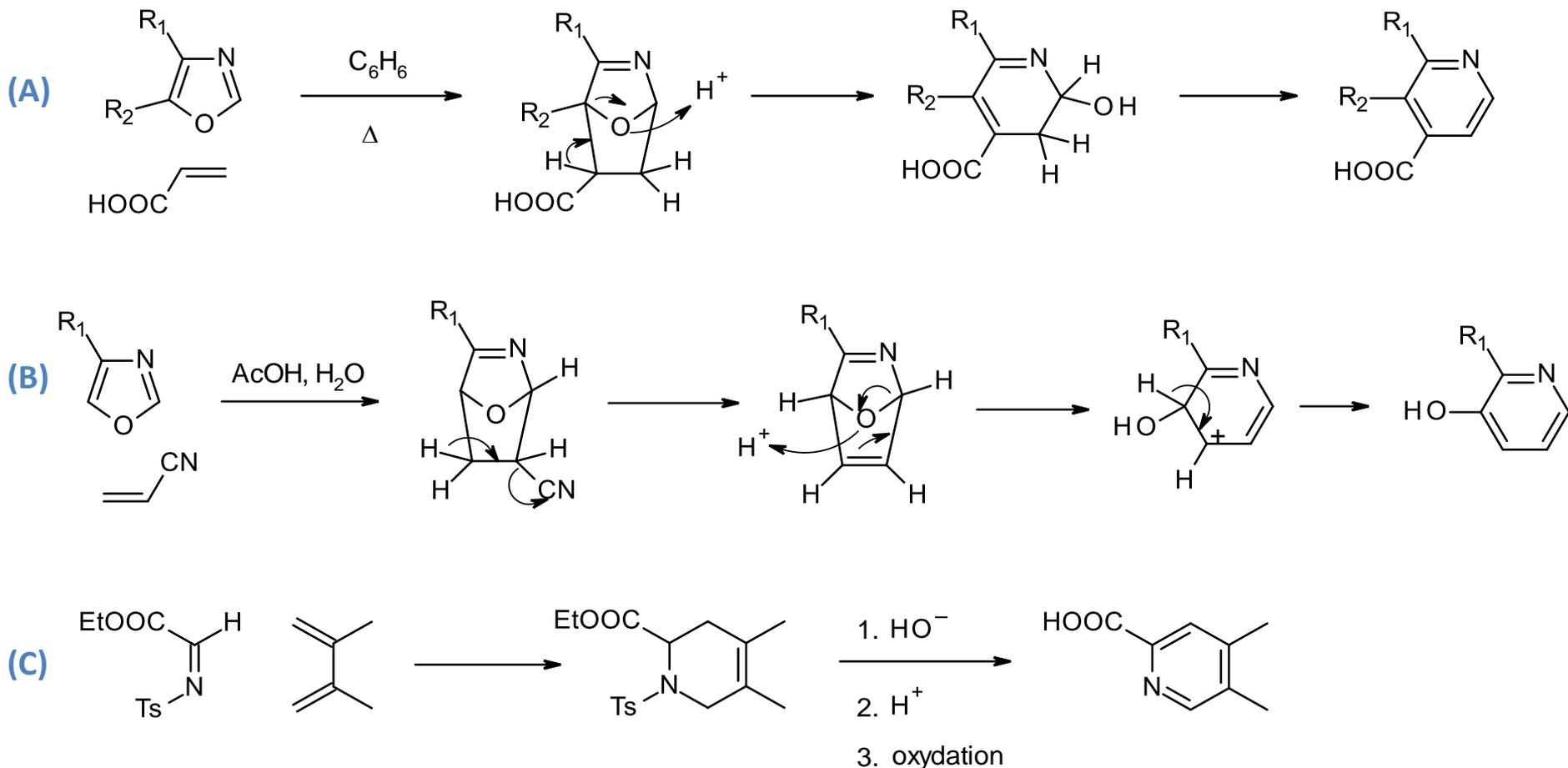
Origine végétale : céréales complètes - Origine animale : viande, poisson

➤ Troubles de l'humeur

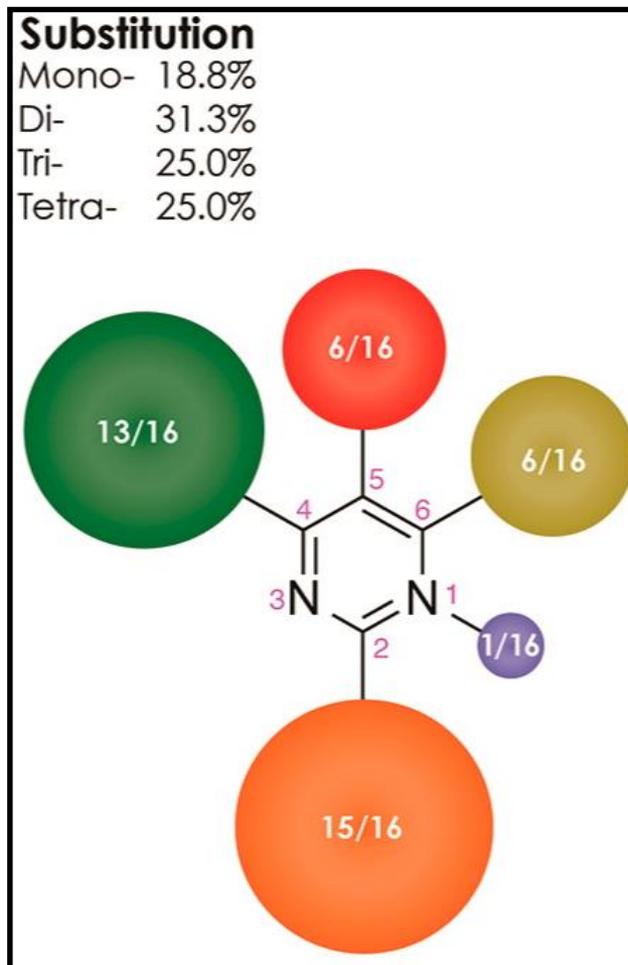


LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHAÎNONS SATURÉS : PYRIDINES

⇒ Synthèses de pyridines par CycloAddition « 4+2 » :



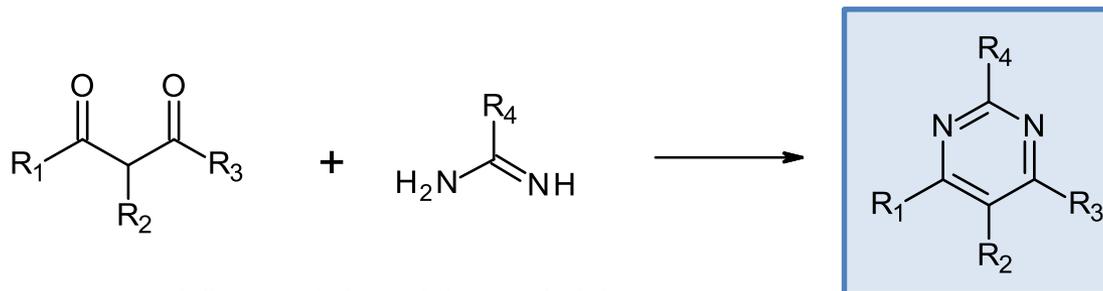
LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHAÎNONS SATURÉS : PYRIMIDINES ET DÉRIVÉS



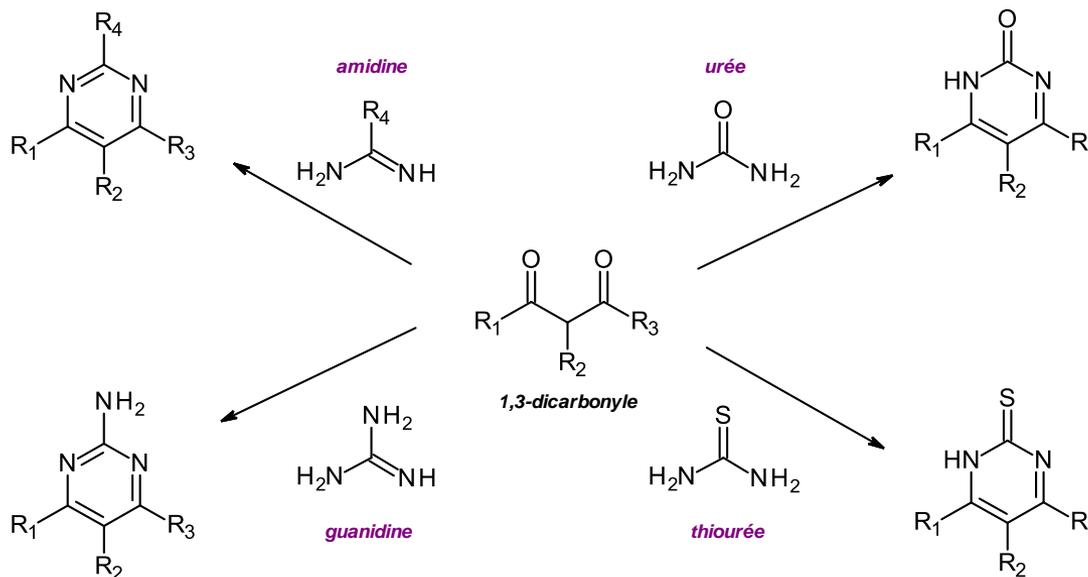
LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHAÎNONS SATURÉS : PYRIMIDINES ET DÉRIVÉS

⇒ Synthèse de PINNER : « 3 + 3 »

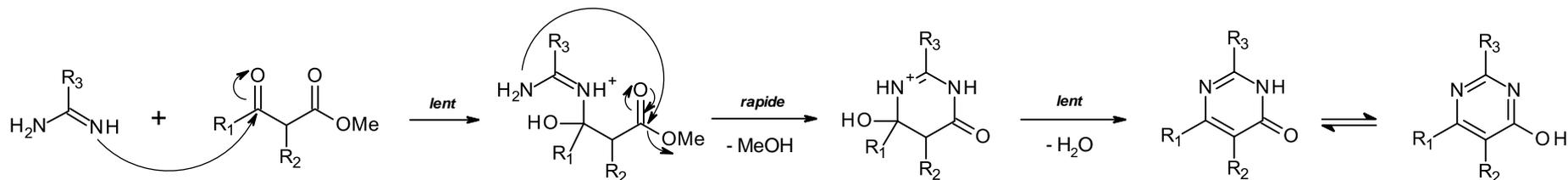
→ condensation d'un composé 1,3-dicarbonylé avec une amidine en catalyse acide ou basique



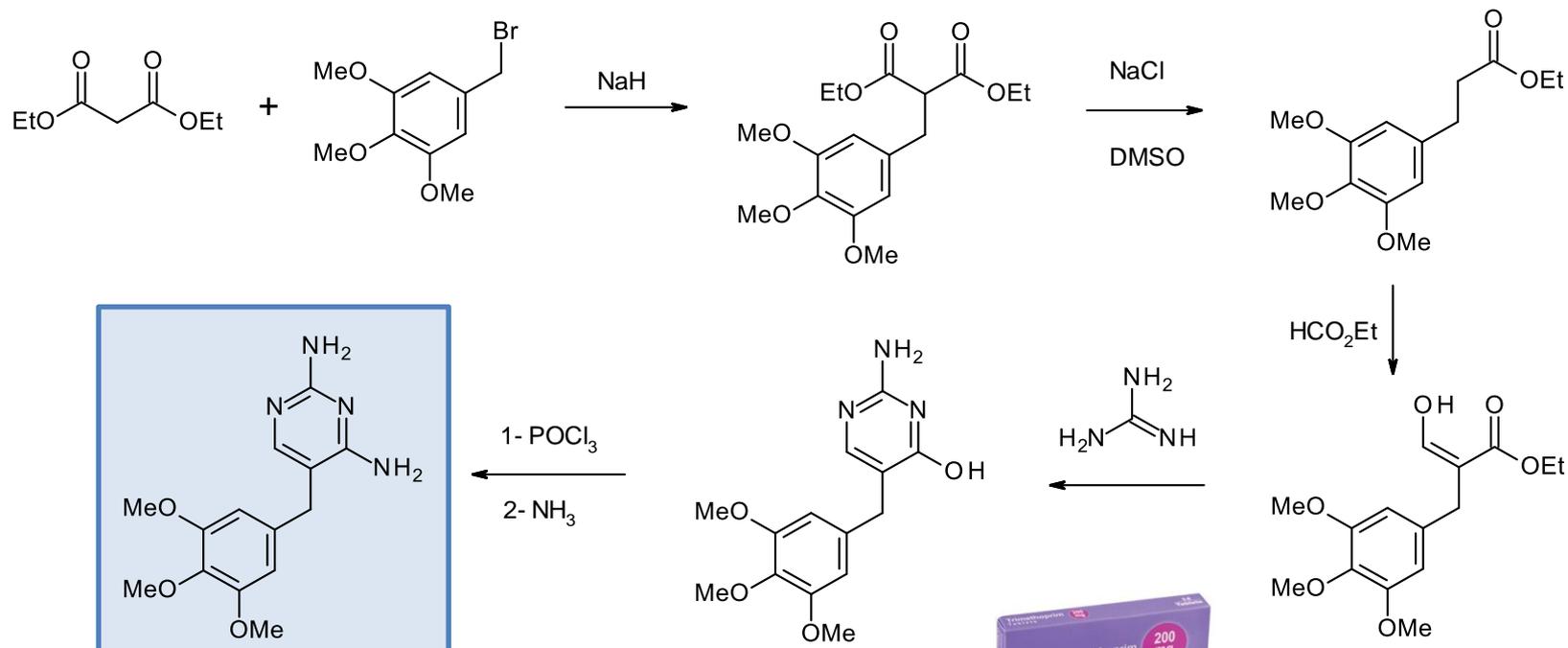
Ref : "Ueber die Einwirkung von Acetessigäther auf die Amidine. Pyrimidine".
Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, **1885**, A18: 759–760 A. Pinner



LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHAÎNONS SATURÉS : PYRIMIDINES ET DÉRIVÉS



Ex : synthèse du Triméthoprime :



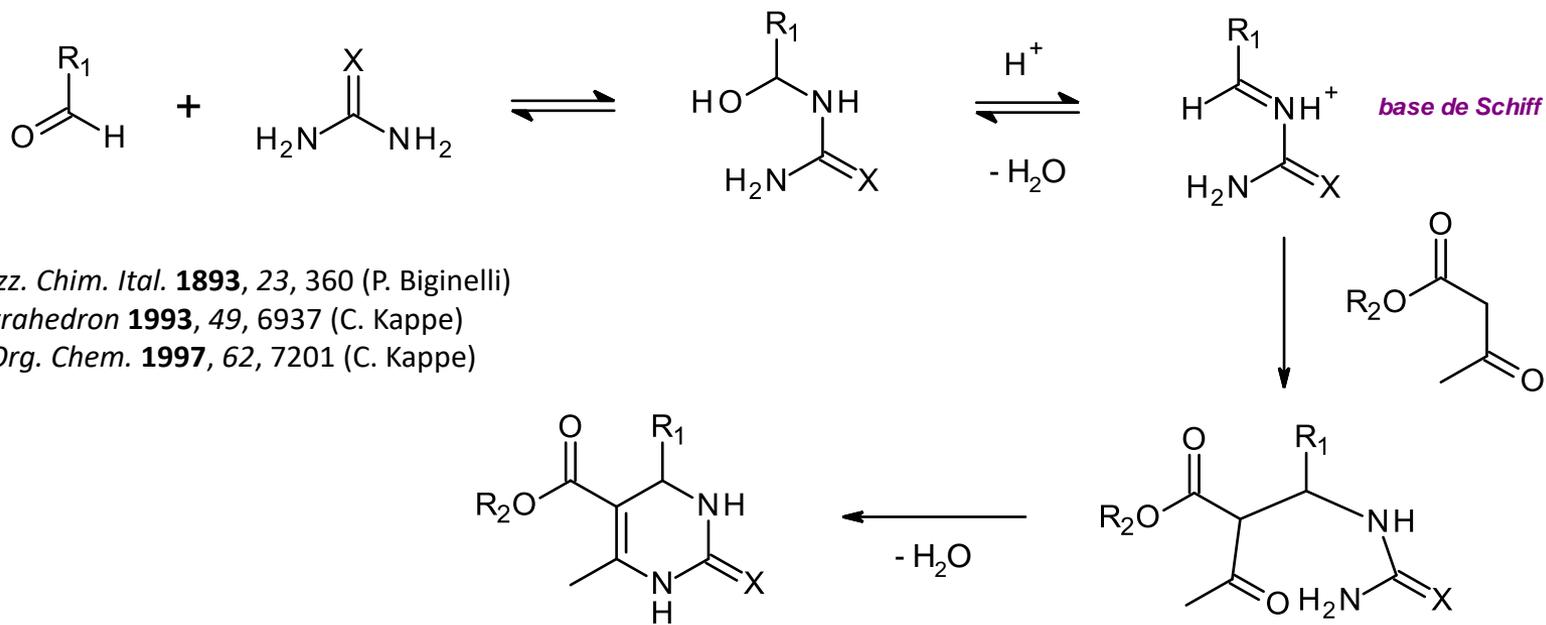
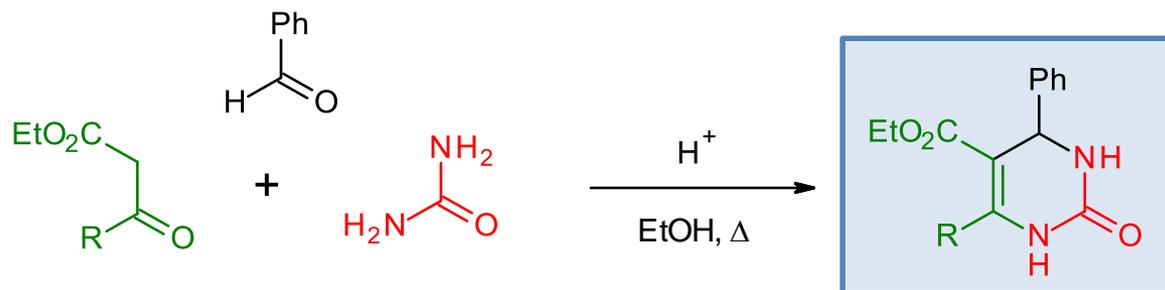
Le triméthoprime est une molécule antibiotique utilisée en thérapie animale ou humaine, pour freiner le développement bactérien.

- agent bactériostatique, anti-infectieux

LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHAÎNONS SATURÉS : PYRIMIDINES ET DÉRIVÉS

⇒ Synthèse de BIGINELLI : formation de 3,4-dihydropyrimidin-2-ones

→ réaction multi-composants entre un β -cétoester, un aldéhyde aromatique et l'urée

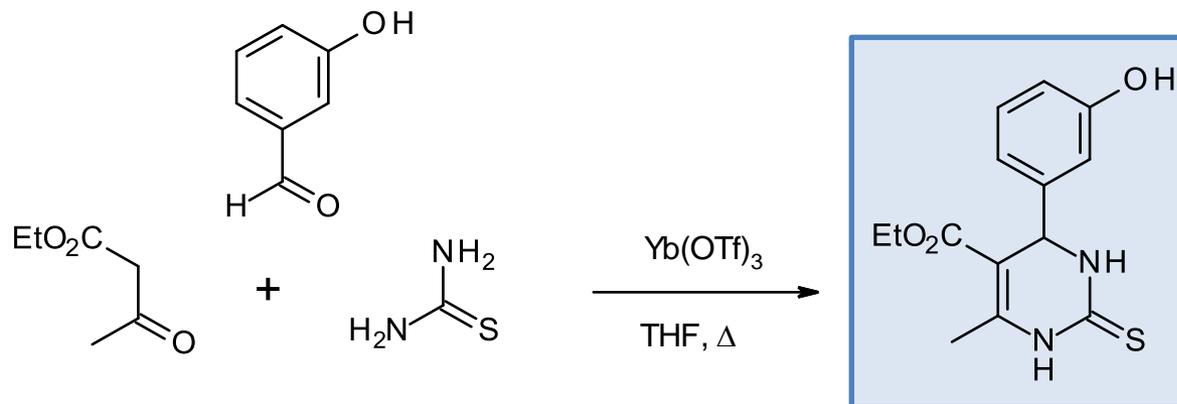


Réfs : - *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23, 360 (P. Biginelli)

- *Tetrahedron* **1993**, 49, 6937 (C. Kappe)

- *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7201 (C. Kappe)

Ex : synthèse du (±)-monastrol (dérivé 2-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimidine)

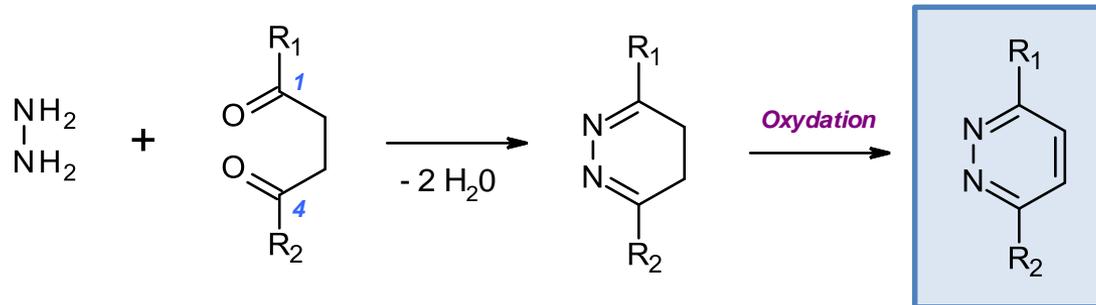


Petite molécule perméable, inhibiteur de la kinésine Eg5, une protéine moteur essentielle. Son action bloque les cellules pendant la mitose.

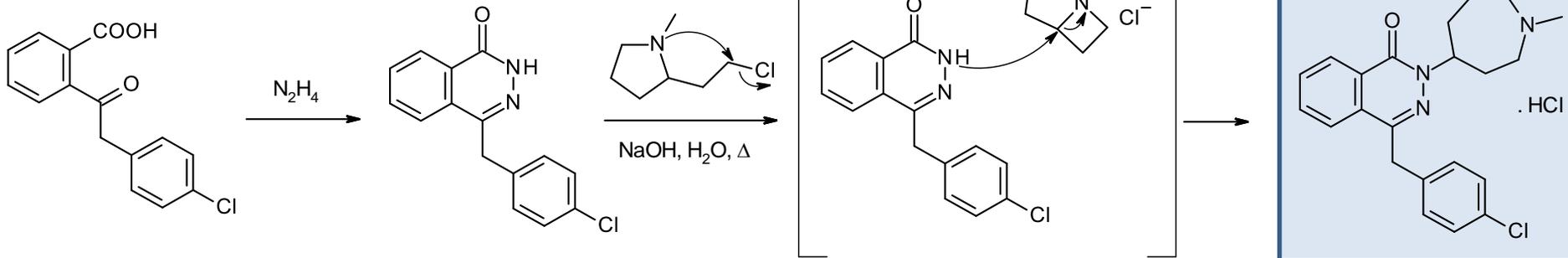
Ref : *Tetrahedron Lett.* **2001**, 43, 5913 - A. Dondoni et al.

LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHÂÎONS SATURÉS : PYRIDAZINES

⇒ « 4+2 » : condensation de l'hydrazine avec une 1,4-dicétone ou un 4-cétoacide



Ex : synthèse de l'Azélastine (ALLERGODIL) -1

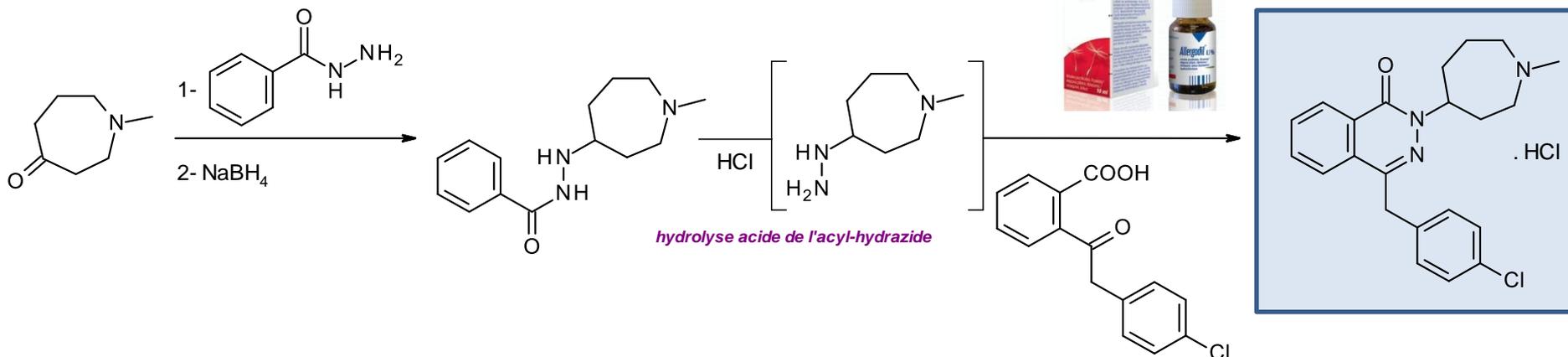


Ce médicament appartient à la famille des phtallazinones qui possède des propriétés antihistaminiques H1 et bronchodilatatrices.

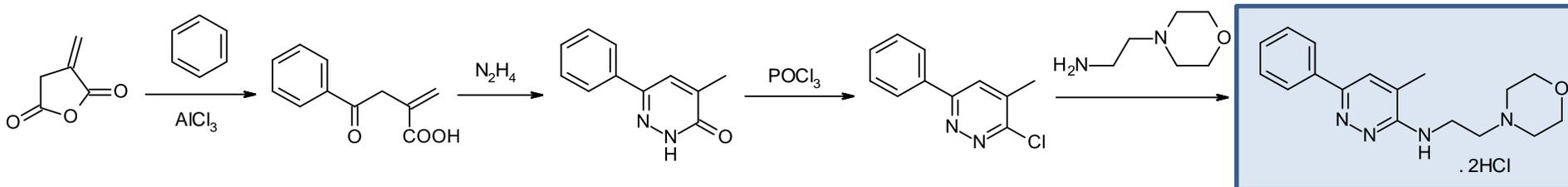
➤ Traitement de l'allergie et de l'asthme

LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHAÎNS SATURÉS : PYRIDAZINES

Ex : synthèse de l'Azélastine (ALLERGODIL) -2



Ex : synthèse de la Minaprine ou Agr 1240 (CANTOR)

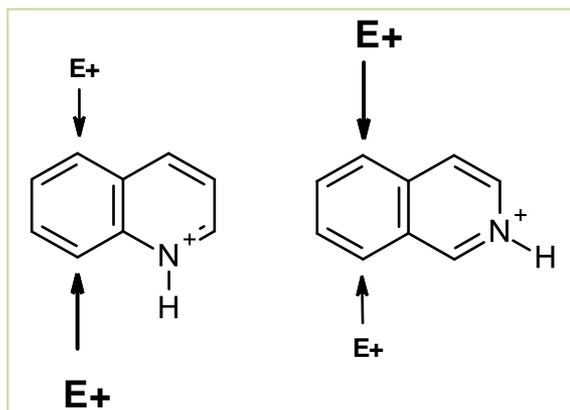


Ce médicament est un psychotrope antidépresseur qui a été retiré de la vente en 1996 car il pouvait entraîner en cas de surdosage des convulsions. En effet, à fortes doses, c'est un antagoniste de la glycine et du GABA, et possède une action proche de la strychnine.

LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHAÎNONS SATURÉS : QUINOLÉINES ET ISOQUINOLÉINES

La **quinoléine** et l'**isoquinoléine** sont aromatiques sans avoir à engager le doublet non liant de l'azote.
→ Ces composés sont donc **basiques** et peuvent réagir avec les électrophiles sur l'atome d'azote par alkylation, acylation ou oxydation de l'azote par exemple.

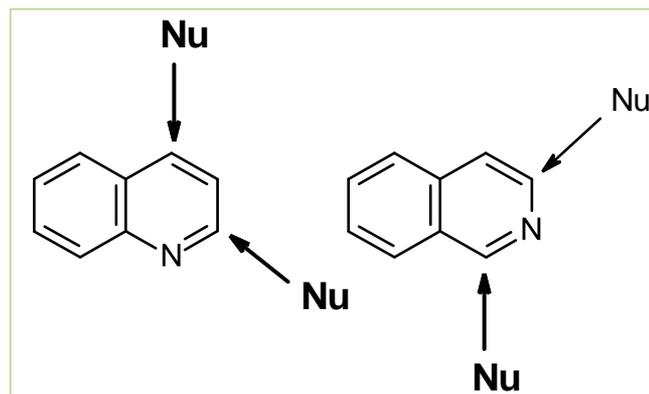
Réactions **Electrophiles** : SEAr



Dans des conditions fortement acides, la réaction a lieu *via* le sel d'ammonium

- L'attaque a lieu **sur le cycle benzo-** plutôt que sur le cycle hétéro- (le cycle benzo- est moins désactivé)
- La réaction est + rapide que sur la pyridine mais – rapide que sur le naphthalène

Réactions **Nucléophiles** : SNAr



Comme pour la pyridine, les substitutions nucléophiles sont favorisées

- L'attaque a lieu **sur le cycle hétéro-** plutôt que sur le cycle benzo-
- Les quinoléines et isoquinoléines sont généralement + réactives vis-à-vis des attaques nucléophiles que les pyridines

⇒ Synthèses de QUINOLÉINES : analyse rétrosynthétique



Synthèse de COMBES

Synthèse de CONRAD-LIMPACH

Synthèse de SKRAUP

Synthèse de DOEBNER - VON MILLER



Synthèse de FRIEDLÄNDER - PFITZINGER

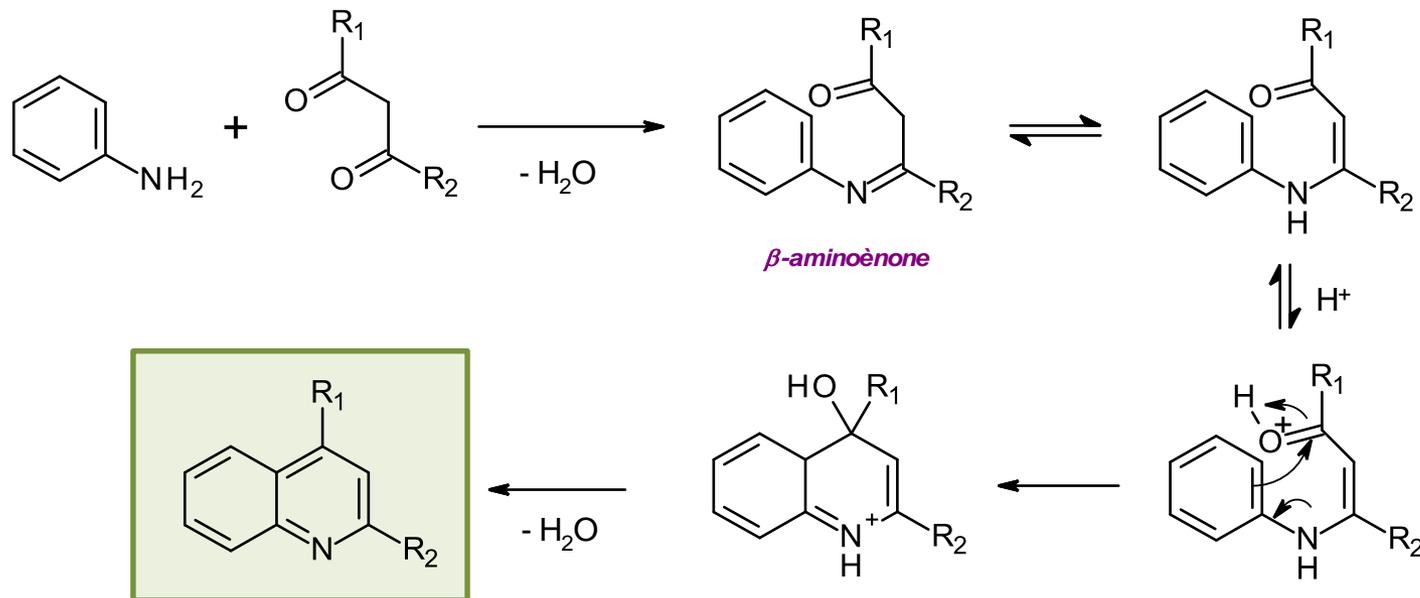
Ref : *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2009**, 9, 1648-1654

Heterocyclic compounds, John-Wiley & Sons, New York, **1960**, 4, 6-59

LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHAÎONS SATURÉS : QUINOLÉINES

⇒ À partir d'arylamines et de composés 1,3-dicarbonylés : Synthèse de **COMBES**

→ Condensation de β -dicétones ou aldéhydes β -cétoniques avec des arylamines en présence d'un acide fort et sous chauffage : formation d'une **β -aminoènone** intermédiaire



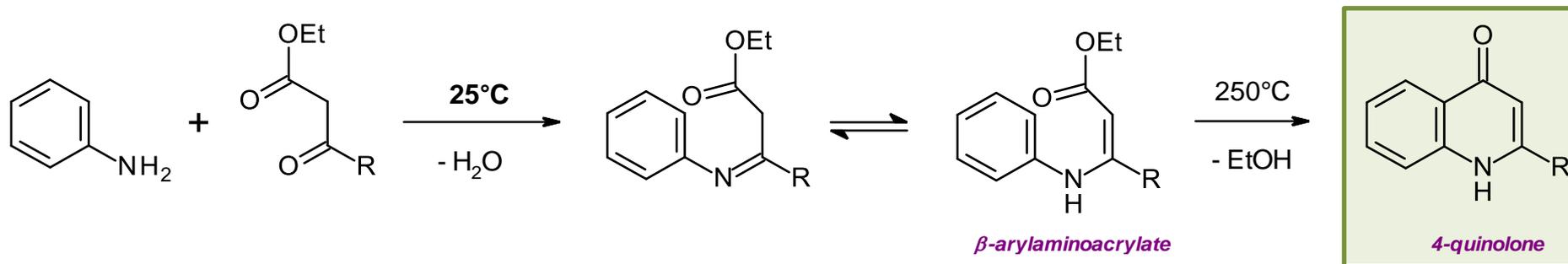
→ La présence de substituants électroattracteurs sur le cycle aromatique, en position méta, favorise la réaction.

LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHAÎNONS SATURÉS : QUINOLÉINES

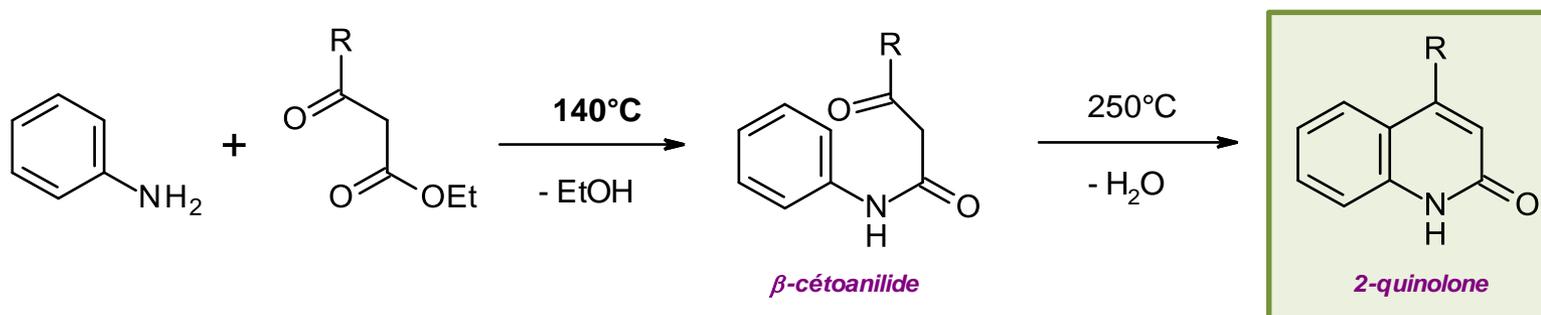
⇒ À partir d'arylamines et de composés 1,3-dicarbonylés : Synthèses de **CONRAD-LIMPACH-KNORR**

→ Condensation de β -cétoesters avec des arylamines .
selon les conditions de réaction, les produits formés sont différents.

à **25°C** : formation d'un **β -arylaminoacrylate** qui est cyclisé en **4-quinolone** : **CONRAD-LIMPACH**

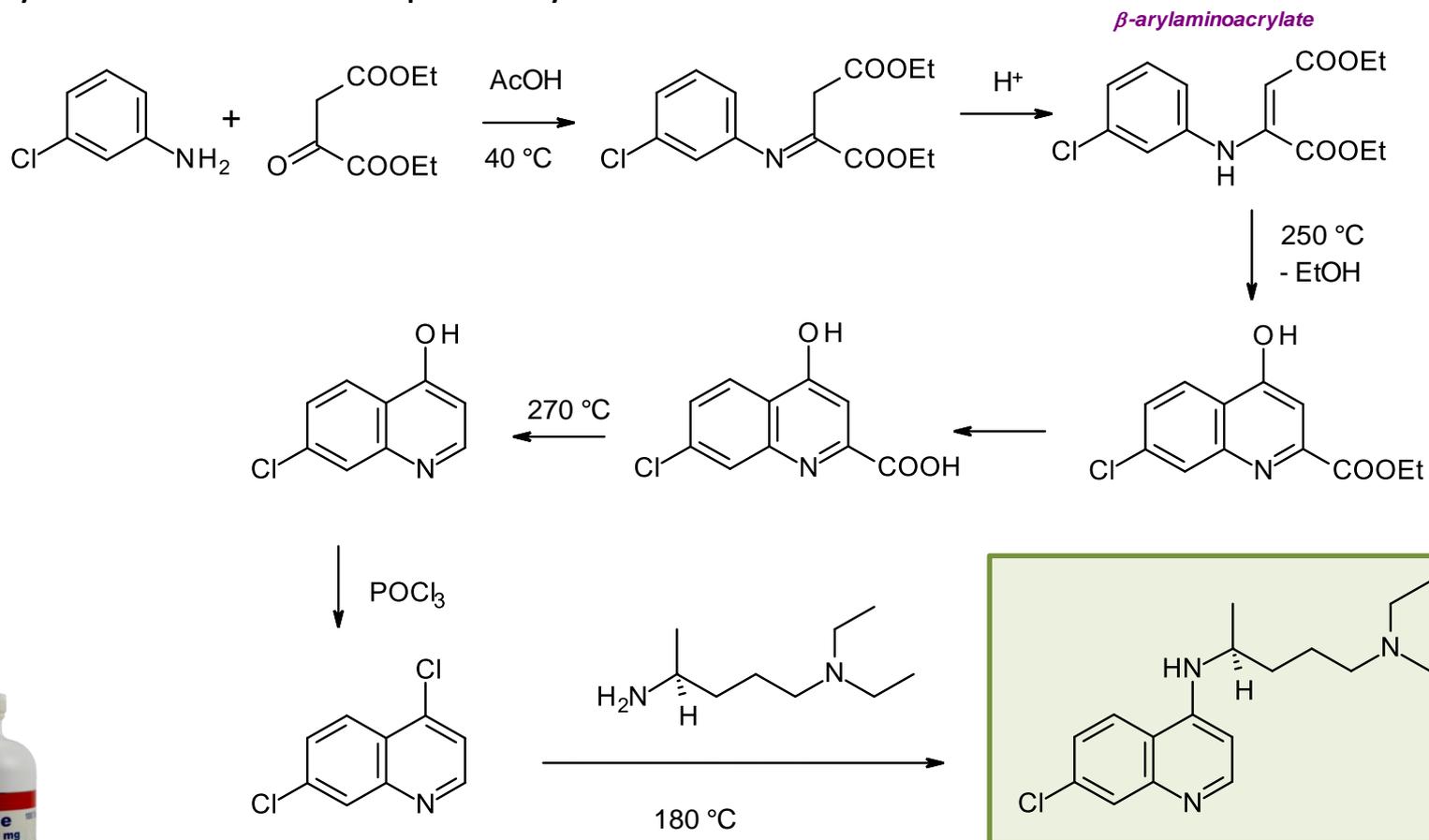


à **>100°C** : formation d'un **β -cétoanilide** qui est cyclisé en **2-quinolone** : **KNORR**



LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHAÎNONS SATURÉS : QUINOLÉINES

Ex : synthèse de la Chloroquine : synthèse de CONRAD-LIMPACH



1^{er} antipaludique de synthèse (1940)

L'un des produits ayant été le plus utilisé au monde au cours des 50 dernières années.

Développement de résistance face à *Plasmodium falciparum* mais reste le traitement de choix pour *P. vivax*

➤ Antipaludique, antimalarique, antiparasitaire

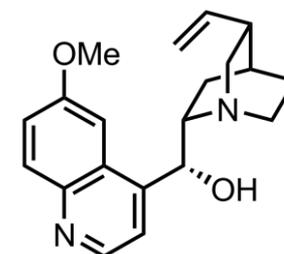
LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHAÎNONS SATURÉS : QUINOLÉINES

⇒ Chloroquine : agent anti-malaria

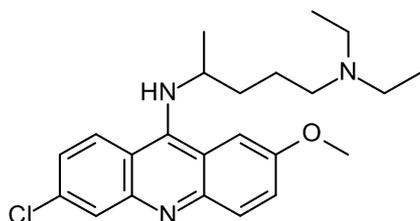
La quinine a été le premier médicament efficace contre le paludisme. Cette maladie, responsable de près d'un million de morts par an, est due à un parasite unicellulaire du genre *Plasmodium*, transmis à l'homme par des piqûres de moustiques infectés.

Extraite d'un arbuste originaire d'Amérique du Sud connu au XVIII^e siècle sous le nom de quinquina, elle était utilisée pour la prévention du paludisme (ou « malaria ») avant d'être supplantée par ses dérivés, quinacrine, chloroquine, et primaquine.

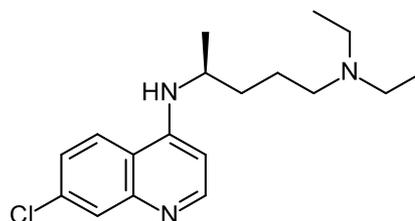
Dans le monde, 300-500 millions de personnes sont infectés par la Malaria.



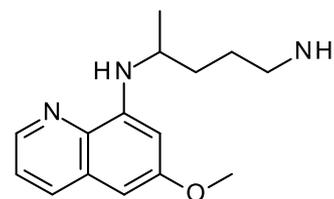
Quinine



Quinacrine
(acridine)



Chloroquine
(4-aminoquinoléine)



Primaquine
(8-aminoquinoléine)

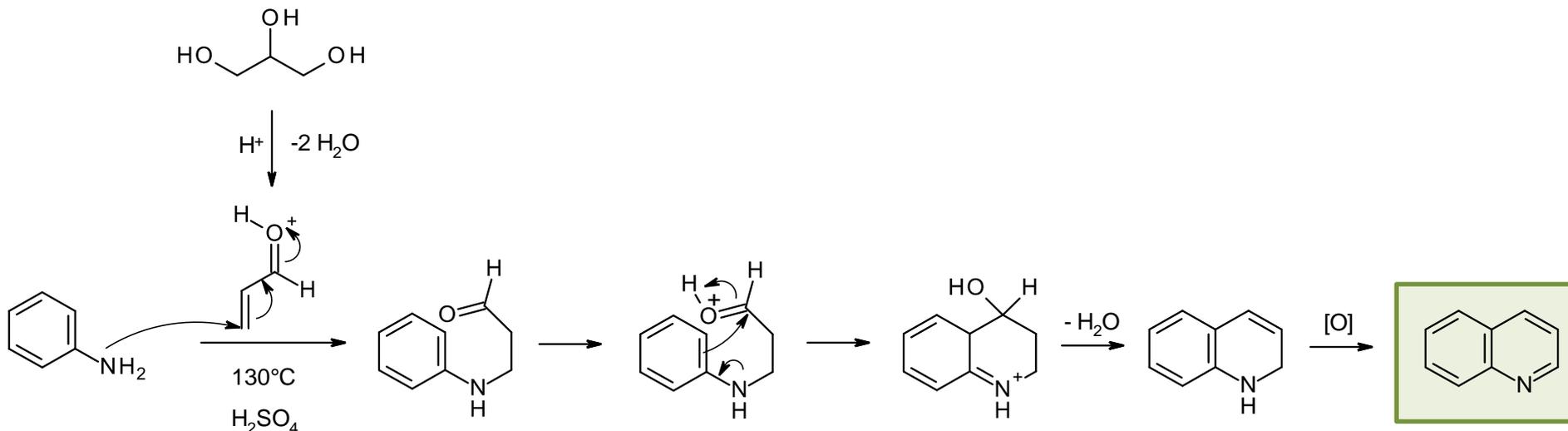


LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHAÎNONS SATURÉS : QUINOLÉINES

⇒ À partir d'arylamines et de composés carbonylés α,β -insaturés

→ Réaction entre une arylamine primaire et des aldéhydes ou cétones α,β -insaturés

Synthèses de SKRAUP : emploi d'acroléine générée *in situ*



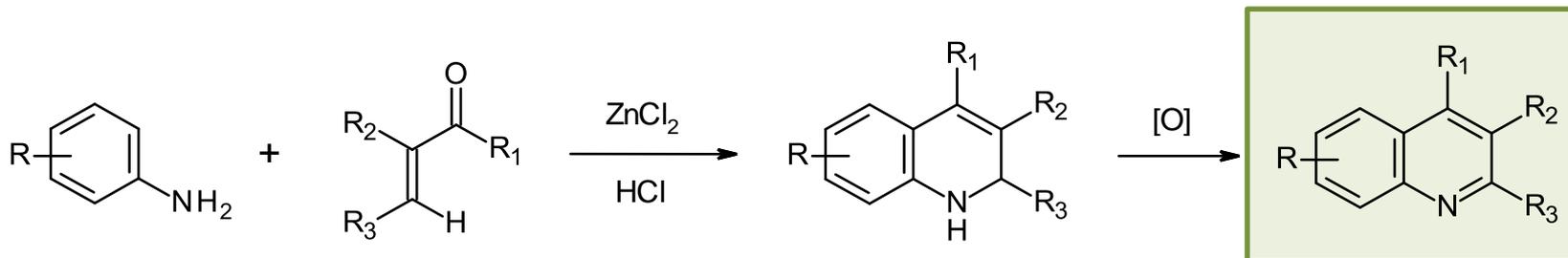
La synthèse de SKRAUP (1880) consiste à faire réagir de l'aniline, de l'acide sulfurique, du glycérol et un oxydant doux à une température $>100^\circ\text{C}$. Cette réaction peut être très violente.

L'acroléine se polymérise aussitôt en milieu fortement acide, ce qui explique sa préparation *in situ*.

⇒ À partir d'arylamines et de composés carbonylés α,β -insaturés

→ Réaction entre une arylamine primaire et des aldéhydes ou cétones α,β -insaturés

Synthèses de **DOEBNER-VON MILLER** : aldéhydes ou cétones α,β -insaturés



Intérêt : utilisation avec de nombreuses anilines *ortho* et *para* substituées par des groupes divers

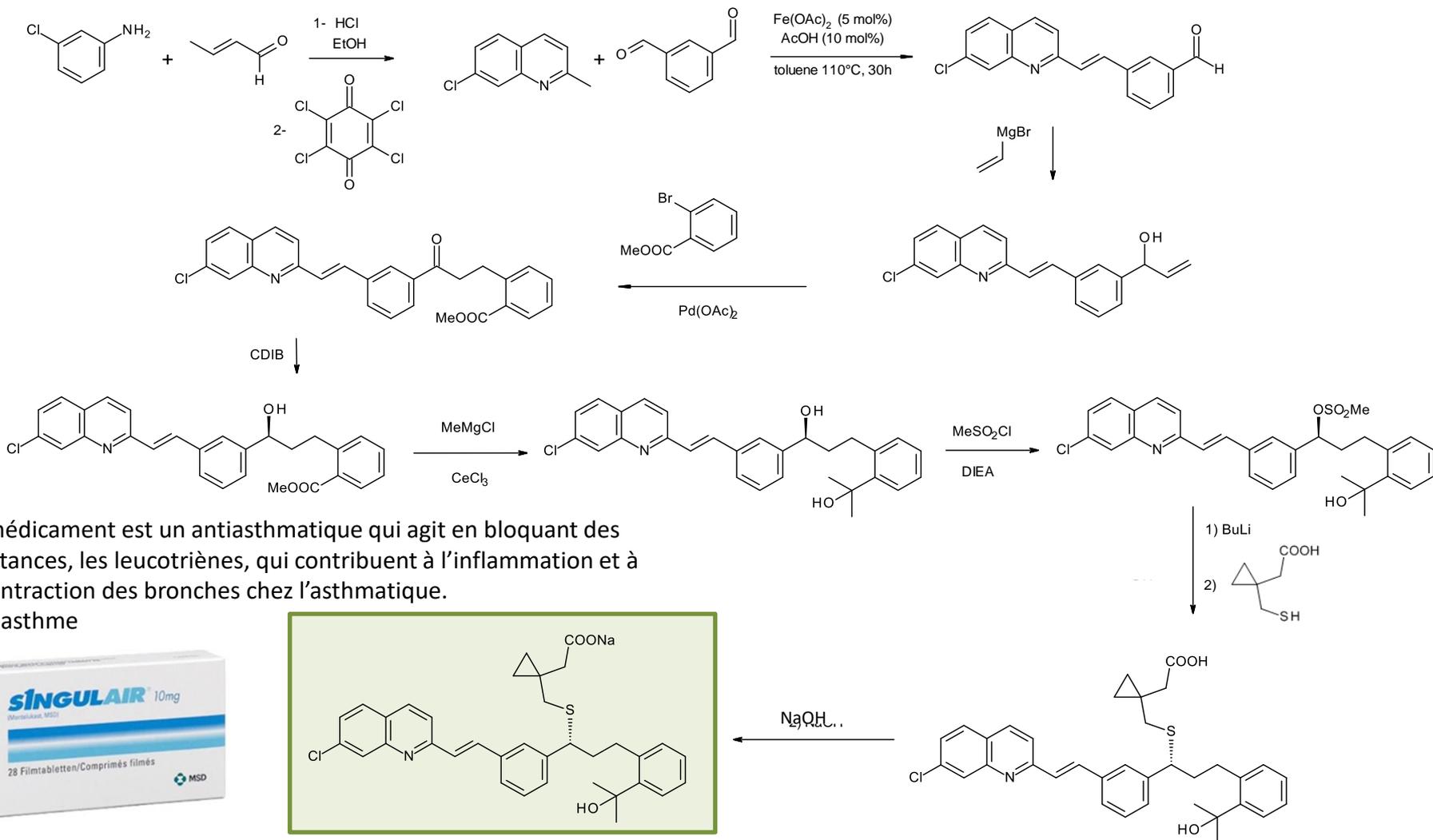
R = alkyles, aryles, aryloxy, aroyles, carboxyles, sulfures, sulfones et sulfoxydes

→ obtention de quinoléines substituées en 6 ou en 8

Ref : *Ber.* **1881**, 14, 2812 – O. Doebner, W. Miller

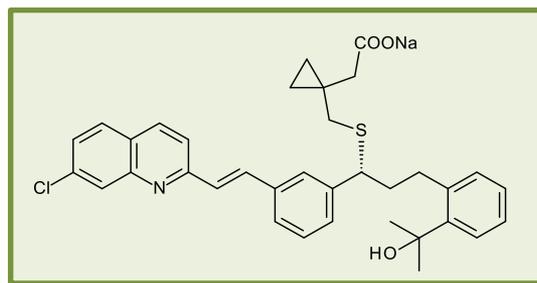
LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHAÎONS SATURÉS : QUINOLÉINES

Ex : synthèse du Montélukast (SINGULAIR) : synthèse de SKRAUP



Ce médicament est un antiasthmatique qui agit en bloquant des substances, les leucotriènes, qui contribuent à l'inflammation et à la contraction des bronches chez l'asthmatique.

➤ asthme

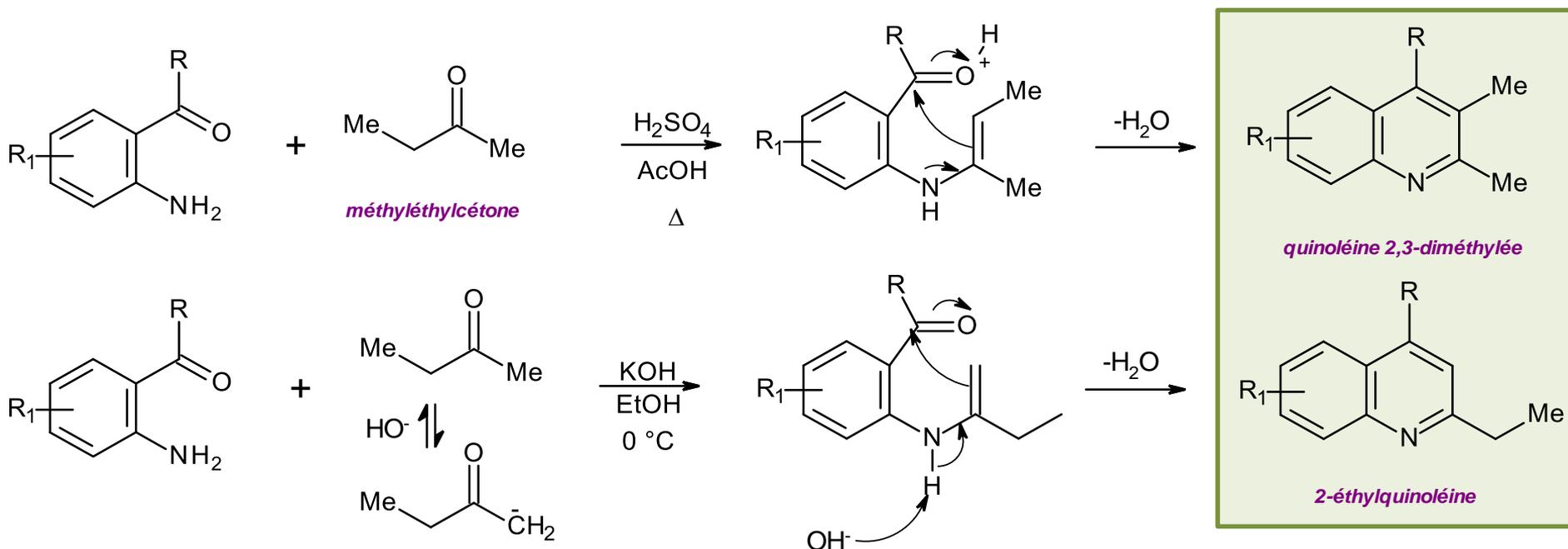


LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHÂÎONS SATURÉS : QUINOLÉINES

⇒ À partir d'*ortho*-acylanilines et de composés monocarbonylés ayant un groupe méthylène en α du groupe carbonyle : Synthèse de **FRIEDLÄNDER-PFITZINGER**

Selon les conditions expérimentales, et le milieu utilisé, basique ou acide, l'orientation de la réaction et son mécanisme sont différents (formation d'énolate ou d'énol)

→ Obtention de quinoléines substituées différemment



R = alkyles, aryles, COOEt

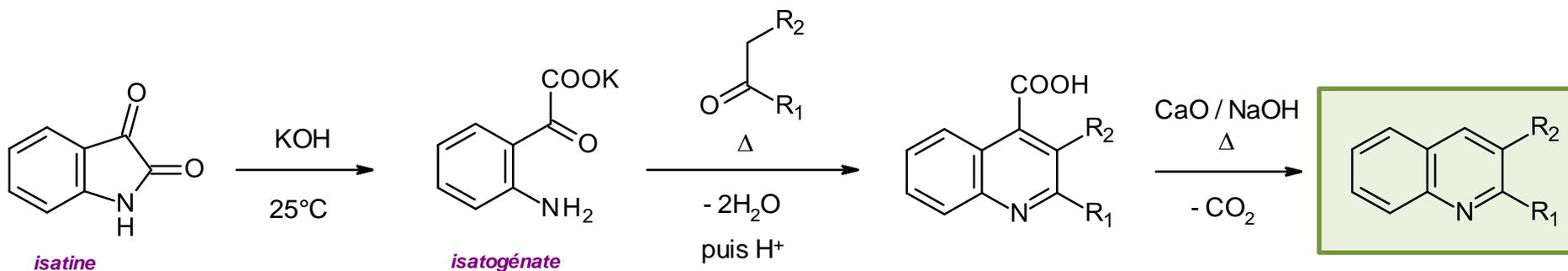
Ref : Ber. **1882**, 15, 2572 – P. Friedländer
Organic Reactions **1982**, 28, 37-201

LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHAÎNONS SATURÉS : QUINOLÉINES

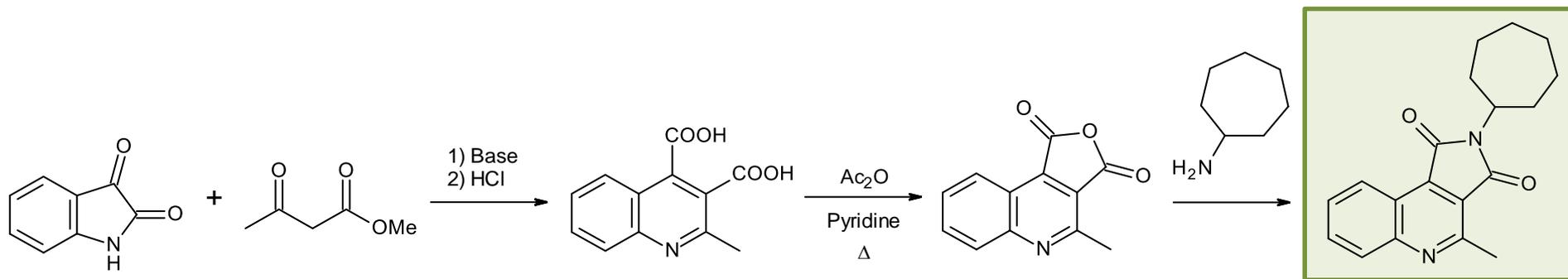
⇒ À partir d'*ortho*-acylanilines et de composés monocarbonylés ayant un groupe méthylène en α du groupe carbonyle : Synthèse de **FRIEDLÄNDER-PFITZINGER**

Cas particulier de l'*ortho*-aminobenzaldéhyde : synthèse et stockage difficiles ; composé instable

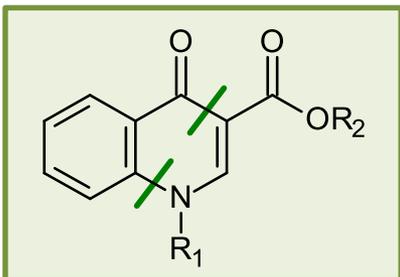
→ Variante de PFITZINGER : utilisation de dérivés isotogénates formés à partir d'isatines.



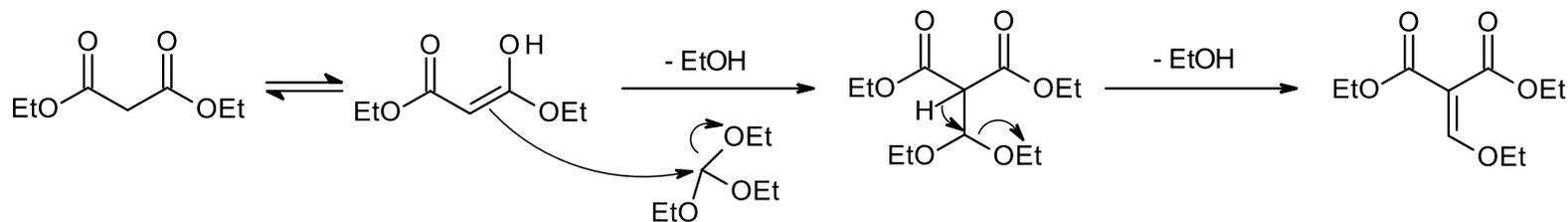
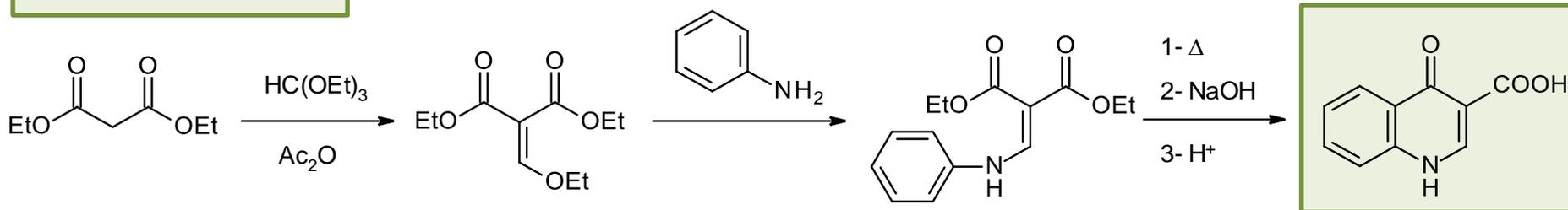
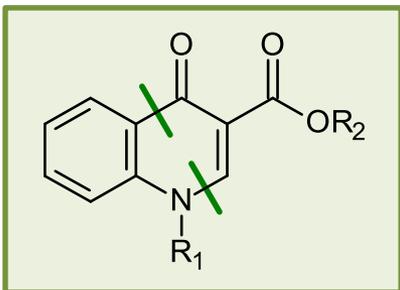
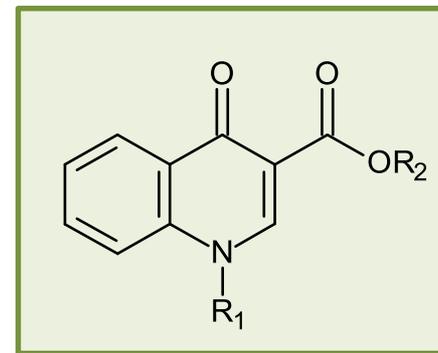
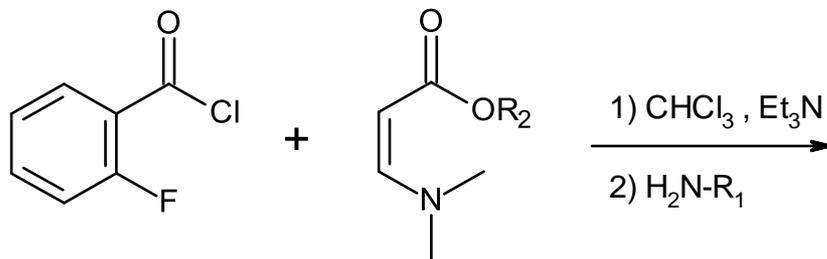
Ex : synthèse d'un inhibiteur du virus de l'hépatite C (HCV) : synthèse de **PFITZINGER**



LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHAÎNONS SATURÉS : LES QUINOLONES

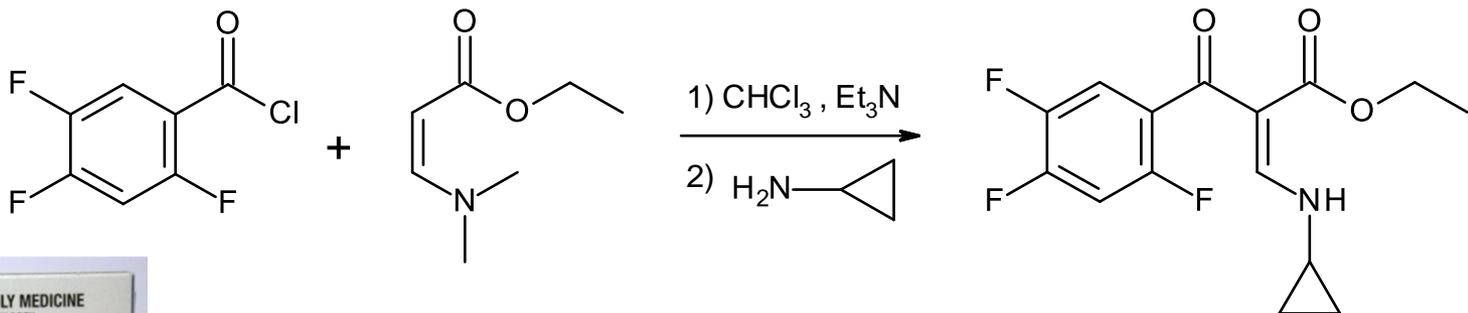


« 3+3 » Synthèse de GROHE

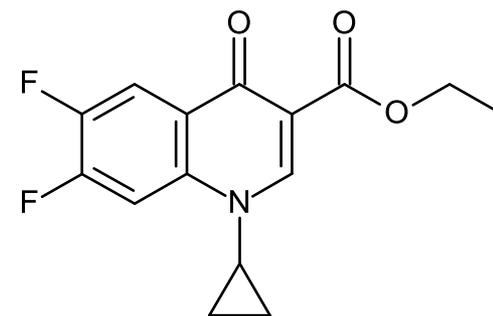
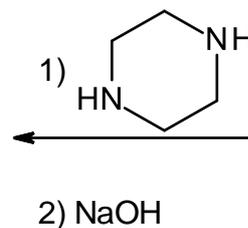
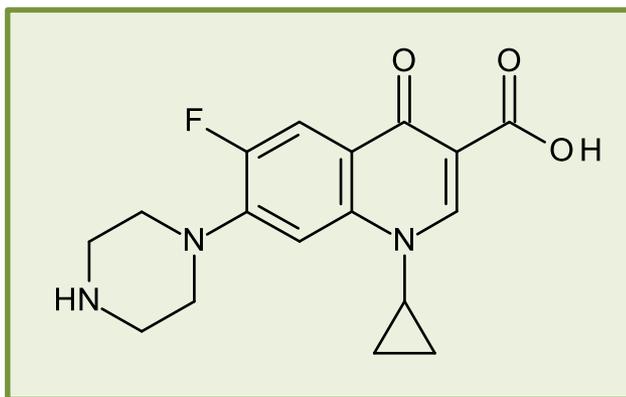


LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHAÎNONS SATURÉS : LES QUINOLONES

Ex : Synthèse de la Ciprofloxacine (CIPROXIN)

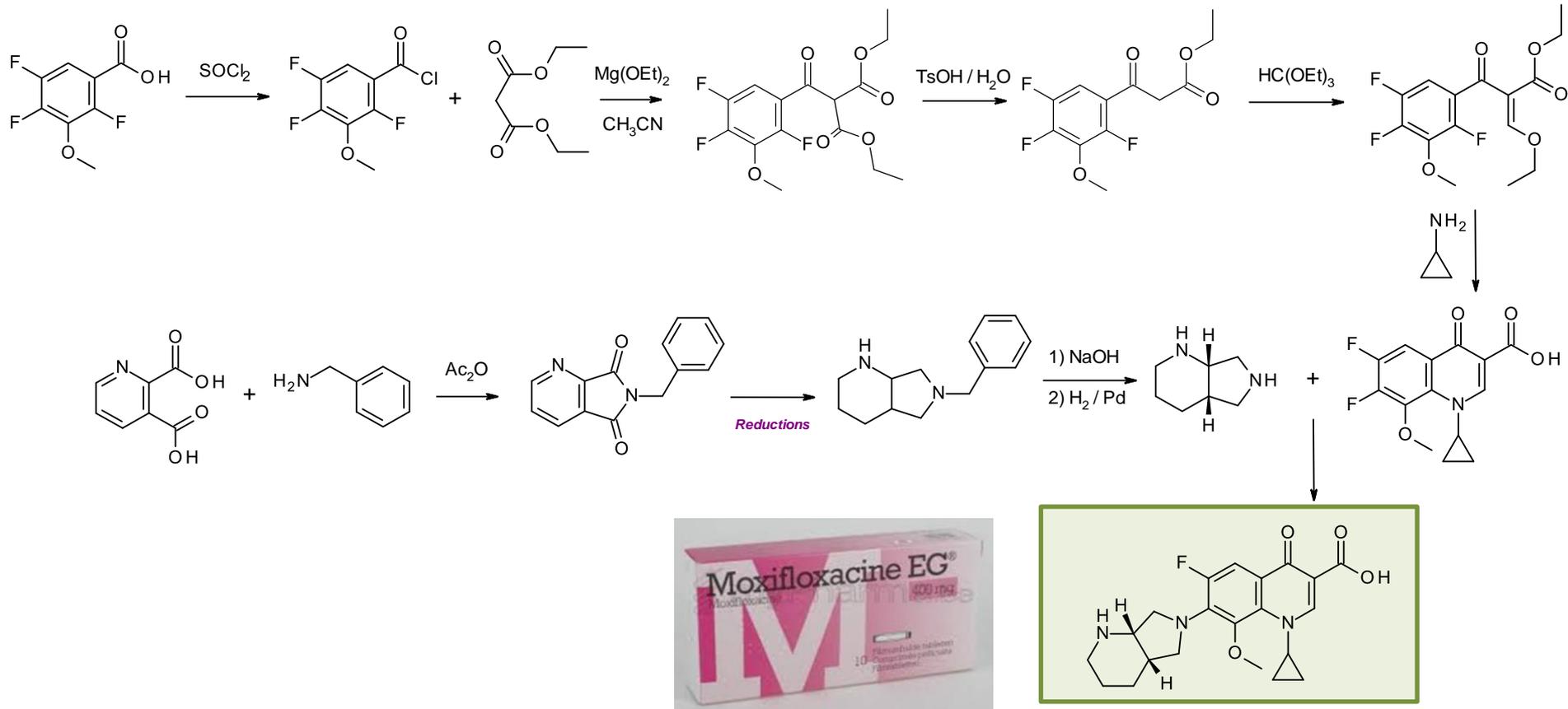


$\text{KO}^t\text{Bu} / ^t\text{BuOH}$



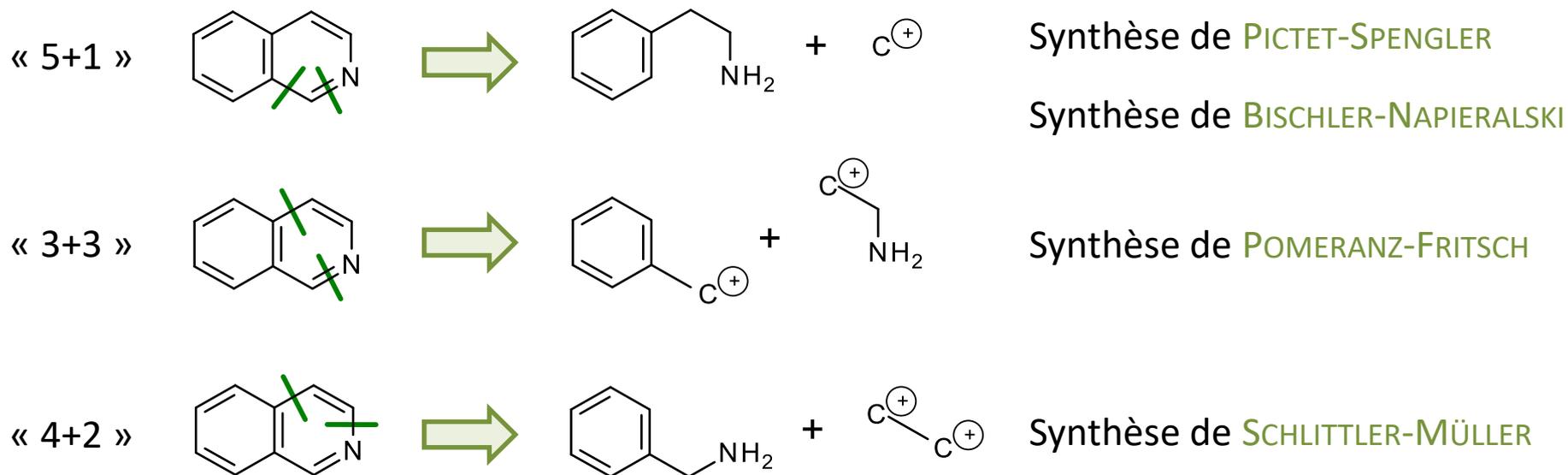
LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHÂÎONS SATURÉS : LES QUINOLONES

Ex : Synthèse de la Moxifloxacin



LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHAÎNONS SATURÉS : ISOQUINOLÉINES

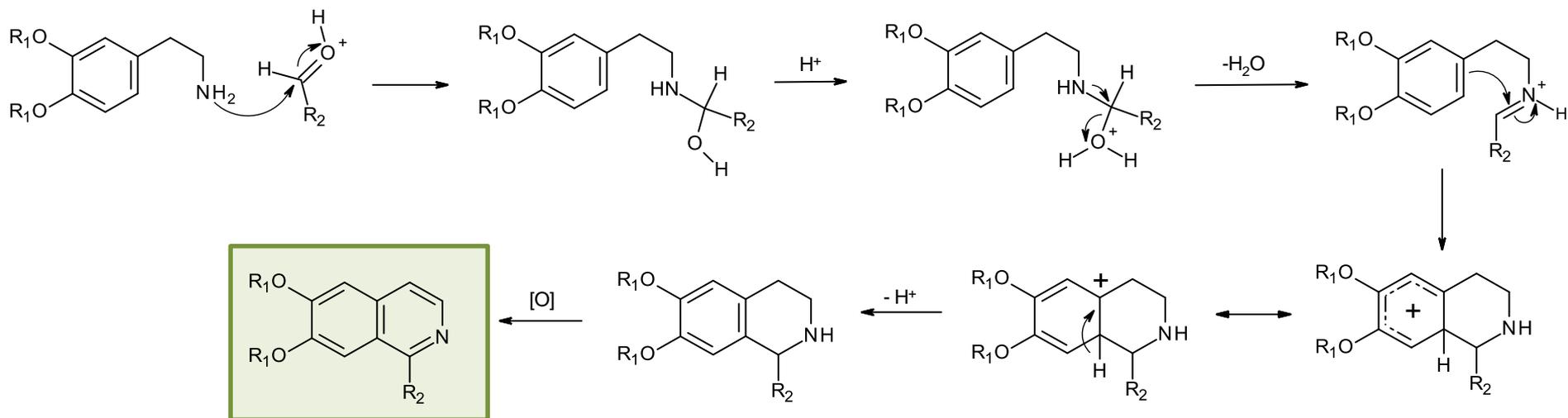
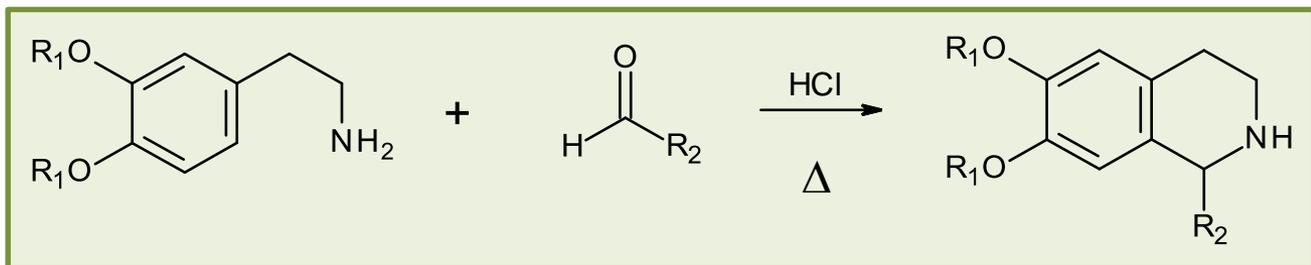
⇒ Synthèses d'ISOQUINOLÉINES : analyse rétrosynthétique



LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHÂÎONS SATURÉS : ISOQUINOLÉINES

⇒ Synthèse de PICTET-SPENGLER : « 5+1 » condensation d'une β-phényléthylamine avec un aldéhyde en milieu H⁺ et sous chauffage. Passage par un ion iminium intermédiaire.

→ Nécessité d'avoir un substituant électro-donneur sur le noyau aromatique

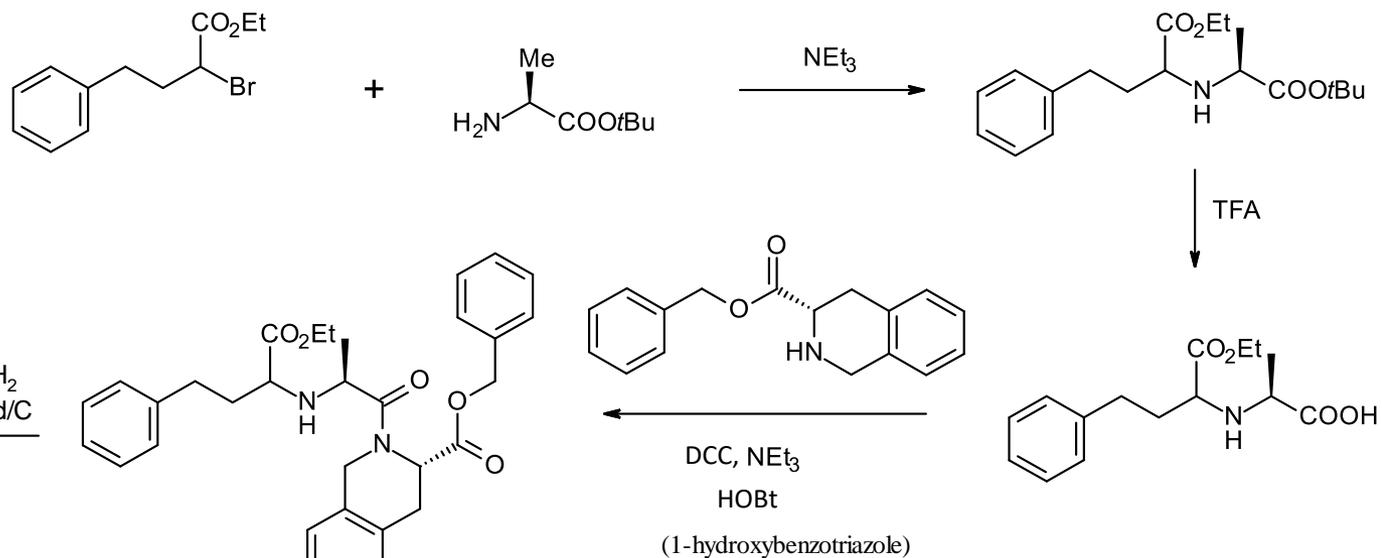
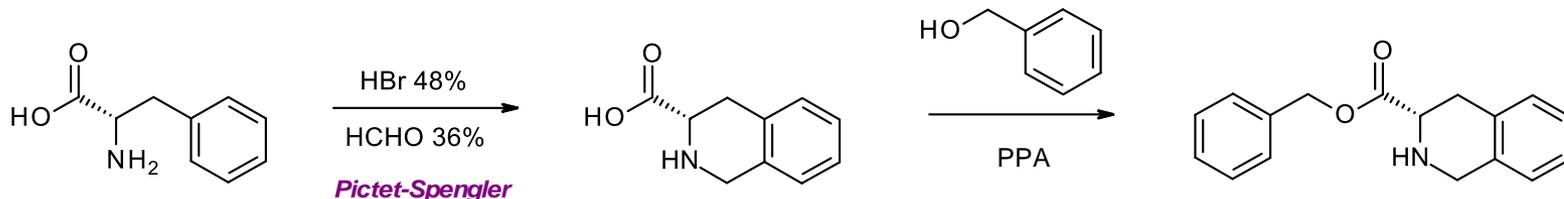


La réaction de Pictet-Spengler peut être considérée comme un cas particulier de la réaction de MANNICH.

Ref : *Ber.*, **1911**, *44*, 2030 - A. Pictet, T. Spengler

LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHÂÎONS SATURÉS : ISOQUINOLÉINES

Ex : synthèse du Quinapril (AQUITEL)

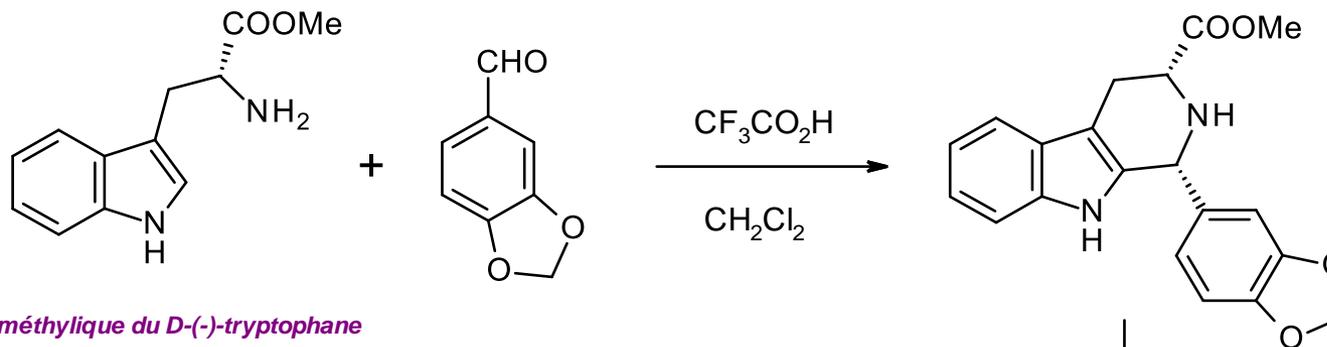


Ce médicament est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I en angiotensine II. Il a un effet vasoconstricteur. Métabolite actif = Quinaprilate (RCOOH)

- Hypertensions artérielles
- Insuffisances cardiaques congestives

LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHÂÎONS SATURÉS : ISOQUINOLÉINES

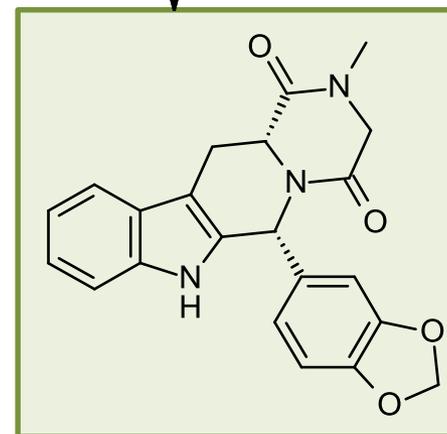
Ex : synthèse du Tadalafil (CIALIS)



Ce médicament est un inhibiteur sélectif et réversible de la phosphodiésterase de type 5 (PDE5). Il induit une relaxation des fibres musculaires lisses avec une vasodilatation pénienne comme le Sildénafil (VIAGRA) et le Vardénafil (LÉVITRA).

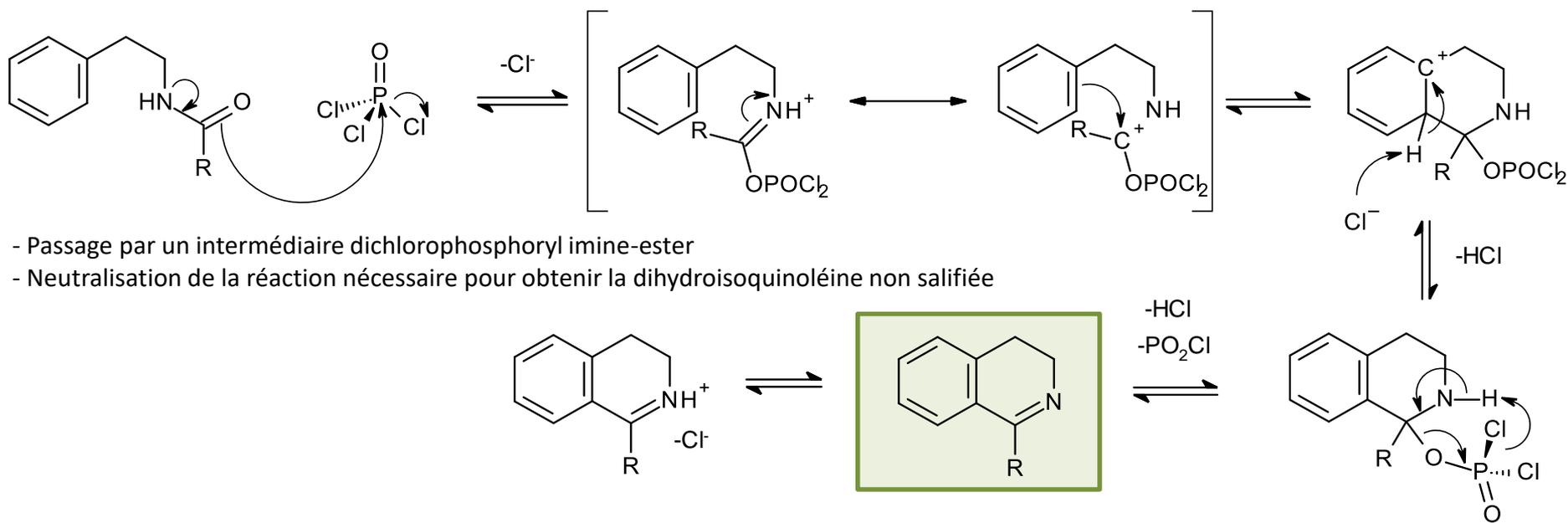
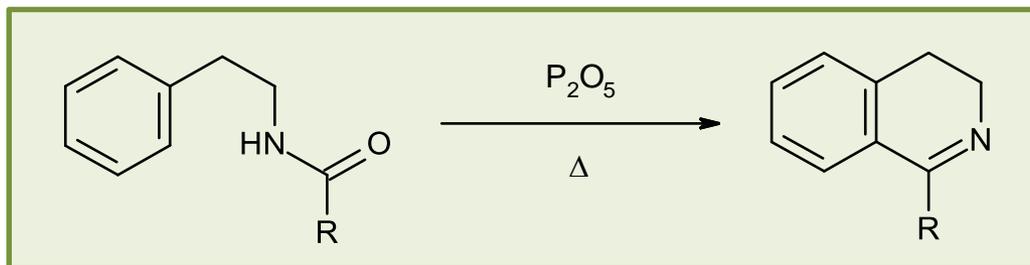
➤ Traitement de la dysfonction érectile

Ref : *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 4525-4532



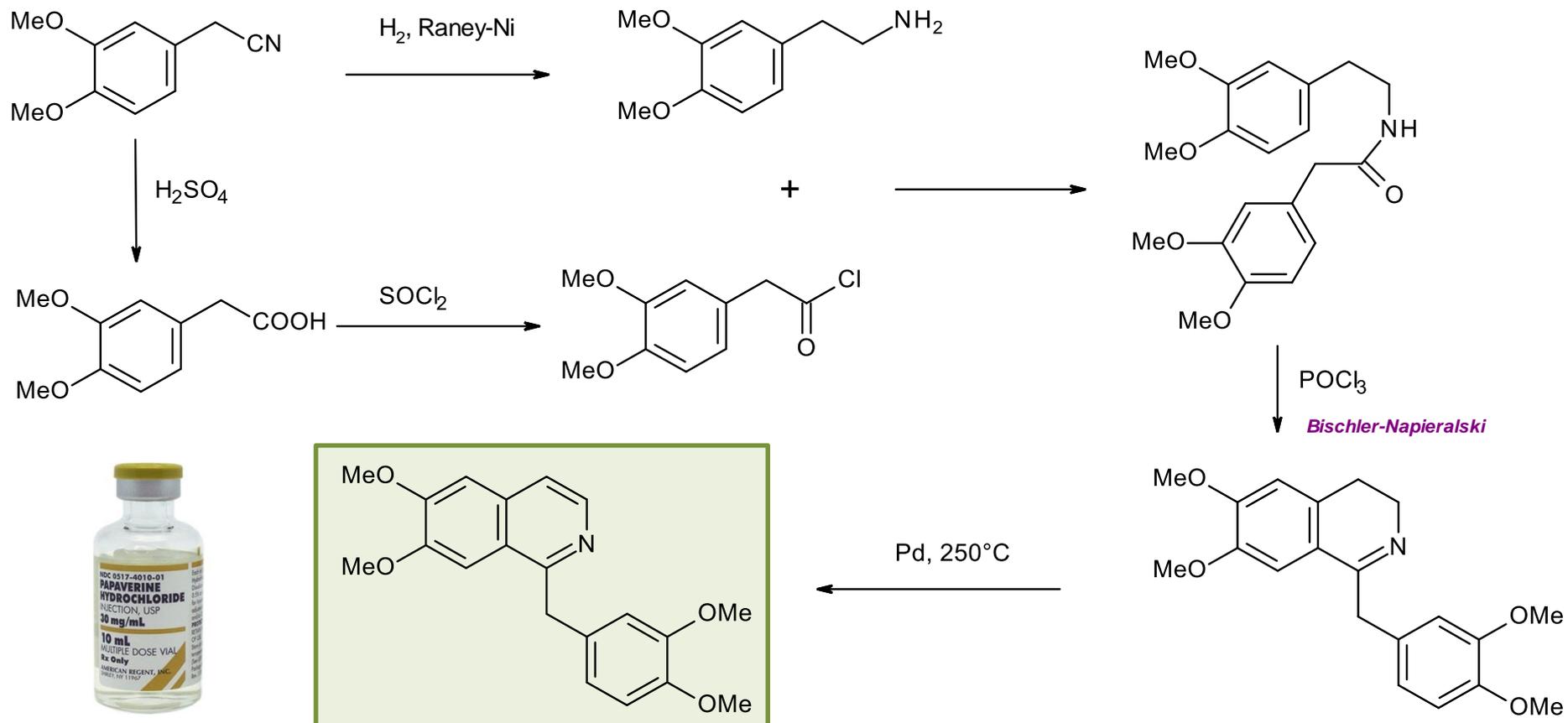
LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHÂÎONS SATURÉS : ISOQUINOLÉINES

- ⇒ Synthèse de BISCHLER-NAPIERALSKI : « 5+1 » acylation d'une β -phényléthylamine puis cyclodéshydratation en présence de POCl_3 , PCl_5 , PPA ou P_2O_5 .
→ Obtention d'une dihydroisoquinoléine



LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHÂÎONS SATURÉS : ISOQUINOLÉINES

Ex : synthèse de la Papavérine (alcaloïde extrait du pavot, *Papaver Somniferum*)

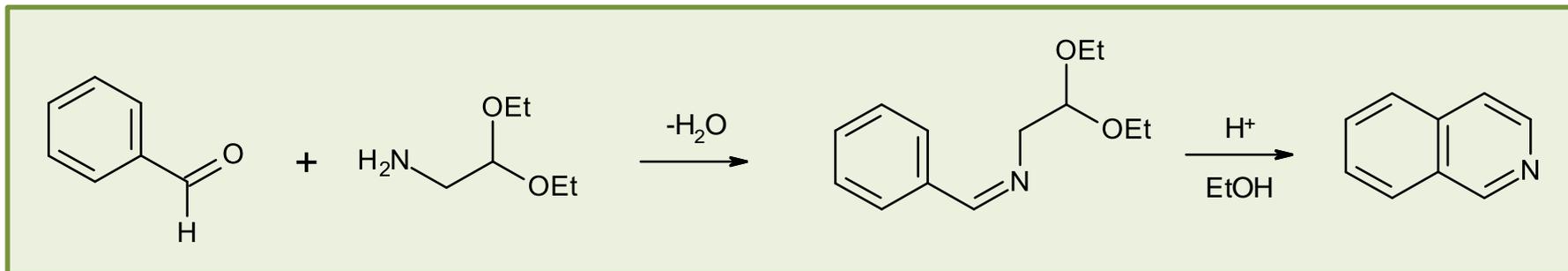


C'est un médicament qui est dérivé de l'opium et qui possède des propriétés permettant de combattre les spasmes. C'est un vasodilatateur, inhibiteur de la phosphodiesterase qui relâche les fibres musculaires lisses.

- Traitement des déficiences intellectuelles d'origine vasculaire chez le sujet âgé
- Affections ophtalmologiques et oto-rhino-laryngologiques

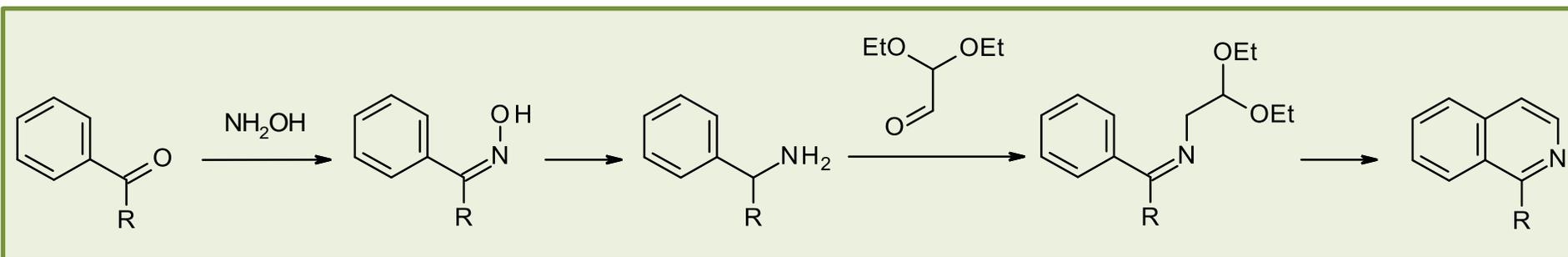
LES HÉTÉROCYCLES À 6 CHAÎNONS SATURÉS : ISOQUINOLÉINES

⇒ **Synthèse de POMERANZ-FRITSCH** : « 3+3 » obtention d'isoquinoléines en milieu acido-catalysé par réaction de benzaldéhyde et d'α-aminoacétal



Ref : *Monatsh.*, **1893**, 14, 116 – C. Pomeranz
Ber., **1893**, 26, 419 – P. Fritsch

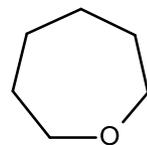
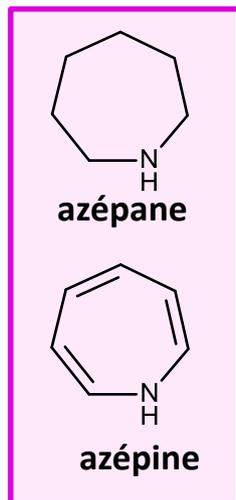
⇒ **Synthèse de SCHLITTLER-MÜLLER** : « 4+2 » obtention d'isoquinoléines en milieu acido-catalysé par réaction de benzylamine et de diéthoxyacétaldéhyde



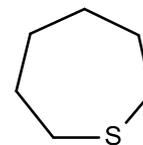
Ref : *Helv. Chim. Acta.* **1948**, 31, 1119 – E. Schlittler, J. Müller

LES HÉTÉROCYCLES À 7 CHAÎONS : RAPPEL DE NOMENCLATURE

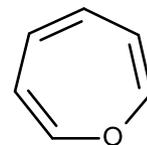
Taille du cycle	Insaturé		Saturé	
	N = 0	N ≥ 1	N = 0	N ≥ 1
7	épine		épane	



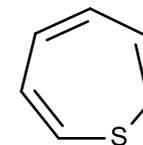
oxépane



thiépane



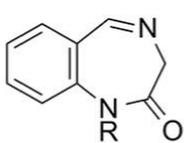
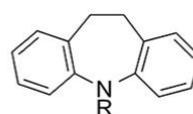
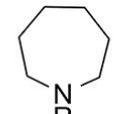
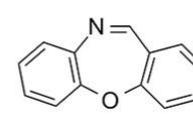
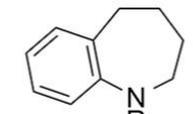
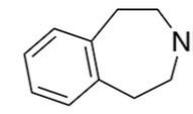
oxépine



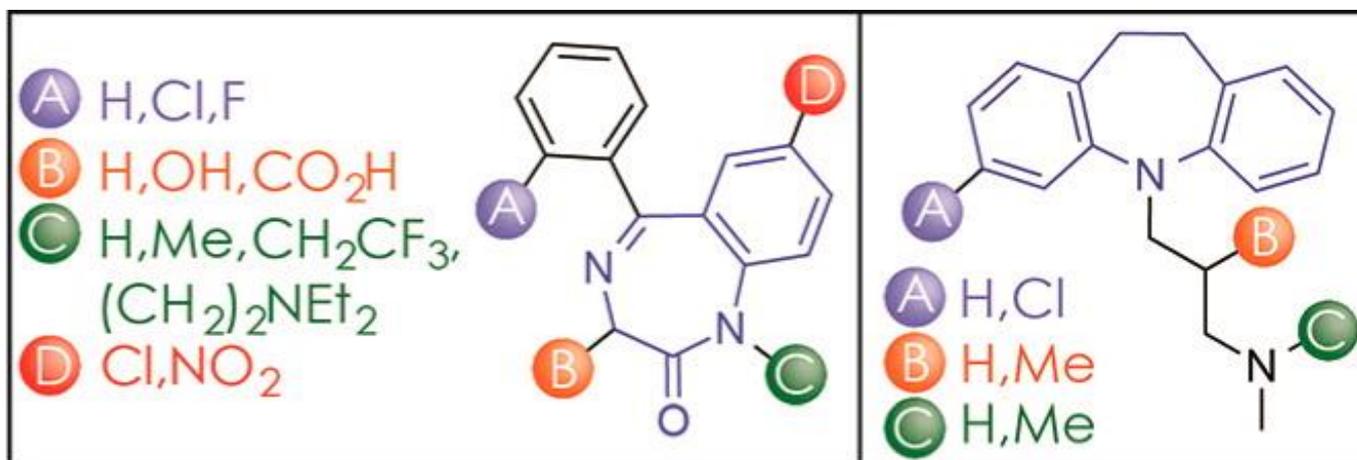
thiépine

Ref : *Progress in Heterocyclic Chemistry* **2011**, 23, 465-504

LES HÉTÉROCYCLES À 7 CHAÎNONS : HÉTÉROCYCLES AZOTÉS

#1  Dihydrobenzodiazepin-2-one	#2  Dihydrodibenzoazepine	#3  Azepane	#4  Dibenzoxazepine	#4  Tetrahydrobenzo[b]azepine	#4  Tetrahydrobenzo[d]azepine
8	5	3	2	2	2

Diversité structurale des 2 hétérocyces à 7 chaînons principaux



benzodiazépines

dibenzoazépines

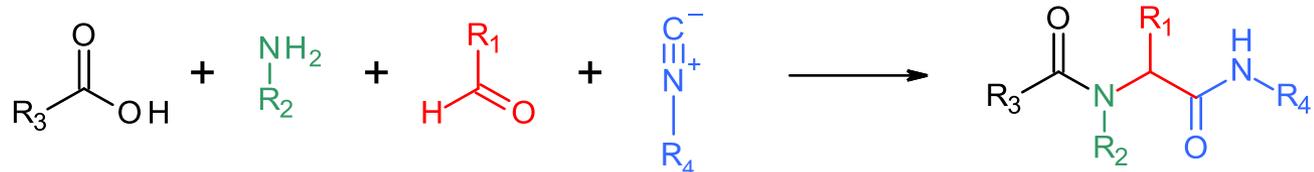
Les 8 médicaments BZD sont extrêmement similaires d'un point de vue structural.

Ils ne diffèrent que sur la nature des substituants sur 4 positions (A-D)

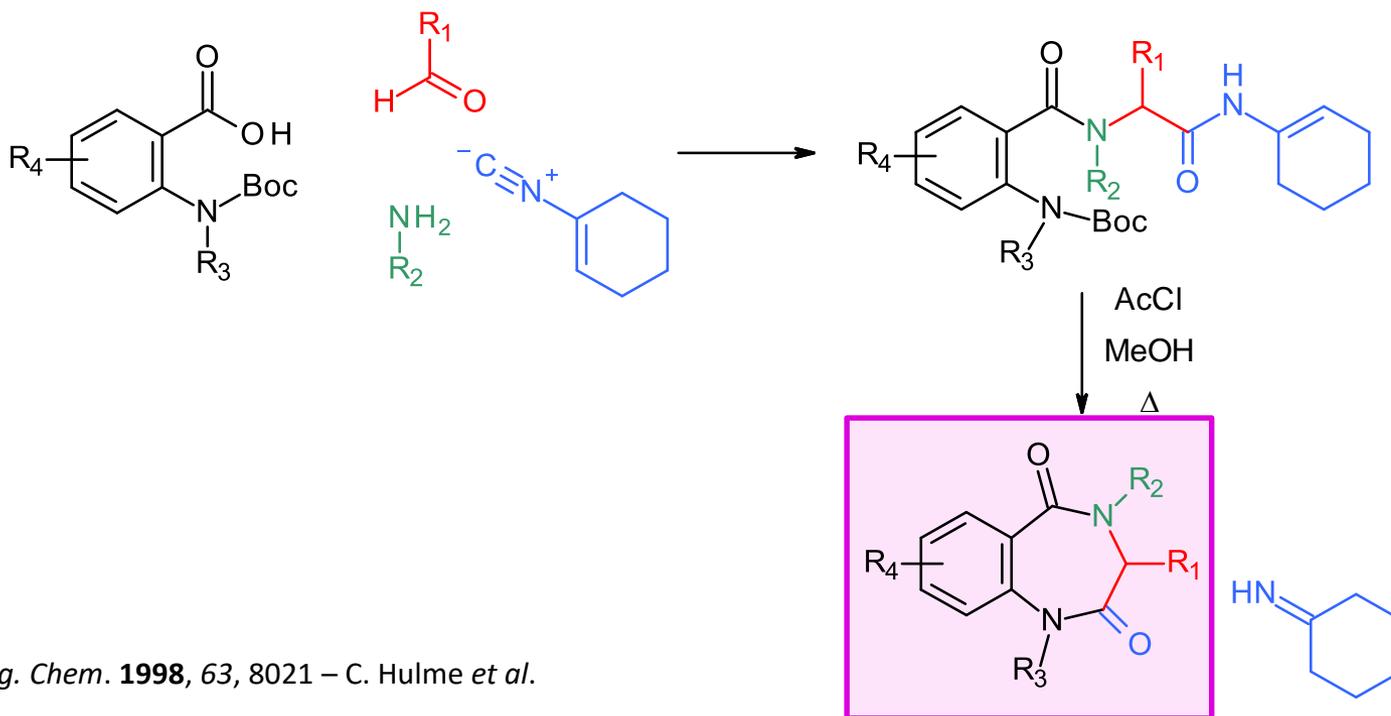
Les drogues possédant un noyau dibenzoazépine sont encore plus semblables entre elles.

LES HÉTÉROCYCLES À 7 CHAÎONS : BENZODIAZÉPINES

⇒ Réaction de Ugi : réaction multi-composants



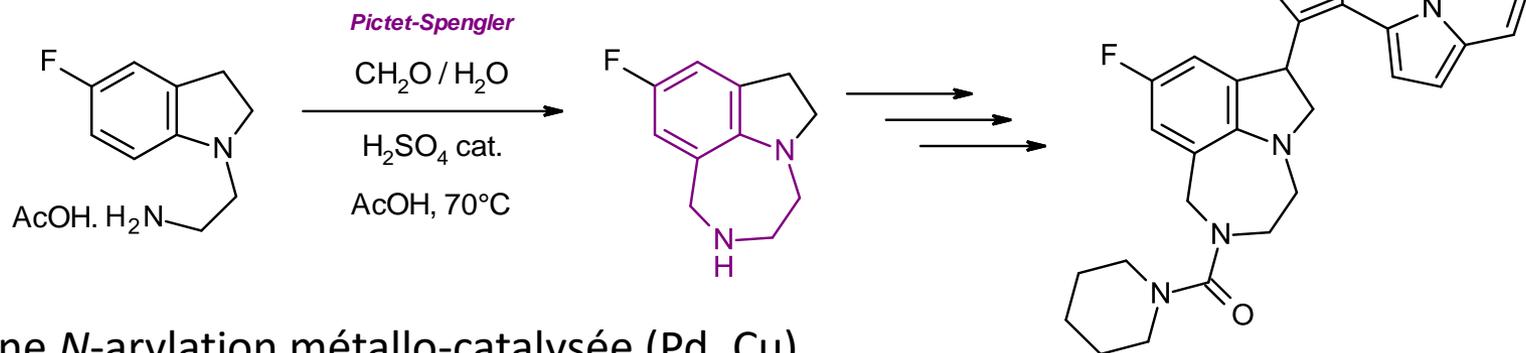
Ref : *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386 – I. Ugi *et al.*



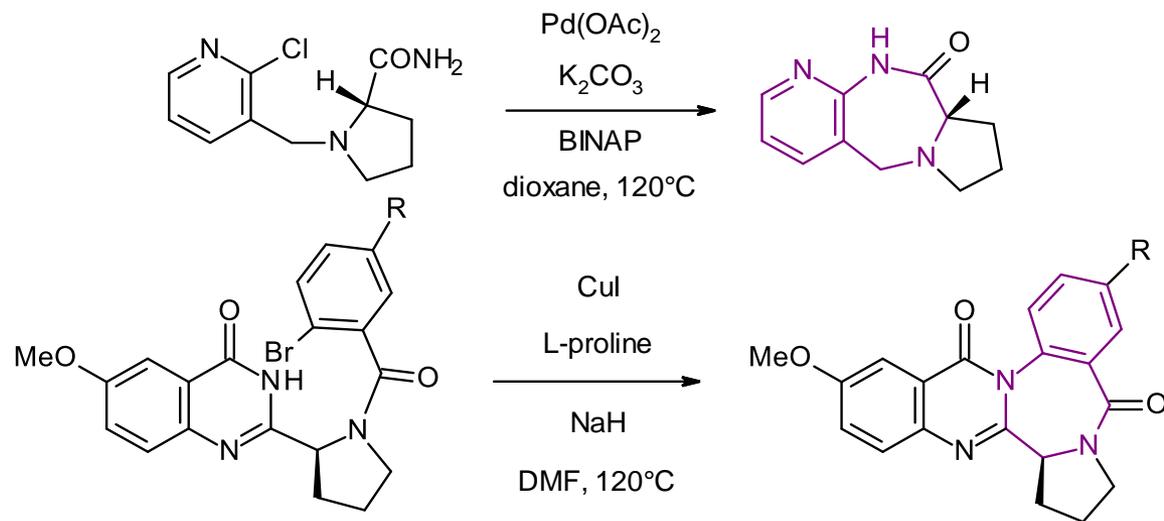
Ref : *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8021 – C. Hulme *et al.*

⇒ Autres stratégies :

➤ *via* une réaction de type PICTET-SPENGLER

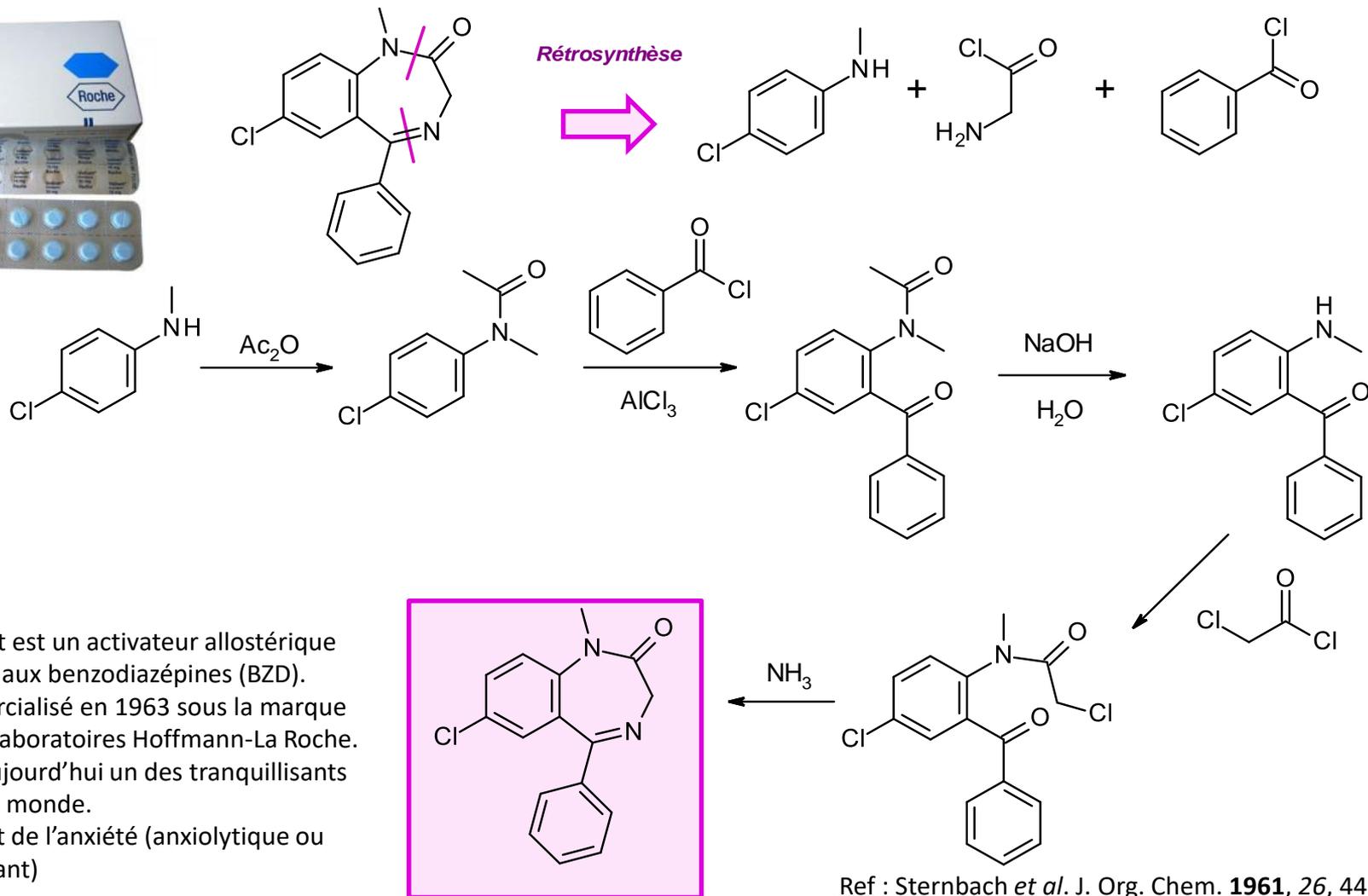


➤ *via* une *N*-arylation métallo-catalysée (Pd, Cu)



LES HÉTÉROCYCLES À 7 CHAÎONS : BENZODIAZÉPINES

Ex : synthèse du Diazépam (VALIUM)



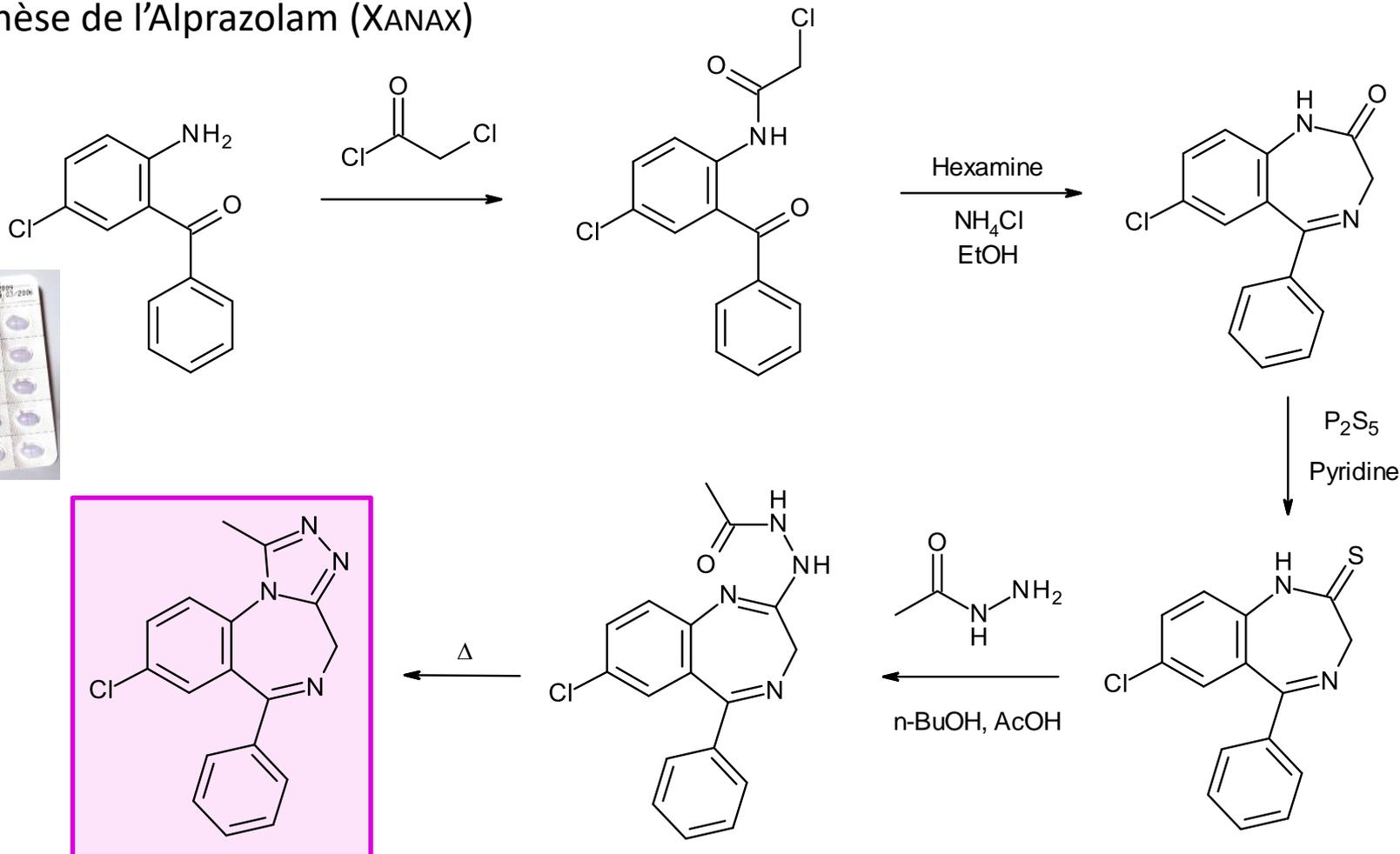
Ce médicament est un activateur allostérique des récepteurs aux benzodiazépines (BZD). Il a été commercialisé en 1963 sous la marque VALIUM par les laboratoires Hoffmann-La Roche. C'est encore aujourd'hui un des tranquillisants les + utilisés au monde.

- Traitement de l'anxiété (anxiolytique ou tranquillisant)

Ref : Sternbach *et al.* J. Org. Chem. **1961**, 26, 4488

LES HÉTÉROCYCLES À 7 CHAÎONS : BENZODIAZÉPINES

Ex : synthèse de l'Alprazolam (XANAX)

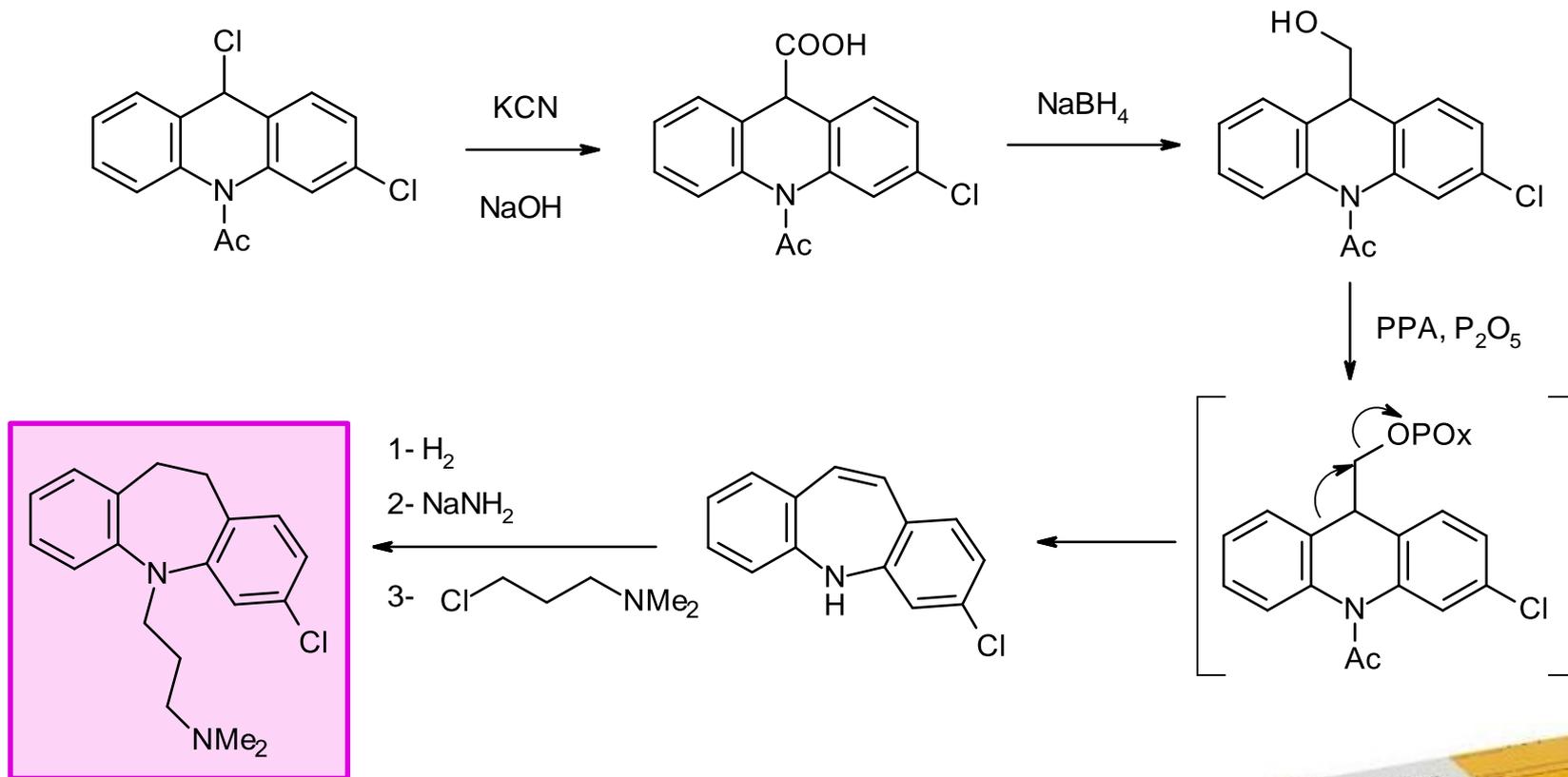


Ce médicament possède un 3^{ème} cycle, un 1,2,4-triazole fusionné au noyau BZD.

➤ Traitement de l'anxiété, crises d'angoisse, delirium tremens, sevrages alcooliques.

LES HÉTÉROCYCLES À 7 CHAÎONS : DIBENZOAZÉPINES

Ex : synthèse de la Chlomipramine (ANAFRANIL)



Ce médicament est un psychotrope qui fait partie de la classe des antidépresseurs tricycliques.

Il s'agit d'un antidépresseur et anxiolytique, inhibiteur non sélectif de la recapture de la monoamine.

➤ Traitement des états dépressifs, des troubles obsessionnels compulsifs et des attaques de panique.



Définition d'un macrocycle : **cycle de 12 chaînons ou plus**

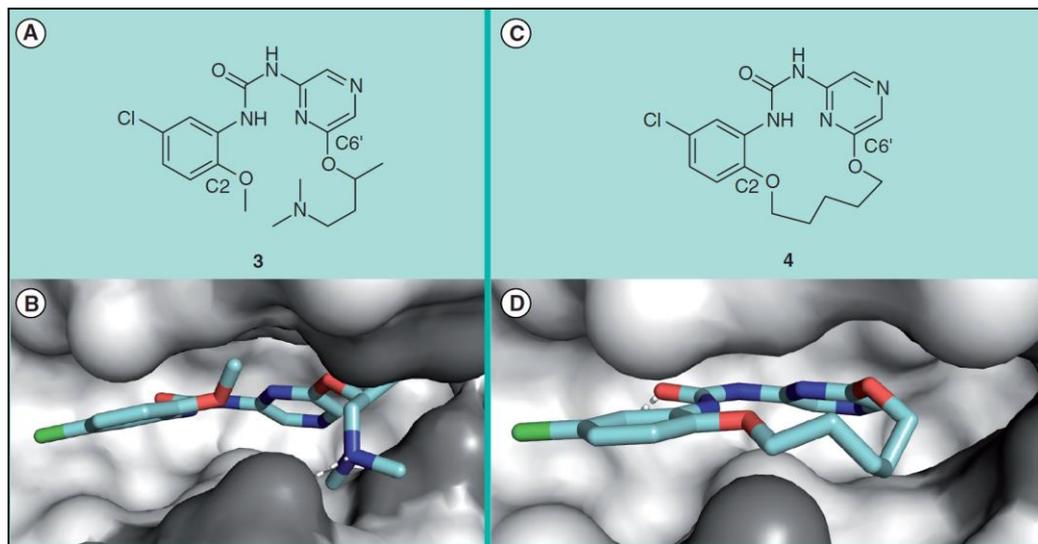
⇒ Intérêts de la macrocyclisation :

- Amélioration de l'**activité** sur la cible (restriction conformationnelle, notion de conformation bioactive...)
- Modulation de la **sélectivité** *vis-à-vis* de différentes cibles pharmacologiques
- Modulation des **propriétés physicochimiques** (modification de la solubilité aqueuse, de la lipophilie...)
- Amélioration des **propriétés ADME** (perméabilité membranaire améliorée, stabilité métabolique améliorée, ...)
- Accès à de nouveaux espaces chimiques ; extension de la **propriété intellectuelle**

Ref : *Future Med. Chem.*, **2011**, 4 (11), 1409-1438
Molecules, **2013**, 18, 6230-6268

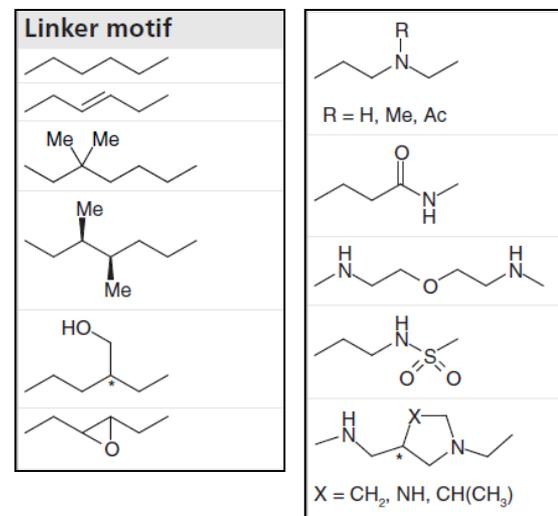
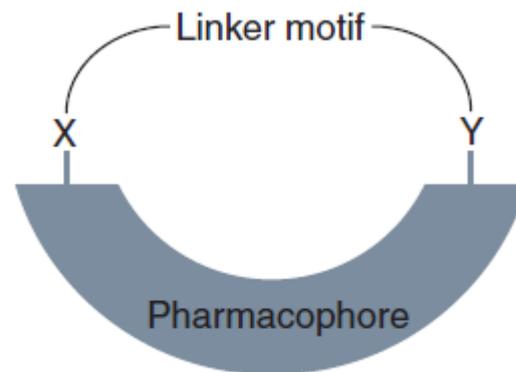
LES HÉTÉROCYCLES À >7 CHAÎONS : LES MACROCYCLES

Ex de macrocyclisation : inhibiteurs de CHK1 (cible dans l'oncologie)



Composé **3** : IC₅₀ = 22 nM

Composé **4** : IC₅₀ = 10 nM



⇒ Méthodes de synthèse les plus classiques :

- **Macrolactonisation & macrolactamisation** qui résultent d'un couplage intramoléculaire entre un acide carboxylique et un alcool ou une amine respectivement
- **Réactions de couplages** catalysées par des métaux de transition (Suzuki, Heck, Stille, Sonogashira, Ullmann, Buchwald-Hartwig...)
- **Réactions de métathèse (RCM)**
- **Réactions de « Click Chemistry »** entre un azide et un alcyne terminal

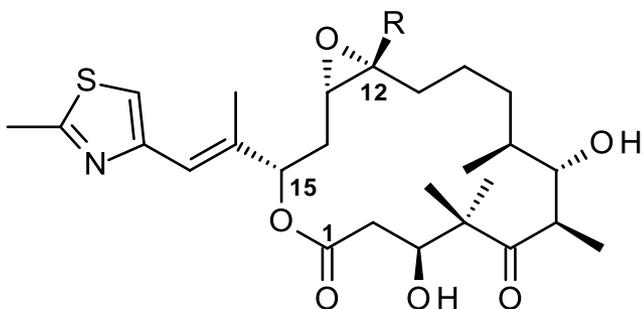
LES HÉTÉROCYCLES À >7 CHAÎNS : EX DE MACROCYCLES, LES ÉPOTHILONES

Les **épothilones** appartiennent à une classe de molécules cytotoxiques qui ont un potentiel en tant que **traitement chimiothérapeutique**.

Leur mécanisme d'action principal est l'inhibition de la fonction des microtubules intracellulaires. Les microtubules jouent un rôle essentiel dans la division cellulaire.

Les épothilones empêchent donc les cellules cancéreuses de se diviser.

Plusieurs analogues des épothilones sont en cours de développement clinique pour le traitement de divers cancers.



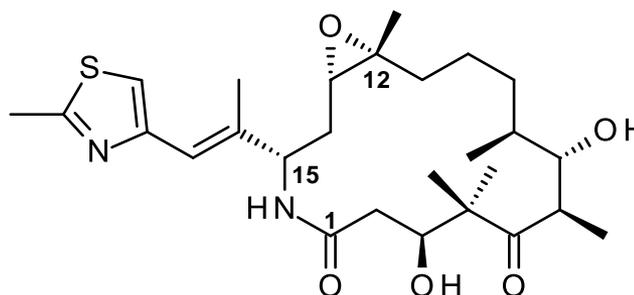
Epothilones

A (R=H)

B (R=Me)

D (dble liaison entre C12-C13 et R=Me)

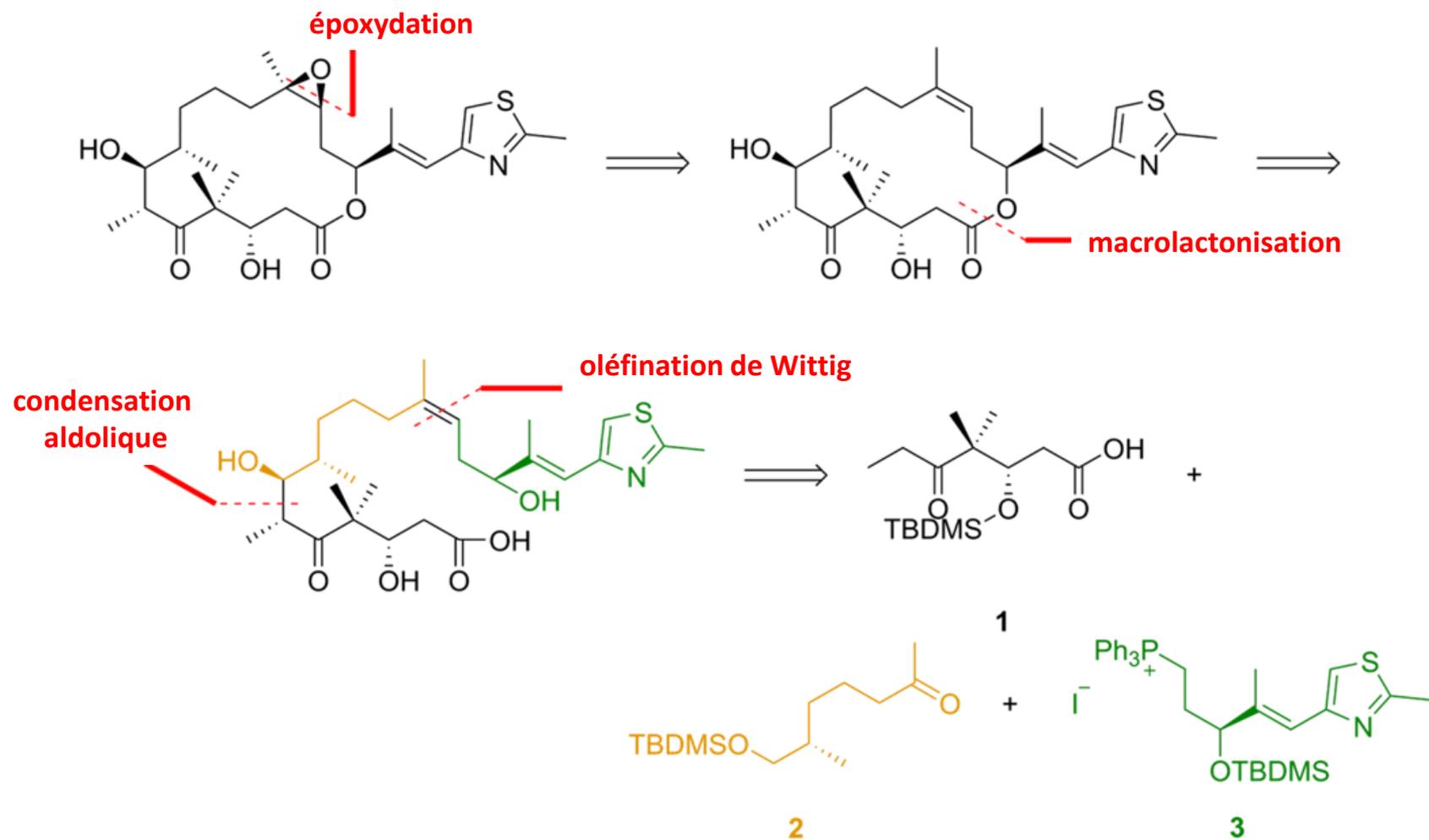
Ixabépilone (IXEMPRA)
Analogue de l'épothilone B



La durée d'action de cette drogue est plus longue que celle du produit naturel.
Le lien amide n'est pas hydrolysé comme le lien ester de la macrolactone.

LES HÉTÉROCYCLES À >7 CHAÎONS : EX DE MACROCYCLES, LES EPOTHILONES

Ex : Rétrosynthèse des Epothilones



laure.haberkorn@servier.com

pauline.olive@servier.com